

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Сердечная недостаточность — распространенность, летальность и нагрузка на систему здравоохранения по данным кодирования в 15 субъектах РФ

Цистатин С и структурно-функциональные изменения ЛЖ у лиц с различным сердечно-сосудистым риском

Гипертоническая болезнь и среднетяжелая COVID-19. Результаты шестимесячного наблюдения

Перекрестный риск прогрессирования АГ, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19

Дефицит железа, рецидивы ФП после фармакологической кардиоверсии

Влияние синдрома старческой астении на сердечно-сосудистую смертность

Ретроспективный анализ исходов у пациентов с ИМ при позднем поступлении в ЧКВ-центр

Стратегия стентирования бифуркационных поражений ствола левой коронарной артерии у пациентов с ХИБС: протокол рандомизированного исследования

Опыт проведения первого всероссийского хакатона в кардиологии Cardio data hack

Сравнение ПОАК с антагонистом витамина К у пациентов с ФП и ХБП IV и V стадий: систематический обзор и метаанализ

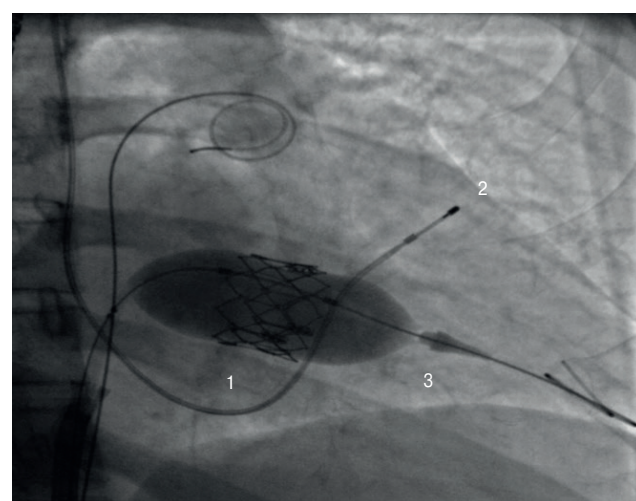


Рис. 1. Транскатетерная эндоваскулярная имплантация "Edwards SAPIEN XT 26 мм" в митральную позицию (протез в протез) 2020г. Полное раздувание баллоном имплантированного протеза в позиции МК.

Примечание: 1 — расправленный каркас протеза, 2 — электрод электрокардиостимулятора в правом желудочке, 3 — доставочная система. См. на стр. 80.



28 (2S) 2023



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.russjcardiol.elpub.ru

Правила публикации авторских материалов:
<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.ru>

Информация о подписке:
www.rosocardio.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: 27.06.2023

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 28 (2S) 2023, (2-2023)
издается с 1996 г.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Павлова Т. В. (Самара) д.м.н., доцент

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Воробьева Д. А. (Томск) к.м.н.

Дрень Е. В. (Кемерово)

Ляпина И. Н. (Кемерово) к.м.н.

Намитоков А. М. (Краснодар) к.м.н.

Парадизова И. С. (Самара) к.м.н.

Рубаненко А. О. (Самара) к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Сабиров И. С. (Бишкек, Кыргызская Республика) д.м.н., профессор

Адрес Редакции:

111539, Москва,
ул. Вешняковская, д. 23,
Больница № 15, кафедра терапии
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белан И. А. (Краснодар)

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

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

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

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

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

Лебедев Д. И. (Томск) к.м.н.

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

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

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

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

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

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

Энгиноев С. Т. (Астрахань)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Riccardo Asteggiano (Италия) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Норвегия) MD, PhD

Paulus Kirchhof (Великобритания) MD, PhD

Piotr Platonov (Швеция) MD, PhD

Elena Surkova (Великобритания) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Греция) MD, PhD

Cai Benzhi (Китайская Народная Республика) PhD,
Professor

Lemin Zheng (Китайская Народная Республика) PhD

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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 *Колоколова А. А.*

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: kazamiatin@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://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.ru/>

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

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 28 (2S) 2023, (2-2023)

founded in 1996

CHAIRMAN OF ADVISORY BOARD

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

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Svetlana V. Villevalde (St. Petersburg) Professor

Tatiana V. Pavlova (Samara) MScD

Naufal Zagidullin (Ufa) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Daria A. Vorobeva (Tomsk) PhD

Elena V. Dren' (Kemerovo)

Irina N. Lyapina (Kemerovo) PhD

Alim M. Namitokov (Krasnodar) PhD

Irina S. Paradizova (Samara) PhD

Anatoly O. Rubanenko (Samara) PhD

ASSOCIATE EDITORS

Oleg V. Averkov (Moscow) Professor

Sergey R. Gilyarevsky (Moscow) Professor

Irina V. Gubareva (Samara) MScD

Igor V. Zhiron (Moscow) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) PhD

Anton R. Kiselev (Saratov) MScD

Lyudmila S. Korostovtseva (St. Petersburg) PhD

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) MScD

Maksim V. Menzorov (Ulyanovsk) MScD

Irina A. Starodubtseva (Voronezh) MScD

Raisa I. Stryuk (Moscow) Professor

Vasilii S. Chulkov (Chelyabinsk) MScD

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

Igor S. Yavelov (Moscow) MScD

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Ibrahim S. Sabirov (Bishkek, Kyrgyz Republic) Professor

Editorial office:

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

Publisher:

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

ADVISORY BOARD

Inna A. Belan (Krasnodar)

Tatiana V. Vavilova (St. Petersburg) Professor

Svetlana V. Garkina (St. Petersburg) PhD

Dmitry A. Zateyshchikov (Moscow) Professor

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Yulia V. Kotovskaya (Moscow) Professor

Denis I. Lebedev (Tomsk) PhD

Simon Matskeplishvili (Moscow) Professor,
Corresponding member of RAS

Daria V. Ryzhkova (St. Petersburg) Professor RAS

Igor V. Sergienko (Moscow) Professor

Anzhela E. Soloveva (St. Petersburg) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

Yury G. Shvarts (Saratov) Professor

Soslan T. Enginoyev (Astrahan)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Riccardo Asteggiano (Italy) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Norway) MD, PhD

Paulus Kirchhof (United Kingdom) MD, PhD

Pyotr Platonov (Sweden) MD, PhD

Elena Surkova (United Kingdom) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Greece) MD, PhD

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

Lemin Zheng (People's Republic of China) PhD

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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 *Kolokolova A. A.*

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

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

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

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

7 Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Звартау Н. Э., Соловьева А. Е., Ендубаева Г. В.,
Медведев А. Э., Соловьев А. Е., Авдонина Н. Г.,
Яковлев А. Н., Апшева Е. А., Дупляков Д. В.,
Золотова Ю. В., Колоева Х. М., Костина К. С., Левина Е. С.,
Ломовцева Р. Х., Львов В. Э., Николаева И. Е.,
Светлова Н. А., Спасенков Г. Н., Фаянс И. В.,
Шкурина Н. С., Виллеальде С. В., Шляхто Е. В.*
Анализ сведений о распространенности сердечной
недостаточности, летальности и нагрузке на систему
здравоохранения по данным кодирования в 15 субъектах
Российской Федерации

*Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Сабиров И. С.,
Юсупов Ф. А.*
Взаимосвязь цистатина С со структурно-
функциональными изменениями левого желудочка у лиц
с различным сердечно-сосудистым риском

Федосеева Д. О., Соколов И. М., Шварц Ю. Г.
Гипертоническая болезнь после среднетяжелой новой
коронавирусной инфекции. Результаты шестимесячного
наблюдения

Валеев М. Х., Хасанов Н. Р.
Ассоциация дефицита железа с развитием рецидивов
фибрилляции предсердий после фармакологической
кардиоверсии

Айдумова О. Ю., Щукин Ю. В., Пискунов М. В.
Влияние синдрома старческой астении на сердечно-
сосудистую смерть в течение 12 месяцев у пациентов
старше 70 лет с инфарктом миокарда

*Воронцова С. А., Павлова Т. В., Авраменко А. А.,
Хохлунов С. М.*
Ретроспективный анализ исходов у пациентов
с инфарктом миокарда при позднем поступлении
в ЧКВ-центр

*Аксельрод Б. А., Дымова О. В., Губко А. В.,
Краснощёкова А. П., Гуськов Д. А., Гончарова А. В.,
Гладышева В. Г., Губко К. В., Кулинченко О. С.*
Определение значимости ряда биомаркеров
в периоперационном периоде при реконструктивных
вмешательствах на грудном отделе аорты

ORIGINAL ARTICLES

9 *Zvartau N. E., Solovyova A. E., Endubaeva G. V.,
Medvedev A. E., Solovyov A. E., Avdonina N. G.,
Yakovlev A. N., Apsheva E. A., Duplyakov D. V.,
Zlotova Y. V., Koloeva H. M., Kostina K. S., Levina E. S.,
Lomovtseva R. H., Lvov V. E., Nikolaeva I. E.,
Svetlova N. A., Spasenkov G. N., Fayans I. V.,
Shkurina N. S., Villevalde S. V., Shlyakhto E. V.*
Analysis of the information about the incidence of heart
failure, associated mortality and burden on the healthcare
system, based on the encoding data in 15 subjects
of the Russian Federation

16 *Murkamilov I. T., Fomin V. V., Sabirov I. S.,
Yusupov F. A.*
Association of cystatin C with changes of left ventricular
structure and function in individuals with different
cardiovascular risk

23 *Fedoseeva D. O., Sokolov I. M., Shvarts Yu. G.*
Hypertensive disease after moderate coronavirus infection.
The results of six-month follow-up

31 *Valeev M. Kh., Khasanov N. R.*
Association of iron deficiency with atrial fibrillation recurrence
after pharmacological cardioversion

38 *Aidumova O. Yu., Shchukin Yu. V., Piskunov M. V.*
Effect of senile asthenia syndrome on cardiovascular mortality
within 12 months in patients over 70 years of age
with myocardial infarction

47 *Vorontsova S. A., Pavlova T. V., Avramenko A. A.,
Khokhlunov S. M.*
Retrospective analysis of outcomes in patients
with myocardial infarction in late admission
to PCI center

55 *Akselrod B. A., Dymova O. V., Gubko A. V.,
Krasnoshchekova A. P., Guskov D. A., Goncharova A. V.,
Gladysheva V. G., Gubko K. V., Kulichenko O. S.*
Assessing the significance of some biomarkers
in perioperative period after thoracic aortic reconstruction

Хохлунов С. М., Саламов Г. В., Кислухин Т. В.,
Костырин Е. Ю., Туманов А. И., Титов А. Л.,
Патрикеева А. А.

Одностентовая стратегия стентирования бифуркационных поражений ствола левой коронарной артерии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: протокол рандомизированного исследования

Лакман И. А., Дупляков Д. В., Виллевалде С. В.,
Загидуллин Н. Ш.

Опыт проведения первого всероссийского хакатона в кардиологии Cardio data hack

66 Khokhlunov S. M., Salamov G. V., Kislikhin T. V.,
Kostyrin E. Yu., Tumanov A. I., Titov A. L.,
Patrikeeva A. A.

Single-stent strategy for left coronary artery bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease: protocol of a randomized trial

71 Lakman I. A., Duplyakov D. V., Villevalde S. V.,
Zagidullin N. Sh.

Experience of conducting the first Russian cardiology hackathon Cardio data hack

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дрень Е. В., Ляпина И. Н., Ганюков В. И., Иванова А. В.,
Стасев А. Н., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

Особенности длительного ведения пациентки репродуктивного возраста после хирургической коррекции митрального клапана на фоне инфекционного эндокардита

76 Dren' E. V., Lyapina I. N., Ganyukov V. I., Ivanova A. V.,
Stasev A. N., Barbarash O. L., Barbarash L. S.

Specificity of long-term management of a woman patient of reproductive age after surgical mitral valve repair against the background of infective endocarditis

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Скородумова Е. Г., Суворов А. Ю., Энгинев С. Т.,
Керчева М. А., Гребенюк М. А.

Сравнение прямых пероральных антикоагулянтов с антагонистом витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек IV и V стадий: систематический обзор и метаанализ

85 Skorodumova E. G., Suvorov A. Yu., Enginiev S. T.,
Kercheva M. A., Grebenyuk M. A.

Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages IV and V: systematic review and meta-analysis

Попов К. А., Булаева Ю. В., Ермасова С. А., Шварц Ю. Г.
Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19

96 Popov K. A., Bulaeva Yu. V., Ermasova S. A., Shvarts Yu. G.
The problem of cross risk of arterial hypertension progression, obstructive sleep apnea syndrome and COVID-19

LITERATURE REVIEWS

Глубокоуважаемые коллеги!

Представляя 2-й номер "Российского кардиологического журнала. Образование", следует отметить многогранность освещенных кардиоваскулярных патологий при различных сопутствующих состояниях. Кроме того, особый интерес читателей, думаю, вызовут статьи, посвященные эпидемиологическим вопросам сердечной недостаточности (СН), а также возможностям интеграции кардиологов и специалистов в сфере информационных технологий.

Сравнительный анализ частоты наступления сердечно-сосудистой смерти в зависимости от выбранной тактики лечения у 154 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST при позднем поступлении в ЧКВ-центр (12-48 ч от начала симптомов) в сравнении с консервативной тактикой ведения выявил факт улучшения исходов как в госпитальном, так и в отдаленном периодах при реваскуляризации, что подтверждает гипотезу "открытой артерии", предложенную Rim C. и Braunwald E.

Весьма интересным является систематический обзор и метаанализ Скородумовой Е. Г. и соавт., посвященный изучению профилей безопасности и эффективности прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) с антагонистом витамина К (АВК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) IV и V стадий. Авторы выявили, что в отношении эффективности и безопасности в общем показатели ПОАК оказались сопоставимыми с АВК.

Аксельрод Б. А. и соавт. провели анализ корреляционных взаимосвязей уровней биомаркеров воспаления, органной дисфункции, повреждения миокарда и развития СН с риском развития послеоперационных осложнений у пациентов после реконструктивных операций на грудном и торакоабдоминальном отделах аорты.

Факторы перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рассматриваются в обзорной статье Попова К. А. и соавт. В статье подчеркивается взаимоотягачающее влияние данных патологий и механизмы усугубления состояния организма при их сочетании. Кроме того, авторы предполагают потенциальные предикторы неблагоприятных исходов в данной клинической ситуации.

Звартау Н. Э. и соавт. при оценке распространенности и летальности при СН, а также нагрузки на систему здравоохранения в регионах Российской Федерации на основании данных о кодировании СН в 15 российских субъектах выявили, что полученные результаты свидетельствуют о существующих пробелах и необходимости разработки единых принципов учета и кодирования случаев СН в Российской Федерации,



что позволит оценивать бремя заболевания и мониторировать эффективность проводимых мероприятий на региональном и федеральном уровнях, а сама разработка и внедрение унифицированного подхода к кодированию случаев СН и их учету позволит получать объективные статистические сведения и использовать их для управленческих решений.

Федосеева Д. О. и соавт., проведя анализ клинических особенностей течения гипертонической болезни (ГБ) в первые 6 мес. после перенесенной COVID-19 и изучив прогностическое значение лабораторных и инструментальных параметров, характеризующих органную дисфункцию в острый период COVID-19 у больных с ГБ, отмечают, что через 6 мес. после среднетяжелой COVID-19 у пациентов с ГБ отмечаются выраженные расстройства эмоционального и физического статуса, а также ухудшается клиническое течение ГБ. Авторы отмечают, что прогностическим значением в этом отношении обладали показатели, отражающие выраженность системного воспаления, нарушения функции печени и изменения работы головного мозга в острый период COVID-19.

Хохлунов С. М. и соавт. в своей статье представили дизайн планируемого открытого проспективного рандомизированного одноцентрового когортного исследования, где будет проведен сравнительный анализ интраоперационных, ближайших и отдаленных результатов стентирования с финальной катетеризацией (ФКП) и без ФКП бифуркационного поражения ствола левой коронарной артерии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Общая длительность наблюдения составит 24 нед.

Муркамилов И. Т. и соавт. при изучении взаимосвязи цистатина С со структурно-функциональными изменениями левого желудочка (ЛЖ) у лиц с различным сердечно-сосудистым риском (ССР) выявили, что по мере увеличения степени ССР отмечается значимое повышение как сывороточного уровня цистатина С, так и величины индексированной массой миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Высокие уровни сыворо-

точного цистатина С тесно связаны с нарастанием ИММЛЖ и изменениями величины относительной толщины стенки ЛЖ. В свою очередь, увеличение ИММЛЖ негативно коррелировало с фильтрационной функцией почек у пациентов с различными ССР. Среди структурных изменений ЛЖ во всех трех группах преобладали эксцентрические варианты гипертрофии ЛЖ.

Ассоциация дефицита железа с развитием рецидивов ФП в течение 12 мес. у пациентов после фармакологической кардиоверсии амиодароном была оценена в работе Валеева М.Х. и Хасанова Н.Р. Новые данные открытого наблюдательного проспективного одноцентрового исследования с включением 198 пациентов могут внести важный вклад в существующие подходы при ведении пациентов с ФП.

Весьма интересным является представленный Дрень Е.В. и соавт. в номере клинический случай, касающийся проблемы, когда у женщин репродуктивного возраста в связи с отсутствием необходимости пожизненного приема антикоагулянтной терапии наиболее предпочтительной является имплантация биологических протезов клапанов сердца, обладающих низкой тромбогенностью. Данный клинический случай демонстрирует длительный период функционирования биологического протеза у молодой пациентки репродуктивного возраста, а также использование транскатетерных технологий для коррекции возникшей дисфункции протеза. Уникальность пред-

ставленного клинического случая заключается в длительном периоде функционирования биологического протеза митрального клапана у молодой женщины, что улучшило качество жизни пациентки и позволило дважды вынашивать беременность и успешным родоразрешением.

В статье Айдумовой О.Ю. и соавт. представлены результаты проспективного исследования 92 пациентов с ИМ старше 70 лет с изучением влияния синдрома старческой астении на риск сердечно-сосудистой смерти в течение 12 мес. Авторы подчеркивают, что по мере увеличения количества баллов при анкетировании по опроснику "Возраст не помеха" выявлялась прямая корреляция с нарастанием риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ старше 70 лет.

Лакман И.А. и соавт. представили опыт организации и проведения первого всероссийского хакатона в области кардиологии Cardio data hack UFA 2022 в г. Уфа в ноябре 2022г. Авторы выражают надежду, что опыт, полученный в первом в Российской Федерации кардиологическом хакатоне, будет востребован в дальнейшем и приведет к большей интеграции кардиологов и специалистов в сфере информационных технологий.

Таким образом, весь публикационный материал представляемого номера имеет большую научно-практическую значимость и будет по достоинству оценен нашими читателями.

С уважением,

Сабилов Ибрагим Самижонович,

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Кыргызско-Российского Славянского университета



Анализ сведений о распространенности сердечной недостаточности, летальности и нагрузке на систему здравоохранения по данным кодирования в 15 субъектах Российской Федерации

Звартау Н. Э., Соловьева А. Е., Ендубаева Г. В., Медведев А. Э., Соловьев А. Е., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Апшева Е. А., Дупляков Д. В., Золотова Ю. В., Колоева Х. М., Костина К. С., Левина Е. С., Ломовцева Р. Х., Львов В. Э., Николаева И. Е., Светлова Н. А., Спасенков Г. Н., Фаянс И. В., Шкурина Н. С., Виллевалде С. В., Шляхто Е. В.

Цель. Оценить распространенность и летальность при сердечной недостаточности (СН), а также нагрузку на систему здравоохранения в регионах Российской Федерации на основании данных о кодировании СН.

Материал и методы. Выполнен структурированный запрос о количестве пациентов с СН и числе случаев оказания медицинской помощи в 2019 г. Под СН понимали наличие хотя бы одного из кодов I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8, I42.9, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8, I50.x (расширенное кодирование) согласно международной классификации болезней 10 пересмотра. Отдельно учитывали код I50.x (стандартное кодирование СН).

Результаты. Данные о распространенности, летальности при СН и ассоциированной нагрузке на систему здравоохранения были получены от 15 регионов (53,6% от представивших данные по запросу, взрослая популяция соответствует 18,9% от всего взрослого населения Российской Федерации). Отмечена выраженная гетерогенность показателей между регионами. Медиана распространенности и летальности при СН составили 2,6 и 3,2% по данным расширенного кодирования и 0,21 и 11,3% — по данным стандартного кодирования СН. Наличие кода I50.x наблюдалось в среднем в 9,4% всех случаев СН и характеризовало пациентов с частыми обращениями за скорой медицинской помощью и госпитализациями (60 (18, 96) и 48 (20, 137) случаев на 100 пациентов против 9 (5, 24) и 17 (10, 70) случаев при расширенном кодировании).

Заключение. Показатели распространенности и летальности при СН по данным кодирования существенно варьируют между регионами, медиана значений составляет 2,6 и 3,2% при расширенном и 0,21 и 11,3% — при стандартном подходе. При стандартном кодировании отмечаются более частое обращение за скорой и стационарной медицинской помощью, меньше число амбулаторных посещений. Разработка и внедрение унифицированного подхода к кодированию случаев СН и их учету позволит получать объективные статистические сведения и использовать их для управленческих решений.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, коды МКБ, распространенность, бремя, нагрузка на систему здравоохранения, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Звартау Н. Э.* — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, зав. отделом научного сопровождения и кадрового обеспечения службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Ендубаева Г. В. — врач-кардиолог, ведущий специалист, руководитель группы мониторинга специальных региональных программ, Службы по развитию регионального здравоохранения, Управления по реализации федеральных проектов, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8514-6436, Медведев А. Э. — аспирант кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, специалист отдела по лекарственному обеспечению и обращению медицинских изделий Управления по реализации федеральных проектов, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3431-3462, Соловьев А. Е. — зав. отделом регионального взаимодействия службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2378-9940, Авдонина Н. Г. — врач-кардиолог, ассистент кафедры

кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, зав. отделом информационного обеспечения и телемедицины Управления по реализации федеральных проектов, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9871-3452, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Апшева Е. А. — главный внештатный специалист кардиолог республики Кабардино-Балкарской Республики, зам. главного врача по лечебной части ГБУЗ "Кардиологический диспансер", ORCID: 0000-0002-1932-3024, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой протестической терапии ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист кардиолог Самарской области, зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ "Самарский областной кардиологический диспансер им. В. П. Полякова", ORCID: 0000-0002-6453-2976, Золотова Ю. В. — главный внештатный специалист кардиолог Оренбургской области, кардиолог ГАУЗ "Оренбургская областная клиническая больница им. В. И. Войнова", ORCID: 0000-0001-9940-2349, Колоева Х. М. — врач кардиолог, главный внештатный специалист кардиолог Республики Ингушетия, ORCID: 0000-0001-7837-8431, Костина К. С. — главный внештатный специалист кардиолог Архангельской области, ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО "Северный государственный медицинский университет", зам. главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ Архангельской области "Архангельская областная клиническая больница", ORCID: 0000-0002-5770-4856, Левина Е. С. — руководитель Департамента здравоохранения, труда и социальной защиты населения Ненецкого автономного округа, ORCID: 0000-0002-1181-0899, Ломовцева Р. Х. — главный внештатный специалист кардиолог Новгородской области, первый зам. главного врача, зам. главного врача по контролю качества и безопасности медицинской деятельности, ГОБУЗ "Новгородская областная клиническая больница", ORCID: 0000-0003-0740-8204, Львов В. Э. — главный внештатный специалист кардиолог Ленинградской области, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ "Ленинградская областная клиническая больница", ORCID: 0000-0003-4798-9170, Николаева И. Е. — к.м.н., главный внештатный специалист кардиолог Республики Башкортостан, председатель Башкортостанского отделения Российского кардиологического общества, председатель ассоциации специалистов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний Республики Башкортостан, зав. кафедрой рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения Института Дополнительного Профессионального Образования ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный врач ГБУЗ "Республиканский кардиологический центр", ORCID: 0000-0001-7641-2317, Светлова Н. А. — главный внештатный специалист кардиолог Чувашской Республики, зам. главного врача по клинико-экспертной работе БУ "Республиканский кардиологический диспансер", ORCID: 0000-0003-0890-6539, Спасенков Г. Н. — главный внештатный специалист кардиолог Пермского края, врач-кардиолог ГБУЗ Пермского края "Клинический кардиологический диспансер", ORCID: 0000-0003-1085-5814, Фаянс И. В. — главный внештатный специалист кардиолог Ставропольского края, зав. кардиологическим отделением № 1 ГБУЗ СК "Ставропольская краевая клиническая больница", ORCID: 0000-0003-3435-7553, Шкурина Н. С. — главный внештатный специалист кардиолог Псковской области, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии ГБУЗ "Псковская областная клиническая больница", ORCID: 0000-0001-9045-0854, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации

федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, генеральный директор, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

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

ВИМИС ССЗ — вертикально-интегрированная медицинская информационная система "Сердечно-сосудистые заболевания", ИКР — интерквартильный размах, МКБ — международная классификация болезней, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 23.01.2023
Рецензия получена 25.01.2023
Принята к публикации 30.03.2023



Для цитирования: Звартау Н.Э., Соловьева А.Е., Ендубаева Г.В., Медведев А.Э., Соловьев А.Е., Авдонина Н.Г., Яковлев А.Н., Апшева Е.А., Дупляков Д.В., Золотова Ю.В., Колоева Х.М., Костина К.С., Левина Е.С., Ломовцева Р.Х., Львов В.Э., Николаева И.Е., Светлова Н.А., Спасенков Г.Н., Фаянс И.В., Шкурина Н.С., Виллевалде С.В., Шляхто Е.В. Анализ сведений о распространенности сердечной недостаточности, летальности и нагрузке на систему здравоохранения по данным кодирования в 15 субъектах Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5339. doi:10.15829/1560-4071-2023-5339. EDN YOUIRD

Analysis of the information about the incidence of heart failure, associated mortality and burden on the healthcare system, based on the encoding data in 15 subjects of the Russian Federation

Zvartau N. E., Solovyova A. E., Endubaeva G. V., Medvedev A. E., Solovyov A. E., Avdonina N. G., Yakovlev A. N., Apsheva E. A., Duplyakov D. V., Zolotova Y. V., Koloeva H. M., Kostina K. S., Levina E. S., Lomovtseva R. H., Lvov V. E., Nikolaeva I. E., Svetlova N. A., Spasenkov G. N., Fayans I. V., Shkurina N. S., Villevalde S. V., Shlyakheto E. V.

Aim. This study aims to assess the incidence of heart failure (HF) and associated mortality, and also the burden on the healthcare system in the subjects of Russian Federation, based on the HF encoding data.

Material and methods. We made a structured request for the number of patients with HF and the number of cases of providing medical care in 2019. HF was understood to mean the presence of at least one of the codes I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8, I42.9, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8, I50.x (expanded encoding) according to International Classification of Diseases 10th Revision. The code I50.x was considered separately (the standard HF encoding).

Results. The information about the incidence of HF, associated mortality and burden on the healthcare system was obtained from 15 subjects (53,6% from those that gave the data according to the request; the adult population is 18,9% from total adult population of Russian Federation). We noted significant heterogeneity between the regions. The median of the incidence of HF and associated mortality was 2,6 and 3,2% in accordance with the data of the expanded encoding, and 0,21 and 11,3% — according to the standard HF encoding. The presence of the code I50.x was observed in average in 9,4% of all cases of HF and defined the patients who frequently used emergency medical services and were frequently hospitalized (60 (18, 96) and 48 (20, 137) cases per 100 patients versus 9 (5, 24) and 17 (10, 70) cases in the expanded encoding).

Conclusion. According to the encoding, the indicators of the incidence of HF and associated mortality vary greatly between the regions, the median values are 2,6 and 3,2% in expanded and 0,21 and 11,3% in standard approaches. In the standard encoding, there were more frequent use of emergency medical services and less number of outpatient visits. The development and introduction of a unified approach to encoding and recording the cases of HF will provide obtaining objective statistical data and using them for management decisions.

Keywords: heart failure, ICD codes, incidence, load, burden on the healthcare system, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Zvartau N. E.* ORCID: 0000-0001-6533-5950, Solovyova A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Endubaeva G. V. ORCID: 0000-0001-8514-6436, Medvedev A. E. ORCID: 0000-0003-3431-3462, Solovyov A. E. ORCID: 0000-0003-2378-9940, Avdonina N. G. ORCID: 0000-0001-9871-3452, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Apsheva E. A. ORCID: 0000-0002-1932-3024, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Zolotova Y. V. ORCID: 0000-0001-9940-2349, Koloeva H. M. ORCID: 0000-0001-7837-8431, Kostina K. S. ORCID: 0000-0002-5770-4856, Levina E. S. ORCID: 0000-0002-1181-0899, Lomovtseva R. H. ORCID: 0000-0003-0740-8204, Lvov V. E. ORCID: 0000-0003-4798-9170, Nikolaeva I. E. ORCID: 0000-0001-7641-2317, Svetlova N. A. ORCID: 0000-0003-0890-6539, Spasenkov G. N. ORCID: 0000-0003-1085-5814, Fayans I. V. ORCID: 0000-0003-3435-7553, Shkurina N. S. ORCID: 0000-0001-9045-0854, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Shlyakheto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
zvartau_ne@almazovcentre.ru

Received: 23.01.2023 **Revision Received:** 25.01.2023 **Accepted:** 30.03.2023

For citation: Zvartau N. E., Solovyova A. E., Endubaeva G. V., Medvedev A. E., Solovyov A. E., Avdonina N. G., Yakovlev A. N., Apsheva E. A., Duplyakov D. V., Zolotova Y. V., Koloeva H. M., Kostina K. S., Levina E. S., Lomovtseva R. H., Lvov V. E., Nikolaeva I. E., Svetlova N. A., Spasenkov G. N., Fayans I. V., Shkurina N. S., Villevalde S. V., Shlyakheto E. V. Analysis of the information about the incidence of heart failure, associated mortality and burden on the healthcare system, based on the encoding data in 15 subjects of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5339. doi:10.15829/1560-4071-2023-5339. EDN YOUIRD

Среди широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) сердечная недостаточность (СН) характеризуется наиболее высоким риском смерти, достигающим 12 и 43% в случае наличия симптомов и госпитализации с декомпенсацией СН, соответственно [1, 2]. Снижение смертности пациентов с СН

является потенциально наиболее действенной стратегией достижения цели федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" к 2030г. В рамках проекта активно обсуждаются преобразования в системе организации специализированной медицинской помощи и льготное лекарственное обеспе-

чение пациентов с СН, способствующие улучшению прогноза пациентов [3-6]. Показано, что в идеальных условиях рандомизированных клинических исследований современные классы лекарственных препаратов существенно снижают риск развития и прогрессирования СН, а их комбинация у пациентов с СН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка может обеспечить более чем двукратное снижение общей смертности [7]. Дополнительное снижение риска повторных госпитализаций с ухудшением СН и смерти может быть достигнуто за счет мультидисциплинарных программ наблюдения [8]. Планирование потребности, экономическое обоснование и оценка последующей эффективности при внедрении данных стратегий в рутинную практику затрудняется недостатком данных об эпидемиологии СН в Российской Федерации (РФ). В отсутствие системы централизованного сбора статистической информации о СН на уровне регионов и страны в целом [9, 10] и в полной мере функционирующего сегмента "Сердечная недостаточность" вертикально-интегрированной медицинской информационной системы "Сердечно-сосудистые заболевания" (ВИМИС ССЗ) одним из начальных методов оценки эпидемиологии СН может быть анализ частоты использования кодов согласно международной классификации болезней (МКБ) для перечня заболеваний, ассоциированных с высокой вероятностью наличия/развития СН. Этот подход широко используется за рубежом. Возможность использования кодирования для исследований на популяционном уровне подчеркивают данные систематического обзора и метаанализа [11]. Продemonстрирована специфичность 96,8% и чувствительность 75,3% кодирования СН по отношению к диагнозу СН, установленному при тщательном анализе истории болезни, использовании симптомных Фрамингемских критериев 1971 (положительная предсказательная значимость до 94,3%), значения ФВ $\leq 55\%$ (специфичность 99,5%), критериев Европейского общества кардиологов 1995 (специфичность до 86%) [11]. Поскольку современный алгоритм диагностики СН довольно сложен и в т.ч. может включать инвазивную оценку гемодинамики при нагрузке, научно-обоснованная возможность использования упрощенного подхода оценки эпидемиологии по данным кодирования представляет особую значимость.

В ранее выполненном нами исследовании региональной интегрированной базы данных электронных медицинских записей Санкт-Петербурга, основанном на учете кодов МКБ, потенциально характеризующих наличие СН, получено сопоставимое со среднеевропейским значение показателя распространенности СН (1,4 vs 1,7% в Европе) [9, 12], которое, однако, существенно отличалось от предполагаемой распространенности СН в европейской части РФ по данным исследования ЭПОХА (7%) [13]. С учетом различий

в характеристиках популяции, распространенности и смертности от ССЗ и особенностях организации медицинской помощи представляет интерес выполнение аналогичного исследования в других субъектах РФ, в т.ч. для получения информации о возможности учета и оценки бремени СН для страны в целом.

Цель исследования: оценить распространенность и летальность при СН, а также нагрузку на систему здравоохранения в регионах РФ на основании данных о кодировании СН.

Материал и методы

Выполнен структурированный запрос в органы исполнительной власти в сфере здравоохранения 40 субъектов РФ Северо-Западного, Южного, Северо-Кавказского и Приволжского федеральных округов, курируемых ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России в рамках федерального проекта "Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий". Структура запроса включала количество пациентов и случаев оказания медицинской помощи в 2019г, когда в диагнозе использовался хотя бы один из кодов МКБ-10: I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8, I42.9, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8, I50.x (расширенное кодирование) [9]. Пациентов с наличием хотя бы одного из данных кодов рассматривали как пациентов с СН. Отдельно учитывали показатели при наличии хотя бы одного кода I50.x в диагнозе (стандартное кодирование). Дополнительно запрошены данные за 2019г по численности взрослого населения, количеству случаев обращения за медицинской помощью среди взрослого населения, в т.ч. госпитализаций, посещений поликлиник, вызовов скорой медицинской помощи, смерти.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программного обеспечения Stata 16.0 (StataCorp, College Station, TX, США). Распространенность рассчитывали как соотношение числа случаев СН к численности взрослого населения на начало 2019г; летальность — как соотношение числа умерших с диагнозом СН к общему числу пациентов с СН. Показатели оценивали в группах при наличии хотя бы одного из анализируемых кодов и отдельно — при наличии кодов I50.x. С учетом малого размера выборки данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (ИКР, 25 и 75 перцентили) и абсолютных чисел (пропорций).

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

Результаты

Информация по запросу получена от 28 из 40 субъектов РФ, курируемых ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Ал-

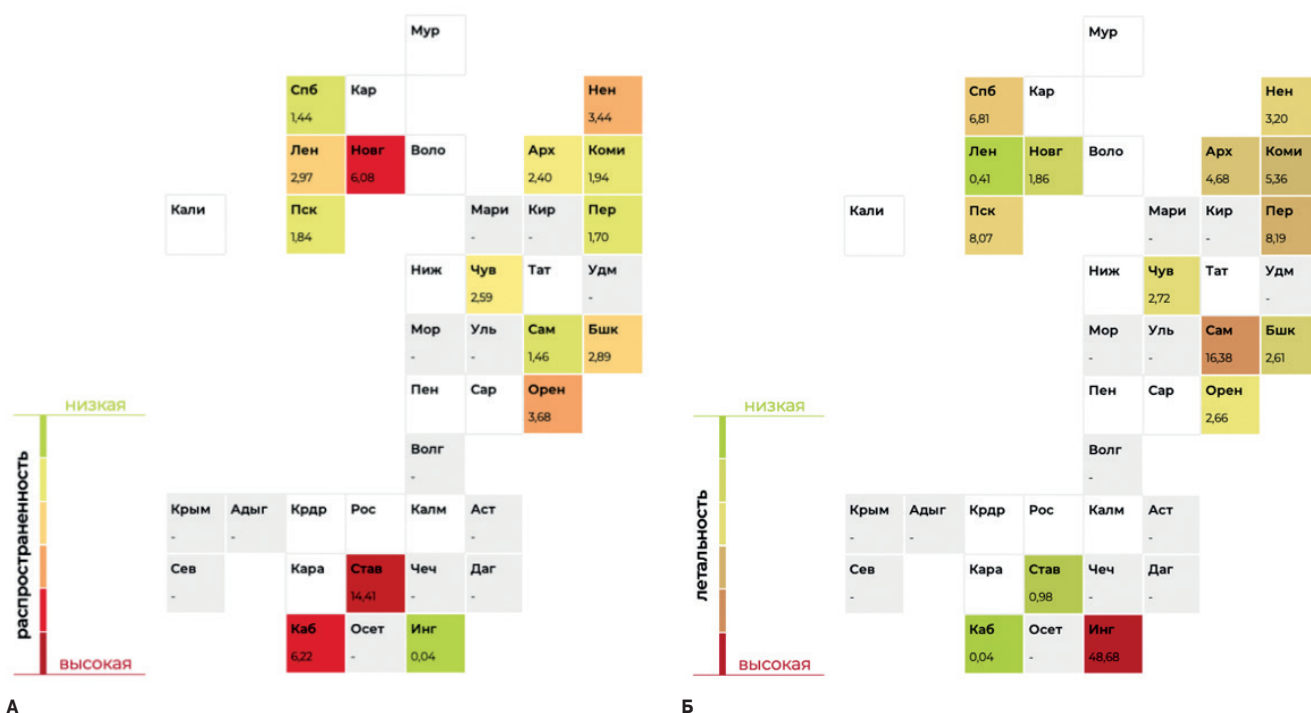


Рис. 1. Плиточные диаграммы с градацией значений распространенности (А) и летальности (Б) при СН, установленной по данным кодирования (в процентах) в курируемых регионах. Белым обозначены регионы, не ответившие на запрос. Серым — регионы, не предоставившие данные по показателям.

Примечание: Адыг — Республика Адыгея, Арх — Архангельская область, Аст — Астраханская область, Бшк — Республика Башкортостан, Волг — Волгоградская область, Воло — Вологодская область, Даг — Республика Дагестан, Инг — Республика Ингушетия, Каб — Кабардино-Балкарская Республика, Кали — Калининградская область, Калм — Республика Калмыкия, Кар — Республика Карелия, Кара — Карачаево-Черкесская Республика, Кир — Кировская область, Коми — Республика Коми, Крд — Краснодарский край, Крым — Республика Крым, Лен — Ленинградская область, Мари — Республика Марий Эл, Мор — Республика Мордовия, Мур — Мурманская область, Нен — Ненецкий автономный округ, Ниж — Нижегородская область, Новг — Новгородская область, Орен — Оренбургская область, Осет — Республика Северная Осетия — Алания, Пен — Пензенская область, Пер — Пермский край, Пск — Псковская область, Рос — Ростовская область, Сам — Самарская область, Сар — Саратовская область, Сев — Севастополь, Спб — Санкт-Петербург, Став — Ставропольский край, Тат — Республика Татарстан, Удм — Удмуртская Республика, Уль — Ульяновская область, Чеч — Чеченская Республика, Чув — Чувашская Республика. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

мазова" Минздрава России. Отклик составил 70%. Общая численность взрослого населения субъектов РФ, ответивших на запрос, в 2019г составляла 36085763 человека, что соответствует 31% от всего взрослого населения страны. Полнота ответа на запрос (доля полученных от запрашиваемых показателей) варьировала от 13,8 до 100%. В трех регионах в качестве источника информации использованы данные электронных медицинских карт, в остальных случаях — данные территориального фонда обязательного медицинского страхования субъектов.

Данные о распространенности и летальности при использовании кодов МКБ-10, потенциально характеризующих наличие СН, были получены от 15 регионов (53,6% от представивших данные по запросу, взрослая популяция соответствует 18,9% от всего взрослого населения РФ) (рис. 1 А, Б). При расширенном кодировании СН медиана распространенности СН составила 2,6% (ИКР 1,7-3,7, диапазон от 0,04 до 14,4%), медиана летальности — 3,2% (ИКР 1,9-8,1%, диапазон от 0,04 до 48,68%). Наибольший и наименьший уровень летальности отмечался в двух

регионах с наименьшими и наибольшими значениями распространенности (рис. 2 А). При учете всей доступной информации корреляция между показателями распространенности и летальности отсутствовала, при удалении двух экстремальных значений распространенности при расширенном кодировании отмечалась обратная корреляция между распространенностью и летальностью ($r=-0,67$, $p=0,013$).

В среднем наличие кода I50.x наблюдалось в 9,4% всех случаев СН, установленной по данным кодирования (ИКР 2,4-19,3%, диапазон от 0,5 до 34,5%). Учет только кода I50.x соответствовал медиане распространенности СН 0,21% (ИКР 0,04-0,44%, диапазон от 0,01 до 0,72%) и летальности 11,3% (ИКР 2,42-24,7%, диапазон от 0,99% до 48,70%) (рис. 2 Б). Медиана значения доли пациентов с наличием кода I50.x в диагнозе по отношению к общему числу пациентов из группы расширенного кодирования была выше на стационарном этапе оказания медицинской помощи, чем на амбулаторном — 11,8% (ИКР 2,8-28,6%) vs 5,4% (ИКР 1,1-8,9%).

Доля обращений за медицинской помощью для когорты пациентов с кодами, характеризующими

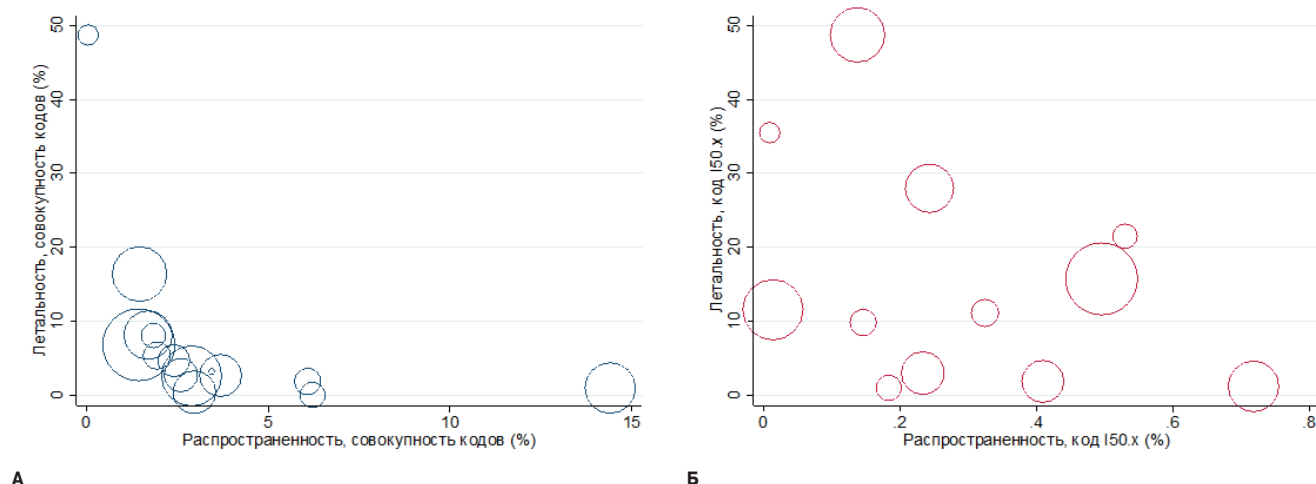


Рис. 2. Диаграммы рассеяния значений распространенности СН и летальности при СН, установленной по данным кодирования, с весовым коэффициентом, равным доле взрослого населения в субъекте РФ по отношению к взрослому населению РФ в целом. **А** — расширенное кодирование, **Б** — стандартное кодирование.

Таблица 1

Показатели нагрузки на систему здравоохранения, ассоциированные с СН

Показатель нагрузки на систему здравоохранения, ассоциированной с СН	Стандартное кодирование	Расширенное кодирование
Доля среди всех обращений за медицинской помощью, %	0,10 (0,04, 0,18)	0,91 (0,47, 4,04)
Доля среди вызовов скорой медицинской помощи, %	0,43 (0,06, 0,81)	0,92 (0,40, 2,64)
Доля среди госпитализаций по любой причине, %	0,31 (0,03, 0,48)	1,50 (0,98, 5,09)
Доля среди амбулаторных визитов, %	0,02 (0,004, 0,06)	0,77 (0,31, 2,53)
Число обращений за медицинской помощью, на 100 пациентов	98 (49, 136)	170 (122, 217)
Число вызовов скорой медицинской помощи, на 100 пациентов	60 (18, 96)	9 (5, 24)
Число госпитализаций по любой причине, на 100 пациентов	48 (20, 137)	17 (10, 70)
Число амбулаторных визитов, на 100 пациентов	123 (108, 186)	175 (134, 219)

Примечание: данные представлены как медиана (25, 75 перцентили); учитывая пересечения между группами, оценка различий показателей нагрузки между группами не проводилась.

Сокращение: СН — сердечная недостаточность.

наличие СН, по отношению к общему числу обращений существенно варьировала между регионами и в зависимости от подхода к кодированию заболевания (табл. 1). Наибольшая нагрузка отмечалась на службу скорой медицинской помощи и стационарное звено. При суммарно меньшей нагрузке на систему здравоохранения в случае стандартного кодирования, количество вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций по любой причине на 100 пациентов данной группы было многократно выше, чем при расширенном кодировании (табл. 1).

Обсуждение

В представленном исследовании методом структурированного сбора сведений от субъектов РФ продемонстрирована высокая гетерогенность репортируемых данных о распространенности и летальности при СН, установленной по данным кодирования, разная частота использования кода I50.x по МКБ-10 и различия в показателях нагрузки на систему здравоохранения, ассоциированной с СН.

Установлено, что преобладающим источником информации о случаях оказания медицинской помощи пациентам с СН служат базы данных территориального фонда обязательного медицинского страхования субъектов РФ, при этом как минимум в половине случаев (в 46% регионах, предоставивших данные) данная информация не используется для учета и оперативного мониторинга. Полученные результаты свидетельствуют о существующих пробелах и необходимости разработки единых принципов учета и кодирования случаев СН в РФ, что позволит оценивать бремя заболевания и мониторировать эффективность проводимых мероприятий на региональном и федеральном уровнях.

Ранее выполненные популяционные исследования продемонстрировали существенную гетерогенность показателей распространенности и летальности при СН между отдельными странами [14]. Помимо различий в доступности и качестве оказания медицинской помощи, одной из вероятных при-

чин гетерогенности значений статистических показателей являются разные системы учета заболевания. В качестве источников информации используются данные национальных статистических служб, базы данных страховых медицинских организаций и медицинских информационных систем, крупные популяционные исследования, регистры.

В представленном исследовании, несмотря на одинаковый источник информации в большинстве регионов, различия между экстремальными значениями показателей распространенности и летальности при СН по данным кодирования были более чем трехсот- (диапазон от 0,04% до 14,4%) и тысячекратными (диапазон от 0,04% до 48,68%) в случае расширенного кодирования и существенно ниже в случае стандартного кодирования (диапазон распространенности от 0,01% до 0,72%, диапазон летальности от 0,99% до 48,70%, соответственно). Высокая вариабельность между регионами РФ была ранее показана также для стандартизированного показателя смертности от СН [10], что, в сочетании с выраженной вариабельностью других статистических показателей, в очередной раз подчеркивает важность разработки и внедрения в РФ унифицированной системы кодирования, СН в частности. Действительно, наблюдаемые обратные ассоциации между распространенностью и летальностью свидетельствуют о наличии противоположных подходов — учете только очень тяжелых случаев СН с наибольшей летальностью в одних регионах и о гипердиагностике СН при ССЗ с более благоприятным прогнозом в других. В ситуации низкой доступности определения уровня натрийуретических пептидов, рекомендованных для диагностики СН с промежуточной и сохраненной ФВ левого желудочка [15], проблема гипердиагностики СН может сохранять актуальность.

Предполагается, что распространенность СН в среднем составляет 1-3% среди взрослого населения [16], варьируя между странами. По данным Атласа сердечной недостаточности Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (HFA ESC) показатель заболеваемости СН в странах Европы варьирует в диапазоне 1,99-6,55 на 1000 пациенто-лет, а распространенность СН — в диапазоне 1,2-3,9% (соответствующая информация для РФ в Атласе не представлена) [12]. Согласно анализу представленных регионами данных при расширенном кодировании распространенность СН в РФ в среднем составляет 2,6%, при этом вариабельность показателя небольшая в большинстве из них, а его значение находится в диапазоне 1-5%. При использовании стандартного кодирования распространенность СН в РФ не превысит 1%, что в совокупности с общими сведениями о высокой распространенности ССЗ в РФ и очень высоком уровне сердечно-сосудистого риска скорее свидетельствует о недоучете существенного числа случаев СН. Следует подчеркнуть, что частота

использования кодов I50.x отличалась между регионами в десятки раз (диапазон от 0,5 до 34,5% среди всех потенциальных случаев СН), в т.ч. в крупных регионах, что не позволяет интерпретировать полученные различия только как ошибку малой выборки. При этом для анализируемых регионов, как и в ранее выполненном нами исследовании в г. Санкт-Петербурге [9], также отмечено, что наличие кода I50.x в среднем характеризует пациентов более высокого риска, с частыми вызовами скорой медицинской помощи и частыми госпитализациями, высокой летальностью.

Ограничения исследования. Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Основным из них является использование для анализа сведений, представленных субъектами РФ, а не данных из официальных источников статистической информации. Тем не менее систематический сбор информации о распространенности и летальности при СН не проводится, а в ежегодных статистических сборниках Федеральной службы государственной статистики доступны данные либо только для основных нозологий (ишемической болезни сердца и cerebrovascularных болезней), либо для других болезней сердца как совокупности кодов I30.x-I51.x. Экстраполяция данных крупных российских исследований (с характерной для них систематической ошибкой отбора) на всё население РФ также имеет определенные ограничения. Кроме того, учитывая, что основные полномочия по планированию и реализации мероприятий при СН, запланированных в региональных программах "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями", возложены на субъекты РФ, представляется важным анализ имеющихся на сегодняшний день региональных статистических показателей.

Несмотря на то, что выборка при анализе распространенности и летальности при СН соответствовала 19% от всего взрослого населения РФ, нами использованы данные только небольшой части субъектов РФ, а в ситуации недостаточности и высокой гетерогенности данных медиана значений анализируемых показателей может не отражать истинного среднероссийского значения. Тем не менее представленное исследование является одной из первых попыток анализа и привлечения внимания к решению вопроса о систематическом сборе статистической информации для пациентов с СН на уровне регионов и страны в целом.

Следует подчеркнуть, что отсутствует универсальный подход к выбору кодов, которые следует учитывать для оценки бремени СН. В исследовании по данным Глобального бремени болезней 2017г использован перечень >50 кодов сердечно-сосудистых, легочных, эндокринных, гематологических и других заболеваний [17]. Американский госпитальный регистр сердечной недостаточности Get with the Guidelines опирается на ключевые коды МКБ-10 (I11.0, I13.0, I13.2, I50.x), в то время как Национальный Аудит

сердечной недостаточности в Великобритании — на 7 кодов (I11.0, I25.5, I42.0, I42.9, I50.0, I50.1, I50.9); информация об эпидемиологии СН публикуется также по данным, репортируемым врачом (SwedeHF) или пациентом (NHANES). Хотя в нашей работе учитывалось множество кодов, использованных в ранее выполненных исследованиях [11], требуется поиск наиболее оптимального подхода, с доказанной в валидационных исследованиях и при аудите качества медицинской помощи высокой чувствительностью и специфичностью для СН в российской популяции.

Заключение

Согласно представленным 15 регионами сведениям за 2019г, отмечена выраженная гетерогенность показателей, отражающих распространенность, летальность при СН и ассоциированную с СН нагрузку на систему здравоохранения. Медиана распространенности и летальности при СН составили 2,6 и 3,2% по данным расширенного (I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8, I42.9, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8, I50.x) кодирования и 0,21 и 11,3% — по данным

стандартного (учет только наличия I50.x) кодирования СН. Наличие кода I50.x в диагнозе преимущественно характеризует когорту пациентов с большим числом обращений за скорой и стационарной медицинской помощью, меньшим числом амбулаторных посещений, большей летальностью. Необходима разработка унифицированного подхода к кодированию случаев СН и учету на уровне всей страны для получения объективных статистических сведений и использования их для управленческих решений. Совершенствование региональных медицинских информационных систем и развитие ВИМИС ССЗ с увеличением числа доступных данных, включая клинико-демографические особенности пациентов, и дальнейший анализ показателей на уровне всей страны, в т.ч. стандартизированных по полу и возрасту, в дальнейшем позволит детально оценить бремя СН в РФ и определить необходимые шаги по его снижению.

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

Литература/References

- 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:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- 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 on behalf of the study group. Kardiologiya. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. от имени исследовательской группы. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21.
- 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(S3):4558. (In Russ.) Виллевальде С.В., Соловьева А.Е., Звартан 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(S3):4558. doi:10.15829/1560-4071-2021-4558.
- Glezer MG, Chernyavskaya TK. Modern approaches to the organization of care for patients with heart failure. Kardiologiya. 2020;60(8):106-14. (In Russ.) Глезер М.Г., Чернявская Т.К. Современные подходы к организации помощи пациентам с сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(8):106-14. doi:10.18087/cardio.2020.8.n866.
- Vinogradova NG. City Center for the Treatment of Chronic Heart Failure: the organization of work and the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2019;59(2S):31-9. (In Russ.) Виноградова Н.Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(2S):31-9. doi:10.18087/cardio.2621.
- 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.) Шлякхо Е.В., Звартан Н.Э., Виллевальде 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.
- 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.
- Takeda A, Martin N, Taylor RS, Taylor SJ. Disease management interventions for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;(1). Art. No.: CD002752. doi:10.1002/14651858.CD002752.pub4.
- Soloveva AE, Endubaeva GV, Avdonina NG, et al. ICD-10 code-based definition of heart failure in Saint Petersburg electronic health records: prevalence, health care utilization and outcomes. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(S3):4621. (In Russ.) Соловьева А.Е., Ендубаева Г.В., Авдонина Н.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга: распространенность, нагрузка на систему здравоохранения, исходы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S3):4621. doi:10.15829/1560-4071-2021-4621.
- Boytsov SA, Drapkina OM, Zayratyants OV, et al. Ways to solve the problem of heart failure statistics in clinical practice. Kardiologiya. 2020;60(10):13-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Зайратянц О.В. и др. Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике. Кардиология. 2020;60(10):13-9. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1039.
- McCormick N, Lacaille D, Bhole V, Avina-Zubieta JA. Validity of heart failure diagnoses in administrative databases: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(8):e104519. doi:10.1371/journal.pone.0104519.
- Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. Eur J Heart Fail. 2021;23(6):906-914. doi:10.1002/ehfj.2143.
- Belenkov Yu N, Mareev VYu, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). Zhurnal serdechnaya nedostatochnost. 2011;12(2):63-8. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность СН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность. 2011;12(2):63-8.
- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ehfj.1858.
- Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4368. (In Russ.) Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J. 2021]. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-26. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(15):1682-90. doi:10.1093/eurjpc/zwaa147.

Взаимосвязь цистатина С со структурно-функциональными изменениями левого желудочка у лиц с различным сердечно-сосудистым риском

Муркамилов И. Т.^{1,3}, Фомин В. В.², Сабиров И. С.³, Юсупов Ф. А.⁴

Цель. Изучить взаимосвязь сывороточного цистатина С со структурно-функциональными изменениями левого желудочка (ЛЖ) у лиц с различным сердечно-сосудистым риском (ССР).

Материал и методы. Обследовано 267 пациентов с низко-умеренным (I — группа, n=58); высоким (II — группа, n=80) и очень высоким (III — группа, n=129) ССР. Оценивались содержание сывороточного цистатина С, креатинина и липидного спектра крови, фильтрационная функция почек, показатели эхокардиографии.

Результаты. Среди всех участников исследования (n=267) у 194 пациентов в 72,6% случаев наблюдалось повышение уровня сывороточного цистатина С, у 165 исследуемых лиц в 61,7% случаев были обнаружены признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Повышение сывороточного цистатина С выявлялось в 51,7% случаев в I группе, 75,0% — во II группе и 80,6% — в III группе. Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI и F. Ноек были следующими: 100,2±17,0 мл/мин/1,73 м² и 84,8±15,5 мл/мин/1,73 м², p<0,05 в I группе; 81,2±21,6 мл/мин/1,73 м² и 63,1±18,3 мл/мин/1,73 м², p<0,05 во II группе; 63,0 (32,0;93,0) мл/мин/1,73 м² и 55,1 (22,1;70,7) мл/мин/1,73 м² — в III группе. Выявляемость ГЛЖ нарастала по мере увеличения степени ССР (43,1% — в I группе; 66,2% — во II и 67,4% в III группах). Относительная толщина стенки (ОТС, ед.) существенно увеличивалась у обследуемых от I (0,34±0,04 ед.) до II (0,37±0,08 ед.) и III групп (0,38±0,06 ед.). Во всех группах значимо преобладал эксцентрический вариант ГЛЖ. Установлено, что уровень сывороточного цистатина С прямо коррелировал с индексированной массой миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, r=0,268, p<0,05) и ОТС ЛЖ (r=0,190, p<0,05) с одной стороны, а также обратная взаимосвязь наблюдалась между ИММЛЖ и СКФ по цистатину С (r=-0,324, p<0,05).

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали, что по мере увеличения степени ССР отмечается значимое повышение как сывороточного уровня цистатина С, так и величины ИММЛЖ. Высокие уровни сывороточного цистатина С тесно связаны с нарастанием ИММЛЖ и изменениями величины ОТС. В свою очередь, увеличение ИММЛЖ негативно коррелировало с фильтрационной функцией почек у пациентов с различными ССР. Среди структурных изменений ЛЖ во всех трех группах преобладали эксцентрические варианты ГЛЖ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, цистатин С, скорость клубочковой фильтрации, гипертрофия левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Киргизия; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия; ³Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Киргизия; ⁴Ошский государственный университет, Ош, Киргизия.

Муркамилов И. Т.* — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-8513-9279, Фомин В. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0002-2682-4417, Сабиров И. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии № 2, ORCID: 0000-0002-8387-5800, Юсупов Ф. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, ORCID: 0000-0003-0632-6653.

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

АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТС — относительная толщина стенки, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 16.02.2023

Рецензия получена 07.04.2023

Принята к публикации 19.04.2023



Для цитирования: Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Сабиров И. С., Юсупов Ф. А. Взаимосвязь цистатина С со структурно-функциональными изменениями левого желудочка у лиц с различным сердечно-сосудистым риском. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5368. doi:10.15829/1560-4071-2023-5368. EDN CZTSUV

Association of cystatin C with changes of left ventricular structure and function in individuals with different cardiovascular risk

Murkamilov I. T.^{1,3}, Fomin V. V.², Sabirov I. S.³, Yusupov F. A.⁴

Aim. This study aims to investigate the association of cystatin C with changes of left ventricular structure and function in individuals with different cardiovascular risk (CVR).

Material and methods. 267 patients with low-moderate (group I, n=58), high (group II, n=80) and extremely high (group III, n=129) CVR were examined. The level of serum cystatin C, creatinine and blood lipid spectrum, filtration rate of the kidneys and echocardiography indicators were estimated.

Results. Among all the study participants (n=267), 194 patients (72,6% of cases) had the increased level of serum cystatin C; 165 patients (61,7% of cases) showed the signs of the left ventricular hypertrophy (LVH). The increased level of serum cystatin C was observed in 51,7% of cases in group I; 75,0% — in group II and

80,6% — in group III. The values of glomerular filtration rate (GFR) calculated using the CKD-EPI and F. Hoek formula were the following: 100,2±17,0 ml/min/1,73 m² and 84,8±15,5 ml/min/1,73 m², p<0,05 in group I; 81,2±21,6 ml/min/1,73 m² and 63,1±18,3 ml/min/1,73 m², p<0,05 in group II; 63,0 (32,0;93,0) ml/min/1,73 m² and 55,1 (22,1;70,7) ml/min/1,73 m² — in group III. The LVH detection increased with the increase of the CVR degree (43,1% — in group I; 66,2% — in group II and 67,4% in group III). Relative wall thickness (RWT, units) increased significantly from the patients of group I (0,34±0,04 units) to the patients of group II (0,37±0,08 units) and III (0,38±0,06 units). Eccentric variant of LVH significantly prevailed in all the groups. On one side, it was found that the level of serum cystatin C was in direct correlation with left ventricular mass index (LVMI, r=0,268, p<0,05) and left

ventricular RWT ($r=0,190$, $p<0,05$), and on the other side, the inverse relationship between LVMI and GFR for cystatin C was observed ($r=-0,324$, $p<0,05$).

Conclusion. The results of the study showed that the level of serum cystatin C and LVMI value significantly increase with the increase of the CVR degree. The high levels of serum cystatin C are closely associated with the increase of LVMI and the changes in the RWT value. In turn, the increase of LVMI negatively correlated with filtration rate of the kidneys in patients with different CVR. Concerning the structural changes in the left ventricle, eccentric HLV prevailed in all the three groups.

Keywords: cardiovascular risk, cystatin C, glomerular filtration rate, left ventricular hypertrophy.

Relationships and Activities: none.

¹I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical, Bishkek, Kyrgyz; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ³Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz; ⁴Osh State University, Osh, Kyrgyz.

Murkamilov I. T.* ORCID: 0000-0001-8513-9279, Fomin V. V. ORCID: 0000-0002-2682-4417, Sabirov I. S. ORCID: 0000-0002-8387-5800, Yusupov F. A. ORCID: 0000-0003-0632-6653.

*Corresponding author:
murkamilov.i@mail.ru

Received: 16.02.2023 **Revision Received:** 07.04.2023 **Accepted:** 19.04.2023

For citation: Murkamilov I. T., Fomin V. V., Sabirov I. S., Yusupov F. A. Association of cystatin C with changes of left ventricular structure and function in individuals with different cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5368. doi:10.15829/1560-4071-2023-5368. EDN CZTSUV

Ключевые моменты

- С увеличением сердечно-сосудистого риска (ССР) нарастает частота дисфункции почек, а определение данных нарушения экскреторной функции почек у лиц с высоким ССР надежно обеспечивает эффективную вторичную профилактику атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.
- Помимо общепризнанных маркеров ССР актуальным является изучение новых, в то же время информативных биомаркеров развития сердечно-сосудистых событий, в частности цистатина С.
- По мере увеличения степени ССР отмечается повышение как сывороточного уровня цистатина С, так и величины структурно-функциональных изменений левого желудочка, что является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий.

Наличие хронической болезни почек (ХБП) существенно повышает сердечно-сосудистый риск (ССР). В соответствии с исследованиями [1, 2], проведенными за последние годы [3], частота встречаемости дисфункции почек среди лиц с высоким и очень высоким ССР увеличивается. Между патологией сердечно-сосудистой системы и функциональными способностями почек существует тесная взаимосвязь [4]. Накопленные экспериментальные, клинические и лабораторные данные взаимного влияния сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем легли в основу создания понятия "кардиоренальный синдром" [5]. Взаимоусугубляющее поражение почек и сердца в данной ситуации существенно увеличивает риск неблагоприятного прогноза [6]. В этой связи в последние годы активно изучаются сывороточные

Key messages

- The frequency of the kidney dysfunction increases with the increase of cardiovascular risk (CVR), and the detection of the disorders of excretory renal function in patients with high CVR reliably provides the effective secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases.
- In addition to generally accepted markers of CVR, it is important to investigate new and, simultaneously, informative biomarkers, particularly cystatin C, to predict the development of cardiovascular events (CVE).
- Both level of serum cystatin C and values of the left ventricular structure and function changes increase with the increase of CVR degree, and this is an independent predictor of CVE.

биомаркеры заболеваний почек и сердца. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная на основе сывороточного креатинина, дает представление о тяжести ХБП и прогнозирует степень ССР [2, 3]. Необходимо отметить, что биомаркером возникновения ХБП на ранних его этапах является цистатин С, прирост которого опережает повышение креатинина крови в среднем на 5 лет. Принимая во внимание этот факт, ведущие эксперты рекомендовали для повышения точности оценки СКФ использовать сывороточный цистатин С в качестве дополнительного к креатинину способа определения состояния экскреторной функции почек [2, 7]. Важным моментом для практической медицины является тот факт, что однократное измерение сывороточного уровня цистатина С позволяет надежно определить значение СКФ [7]. Как показывают данные проведенных исследований [8, 9], вероятность ССР имеет обратную связь со снижением СКФ. Однако остаются недостаточно изученными вопросы корреляции между концентрацией цистатина С и структурно-функцио-

нальным состоянием левого желудочка (ЛЖ) при различных ССР.

Цель исследования: изучить взаимосвязь сыровоточного цистатина С со структурно-функциональными изменениями ЛЖ у лиц с различным ССР.

Материал и методы

Одномоментное поперечное исследование проводилось с февраля 2021г по октябрь 2022г. В исследование было включено 267 пациентов, находившихся на стационарном лечении в отделениях терапевтического профиля Национального госпиталя при Министерстве здравоохранения Киргизской Республики. Пациенты были в возрасте от 22 до 86 лет (средний возраст $55,6 \pm 12,2$ года). Критериями включения являлись: наличие одного и более факторов ССР из перечисленных: концентрация общего холестерина (ХС) $\geq 5,01$ ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) $\geq 3,01$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л, курение, артериальная гипертензия (АГ), стабильные формы ишемической болезни сердца, сахарный диабет, атеросклеротическое поражение каротидных и феморальных артерий, а также ишемический инсульт в анамнезе. Критериями невключения явились: отказ пациента от исследования, острое повреждение почек, острый коронарный синдром, дисфункция щитовидной железы, ХБП на 5Д стадии, клапанные патологии сердца, лица со злокачественными новообразованиями, лихорадочные пациенты, наличие морбидного ожирения. В настоящей работе были строго соблюдены принципы Хельсинкской декларации, а методология и протокол исследования были обсуждены и одобрены независимым локальным этическим комитетом "Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана" (протокол № 3 от 12 мая 2021г). Все участники подписывали форму информированного согласия на проведение исследования. Суммарный ССР вычислялся с использованием шкалы SCORE. Все обследуемые были подразделены на лица с низко-умеренным (от 0 до 4%) (I — группа, n=58); высоким (от 5 до 9%) (II — группа, n=80) и очень высоким (>10%) (III — группа, n=129) риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В клинической части исследования всем пациентам определялись уровни артериального давления (по методу Короткова), частота сердечных сокращений, индекс массы тела, собирался подробный анамнез. Эхокардиография всем участникам исследования была выполнена по общепринятой методике, где определялись линейные размеры ЛЖ: конечный систолический размер ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ, ударный объем, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки ЛЖ. Кроме того, рассчитались индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и характер структурных изменений

ЛЖ согласно международным рекомендациям [10, 11]. Выделялись следующие варианты структурных изменений ЛЖ: концентрическое ремоделирование (относительная толщина стенки (ОТС) $>0,42$ ед., показатель ИММЛЖ в норме), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) (ИММЛЖ выше нормы, показатель ОТС $<0,42$ ед.), концентрическая ГЛЖ (ИММЛЖ выше нормы, показатель ОТС $>0,42$ ед.). При значении ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин диагностировалось наличие ГЛЖ. В лабораторной части исследования оценивались уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности и ТГ. По уровню сыровоточного креатинина и цистатина С оценивалось функциональное состояние почек с использованием формул CKD-EPI "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration" и F. Hoek, соответственно. Референсные значения концентрации цистатина С в сыровотке крови составляли 0,40–0,99 мг/л. Согласно положению Научного общества нефрологов России (НОНР), определялись категории функционального состояния почек [12].

Статистическая обработка. Данные, полученные в ходе настоящего исследования, были обработаны с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США). Описание признаков, отличных от нормального распределения, представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили. При характере распределения данных, отличном от нормального, применялись непараметрические методы: критерий Манна-Уитни. Значимость различий между подгруппами оценивалась с помощью Т-критерия Стьюдента (для переменных с нормальным распределением), теста Манна-Уитни (для переменных с непараметрическим распределением). При определении взаимосвязей между различными параметрами проводился корреляционный анализ. Непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмэна применялся для определения корреляции параметров, которые имеют неправильное распределение, а для параметров с нормальным распределением использовался коэффициент парной корреляции Пирсона. Уровнем статистической достоверности считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

В настоящее исследование было включено 267 пациентов с низким и умеренным ССР (58, 21,7%), высоким ССР (80, 30,0%) и очень высоким ССР (129, 48,3%). В целом доля мужчин и женщин составила 135 (50,6%) и 132 (49,4%), соответственно. Как показано в таблице 1, у лиц из группы с низким и умеренным ССР число женщин оказалось существенно выше (72,4% и 27,6%, $p < 0,05$). Тогда как среди обследованных из группы высокого (67,5% и 32,5%, $p < 0,05$) и очень высокого (68,4% и 49,6%, $p < 0,05$) ССР чис-

ленность мужчин значительно превалировала. Средний возраст женщин во всех трех подгруппах был немного выше. Во II подгруппе количество и доля пациентов с АГ составили ($n=47$; 58,7%), со сниженной функцией почек ($n=35$; 43,7%) и сахарным диабетом ($n=19$; 23,7%). Атерогенная дислипидемия отмечалась всего лишь у 10 человек в 12,5% случаев. В момент проведения исследования лица из III подгруппы имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда ($n=54$; 41,8%) и ишемический инсульт ($n=28$; 21,7%). Более выраженное снижение экскреторной функции почек выявлялось у 49 пациентов (37,9%).

Содержание сывороточного цистатина С выше пороговых значений ($>0,99$ мг/л) отмечалось у большинства обследованных пациентов. Среди всех участников исследования ($n=267$) у 194 пациентов (72,6% случаев) наблюдались повышенные уровни сывороточного цистатина С. В частности, повышение данного биомаркера прослеживалось у 30 (51,7%) обследуемых из I группы (табл. 2). Что касается лиц с высоким и очень высоким ССР, то у этой категории пациентов повышение сывороточного цистатина С отмечалось в 75,0% и 80,6%, соответственно. Гиперхолестеринемия (ГХС), гипертриглицеридемия (ГТГ) и дислипидемия наблюдались в 44,8%, 20,6% и 46,5% случаев, соответственно. В подгруппе пациентов с высоким ССР наличие ГХС, ГТГ и дислипидемии выявлялось в 37,5%, 42,5% и 50,0%, соответственно. Распространенность ГХС, ГТГ и повышенного уровня ХС ЛНП в группе очень высокого ССР составила 41,8%, 37,9% и 41,0%, соответственно.

При анализе показателей эхокардиограммы было отмечено, что число пациентов с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ было значительно выше в группе лиц с очень высоким ССР (9,3%) по сравнению с высоким (6,2%), низким и умеренным (1,7%) ССР. В представленной нами общей выборке ($n=267$) у 165 человек (61,7% случаев) были обнаружены эхокардиографические признаки ГЛЖ. Следует отметить, что частота ГЛЖ нарастала по мере увеличения степени ССР, составляя 43,1% в I группе; 66,2% — во II и 67,4% в III группах. Схожая картина наблюдалась и со стороны ОТС ЛЖ, значение которой существенно увеличилось от I группы ($0,34 \pm 0,04$ ед.) ко II и III группам ($0,37 \pm 0,08$ ед. и $0,38 \pm 0,06$ ед.). Как и следовало ожидать, показатель ИММЛЖ был существенно выше среди пациентов с очень высоким ($162,9 \pm 62,0$ г/м²) по сравнению с высоким ($143,3 \pm 39,2$ г/м²) и низко-умеренным ($134,5 \pm 38,5$ г/м²) ССР. Анализ структурных изменений миокарда ЛЖ показал значимое преобладание эксцентрического варианта ГЛЖ среди всех трех групп. Частота концентрического и эксцентрического вариантов ГЛЖ в группе низкого и умеренного, высокого и очень высокого ССР была следующей: 16,0% ($n=4$)/84,0% ($n=21$), 20,70% ($n=11$)/79,3% ($n=42$) и 20,7% ($n=18$)/79,3% ($n=69$).

Таблица 1

**Распределение участников исследования
в зависимости от степени ССР ($n=267$)**

Параметр	Частота, n (%)
Низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск, $n=58$ (21,7%)	
Мужчины/Женщины	16 (27,6%)/42 (72,4%)
Средний возраст мужчин, годы	45,9 $\pm$ 13,4
Средний возраст женщин, годы	53,8 $\pm$ 13,9
Высокий сердечно-сосудистый риск, $n=80$ (30,0%)	
Мужчины/Женщины	54 (67,5%)/26 (32,5%)
Средний возраст мужчин, годы	52,2 $\pm$ 12,8
Средний возраст женщин, годы	53,1 $\pm$ 13,8
Артериальное давление, $\geq 180/110$ мм рт.ст.	47 (58,7%)
Общий холестерин, $>8,0$ ммоль/л	6 (7,5%)
Холестерин липопротеинов низкой плотности, $>4,9$ ммоль/л	4 (5,0%)
Сахарный диабет 2 типа	19 (23,7%)
СКФ, 30–59 мл/мин/1,73 м ²	35 (43,7%)
Очень высокий сердечно-сосудистый риск, $n=129$ (48,3%)	
Мужчины/Женщины	65 (68,4%)/64 (49,6%)
Средний возраст мужчин, годы	58,1 $\pm$ 10,6
Средний возраст женщин, годы	60,4 $\pm$ 8,3
Перенесенный инфаркт миокарда	54 (41,8%)
Перенесенный ишемический инсульт	28 (21,7%)
Хроническая болезнь почек, СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	49 (37,9%)

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Считаем важным отметить, что в проведенной нами работе ГЛЖ отмечалась у 23 (88,4%) женщин из II группы и 47 (73,4%) — из III группы. Что касается мужчин, то частота ГЛЖ во II и III группах составила 30 (55,5%) и 40 (61,5%) обследуемых, соответственно.

Согласно критериям стратификации ССР, средние сывороточные уровни креатинина и цистатина С были существенно выше в III группе (табл. 3). Стоит отметить, что показатель СКФ, вычисленный на основе сывороточного цистатина С, был значительно ниже по сравнению с данными СКФ, определенными на основе сывороточного креатинина во всех трех группах.

В этой связи нами было исследовано состояние экскреторной функции почек на основе сывороточного цистатина С (табл. 4). Так, частота C1 и C2 категорий функционального состояния почек среди лиц с низким и умеренным ССР составила 36,2% и 63,8%, соответственно ($p<0,05$). Причем эти данные отличались от пациентов из группы высокого ССР, где распространенность C1 и C2 категории фильтрационной функции почек оказалась гораздо меньше — 8,7% и 46,3%, соответственно ($p<0,05$). Умеренное (C3a) и существенное (C3b) снижение экскреторной функции почек среди пациентов с высоким и очень высоким ССР было следующим: 23,8%

Таблица 2

Сравнительная лабораторная и инструментальная характеристика обследованных лиц с различным ССР

Параметры	I группа, n=58	II группа, n=80	III группа, n=129
Повышение сывороточного цистатина С	30 (51,7%)	60 (75,0%)**	104 (80,6%)*
Гиперхолестеринемия	26 (44,8%)	30 (37,5%)	54 (41,8%)
Гипертриглицеридемия	12 (20,6%)	34 (42,5%)**	49 (37,9%)
Дислипидемия	27 (46,5%)	40 (50,0%)	53 (41,0%)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	1 (1,7%)	5 (6,2%)	12 (9,3%)*
Гипертрофия ЛЖ, всего	25 (43,1%)	53 (66,2%)**	87 (67,4%)*
Концентрическая гипертрофия ЛЖ	4 (6,0%)	11 (20,7%)	18 (20,7%)
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ	21 (84,0%)	42 (79,3%)	69 (79,3%)
ИММЛЖ, г/м ²	134,5±38,5	143,3±39,2	162,9±62,0*
ОТС ЛЖ, ед.	0,34±0,04	0,37±0,08	0,38±0,06*

Примечание: * — $p < 0,05$ между I и III группами, ** — $p < 0,05$ между I и II группами.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки.

Таблица 3

Сравнительная характеристика фильтрационной функции почек

Параметры	I группа, n=58	II группа, n=80	III группа, n=129
Креатинин, мкмоль/л	66,0±11,1	91,6±27,4**	98,5 (70,6;272,9)*
Цистатин С, мг/л	0,987±0,235	1,307±0,404**	1,255 (1,060;3,010)*
СКФ по креатинину, мл/мин/1,73 м ²	100,2±17,0	81,2±21,6**	63,0 (32,0;93,0)*
СКФ по цистатину, мл/мин/1,73 м ²	84,8±15,5	63,1±18,3**	55,1 (22,1;70,7)

Примечание: * — $p < 0,05$ между I и III группами, ** — $p < 0,05$ между I и II группами.

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 4

Сравнительная характеристика фильтрационной функции почек (F. Hoek)

Параметры	I группа, n=58	II группа, n=80	III группа, n=129
C1, СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м ²	21 (36,2%)*	7 (8,7%)	8 (6,2%)
C2, СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ²	37 (63,8%)*	37 (46,3%)	54 (41,9%)
C3a, СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ²	—	19 (23,8%)**	15 (11,6%)
C3b, СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ²	—	17 (21,2%)**	5 (3,9%)
C4, СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²	—	—	21 (16,3%)
C5, СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²	—	—	26 (20,1%)

Примечание: * — $p < 0,05$ между I и III группами, ** — $p < 0,05$ между II и III группами.

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

и 11,6%, $p < 0,05$; 21,2% и 3,9%, $p < 0,05$. У 21 пациента (16,3%) выявлялась резко сниженная (C4) почечная фильтрация. В момент исследования у 26 пациентов (20,1%) из III группы потребовалось проведение заместительной почечной терапии (табл. 4).

Как представлено в таблице 2, по мере увеличения степени ССР значимо повышаются сывороточный уровень цистатина С и величина ИММЛЖ, т.е. их наивысшие квартили отмечались у лиц с очень высоким ССР.

Нами также были вычислены показатели корреляционной связи показателя ИММЛЖ с сывороточным уровнем цистатина С. Так, содержание сывороточного цистатина С статистически значимо прямо коррелировало с величиной ИММЛЖ ($r=0,268$, $p < 0,05$) и ОТС ЛЖ ($r=0,190$, $p < 0,05$). Отрицательная

корреляционная взаимосвязь наблюдалась между ИММЛЖ и СКФ, определенной с использованием цистатина С ($r=-0,324$, $p < 0,05$).

Обсуждение

С увеличением степени ССР нарастает частота дисфункции почек, что нашло подтверждение и в результатах нашей работы. Определение ранних нарушений экскреторной функции почек у лиц с высоким ССР надежно обеспечивает эффективную вторичную профилактику атеросклеротических ССЗ. Известно, что ранняя диагностика ХБП позволяет своевременно начать лечение, предупредить развитие неблагоприятных осложнений и снизить летальность у данной категории пациентов. В этой связи актуальным моментом является всесторонний поиск новых, и в то

же время информативных биомаркеров ССР. Поэтому у ученых не вызывает сомнения значимость исследования цистатина С, который может служить важнейшим биомаркером в стратификации ССР.

В современных исследованиях отмечено, что цистатин С является низкомолекулярным белком, свободно проходящим через клубочковую мембрану и подвергающимся расщеплению в канальцевой системе. Кроме того, важен факт отсутствия зависимости концентрации этого биомаркера от характера питания, мышечной массы, физической активности, возраста, этнической принадлежности и пола [13]. Безусловно, все перечисленные свойства цистатина С делают его информативным биомаркером и в практической кардиологии и неврологии [14]. Так, группа исследователей во главе с Л.С. Барбараш (2013) проанализировали прогностическую роль сывороточного цистатина С в отношении риска развития осложнений госпитального периода у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Авторы продемонстрировали [15], что сывороточные уровни цистатина С у пациентов с неблагоприятным исходом были достоверно выше по сравнению с лицами с благоприятным исходом за сутки до коронарного шунтирования и на седьмые сутки после него. В ранее проведенном наблюдательном исследовании было показано [16], что повышение сывороточного уровня цистатина С было тесно связано с риском смерти от всех причин, включая ССЗ. Более высокие сывороточные уровни цистатина С сигнализируют не только о тяжести экскреторной функции почек, но и прогнозируют нарастание ССР. В исследовании Ekerblom A, et al. показано [17], что сывороточные уровни цистатина С $\geq 1,01$ мг/л были независимыми предикторами развития сердечно-сосудистой смерти в течение года независимо от варианта острого коронарного синдрома. По другим данным [18], повышение сывороточного цистатина С ассоциировалось с увеличением распространенности АГ, курения и дислипидемии. К тому же, высокие сывороточные уровни цистатина С были связаны с ростом частоты инфаркта миокарда, ишемического инсульта независимо от других традиционных факторов риска ССЗ [17]. Эти данные согласуются с результатами и нашего исследования, где по мере увеличения ССР прослеживалось повышение сывороточного уровня цистатина С (табл. 2-4). Как представлено в нашей работе, содержание сывороточного цистатина С статистически значимо коррелировало с ИММЛЖ и ОТС ЛЖ. Взаимосвязь показателей цистатина С со структурными изменениями ЛЖ сообщалась также и в работе Полозова Э.И. и др. [18]. В сообщении Huang Z, et al. (2022) отмечается, что у лиц с высоким ССР наивысшие сывороточные уровни цистатина С ассоциировались с ростом показателя ИММЛЖ, а также развитием диастолической дисфункции ЛЖ [19]. Как пока-

зали авторы [19], повышение сывороточного уровня провоцирует появление концентрических и эксцентрических вариантов ГЛЖ. В недавно опубликованном исследовании Чернявиной А.И. и др. было показано [20], что оценка СКФ по цистатину С у лиц с высоким ССР может быть использована как маркер риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью без ХБП. Как сообщают авторы [20], при повышении сывороточного уровня цистатина С относительный риск развития хронической сердечной недостаточности составляет 2,99. Тогда как при снижении СКФ по цистатину С 74 мл/мин/1,73 м² и ниже относительный риск развития ХСН составляет 1,26. В ряде исследований было показано [21-24], что в подгруппе пациентов с тромбозом ушка левого предсердия с неклапанной фибрилляцией предсердий медиана и межквартильные сывороточные уровни цистатина С были клинически значимо выше. По-видимому, у лиц с высоким и очень высоким ССР наряду с цистатином С в патогенезе развития и прогрессирования сердечно-сосудистых событий участвуют также воспаление и связанные с ним атеросклеротические и фибротические процессы. Эти данные еще раз подчеркивают наличие тесных патогенетических, клинко-лабораторных и прогностических взаимосвязей фильтрационной функции почек и риска развития сердечно-сосудистых событий в рамках единого кардиоренального континуума.

Ограничения исследования. Разнородность нозологических картин у больных терапевтического профиля, а также отсутствие анализа характера фармакологической терапии.

Заключение

В проведенном исследовании мы продемонстрировали, что с увеличением степени ССР отмечается значимое повышение как сывороточного уровня цистатина С, так и величины ИММЛЖ. Независимо от степени ССР показатели фильтрационной функции почек СКФ, рассчитанных по сывороточному цистатину С, значимо ниже в сравнении с креатинином крови. Высокие сывороточные уровни цистатина С тесно коррелировали с величиной ИММЛЖ и изменениями величин ОТС ЛЖ. Среди структурных изменений ЛЖ независимо от степени ССР преобладали эксцентрические варианты ГЛЖ. Учитывая преимущества цистатина С по сравнению с креатинином сыворотки, изучение взаимосвязи этого биомаркера со структурно-функциональными изменениями ЛЖ у лиц с различным ССР является перспективным и требует дальнейших исследований.

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

Литература/References

- Shlyakhto EV, Shestakova MV. Cardiovascular death risk reduction in type 2 diabetes patients with confirmed cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(9):58-64. (In Russ.) Шлякто Е.В., Шестакова М.В. Снижение риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(9):58-64. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-58-64.
- Priyadarshini G, Rajappa M. Predictive markers in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2022;535:180-6. doi:10.1016/j.cca.2022.08.018.
- Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3983. (In Russ.) Шлякто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3983. doi:10.15829/1560-4071-2020-3983.
- Shilov EM, Kozlovskaya NL, Bobkova IN, et al. Chronic kidney disease and the program of national economy of the Russian Federation. *Clinical nephrology*. 2010;3:29-38. (In Russ.) Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Бобкова И.Н. и др. Хроническая болезнь почек и программа народосбережения Российской Федерации. *Клиническая нефрология*. 2010;3:29-38.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American college of cardiology*. 2008;52:19:1527-39.
- Prastaro M, Nardi E, Paolillo S, et al. Cardiorenal syndrome: Pathophysiology as a key to the therapeutic approach in an under-diagnosed disease. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2022;50:8:1110-24. doi:10.1002/jcu.23265.
- Hu J, Xu X, Zhang K, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease among serum creatinine-, cystatin-C-and creatinine-cystatin-C-based equations: A retrospective cross-sectional study. *Clinica Chimica Acta*. 2020;505:34-42. doi:10.1016/j.cca.2020.01.033.
- Li Y, Guo X, Liang S, et al. Endothelial function, arterial stiffness and Framingham risk score in chronic kidney disease: A prospective observational cohort study. *Hypertension Research*. 2023;1-11. doi:10.1038/s41440-022-01141-6.
- Xiao CY, Ma YH, Ou YN, et al. Association between Kidney Function and the Burden of Cerebral Small Vessel Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *Cerebrovascular Diseases*. 2023;1-11. doi:10.1159/000527069.
- Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart*. 2000;84:3:238-44. doi:10.1136/heart.84.3.238.
- Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5006. (In Russ.) Ерина А.М., Усольцев Д.А., Бояринова М.А. и др. Потребность в назначении гиплипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5006. doi:10.15829/1560-4071-2022-5006.
- Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the chambers of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(4s4):1-27. (In Russ.) Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(4s4):1-27.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Murkamilo IT, Sabirov IS, Fomin VV, et al. Evaluation of nephrocerebral risk with the use of cystatin c in patients with chronic kidney disease. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;118(9):10-6. (In Russ.) Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):10-6. doi:10.17116/jnevro201811809110.
- Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82.
- Shafranskaya KS, Kashtalap VV, Kuzmina AA, et al. Cystatine C role in predicting the in-hospital adverse outcomes of coronary artery bypass graft surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(3):45-50. (In Russ.) Шафранская К.С., Кашталап В.В., Кузьмина А.А. и др. Роль цистатина С в прогнозировании риска развития неблагоприятных исходов коронарного шунтирования в госпитальном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(3):45-50. doi:10.15829/1560-4071-2013-3-45-50.
- Ekerblom A, Wallentin L, Siegbahn A, et al. Cystatin C and estimated glomerular filtration rate as predictors for adverse outcome in patients with ST-elevation and non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the platelet inhibition and patient outcomes study. *Clin. Chem*. 2012;58:190-9.
- Polozova EI, Sorokina NN, Puzanova EV, Seskina AA. Cystatin C as a marker of left ventricular myocardial hypertrophy in patients with metabolic syndrome. *Modern problems of science and education*. 2020;(1). (In Russ.) Полозова Э.И., Сорокина Н.Н., Пузанова Е.В., Сескина А.А. Цистатин С как маркер гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с метаболическим синдромом. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(1). doi:10.17513/spno.29538. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29538> (дата обращения: 22.01.2023).
- Huang Z, Zhong J, Zhang S, et al. Association between serum cystatin C and early impairment of cardiac function and structure in type 2 diabetes patients with normal renal function. *Clin Cardiol*. 2022;1-10. doi:10.1002/clc.23920.
- Chernyavina AI. Assessment of glomerular and tubulointerstitial apparatus state depending on the level of the natriuretic peptide in hypertension patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3712. (In Russ.) Чернявина А.И. Состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня натрийуретического пептида у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3712. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3712.
- Mohan IK, Baba KS, Iyappu R, et al. Advances in congestive heart failure biomarkers. *Adv Clin Chem*. 2023;112:205-48. doi:10.1016/bs.acc.2022.09.005.
- Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4-16. (In Russ.) Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология*. 2021;61(5):4-16. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
- Gizatulina TP, Khorkova NYu, Mamarina AV, et al. Fibrosis biomarkers as predictors of left atrial appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5092. (In Russ.) Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю., Мамарина А.В. и др. Биомаркеры фиброза в качестве предикторов тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5092. doi:10.15829/1560-4071-2022-5092.
- Neres-Santos RS, Armentano GM, da Silva JV. Progress and Challenges of Understanding Cardiorenal Syndrome Type 3. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2023;24:1:8. doi:10.31083/j.rcm2401008.

Гипертоническая болезнь после среднетяжелой новой коронавирусной инфекции. Результаты шестимесячного наблюдения

Федосеева Д. О., Соколов И. М., Шварц Ю. Г.

Цель. Оценка клинических особенностей течения гипертонической болезни (ГБ) в первые 6 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и изучение прогностического значения лабораторных и инструментальных параметров, характеризующих органную дисфункцию в острый период COVID-19 у больных с ГБ.

Материал и методы. Включено 82 пациента. Основная группа — 50 больных с ГБ длительностью не менее 3 лет, получавшие антигипертензивную терапию и с подтвержденной COVID-19 средней степени тяжести. Контрольная — 32 больных с ГБ и без наличия COVID-19. Средний возраст 63,6±7,9 лет и 66,6±10,3 лет, соответственно. Определяли стандартные показатели углеводного, липидного обмена, маркеров воспаления, гематологические параметры, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), фиксировались артериальное давление, пульс, $t^{\circ}\text{C}$, сатурация кислорода (SpO_2), пиковая скорость выдоха (ПСВ). Через 6 мес. осуществлялся телефонный контакт и проводился опрос, касающийся 6 мес. после госпитализации или амбулаторного обследования. Заполнялся опросник SF-36.

Результаты. В основной и контрольной группах до включения 1 гипотензивный препарат принимали, соответственно, 76,5% и 83,3%; 2-3 препарата — 17,7% и 16,6%; 5,9% ($p<0,05$) пациентов из группы с перенесенной COVID-19 перед госпитализацией препараты принимали не регулярно. Через 6 мес. 1 гипотензивный препарат принимали по 3% в каждой группе, 50% принимали 2 препарата, а 47% — 3. В контрольной, соответственно — 77% — 2, а 20% — 3. По результатам SF-36 в группе с ГБ и COVID-19 ухудшение эмоционального здоровья коррелировало ($p<0,05$) с исходным SpO_2 ($r=-0,623$), $t^{\circ}\text{C}$ ($r=-0,371$), ПСВ ($r=0,423$), а степень улучшения с СКФ ($r=0,339$), общим холестерином ($r=0,471$) и тромбоцитами ($r=0,414$). Снижение физического здоровья по SF-36 в основной группе ассоциировалось с более низким альбумином ($r=0,512$), большим повышением лактатдегидрогеназы ($r=0,342$) и эритроцитов ($r=0,393$).

Заключение. Через 6 мес. после среднетяжелой COVID-19 у пациентов с ГБ отмечаются выраженные расстройства эмоционального и физического статуса, а также ухудшается клиническое течение ГБ. Прогностическим значением в этом отношении обладали показатели, отражающие выраженность системного воспаления, нарушения функции печени и изменения работы головного мозга в острый период COVID-19.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, новая коронавирусная инфекция.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Федосеева Д. О.* — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6875-674X, Соколов И. М. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9547-705X, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9104-8020.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lunkewitch.diana@yandex.ru

АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГК — гипертонический криз, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПСВ — пиковая скорость выдоха, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЭГ — симптомные эпизоды гипотонии, ALB — альбумин, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SpO_2 — сатурация кислорода.

Рукопись получена 05.02.2023

Рецензия получена 06.03.2023

Принята к публикации 19.05.2023



Для цитирования: Федосеева Д. О., Соколов И. М., Шварц Ю. Г. Гипертоническая болезнь после среднетяжелой новой коронавирусной инфекции. Результаты шестимесячного наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5357. doi:10.15829/1560-4071-2023-5357. EDN RZSQZF

Hypertensive disease after moderate coronavirus infection. The results of six-month follow-up

Fedosseeva D. O., Sokolov I. M., Shvarts Yu. G.

Aim. This study aims to assess the clinical specificity of course of hypertensive disease (HD) during the first 6 months after new coronavirus infection (COVID-19) and to investigate prognostic significance of laboratory and instrumental parameters for organ dysfunctions in acute period of COVID-19 in patients with HD.

Material and methods. The study included 82 patients. The main group included 50 patients with HD duration of at least 3 years, who received antihypertensive therapy and had confirmed moderate COVID-19. The control group included 32 patients with HD and without COVID-19. The mean age was 63,6±7,9 years and 66,6±10,3 years, respectively. The standard parameters of carbohydrate and lipid metabolism, inflammatory markers, hematological indicators, glomerular filtration rate (GFR) were measured, and also arterial pressure, Ps, $t^{\circ}\text{C}$, SpO_2 , peak expiratory flow rate (PEFR) were recorded. In 6 months we contacted by phone to conduct a survey concerning the 6-month period after hospitalization or outpatient examination with filling the questionnaire form SF-36.

Results. Before inclusion, 76,5% and 83,3% of the patients in the main and control groups, respectively, took 1 hypotensive drug; 17,7% and 16,6% — 2-3 drugs; 5,9% ($p<0,05$) of the patients from the COVID-19 group took the drugs irregularly

before hospitalization. In 6 months, 3% in each group took 1 hypotensive drug, 50% — 2 drugs, and 47% — 3 drugs. For the control group this was: 77% — 2 and 20% — 3, respectively. After analyzing the SF-36 form, we found that the worsening of emotional health in the group with HD and COVID-19 correlated ($p<0,05$) with initial SpO_2 ($r=-0,623$), $t^{\circ}\text{C}$ ($r=-0,371$), PEFR ($r=0,423$), and the degree of improvement — with GFR ($r=0,339$), total cholesterol ($r=0,471$) and platelet count ($r=0,414$). SF-36 also showed that in the main group, the worsening of physical health was associated with lower ALB ($r=0,512$), the higher increase of lactate dehydrogenase ($r=0,342$) and RBC ($r=0,393$).

Conclusion. In 6 months after moderate COVID-19, the patients develop pronounced emotional and physical disorders as well as the worsening of HD clinical course. Regarding to this, the parameters reflecting severity of systemic inflammation, impairment of liver function and changes in brain function in acute COVID-19 possessed the prognostic significance.

Keywords: hypertensive disease, novel coronavirus infection.

Relationships and Activities: none.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Fedoseeva D.O.* ORCID: 0000-0002-6875-674X, Sokolov I.M. ORCID: 0000-0002-9547-705X, Shvarts Yu. G. ORCID: 0000-0002-9104-8020.

*Corresponding author: lunkewitch.diana@yandex.ru

Received: 05.02.2023 Revision Received: 06.03.2023 Accepted: 19.05.2023

For citation: Fedoseeva D.O., Sokolov I.M., Shvarts Yu. G. Hypertensive disease after moderate coronavirus infection. The results of six-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5357. doi:10.15829/1560-4071-2023-5357. EDN RZSQZF

Ключевые моменты

- COVID-19 средней степени тяжести ухудшает течение гипертонической болезни: учащает случаи гипертонического криза и требуется прием большего количества препаратов, за счет развития микроваскулярного повреждения и дисбаланса между прессорными и депрессорными механизмами.
- Через 6 мес. после среднетяжелой COVID-19 у пациентов с гипертонической болезнью отмечаются более выраженные расстройства эмоционального и физического статуса.
- Выявленные изменения общего холестерина, тромбоцитов, скорости клубочковой фильтрации, альбумина, лактатдегидрогеназы — можно использовать в качестве предикторов. Данные показатели взаимосвязаны с выраженностью системного воспаления, с нарушениями функции печени и изменениями работы головного мозга в острый период COVID-19.

Key messages

- Moderate COVID-19 worsens the course of hypertensive disease: it increases the frequency of hypertensive crisis and causes the requirement of the larger number of the drugs due to development of microvascular damage and imbalance between pressor and depressor mechanisms.
- In 6 months after moderate COVID-19, the patients with HD develop more pronounced emotional and physical disorders.
- The found changes in total cholesterol levels, platelet count, glomerular filtration rate, albumin and lactate dehydrogenase levels may be used as the predictors. The listed indicators are associated with severity of systemic inflammation, impairment of liver function and changes in brain function in acute COVID-19.

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются одной из наиболее частых коморбидных патологий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), практически каждый второй пациент с заражением COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет гипертоническую болезнь (ГБ) [1]. При этом некоторыми авторами отмечается роль ГБ как фактора риска развития более тяжелого течения COVID-19 [1, 2].

До настоящего времени мало изучены клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения ГБ на фоне COVID-19. А также нет достаточного понимания отдаленных системных эффектов, в т.ч. и сердечно-сосудистых, которые оказывает COVID-19 на органы при ГБ. Не до конца ясными остаются клинические особенности развития ГБ после перенесенной COVID-19, в частности у больных со среднетяжелым течением COVID-19.

Накапливаются данные о том, что клинические симптомы, получившие название Long-COVID, могут сохраняться после перенесенной COVID-19 от нескольких недель до нескольких месяцев [2-6]. Описано, что проявления Long-COVID могут быть связаны с вирусным или иммуноопосредованным нарушением вегетативной нервной системы, нару-

шением работы некоторых органов и эндокринных систем [5, 6]. Последнее может иметь отношение и к прогрессированию ГБ.

В этой связи основными задачами нашего исследования было оценить клинические особенности течения ГБ в первые 6 мес. после перенесенной инфекции, а также изучение прогностического значения лабораторных и инструментальных параметров, характеризующих органную дисфункцию в острый период COVID-19 у больных с ГБ.

Материал и методы

В проспективном исследовании приняли участие всего 82 пациента. Включение пациентов проходило с ноября 2020г по февраль 2021г. Группу исследования составили 50 больных с ГБ II-III стадий и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (по SCORE-2) длительностью не менее 3 лет, получавшие антигипертензивную терапию и с подтвержденной COVID-19 средней степени тяжести по критериям временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 (МЗ РФ версия 9 от 26.10.2020г), находившиеся на стационарном лечении в инфекционном отделении Университетской больницы № 1 им. С.Р. Миротворцева СГМУ. Диагноз ГБ был верифицирован на основании клинических рекомендаций "Артериальная гипертензия у взрослых 2020г"

Российского кардиологического общества [7]. Возраст пациентов варьировал от 38 лет до 80 лет (средний возраст $63,6 \pm 7,9$ лет), из них 28 женщин и 22 мужчины.

В группу сравнения вошли 32 больных (19 женщин и 13 мужчин) с наличием у них подтвержденного заболевания ГБ II-III стадий и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, длительность ГБ ≥ 3 лет, принимавшие постоянную базовую гипотензивную терапию (диагноз был верифицирован аналогично группе исследования) и без наличия COVID-19, находившиеся на момент проведения исследования под амбулаторным наблюдением в Клиническом центре СГМУ и обратившиеся за плановой консультацией из-за различных проблем, на фоне удовлетворительного контроля уровня артериального давления (АД). Возраст исследуемых от 39 лет до 80 лет (средний возраст $66,6 \pm 10,3$ лет).

Критериями исключения для обеих групп было: неконтролируемая или резистентная ГБ, гипертонический криз (ГК) перед госпитализацией в стационар или при поступлении, а также перед наблюдением у врача амбулаторно, вторичная артериальная гипертензия; острая или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром и его осложнения, нарушения ритма с нарушением гемодинамики, острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторная ишемическая атака на момент госпитализации или осмотра амбулаторных пациентов; наличие острых воспалительных процессов любой иной локализации; онкологические заболевания в настоящее время и в анамнезе; тяжелая патология почек (в т.ч. 3 степень хронической болезни почек); декомпенсация болезней печени.

Всем госпитализированным больным на второй день стационарного лечения утром с 06:30 до 07:30 производился забор крови и измерение лабораторных и инструментальных параметров. Взятие крови осуществлялось утром натощак до перорального и парентерального введения лекарственных средств.

Через 30-40 мин после забора крови врачом осуществлялось измерение уровня АД в соответствии с рекомендациями ESC, пульса, температуры тела ($t^{\circ}\text{C}$), уровня кислорода в крови (SpO_2), измерялась пиковая скорость выдоха (ПСВ). Определение SpO_2 выполнялось пульсоксиметром Riester Ri-fox N. Измерение ПСВ осуществлялось с помощью пикфлоуметра Omron PF20 трехкратно для определения в последующем средней величины и максимального значения. Амбулаторным больным обследование проводилось в аналогичном порядке.

Проводились исследования показателей углеводного и липидного обмена, анализ маркеров воспаления (С-реактивный белок, ферритин). Определялись стандартные лабораторные показатели крови — гематологические и биохимические: общий белок, аль-

бумин (ALB), общий билирубин, мочевины, глюкоза, холестерин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, калий и натрий, креатинин и оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Через 6 мес. после первичного обследования осуществлялся телефонный контакт с пациентами, в ходе которого проводился опрос, касающийся периода жизни 6 мес. после госпитализации или амбулаторного обследования. Пациенты информировали врача о значимых изменениях в состоянии здоровья: о госпитализациях по поводу ГБ или обращениях к врачу по данному поводу, о развитии ГК [7], об эпизодах симптомной гипотонии [8], о соблюдении рекомендаций по лечению ГБ. Для фиксации симптомных эпизодов гипотонии (СЭГ) нами условно было принято временное снижение уровня АД ниже 100 и 60 мм рт.ст. [8, 9] и наличие таких клинических симптомов (тяжесть в голове, головная боль, головокружение, кардиалгия, одышка, общая слабость) длительностью >10 мин [8].

В стационаре и сразу после обращения пациентов к врачу проводилась коррекция принимаемой терапии. Осуществлялась количественная оценка исходного лечения. Через 6 мес. учитывалось количество антигипертензивных препаратов, используемых пациентом на момент опроса. При телефонном контакте также заполнялся опросник SF-36 "Оценка качества жизни". Анализ был построен на процентных показателях от 0 до 100 баллов относительно максимально возможного по каждой шкале, затем рассчитывались общие показатели: общее физическое благополучие (физический статус) и общее душевное благополучие (эмоциональный статус).

Оценивалось улучшение или ухудшение физического и эмоционального состояния, т.е. оценка самим больным динамики этих характеристик за последние 6 мес. Мы посчитали целесообразным при оценке динамики физического состояния учитывать нарастание или уменьшение клинических проявлений основного заболевания и восстановление физической работоспособности. В отношении эмоционального состояния имелось в виду наличие изменений по мнению пациентов по тем параметрам, которые оцениваются при использовании опросника SF-36.

Статистическая обработка полученных результатов с использованием методов графического анализа, дисперсионного анализа с определением $M \pm SD$, при ненормальном распределении данных — Kruskal-Wallis ANOVA с определением Me , Q_{25} и Q_{75} , кросстабуляции с использованием критериев Фишера и χ^2 , а также непараметрической корреляции с определением коэффициента Kendall, была осуществлена с помощью пакета прикладных программ "STATISTICA 10.0" (StatSoftUSA) и MicrosoftExcel. Далее приводятся и обсуждаются только статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).

Таблица 1

Основные исходные лабораторные показатели (Ме [25%; 75%])

Параметры	Группа исследования ГБ+COVID-19 (n=50)	Группа контроля ГБ (n=32)	Значение p
SpO ₂ , %	95,5 [94,0; 97,0]	97,0 [96,0; 97,0]	0,001
САД, мм рт.ст.	121,0 [113,0; 132,0]	135,0 [125,0; 143,0]	0,00009
ДАД, мм рт.ст.	71,0 [65,0; 84,0]	80,0 [72,0; 89,0]	0,04
Пульс, уд./мин.	69,0 [60,0; 80,0]	65,5 [60,0; 72,0]	0,1
ПКСвр., л/мин.	223,3 [170,0; 331,7]	255,0 [205,0; 328,3]	0,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,0 [5,9; 9,8]	7,3 [6,3; 8,5]	0,7
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,6 [4,1; 4,9]	4,7 [4,4; 5,2]	0,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	222,5 [184,0; 318,0]	221,5 [183,0; 266,5]	0,2
Гемоглобин, г/л	135,5 [124,5; 141,0]	123,5 [112,5; 138,5]	0,9
Ферритин, мкг/л	400,0 [380,9; 400,0]	—	—
Глюкоза, ммоль/л	8,3 [6,0; 10,6]	5,8 [4,7; 6,2]	0,00002
Альбумин, г/л	32,1 [28,5; 34,1]	36,0 [33,1; 37,1]	0,00001
Мочевина, ммоль/л	7,0 [5,1; 8,6]	6,8 [5,2; 8,7]	0,9
Креатинин, мкмоль/л	79,6 [71,2; 90,0]	88,6 [81,4; 100,0]	0,002
ЛДГ, Ед/л	308,1 [224,2; 363,0]	187,3 [150,5; 233,5]	0,00000001
АЛТ, Ед/л	38,7 [19,5; 77,2]	23,6 [14,6; 28,4]	0,00009
АСТ, Ед/л	33,2 [26,0; 42,6]	22,6 [18,8; 27,5]	0,0006
Холестерин, ммоль/л	4,9 [4,0; 5,4]	4,5 [3,7; 5,1]	0,00009
Общий белок, г/л	67,9 [64,0; 71,0]	69,0 [64,5; 70,1]	0,2
Калий, ммоль/л	5,6 [5,1; 5,9]	5,0 [4,6; 5,5]	0,00000001
Натрий, ммоль/л	136,7 [134,7; 139,0]	140,3 [136,9; 141,7]	0,003

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПКСвр. — пиковая скорость выдоха среднее значение, САД — систолическое артериальное давление, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SpO₂ — сатурация кислорода.

Результаты

Средняя длительность ГБ у обследованных в группе ГБ и COVID-19 составила 11,5±4,72 лет. В этой же группе 14 больных страдали хронической формой ишемической болезни сердца — стенокардией напряжения (у 3 пациентов в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда), у 5 пациентов отмечалась фибрилляция предсердий, 43 — имели разную степень ожирения (средний индекс массы тела 29,4±3,5 кг/м²), у 17 больных был сахарный диабет 2 типа. Большинство пациентов были госпитализированы в среднем на пятые сутки от начала проявлений клинических симптомов COVID-19. Все пациенты из этой группы находились на оксигенотерапии, подача увлажненного кислорода осуществлялась через носовую канюлю со скоростью 5 л/мин. В ходе лечения дважды в день парентерально вводились глюкокортикостероиды. Доза варьировала с учетом временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 (МЗ РФ версия 9 от 26.10.2020г).

В группе пациентов с ГБ и без наличия COVID-19 средняя длительность ГБ 13,25±7,25 лет, у 20 пациентов имела ишемическая болезнь сердца — стенокардия напряжения, 6 из них ранее перенесли инфаркт миокарда, 14 пациентов страдали различной

формой фибрилляции предсердий, 29 больных были с различной степенью ожирения (средний индекс массы тела 31,9±4,4 кг/м²), 8 пациентов имели сахарный диабет 2 типа.

При первом обследовании в клинике у 50% пациентов с ГБ и COVID-19 отмечалось снижение SpO₂ до 87% минимально, у 34% — повышение t° С от 37° С до 38,6° С, у 86% систолическое АД (САД) было 100–138 мм рт.ст., а у 80% пациентов диастолическое АД (ДАД) 60–88 мм рт.ст. Было отмечено, что у значительного числа пациентов был повышен уровень некоторых лабораторных параметров: ферритина, уровень глюкозы и калия, а уровень ALB и общего белка был снижен.

Основные исходные лабораторные показатели указаны в таблице 1.

В группе пациентов с ГБ и без перенесенной COVID-19 все исследуемые были в стабильно удовлетворительном состоянии, t° С и SpO₂ были в норме; практически половина имела САД ≥140 мм рт.ст., а четверть — ДАД ≥90 мм рт.ст. При анализе лабораторных показателей было выявлено, что у значительного числа пациентов был повышен уровень глюкозы крови при измерении.

Большинство больных основной и контрольной групп до включения в исследование принимало по

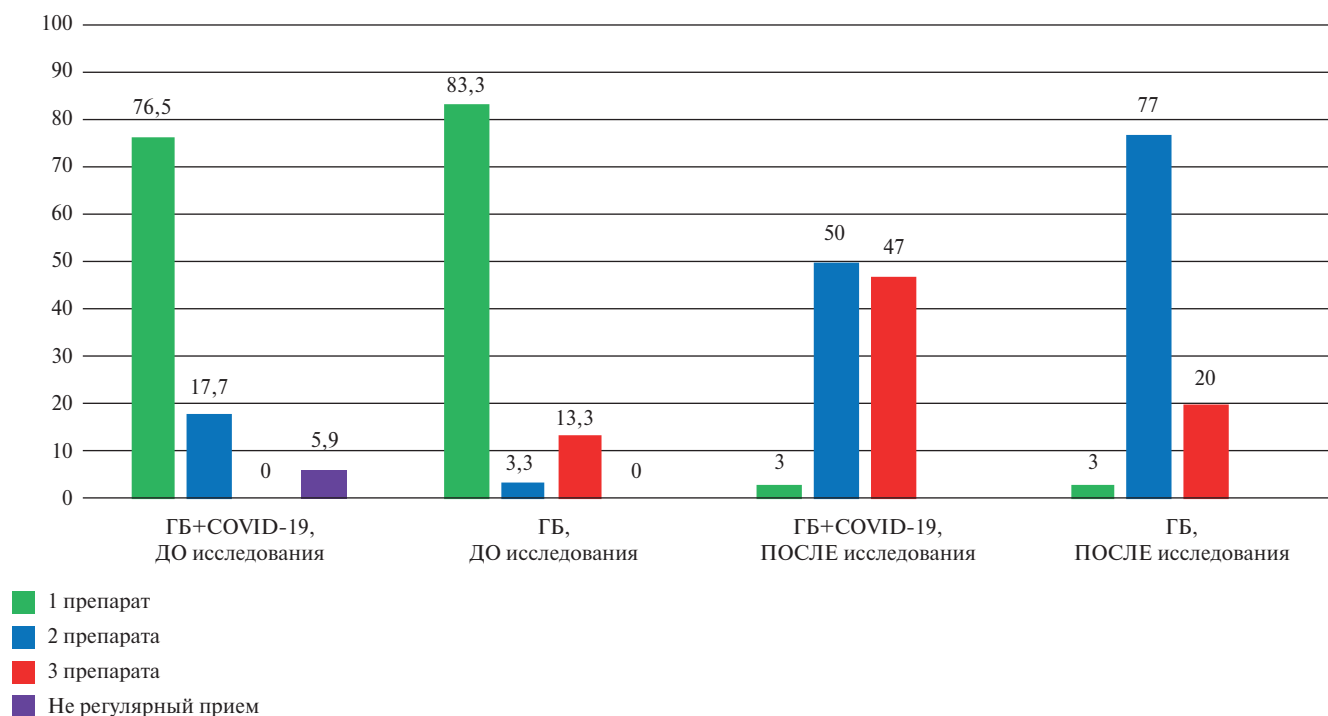


Рис. 1. Количество принимаемых антигипертензивных препаратов (%) до и через 6 мес. после включения в исследование у больных основной (ГБ и COVID-19) и контрольной (ГБ и без перенесенной COVID-19) групп.

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

одному гипотензивному препарату, соответственно, 76,5% и 83,3%, 2-3 препарата — 17,7% и 16,6%. 5,9% пациентов из группы с перенесенной COVID-19 непосредственно перед госпитализацией препараты принимали не регулярно.

По результатам проведенного опроса через полгода после выписки и амбулаторного лечения было выявлено, что у пациентов с ГБ и COVID-19 среднее значение эмоционального здоровья соответствовало $41,7 \pm 6,5\%$ по SF-36, а у больных без COVID-19 — $42,1 \pm 3,9\%$.

В группе исследуемых с ГБ и перенесенной COVID-19 эмоциональное состояние по оценке самих пациентов в течение 6 мес. улучшилось у 65% опрошенных, тогда как в группе сравнения у значительно большего числа больных (80%).

Ухудшение эмоционального статуса после выписки из стационара ассоциировалось с относительно высоким уровнем SpO_2 ($r = -0,623$), повышением $t^\circ C$ ($r = -0,371$) и более низкими показателями ПСВ ($r = 0,423$). Что касается прогностического значения лабораторных данных, то эмоциональное состояние ухудшалось при исходно относительно низких значениях СКФ ($r = 0,339$), общего холестерина ($r = 0,471$) и тромбоцитов ($r = 0,414$). Тогда как в группе пациентов с ГБ и без перенесенной COVID-19 эмоциональное состояние ухудшалось при исходно относительно высоких значениях общего холестерина ($r = -0,294$).

Что касается самооценки изменения физического состояния, то у большей части (60%) пациентов с ГБ и COVID-19 отмечалось ухудшение состояния в последующие 6 мес. после выписки, при этом в группе без COVID-19 — всего у 20%, т.е. значительно меньше.

После тестирования физического здоровья опросником SF-36 у группы пациентов с ГБ и COVID-19 установлено, что среднее значение физического статуса — $46,8 \pm 7,5\%$, а у больных без COVID-19 — $42,1 \pm 3,9\%$.

Относительное снижение физического статуса через 6 мес. наблюдалось у пациентов с перенесенной COVID-19, которые исходно имели следующие изменения лабораторных параметров: более низкий уровень ALB ($r = 0,512$), относительно высокое значение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($r = 0,342$) и относительно повышенное содержание эритроцитов ($r = 0,393$).

В группе пациентов с ГБ и без перенесенной COVID-19 физическое состояние ухудшалось при относительно низких значениях уровня SpO_2 ($r = 0,452$) и более высоких цифрах ДАД ($r = -0,48$).

После выписки из стационара за время наблюдения в группе с перенесенной COVID-19 32% пациентов отмечали развитие неосложненных ГК ($p < 0,05$), что в 2 раза больше, чем в контрольной группе (16%).

В группе пациентов с ГБ и COVID-19 также несколько ($p > 0,05$) чаще (56%) отмечались и СЭГ, чем у пациентов с ГБ без перенесенной COVID-19 (47%).

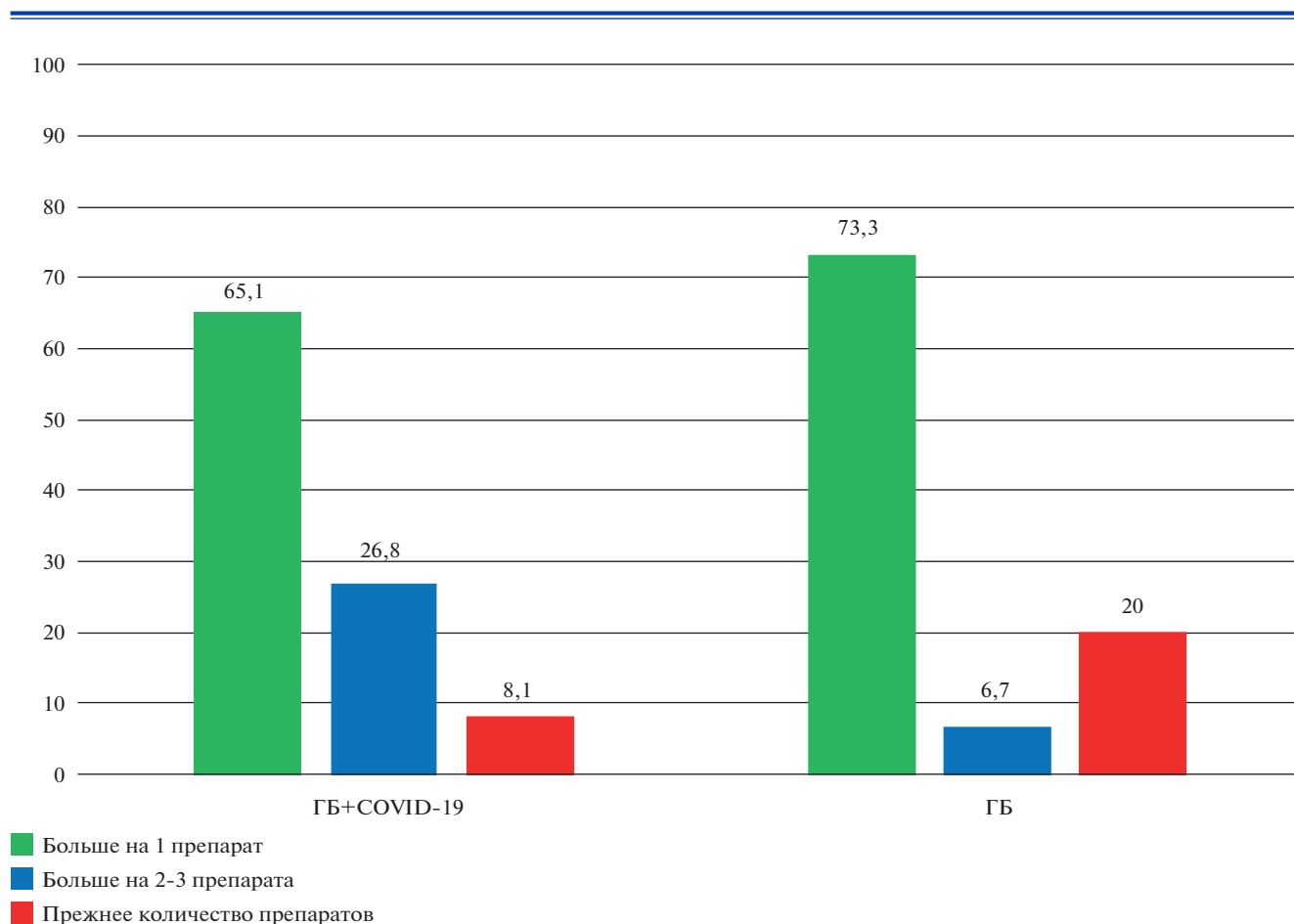


Рис. 2. Сравнение количества принимаемых гипотензивных препаратов (%) до включения в исследование и через 6 мес. после включения в исследование.
Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

В результате оценки прогностического значения уровня лабораторных характеристик в группе с ГБ и COVID-19 оказалось, что ГК развивались чаще у тех пациентов, которые исходно имели более низкий уровень тромбоцитов ($223,1 \pm 62,2 \cdot 10^9/\text{л}$) и более высокий ($450,8 \pm 198,5$ мкг/л) уровень ферритина, чем у больных, у которых ГК не отмечались ($282,4 \pm 91,6 \cdot 10^9/\text{л}$ и $353,7 \pm 117,4$ мкг/л, соответственно).

В группе пациентов с ГБ и COVID-19 через 6 мес. после выписки 50% пациентов принимали два гипотензивных препарата, и 47% были вынуждены принимать 3. Среди пациентов с ГБ и без COVID-19 — 77% принимали 2 антигипертензивных средства, а три принимали лишь 20%, т.е. значительно реже, чем после COVID-19. По 3% в каждой группе продолжали принимать 1 препарат (рис. 1). По сравнению с периодом до включения в исследование 28,6% пациентов с перенесенной COVID-19 стали принимать на 2-3 препарата больше, и 65,1% на один. В контрольной группе, соответственно, 6,7% и 73,3% больных. Остальные не изменили количество лекарств (рис. 2). При этом практически все пациенты информировали о том, что в течение последних 3 мес. кор-

рекции базовой антигипертензивной терапии не проводилось.

Обсуждение

Проведенное исследование было посвящено изучению прогностического значения уровня некоторых клинических, лабораторных и инструментальных показателей у больных с ГБ после средней степени COVID-19. Кроме того, сопоставляя особенности клинических характеристик в выделенных группах через 6 мес. наблюдения, в определенной мере можно судить о влиянии среднетяжелой COVID-19 на течение ГБ. В основном исследования по наблюдению за пациентами с сочетанием ГБ и COVID-19 касались "жестких" конечных точек в период болезни и после нее [3, 10, 11], либо рассматривали проблему в рамках Long-COVID, в то время как в представленной работе был сделан акцент на клинические характеристики течения самой ГБ после COVID-19.

В частности, в группе исследуемых с ГБ и COVID-19 было выявлено повышение некоторых лабораторных параметров, а именно ферритина, глюкозы, калия и понижение ALB и общего белка. При первом измерении АД в группе пациентов с ГБ и COVID-19

среднее значение АД было ниже по сравнению с уровнем АД в группе пациентов без COVID-19, что вполне объяснимо разными причинами госпитализации и обращения к врачу. По основным клиническим параметрам группы были сопоставимы.

Через полгода после COVID-19 у больных с ГБ существенно чаще отмечались проблемы с эмоциональным и физическим состоянием. Не исключено, что наличие и проявления этих отклонений зависели от особенностей реакции на COVID-19.

Вероятно, выявленные нами нарушения в эмоциональной и физической сфере через 6 мес. после COVID-19 и ассоциированные с этим изменения уровня некоторых лабораторных и инструментальных параметров, могут быть обусловлены выраженностью системного воспаления в острый период инфекции и его последствиями. В частности, об этом может говорить взаимосвязь эмоционального состояния через 6 мес. после выписки с изменениями таких показателей, как общий уровень t^o С, ПСВ, холестерина, тромбоцитов, СКФ в острую фазу болезни. Именно с изменениями этих показателей ассоциировали негативные тенденции в эмоциональном статусе пациентов. Описано, что данные параметры реагируют на мощный выброс провоспалительных цитокинов при COVID-19. Возможно также, ухудшение эмоционального состояния после COVID-19 на протяжении последующих 6 мес. обусловлено сохранением аутоиммунно-опосредованной дисфункции вегетативной нервной системы, которая может играть немаловажную роль в нарушениях психоэмоционального статуса [10, 11]. Также здесь не исключена ассоциация с развитием тревожно-депрессивных расстройств, которые, вероятно, могут расцениваться как проявления Long-COVID, в частности изменений работы ГМ на фоне перенесенной COVID-19, а также неблагоприятными симптомами ГК и СЭГ.

Кроме того, можно полагать, что изменения в физическом статусе в отдаленный период ассоциированы с некоторыми признаками поражения печени во время COVID-19 [12, 13]. Об этом свидетельствовало относительное снижение уровня ALB, и увеличение — ЛДГ у пациентов, у которых через 6 мес. после COVID-19 отмечалось ухудшение физического состояния.

Более значимые изменения уровня тромбоцитов и ферритина у пациентов с COVID-19 в последующем были связаны с более частым развитием ГК. Как уже отмечалось, данные изменения лабораторных характеристик могут свидетельствовать о более активно идущем воспалительном процессе в острый период COVID-19 у этих пациентов и, возможно,

о более выраженном поражении значимых для ГБ органов.

В целом по результатам анализа клинических характеристик можно предположить, что COVID-19 ухудшает течение ГБ. Так, у пациентов, перенесших COVID-19, на фоне более интенсивной терапии чаще отмечались ГК и была определенная тенденция к более частому возникновению СЭГ, чем у больных, не переносивших COVID-19. Причем СЭГ были характерны именно для пациентов, у которых отмечалось развитие кризов. Очевидно, СЭГ связаны с более значимым нарушением ауторегуляции кровотока внутренних органов, в частности, головного мозга [8, 14]. Может быть, вследствие этого у пациентов в группе ГБ и COVID-19 эпизоды симптомной гипотонии часто сочетаются с ГК [8, 15], т.е. причина этих явлений является общей.

Через 6 мес. пациенты с ГБ и перенесенной COVID-19 значимо чаще принимали большее количество лекарственных средств. Как известно, в период острой инфекции активное системное воспаление обуславливает поражение многих органов и систем, в т.ч. за счет развития микроваскулярного повреждения, что усугубляет дисбаланс между прессорными и депрессорными механизмами. Последнее утяжеляет течение ГБ, учащает развитие ГК и, как следствие, требует приема большего количества антигипертензивных препаратов.

Заключение

Через 6 мес. после среднетяжелой COVID-19 у пациентов с ГБ отмечаются более выраженные расстройства эмоционального и физического статуса, чем у больных после обращения к врачу по поводу ГБ и не болевших COVID-19. С этими явлениями оказались взаимосвязаны показатели, отражающие выраженность системного воспаления и нарушения функции печени и изменения работы головного мозга в острый период COVID-19, такие как общий холестерин, тромбоциты, СКФ, ALB, ЛДГ. Последнее делает перспективным использование этих лабораторных характеристик в качестве предикторов.

Полученные данные также свидетельствуют о том, что COVID-19 средней степени тяжести усугубляет течение ГБ. Среди пациентов с ГБ в течение 6 мес. после COVID-19 было выявлено увеличение частоты развития неосложненных ГК в 2 раза, несколько чаще возникали СЭГ и требовался прием большего количества антигипертензивных препаратов для контроля АД.

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

Литература/References

1. 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. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Vehar S, Boushra M, Ntiemoah P, Biehl M. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers'. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2021;88(5):267-72. doi:10.3949/ccjm.88a.21010.
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2021;11(16144). doi:10.1038/s41598-021-95565-8.
4. Raman B, Bluemke D A, Lüscher T F, et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European Heart Journal*. 2022;43(11):1157-72. doi:10.1093/eurheartj/ehac031.
5. Jose R J, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46-e47. doi:10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
6. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(11):636-44. doi:10.1038/s41582-020-0398-3.
7. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
8. Ermasova SA, Shvarts YuG. Blood pressure variability and episodes of hypotension in patients with arterial hypertension. *Journal Cardiology: news, opinions, training*. 2018;6(3):65-73. (In Russ.) Ермазова С.А., Шварц Ю.Г. Вариабельность артериального давления и эпизоды гипотензии у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):65-73. doi:10.24411/2309-1908-2018-13006.
9. Jeffers BW, Robbins J, Bhambri R, Wajsbrot D.A. Systematic Review on the Efficacy of Amlodipine in the Treatment of Patients with Hypertension with Concomitant Diabetes Mellitus and/or Renal Dysfunction, When Compared with Other Classes of Antihypertensive Medication. *American Journal of Therapeutics*. 2015;22(5):322-341. doi:10.1097/MJT.0000000000000202.
10. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clinical Medicine Journal*. 2021;21(1):e63-e67. doi:10.7861/clinmed.2020-0896.
11. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10270):220-32. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
12. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet. Gastroenterol & Hepatol*. 2020;5(5):428-30. doi:10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
13. Yu D, Du Q, Yan S, et al. Liver injury in COVID-19: clinical features and treatment management. *Virology Journal*. 2021;(121). doi:10.1186/s12985-021-01593-1.
14. Protasov KV, Boronova VB. Transient arterial hypotension in patients with essential hypertension: relationship with risk factors and state of target organs. *Arterial hypertension*. 2011;17(6):531-6. (In Russ.) Протасов К.В., Боронова В.Б. Преходящая артериальная гипотензия у больных гипертонической болезнью: взаимосвязи с факторами риска и состоянием органов-мишеней. *Артериальная гипертензия*. 2011;17(6):531-36. doi:10.18705/1607-419X-2011-17-6-531-536.
15. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, et al. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of hypertension. *Hypertension*. 2020;76:366-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324.

Ассоциация дефицита железа с развитием рецидивов фибрилляции предсердий после фармакологической кардиоверсии

Валеев М.Х.¹, Хасанов Н.Р.²

Цель. Оценить ассоциацию дефицита железа (ДЖ) с развитием рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) в течение 12 мес. у пациентов после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Материал и методы. В открытое проспективное одноцентровое исследование было включено 198 пациентов с неклапанной пароксизмальной ФП после успешной фармакологической кардиоверсии амиодароном. В 1 группу вошли 116 пациентов с ДЖ, во 2 группу — 82 пациента с нормальным статусом железа. Первичной конечной точкой исследования было развитие симптомных рецидивов ФП в течение 12 мес. после кардиоверсии, которую оценивали методом Каплана-Мейера. Различия показателей считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты. В 1 группе у всех пациентов определялся абсолютный ДЖ, у 85,3% пациентов была установлена анемия. Группы не различались по основным клинико-демографическим показателям, сопутствующим заболеваниям и медикаментозной терапии. Вместе с тем пациенты 1 группы были старше (медиана 73 (64,8-79) года и 69 (63-75) лет, соответственно, $p = 0,008$), имели большую массу миокарда левого желудочка (медиана 145 (115-176) г и 132,5 (118,2-145) г, соответственно, $p = 0,004$). Для восстановления синусового ритма в 1 группе потребовалась меньшая доза амиодарона (медиана 450 (300-600) мг и 1000 (600-1200) мг, соответственно, $p < 0,001$) и меньше времени от начала введения препарата до восстановления ритма (медиана 7 (3-10) и 12 (9-18) ч, соответственно, $p < 0,001$). За 12 мес. наблюдения рецидивы ФП развились у 49 (42,2%) пациентов в 1 группе и у 16 (19,5%) пациентов во 2 группе ($p = 0,0008$), отношение рисков 2,64 (95% доверительный интервал: 1,5-4,65) ($p = 0,0003$).

Заключение. ДЖ ассоциирован с увеличением числа симптомных рецидивов ФП у пациентов в течение 12 мес. после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Ключевые слова: дефицит железа, пароксизмальная фибрилляция предсердий, фармакологическая кардиоверсия, амиодарон.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГАУЗ ЦРБ Пестречинского района Минздрава Республики Татарстан, Казань;

²ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Валеев М.Х. — диссертант кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-0570-0220, Хасанов Н.Р.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-7760-0763.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ybpz@mail.ru

ДЖ — дефицит железа, ИМ — инфаркт миокарда, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 16.02.2023

Рецензия получена 05.04.2023

Принята к публикации 16.05.2023



Для цитирования: Валеев М.Х., Хасанов Н.Р. Ассоциация дефицита железа с развитием рецидивов фибрилляции предсердий после фармакологической кардиоверсии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5369. doi:10.15829/1560-4071-2023-5369. EDN BZYODC

Association of iron deficiency with atrial fibrillation recurrence after pharmacological cardioversion

Valeev M. Kh.¹, Khasanov N. R.²

Aim. This study aims to assess the association between iron deficiency (ID) and recurrences of atrial fibrillation (AF) in patients after pharmacological cardioversion with amiodarone within 12 months.

Material and methods. The open-label, prospective, single-center study included 198 patients with non-valvular paroxysmal AF after successful pharmacological cardioversion with amiodarone. Group I included 116 patients with ID, and group II — 82 patients with normal iron status. The primary end-point of the study was the development of symptomatic AF recurrences within 12 months after the cardioversion which was estimated by the Kaplan-Meier method. The differences were considered statistically significant if p -value was $< 0,05$.

Results. Absolute ID was found in patients of group I; anemia was revealed in 85,3% of the patients. The groups did not differ in basic clinical and demographical parameters, concomitant diseases and drug therapy. Along with that, the I group patients were older (the median was 73 (64,8-79) years old and 69 (63-75) years old, respectively, $p = 0,008$), and their left ventricular mass was larger (the median was 145 (115-176) g and 132,5 (118,2-145) g, respectively, $p = 0,004$). The sinus rhythm restoration in group I required less dose of amiodarone (the median was 450 (300-600) mg and 1000 (600-1200) mg, respectively, $p < 0,001$) and less time from the start of the drug administration to the rhythm restoration (the median was 7 (3-10) and 12 (9-18) hours, respectively, $p < 0,001$). During the 12-month follow-up period, 49 (42,2%) patients in group I and 16 (19,5%) patients in group II developed AF recurrences ($p = 0,0008$), hazard ratio 2,64 (95% confidence interval: 1,5-4,65) ($p = 0,0003$).

Conclusion. ID is associated with the increase of the number of symptomatic AF recurrences in patients after pharmacological cardioversion with amiodarone within 12 months.

Keywords: iron deficiency, paroxysmal atrial fibrillation, pharmacological cardioversion, amiodarone.

Relationships and Activities: none.

¹Central District Hospital of Pestrechinsky district of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan; ²Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Valeev M. Kh. ORCID: 0000-0002-0570-0220, Khasanov N. R.* ORCID: 0000-0002-7760-0763.

*Corresponding author: ybpz@mail.ru

Received: 16.02.2023 **Revision Received:** 05.04.2023 **Accepted:** 16.05.2023

For citation: Valeev M. Kh., Khasanov N. R. Association of iron deficiency with atrial fibrillation recurrence after pharmacological cardioversion. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5369. doi:10.15829/1560-4071-2023-5369. EDN BZYODC

Ключевые моменты

- Дефицит железа (ДЖ) ассоциирован с повышением риска развития рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) в течение 12 мес. после фармакологической кардиоверсии амиодароном.
- Восстановление синусового ритма при фармакологической кардиоверсии амиодароном происходит быстрее у пациентов с пароксизмом ФП и ДЖ.
- Восстановление синусового ритма у пациентов с пароксизмом ФП и ДЖ требует меньшей дозы амиодарона.

Key messages

- Iron deficiency (ID) is associated with increased risk of atrial fibrillation (AF) recurrences within 12 months after pharmacological cardioversion with amiodarone.
- In pharmacological cardioversion with amiodarone, the sinus rhythm restores faster in patients with paroxysmal AF and ID.
- The sinus rhythm restoration in patients with paroxysmal AF and ID requires less dose of amiodarone.

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу наиболее распространенных форм нарушения ритма сердца, достигая 2% в популяции [1, 2]. К прогностически неблагоприятным последствиям ФП относятся кардиоэмболические осложнения, нередко связанные с пароксизмами ФП [2, 3]. На сегодняшний день определены основные факторы риска развития ФП, в т.ч. артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, клапанные пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения функции щитовидной железы, возраст и другие факторы [2]. Важную роль играют апоптоз кардиомиоцитов и фиброз миокарда, нарушение в кардиомиоцитах регуляции ионов Na^+ и Ca^{2+} , электрическое ремоделирование миокарда, дисбаланс вегетативной регуляции сердца и воспаление [4, 5]. В последние годы обсуждается возможная роль дефицита железа (ДЖ) в развитии ФП, однако чаще всего этот вопрос рассматривается в контексте анемии и ХСН [6]. В настоящее время хорошо известно об ухудшении прогноза пациентов с ХСН при наличии у них ДЖ [7-9]. Возможное взаимное влияние ХСН и ФП с участием ДЖ связывают с воспалением, сопровождающим как ХСН, так и ФП, повышением уровня гепсидина, снижением уровня ферропортина, ухудшением всасывания ионов Fe^{2+} в желудочно-кишечном тракте, нарушением эритропоэза, развитием функционального и абсолютного ДЖ, приводящего к анемии, которая, в свою очередь, ухудшает течение ХСН и ФП [6, 10]. Непосредственная роль ДЖ в развитии и течении ФП, во влиянии на восстановление и удержание синусового ритма остается неясной. Учитывая широкую распространенность ДЖ в популяции и тяжесть осложнений ФП, изучение особенностей результатов фармакологической кардиоверсии и частоты развития повторных пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ представляет существенный интерес.

Цель исследования: оценить ассоциацию ДЖ с развитием рецидивов ФП в течение 12 мес. у пациентов после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Материал и методы

В открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование было включено 198 пациентов (медиана возраста 71 (63,2-77) год), в т.ч. 120 (60,6%) мужчин и 78 (39,4%) женщин, с пароксизмальной формой ФП, последовательно госпитализированных в отделение кардиологии МСЧ ПФУ (г. Казань) в период с 2019 по 2021гг в связи с развитием пароксизма. ФП была установлена по результатам электрокардиографического исследования (ЭКГ) согласно действующим рекомендациям Минздрава России (2020г) [2]. Критерии включения в исследование: возраст >18 лет, наличие пароксизмальной формы неклапанной ФП, длительность пароксизма ФП на момент госпитализации не более 48 ч, проведение успешной фармакологической кардиоверсии амиодароном, подписанное информированное согласие. В исследование не включались пациенты с уровнем гемоглобина <90 г/л, клапанной болезнью сердца, с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиями, перенесшие в течение 1 мес. острый коронарный синдром, клинически значимые кровотечения, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина, в течение последних 6 мес. инсульт, пациенты с активным онкологическим заболеванием, B_{12} -дефицитной и другими анемиями, кроме железодефицитной, пациенты не имеющие возможность наблюдаться в исследовании в течение 12 мес. Критерии исключения: развитие у пациента серьезного сердечно-сосудистого события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт), отзыв пациентом информированного согласия.

У всех пациентов были собраны данные анамнеза, включая наличие симптомов ФП на момент осмотра и их длительность, перенесенные и сопутствующие

заболевания, прием лекарственных препаратов, проведено физикальное исследование, зарегистрирована ЭКГ, проведена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), клинический и биохимический анализ крови. ДЖ устанавливался при снижении уровня ферритина плазмы <100 мкг/л (абсолютный ДЖ) или 100-299 мкг/л при коэффициенте насыщения трансферрина железом <20% (относительный ДЖ). Снижение уровня гемоглобина <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин рассматривалось по критериям Всемирной организации здравоохранения в качестве диагностического признака анемии. В соответствии со статусом железа пациенты распределялись в группу ДЖ или в группу с нормальным уровнем железа.

Восстановление синусового ритма осуществлялось внутривенным введением амиодарона из расчёта 5 мкг/кг, при необходимости суточная доза могла составлять до 15 мкг/кг. Регистрировались доза амиодарона и время от начала его введения до восстановления синусового ритма. Согласно показаниям и действующим рекомендациям, пациентам давались рекомендации по модификации образа жизни и назначалась необходимая медикаментозная терапия. Пациентам с выявленным ДЖ назначались препараты сульфата железа.

Длительность наблюдения составила 12 мес. Плановые визиты пациентов после кардиоверсии происходили ежемесячно. На всех визитах регистрировалась ЭКГ, контролировалась и, в случае необходимости, проводилась коррекция лекарственной терапии. В течение всего периода наблюдения регистрировались случаи развития симптомных рецидивов ФП и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН). Развившиеся в период наблюдения рецидивы ФП купировались амиодароном. Все пациенты завершили исследование. Первичной конечной точкой исследования было развитие рецидива ФП в течение 12 мес.

Статистический анализ проведён с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft, Inc). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с применением критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении полученные данные представлены в виде средних арифметических величин и их стандартных отклонений ($M \pm \sigma$). При распределении, отличавшимся от нормального, результаты описывали при помощи значений медианы, 25% и 75% квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Сравнение средних величин при нормальном распределении проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в случаях отсутствия нормального распределения — использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость различий количественных показателей

при ненормальном распределении оценивали с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Связь между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона, при отсутствии нормального распределения — ранговой корреляции Спирмена. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса либо точного критерия Фишера. Развитие рецидивов ФП в группах исследования оценивали методом Каплана-Мейера и модели пропорциональных рисков Кокса, для сравнения использовали тест отношения правдоподобий. Различия показателей считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Результаты

По результатам определения наличия ДЖ пациенты были распределены на 2 группы. В 1 группу вошли 116 пациентов с ДЖ, в т.ч. 41 (35,3%) мужчина и 75 (64,7%) женщин, 2 группу составили 82 пациента с нормальным статусом железа, в т.ч. 37 (45,1%) мужчин и 45 (54,9%) женщин. По клинико-демографическим характеристикам обе группы были в целом сопоставимы между собой, вместе с тем пациенты с ДЖ были старше (медиана возраста 73 (64,8-79) года и 69 (63-75) лет, соответственно, $p=0,008$). Не было различий по половому составу, частоте впервые выявленной и различной давности выявления ФП, индексу массы тела, уровню артериального давления и частоте большинства сопутствующих заболеваний. Оценивалась распространенность в группах артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, перенесенного ИМ и инсульта, ХСН, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких. В 1 группе 8 (6,9%) пациентов ранее перенесли инсульт, во 2 группе не было пациентов с перенесенным инсультом в анамнезе ($p=0,022$). В 1 группе 12 (10,3%) пациентов и 9 (11%, $p=0,927$) пациентов во 2 группе страдали гипотиреозом (табл. 1).

До госпитализации 38 (32,8%) пациентов в 1 группе и 37 (45,1%) пациентов во 2 группе ($p=0,106$) получали прямые оральные антикоагулянты. Варфарин не получал ни один из включенных в исследование пациентов. Не было различий по частоте применения большинства других классов лекарственных препаратов, кроме блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-блокаторов. В 1 группе пациенты реже получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II — 71 (61,2%) и 72 (87,8%) пациента, соответственно ($p < 0,001$). Бета-блокаторы также реже получали пациенты в 1 группе — 21 (18,1%) пациент vs 29 (35,4%) пациентов во 2 группе ($p=0,030$).

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатель	1 группа, n=116	2 группа, n=82	p
Возраст, лет (Ме [Q1; Q3])	73 (64,8-79)	69 (63-75)	0,008
Пол			0,185
Ж, n (%)	75 (64,7)	45 (54,9)	
М, n (%)	41 (35,3)	37 (45,1)	
Впервые выявленная ФП, n (%)	58 (50)	36 (43,9)	0,118
Анамнез ФП <1 года, n (%)	15 (12,9)	14 (17,1)	0,450
Анамнез ФП >1 года, n (%)	43 (37,1)	33 (40,2)	0,762
ИМТ, кг/м ² (Ме [Q1; Q3])	26,0 (24,0-27,9)	26,5 (24,5-28,9)	0,318
САД, мм рт.ст. (Ме [Q1; Q3])	140 (130-150)	138,5 (120-145)	0,305
ДАД, мм рт.ст. (Ме [Q1; Q3])	80 (80-90)	80 (80-90)	0,844
АГ, n (%)	116 (100)	82 (100)	–
ИБС, n (%)	36 (43,9)	48 (41,4)	0,771
ИМ, n (%)	13 (11,2)	18 (21,9)	0,065
ХСН, n (%)	75 (64,7)	53 (64,6)	0,807
ФК I, n (%)	9 (12,0)	8 (15,1)	0,808
ФК II, n (%)	64 (85,3)	42 (79,2)	0,509
ФК III, n (%)	2 (2,7)	3 (5,7)	0,691
ФК IV, n (%)	0	0	–
СД, n (%)	47 (40,5)	30 (36,6)	0,658
Инсульт, n (%)	8 (6,9)	0 (0)	0,022
ХОБЛ, n (%)	8 (6,9)	1 (1,2)	0,084
Гипотиреоз, n (%)	12 (10,3)	9 (11)	0,927

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Результаты анализа крови пациентов

Показатель	1 группа, n=116 (Ме [Q1; Q3])	2 группа, n=82 (Ме [Q1; Q3])	p
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	7 (5,8-8,3)	7 (6,1-8,3)	0,702
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	270 (212,5-312)	267 (203,2-300,5)	0,404
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	3,9 (3,6-4,3)	4,6 (4,3-5,2)	<0,0001
Гемоглобин, г/л	107 (99,8-115)	137 (130-143,8)	<0,0001
Гематокрит, %	33 (30,6-35,4)	42 (39,9-44)	<0,0001
ОЖСС, мкмоль/л	101 (100,2-101,8)	54,3 (48,7-57,9)	<0,0001
Ферритин, нг/мл	6,6 (5,8-7,3)	57,5 (46-74,3)	<0,0001
Трансферрин, г/л	8 (7,9-8,1)	3,3 (2,8-3,5)	<0,0001
КНТЖ, %	8,2 (7,6-8,9)	37,3 (31,7-41,6)	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл	284,0 (145,0-497,5)	258,0 (136,0-507,5)	0,737
Глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,3-7,9)	6,3 (5,3-7,7)	0,907
Креатинин, мкмоль/л	68,4 (61,0-79,8)	75,6 (61,2-84,1)	0,1574
Мочевина, ммоль/л	5,8 (4,8-7,0)	6,4 (5,2-7,4)	0,035
Калий, ммоль/л	4,1 (4,0-4,4)	4,2 (4,0-4,4)	0,397
ТТГ, мЕд/л	1,4 (0,8-3,0)	2,0 (0,9-3,1)	0,143

Сокращения: КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки, ТТГ — тиреотропный гормон, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Проведенные анализы крови продемонстрировали наличие у всех пациентов 1 группы абсолютного ДЖ и меньшие величины медианы числа эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, ферритина и трансферрина плазмы, коэффициента насыще-

ния трансферрина железом и большую общую железосвязывающую способность сыворотки (табл. 2). В этой группе у 99 (85,3%) пациентов были выявлены признаки анемии легкой степени. Во 2 группе анемии не было ни у одного из пациентов. Однако во

Таблица 3

Данные ЭхоКГ

Показатель	1 группа, n=116	2 группа, n=82	p
ММЛЖ, г (Ме [Q1; Q3])	145 (115-176)	132,5 (118,2-145)	0,004
ЛП, мл (Ме [Q1; Q3])	72,5 (65-89)	72 (62,2-77)	0,103
ФВ, % (Ме [Q1; Q3])	58 (56-61)	58,5 (55-61)	0,999
КДР, см (M±σ)	5,0±0,5	5,0±0,4	0,878
КСР, см (Ме [Q1; Q3])	3,3 (3,2-3,7)	3,3 (3,1-3,6)	0,475
СДЛА, мм рт.ст. (Ме [Q1; Q3])	32,5 (28-40)	31,5 (28-37)	0,143
Диастолическая дисфункция, n (%)	79 (68,1)	48 (58,5)	0,179

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса.

Таблица 4

Медикаментозная терапия в группах пациентов

Препараты	1 группа, n=116, n (%)	2 группа, n=82, n (%)	p
ПОАК	116 (100)	82 (100)	—
иАПФ/БРА	116 (100)	82 (100)	—
Бета-блокаторы	88 (75,9)	67 (81,7)	0,420
АК	12 (10,3)	10 (12,2)	0,859
АМКР	1 (0,9)	0 (0)	0,862
Статины	42 (36,2)	35 (42,7)	0,440
Нитраты	21 (18,1)	13 (15,9)	0,707
L-тироксин	12 (10,3)	9 (11)	0,927
Сахароснижающие препараты	50 (43,1)	29 (35,4)	0,344
Бронхолитики	7 (6,1)	1 (1,2)	0,185

Сокращения: АК — антагонисты кальция, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

2 группе наблюдалась более высокая медиана уровня мочевины плазмы крови по сравнению с 1 группой (6,4 (5,2-7,4) и 5,8 (4,8-7,0) ммоль/л, соответственно, $p=0,035$). Число лейкоцитов и тромбоцитов, уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида, глюкозы, креатинина, калия и тиреотропного гормона не различались между группами.

Проведенная при госпитализации ЭхоКГ позволила выявить большую массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пациентов 1 группы. Медиана ММЛЖ в 1 группе составила 145 (115-176) г, во 2 группе — 132,5 (118,2-145) г ($p=0,004$). Группы не различались по показателям объема левого предсердия, конечно-диастолического и конечно-систолического размеров левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, систолического давления в легочной артерии и по частоте встречаемости диастолической дисфункции левого желудочка (табл. 3).

По результатам фармакологической кардиоверсии было установлено, что для восстановления синусового ритма в 1 группе потребовалась существенно меньшая доза амиодарона (медианы доз 450 (300-600) мг и 1000 (600-1200) мг, соответственно, $p<0,001$) и меньше времени от начала введения амиодарона до купирования пароксизма ФП по сравнению

с 2 группой (медианы времени 7 (3-10) и 12 (9-18) ч, соответственно, $p<0,001$). После проведенной кардиоверсии все пациенты получали прямые оральные антикоагулянты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, 88 (75,9%) пациентов в 1 группе и 67 (81,7%, $p=0,420$) пациентов во 2 группе получали бета-блокаторы. Антиаритмические препараты I, III и IV классов не применялись, за исключением амиодарона для купирования рецидивов ФП. Кроме того, некоторые пациенты получали антагонисты кальция, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, нитраты, бронхолитики, L-тироксин, сахароснижающие и другие препараты (основные классы лекарственных препаратов, назначавшихся пациентам в соответствии с индивидуальной клинической ситуацией, представлены в таблице 4).

За 12 мес. наблюдения симптомные рецидивы ФП были зарегистрированы у 49 (42,2%) пациентов в 1 группе и у 16 (19,5%) пациентов во 2 группе ($p=0,0008$). Отношение рисков развития пароксизмов ФП у пациентов с ДЖ составило 2,64 (95% доверительный интервал: 1,5-4,65) ($p=0,0003$). Результаты анализа Каплана-Мейера представлены на рисунке 1. Учитывая различия между группами пациентов по возрасту и перенесен-

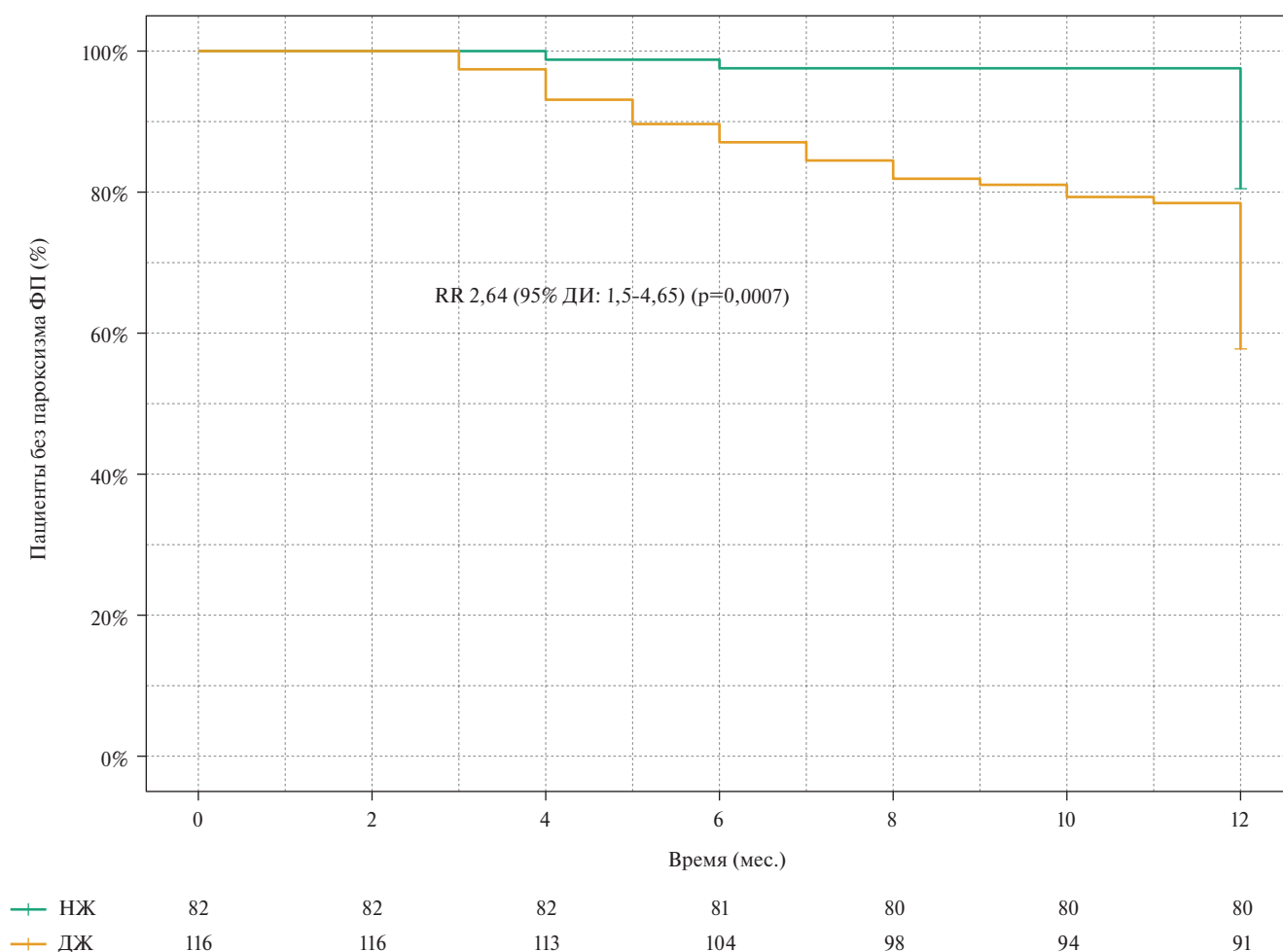


Рис. 1. Развитие рецидивов ФП в 1 и 2 группах пациентов.

Сокращения: ДЖ — дефицит железа (1 группа), ДИ — доверительный интервал, НЖ — нормальный уровень железа (2 группа), ОР — отношение рисков, ФП — фибрилляция предсердий.

ному инсульту, был проведен регрессионный анализ Кокса с включением возраста и инсульта в анамнезе в качестве поправочных ковариантов. С учетом данных поправок, относительный риск развития рецидивов ФП у пациентов с ДЖ по сравнению с пациентами без ДЖ составил 3,08 (95% доверительный интервал: 1,74–5,47) раз ($p < 0,0001$). За период наблюдения не наблюдалось случаев госпитализации по причине декомпенсации ХСН, сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или нефатального инсульта.

Обсуждение

В настоящее время накоплен достаточно большой объем информации о взаимном негативном влиянии ФП и ХСН на развитие и течение друг друга, формируя своего рода порочный круг [6]. Можно было бы предположить влияние ХСН на развитие пароксизмов ФП после кардиоверсии у пациентов с ДЖ. В нашем исследовании ХСН была установлена почти у 65% пациентов, однако не было различий в частоте ее встречаемости в обеих группах. Обе группы

не различались между собой по основным характеристикам, за исключением тех параметров, которые обусловлены наличием ДЖ и его проявлений. В 1 группе у 85,3% пациентов была выявлена анемия, имеющая в своей основе ДЖ, что закономерно повлияло на снижение показателей количества эритроцитов, уровней гемоглобина и гематокрита в клиническом анализе крови. По имеющимся данным распространенность ДЖ увеличивается с возрастом [2], и в нашем исследовании в 1 группе пациенты были старше, чем во 2 группе. В обзоре Sutil-Vega M, et al. (2019) были представлены сведения о большей ММЛЖ у пациентов с ДЖ [11]. Аналогичные данные были получены при проведении ЭхоКГ у пациентов 1 группы. В свою очередь, выявленный нами меньший уровень мочевины у пациентов с ДЖ требует дальнейшего специального изучения функции почек у пациентов с различным статусом железа. Таким образом, можно говорить о достаточной сопоставимости между собой обеих групп нашего исследования по большинству параметров, не обусловленных

широкой распространенностью анемии в 1 группе. Ключевым отличительным фактором было наличие или отсутствие ДЖ. ДЖ оказался ассоциированным с потребностью в меньшей дозе амиодарона и меньшим временем, необходимым для восстановления синусового ритма при проведении фармакологической кардиоверсии. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния ДЖ на эффективность антиаритмической терапии. Лекарственная терапия, которую получали пациенты после кардиоверсии, не различалась в обеих группах исследования. Последующее наблюдение за пациентами в течение 12 мес. показало значительное различие в развитии рецидивов ФП. По результатам нашего исследования, ДЖ ассоциирован с учащением рецидивов ФП, более чем в 2,6 раза повышая риск их развития в течение 1 года после кардиоверсии. В настоящее время нет определенного объяснения установленной нами связи ДЖ с влиянием амиодарона на восстановление синусового ритма и с последующим развитием рецидивов ФП. В какой-то мере полученные результаты могут быть обусловлены влиянием ДЖ на снижение выработки аденозинтрифосфата, нарушение контроля клеточного Ca^{2+} , развитие митохондриальной дисфункции и повреждения митохондриальной ДНК, окислительного и нитрозативного стресса, воспаления, вегетативной дисфункции, ускорение апоптоза кардиомиоцитов и ремоделирования миокарда [12, 13]. Считается, что дисперсия зубца Р электрокардиограммы может рассматриваться в качестве простого и надежного маркера развития пароксизмов ФП [14]. Simsek H, et al. (2010) показали связь ДЖ с увеличением дисперсии зубца Р и нарушением функции миокарда, что может способствовать развитию па-

роксизмов ФП [15]. Таким образом, целый ряд изменений в кардиомиоцах, обусловленных ДЖ, могут повлиять как на результаты кардиоверсии, так и на развитие повторных эпизодов ФП.

Определенным ограничением нашего исследования является небольшое количество включенных пациентов и оценка наличия ДЖ только при включении пациентов в исследование. Кроме того, в исследовании не применялись для длительной терапии антиаритмические препараты I, III и IV классов.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют об ассоциации ДЖ со снижением способности удержания синусового ритма и увеличением числа симптомных рецидивов ФП у пациентов в течение 12 мес. после фармакологической кардиоверсии амиодароном. Для определения роли ДЖ в качестве прогностического фактора эффективности кардиоверсии и развития пароксизмов ФП необходимы дальнейшие исследования на большей группе пациентов. Новые данные могут повлиять на существующие подходы к ведению пациентов с ФП.

По результатам открытого наблюдательного проспективного исследования, ДЖ ассоциирован с учащением рецидивов ФП в течение 1 года после фармакологической кардиоверсии амиодароном.

Фармакологическая кардиоверсия у пациентов с пароксизмом ФП и ДЖ требует меньших доз амиодарона и меньшего времени для восстановления синусового ритма.

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

Литература/References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
3. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013. doi:10.1136/bmj.h7013.
4. Bokeria LA, Shengelia LD. Mechanisms of atrial fibrillation: from ideas and hypotheses to an effective understanding of the problem. *Annals of Arrhythmology*. 2014;11(1):4-14. (In Russ.) Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы. *Анналы аритмологии*. 2014;11(1):4-14. doi:10.15275/annaritm.2014.11.
5. Drapkina OM, Nikolaeva MV. Pathogenetic mechanisms of development of atrial fibrillation in obesity. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016;12(5):582-9. (In Russ.) Драпкина О.М., Николаева М.В. Патогенетические механизмы развития фибрилляции предсердий при ожирении. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(5):582-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-5-582-589.
6. Hanna-Rivero N, Tu SJ, Elliott AD, et al. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):204. doi:10.1186/s12872-022-02633-6.
7. Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(3):247-55. doi:10.1016/j.rec.2015.08.018.
8. Martens P, Nijst P, Verbrugge F, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2018;73(2):115-23. doi:10.1080/00015385.2017.1351239.
9. Núñez J, Comin-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):798-802. doi:10.1002/ehf.513.
10. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation state of the art and future research opportunities. *Circulation*. 2012;125:2933-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069450.
11. Sutil-Vega M, Rizzo M, Martínez-Rubio A. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography*. 2019;36:585-94. doi:10.1111/echo.14271.
12. Kasztura M, Dziugała M, Kobak K, et al. Both iron excess and iron depletion impair viability of rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 myocytes. *Kardiol Pol*. 2017;75:267-75. doi:10.5603/KP.a2016.0155.
13. Alnuwaysir RIS, Hoes MF, van Veldhuisen DJ, et al. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021;11(1):125. doi:10.3390/jcm11010125.
14. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, et al. P wave dispersion on 12 lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1109-12. doi:10.1111/j.1540-8159.2000.tb00910.x.
15. Simsek H, Gunes Y, Demir C, et al. The effects of iron deficiency anemia on p wave duration and dispersion. *Clinics*. 2010;65(11):1067-71. doi:10.1590/S1807-59322010001100001.

Влияние синдрома старческой астении на сердечно-сосудистую смерть в течение 12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда

Айдумова О. Ю., Щукин Ю. В., Пискунов М. В.

Цель. Изучение влияния синдрома старческой астении (ССА) на риск сердечно-сосудистой смерти (ССС) в течение 12 мес. у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. Было проведено проспективное исследование 92 пациентов с ИМ старше 70 лет, давших согласие на участие. Для выявления ССА применяли опросник "Возраст не помеха". Оценивали данные анамнеза, лабораторные и инструментальные показатели. Период наблюдения составил 12 мес. За конечную точку выбрано наступление неблагоприятного события — СССР. Применялись статистические непараметрические методы, ROC-анализ, анализ выживаемости по Каплану-Мейеру ($p < 0,05$).

Результаты. Спустя 12 мес. конечной точки достигло 19 пациентов (20,65%). Медиана (25%; 75% квантили) количества баллов по анкете "Возраст не помеха" была достоверно выше в группе умерших пациентов, чем в группе пациентов без неблагоприятных исходов — 4 (3; 5) и 2 (1; 4) баллов ($p < 0,001$). Отношение рисков наступления СССР в течение 12 мес. при наборе ≥ 3 баллов по анкете "Возраст не помеха" составило 1,72; 95% доверительный интервал: 1,28–2,30 ($p = 0,001$). При проведении ROC-анализа прогнозирования неблагоприятного исхода при наборе ≥ 3 баллов по анкете "Возраст не помеха" площадь под кривой (AUC) — 0,78 ($p < 0,001$), чувствительность — 89%, специфичность — 60%.

Заключение. Риск развития СССР в течение 12 мес. после ИМ у пациентов старше 70 лет при наличии ССА увеличивается на 72%. Включение в прогностические модели результатов опросника "Возраст не помеха" и оценка ССА у данной когорты пациентов позволит улучшить стратификацию риска.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, синдром старческой астении, хрупкость, среднесрочный прогноз, сердечно-сосудистая смерть.

Отношения и деятельность: нет.

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

Айдумова О. Ю.* — ассистент кафедры пропедевтической терапии, аспирант 3-го года обучения по специальности "Кардиология", ORCID: 0000-0001-5673-7958, Щукин Ю. В. — д.м.н., заслуженный работник высшей школы, профессор кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-0387-8356, Пискунов М. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-4011-5649.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

volga.rassvet@mail.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССА — синдром старческой астении, СССР — сердечно-сосудистая смерть, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 06.03.2023

Рецензия получена 07.04.2023

Принята к публикации 16.05.2023



Для цитирования: Айдумова О. Ю., Щукин Ю. В., Пискунов М. В. Влияние синдрома старческой астении на сердечно-сосудистую смерть в течение 12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5391. doi:10.15829/1560-4071-2023-5391. EDN MVMXXF

Effect of senile asthenia syndrome on cardiovascular mortality within 12 months in patients over 70 years of age with myocardial infarction

Aidumova O. Yu., Shchukin Yu. V., Piskunov M. V.

Aim. This study aims to investigate the effect of senile asthenia syndrome (SAS) on the cardiovascular mortality risk within 12 months in patients over 70 years of age with myocardial infarction.

Material and methods. We performed a retrospective study of 92 patients over 70 years of age with myocardial infarction, who agreed to participate. To detect senile asthenia syndrome, we used the questionnaire "Age is not a hindrance". We estimated the anamnestic data, and also laboratory and instrumental parameters. The follow-up period was 12 months. As an end-point, the onset of an adverse event — cardiovascular death was chosen. Statistical nonparametric methods, ROC analysis, Kaplan-Meier survival analysis ($p < 0,05$) were used.

Results. In 12 months, 19 patients (20,65%) met the end-point. The median (25%; 75%-quartile) of the numbers of points according to the questionnaire "Age is not a hindrance" was significantly higher in the group of dead patients than in the group without adverse outcomes — 4 (3; 5) and 2 (1; 4) points ($p < 0,001$). When gaining 3 or more points according to the questionnaire "Age is not a hindrance", risk ratio of cardiovascular death within 12 months was 1,72; 95% confidence interval: 1,28–2,30 ($p = 0,001$). In conduction of ROC analysis to predict adverse outcome when gaining 3 or more points according to the questionnaire "Age is not a hindrance", the area under the curve (AUC) was 0,78 ($p < 0,001$), sensitivity — 89%, specificity — 60%.

Conclusion. The risk of cardiovascular death within 12 months after myocardial infarction in patients over 70 years of age with SAS increases by 72%. The inclusion of the results from the questionnaire "Age is not a hindrance" into prognostic models, and the SAS estimation in this cohort of patients will improve the risk stratification.

Keywords: myocardial infarction, senile asthenia syndrome, frailty syndrome, medium-term forecast, cardiovascular death.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Aidumova O. Yu.* ORCID: 0000-0001-5673-7958, Shchukin Yu. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356, Piskunov M. V. ORCID: 0000-0003-4011-5649.

*Corresponding author:

volga.rassvet@mail.ru

Received: 06.03.2023 **Revision Received:** 07.04.2023 **Accepted:** 16.05.2023

For citation: Aidumova O.Yu., Shchukin Yu.V., Piskunov M.V. Effect of senile asthenia syndrome on cardiovascular mortality within 12 months in patients

over 70 years of age with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5391. doi:10.15829/1560-4071-2023-5391. EDN MVMXXF

В последние десятилетия демографические изменения в мире характеризуются увеличением численности лиц пожилого и старческого возраста. При этом одной из актуальных проблем, связанных со старением человека, является развитие синдрома старческой астении (ССА) [1]. ССА — гериатрический синдром, особенностью которого является формирование возраст-ассоциированного снижения физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящее к повышенной уязвимости организма пожилого человека воздействиям эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. По этиологии развития ССА существует два подхода. Согласно первому, по Fried LP, et al., старческая астения рассматривается как генетически обусловленный фенотип, согласно второму, по Rockwood K, et al., как совокупность накопленного дефицита функций на фоне полиморбидной патологии [2, 3].

Диагностика ССА проводится при проведении комплексной гериатрической оценки, однако наличие острого заболевания, в т.ч. острого инфаркта миокарда (ИМ), является противопоказанием для комплексной гериатрической оценки [4–6]. В этом случае применяют скрининговые анкеты на выявление ССА. Наиболее часто используются следующие инструменты для диагностики ССА: шкала критериев Fried, основанная на Cardiovascular Health Study, Индекс хрупкости, основанный на Канадском исследовании здоровья и старения населения (Canadian Study of Health and Aging), Клиническая шкала хрупкости Роквуда (Clinical Frailty Scale (CFS)), шкала старческой астении Эдмонта (Edmonton Frail Scale (EFS)) и пятикомпонентная шкала FRAIL [7–10]. Самым актуальным в нашей стране скрининговым опросником является анкета "Возраст не помеха" — отечественный аналог шкалы FRAIL [6]. При наборе 0–2 баллов по шкале "Возраст не помеха" у пациента определяют отсутствие ССА, 3–4 баллов — диагностируется преастения, ≥5 баллов — ССА [4, 5]. Распространенность ССА среди лиц старше 65 лет составляет ~10,7%, увеличиваясь до 52% среди лиц старше 85 лет [11].

Наличие ССА является неблагоприятным фактором, увеличивающим риск неблагоприятных исходов. Исследования последних лет свидетельствуют о самостоятельном прогностическом значении ССА у пациентов пожилого и старческого возраста с ИМ [12, 13]. Так, в исследовании пациентов старше 70 лет с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которым было проведено первичное чрес-

кожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в университете Лейдена, был оценен прогноз пациентов в зависимости от наличия ССА (30-дневная смертность, крупное кровотечение, почечная недостаточность *de novo* (контрастиндуцированная), клиническая смерть в течение 30 дней, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)). Хрупких пациентов определяли с использованием теста из 12 вопросов Safety Management Programme (SMP) при наборе >1 балла. Частота наступления конечных точек достоверно оказалась выше в группе пациентов с SMP ≥1 балла [14].

Следует отметить, что гериатрический статус пациентов пожилого и старческого возраста с ИМ чаще всего не оценивается, что затрудняет стратификацию риска этой группы пациентов. При этом у лиц пожилого и старческого возраста риск развития неблагоприятных исходов чаще связан не с возрастом, а с наличием старческой астении. Таким образом, на практике "хрупкость" представляет собой не только гериатрический синдром, который необходимо диагностировать и лечить сам по себе, но и потенциальный компонент моделей риска. Определение вероятности наличия и выраженности ССА может стать самостоятельным маркером высокого риска неблагоприятных исходов у пациентов пожилого и старческого возраста [15].

Целью исследования является изучение влияния ССА на риск сердечно-сосудистой смерти (ССС) в течение 12 мес. у пациентов старше 70 лет с ИМ.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование, включившее 92 пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST старше 70 лет, проходивших лечение в кардиологических отделениях Клиник СамГМУ с 2020 по 2021 гг и давших информированное согласие на участие. Проведение исследования одобрено на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России от 30.09.2020 г. Критерии исключения: наличие эндокринной патологии (кроме сахарного диабета (СД) 2 типа); онкологических заболеваний с ожидаемой продолжительностью жизни <1 года; анамнестических данных о наследственной патологии системы гемостаза, выраженные когнитивные нарушения по шкале Mini-Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса), выраженная печеночная недостаточность (наличие цирроза печени, повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более чем в 5 раз), выраженная почечная недоста-

Таблица 1

**Клинико-анамнестическая характеристика пациентов по группам
в зависимости от количества баллов по анкете "Возраст не помеха"**

Параметр	I группа, N=46 (50%)	II группа, N =46 (50%)	χ^2	p
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	81,50 (77,00; 84,25)	72,00 (70,00; 77,25)		<0,001
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	28,54 (24,38; 30,23)	28,35 (25,23; 30,25)		0,781
В анамнезе				
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	22 (48)	13 (28)	2,95	0,086
ОНМК, n (%)	10 (22)	3 (7)	3,22	0,073
Фибрилляция предсердий, n (%)	17 (37)	8 (17)	3,52	0,061
Артериальная гипертензия, n (%)	46 (100)	45 (98)	0,001	1,000
ХСН IIA и тяжелее, n (%)	45 (98)	33 (72)	10,19	0,001
Сахарный диабет, 2 тип — инсулинопотребный, n (%)	15 (33) 4 (9)	11 (24) 2 (4)	1,88	0,390
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	5 (11)	6 (13)	0,001	1,000
ЧКВ, n (%)	3 (7)	3 (7)	0,001	1,000
ЧКВ (имплантация стента) в текущую госпитализацию	16 (38)	33 (72)	8,75	0,003
АКШ, n (%)	0	0	—	—
Хроническая болезнь почек, n (%):			10,03	0,040
C1	0	2 (4)		
C2	23 (50)	25 (54)		
C3a	12 (26)	16 (36)		
C3b	11 (24)	3 (6)		
При поступлении				
Класс ОЧН по Killip, n (%):			5,03	0,169
Killip I	29 (63)	37 (81)		
Killip II	5 (11)	5 (11)		
Killip III	7 (15)	2 (4)		
Killip IV	5 (11)	2 (4)		
Подъем ST на ЭКГ, n (%)	9 (20)	21 (46)	5,98	0,014

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма.

точность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² по формуле CKD-EPI), наличие острого повреждения почек и острого заболевания почек в текущую госпитализацию. Оценивали данные клиники и анамнеза, результаты общеклинических лабораторных исследований, структурно-функциональные параметры сердца (трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на аппаратах Philips Affiniti 50 (Нидерланды)). Обследование и лечение пациентов осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ЭКГ) [16, 17]. Пациенты, включенные в исследование, были с острым заболеванием, поэтому мы для выявления ССА на этом этапе применяли скрининговый опросник "Возраст не помеха" [4, 5], что позволило нам сделать предварительный вывод о возможном наличии ССА. Также определяли индекс коморбидности Чарлсона (Index Charlson). На основании результатов опросника "Возраст не помеха" пациенты были разделены на 2 группы: I группа (n=46) — с количеством баллов ≥ 3 ("хрупкие" и "прехрупкие" пациенты), II группа

(n=46) — 0-2 баллов (пациенты без ССА). При поступлении проводилась оценка риска развития неблагоприятных исходов во время госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ по шкале GRACE, а у пациентов с подъемом сегмента ST на ЭКГ — по шкале TIMI. Выполнялась оценка риска развития кровотечений во время госпитализации у пациентов с острым коронарным синдромом по шкале CRUSADE и риска развития кровотечений у пациентов после ЧКВ при использовании двойной антитромбоцитарной терапии (шкала PRECISE-DAPT). Выявление и определение тяжести гериатрических синдромов, в т.ч. ССА, проводилось врачом-кардиологом с использованием специализированных шкал на 5 сутки госпитализации после стабилизации состояния. Оценка двигательной активности осуществлялась с использованием теста "Встань и иди" с фиксацией времени и функциональной активности — по шкале оценки базовой функциональной активности Бартел (Barthel Activities of daily living Index), нутритивного статуса — по шкале Mini Nutritional Assessment (Краткая шкала оценки питания), морального статуса — Philadelphia

Таблица 2

Распределение баллов по шкалам оценки риска неблагоприятного события, в т.ч. кровотечения по группам пациентов в зависимости от количества баллов по анкете "Возраст не помеха"

Шкалы	I группа (n=46), Ме (Q1; Q3)	II группа (n=46), Ме (Q1; Q3)	p
Шкала CRUSADE, баллы	43,00 (35,75; 54,50)	35,50 (25,75; 46,75)	0,012
Шкала GRACE, баллы	174,00 (154,75; 195,75)	153,00 (142,75; 166,25)	<0,001
Шкала PRECISE-DAPT, баллы	26,00 (19,75; 33,75)	19,00 (15,00; 24,00)	0,002
Шкала TIMI, баллы	6,00 (4,00; 8,00)	4,00 (3,00; 5,00)	0,001

geriatric morale scale (Филадельфийская гериатрическая шкала оценки морального статуса), умственного состояния — Mini-Mental State Examination (Краткая шкала оценки психического статуса). При проведении теста "Встань и иди" пациенту предлагалось сесть на устойчивый стул, облокотившись на спинку. Пациент должен был встать со стула, пройти 3 метра, развернуться, дойти обратно до стула и сесть на него, облокотившись на спинку. Фиксировалось время, потраченное пациентом на выполнение теста [3, 4]. По истечении 12 мес. после госпитализации методом телефонного обзвона родственников пациентов определяли достижение конечной точки. За конечную точку выбрана ССС (фатальный повторный ИМ, ОНМК, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН)). Далее пациенты были разделены на 2 группы: группа А — пациенты без неблагоприятного исхода и группа В — пациенты с неблагоприятным исходом. Применялись статистические непараметрические методы, ROC-анализ, анализ выживаемости по Каплану-Мейеру. Количественные признаки представлены в виде медианы (25%; 75% квартили), различия между группами оценивались по U-критерию Манна-Уитни. Качественные признаки представлены в виде абсолютного количества и процента от целого. Сравнение качественных признаков проводилось согласно критерию χ^2 Пирсона. За уровень статистической достоверности принято $p < 0,05$. Для статистического анализа использовали программу Statistica 8.0.

Результаты

Средний возраст пациентов в исследуемой когорте составил $77,3 \pm 2,4$ года. Мужчин было 47,8% (n=44). Пациенты были разделены на 2 группы по количеству набранных баллов по анкете "Возраст не помеха". I группу составили пациенты с возможной ССА и преаестений (≥ 3 балла), n=46 (50%); II группу составили "нехрупкие" пациенты (0-2 балла), n=46 (50%). Клинико-анамнестическая характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1. Пациенты I группы с возможной ССА и преаестений были достоверно старше, имели более низкую СКФ при поступлении, в анамнезе чаще застойную ХСН.

Пациенты же из II группы достоверно чаще имели ИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. Достоверные различия были получены по содержанию эритроцитов, гемоглобина, калия и натрия. Пациенты с ССА и преаестений имели более низкий уровень гемоглобина и эритроцитов по сравнению с II группой. Так, медианы (25%; 75% квартили) уровня эритроцитов составили по группам $4,21 (3,84; 4,68) \times 10^{12}/л$ и $4,58 (4,24; 4,84) \times 10^{12}/л$, соответственно, $p=0,004$, а гемоглобина — $125,00 (109,75; 138,25) г/л$ и $137,00 (129,50; 147,00) г/л$, $p=0,001$. При этом у четверти пациентов из I группы имела место анемия легкой степени. По уровню вч-тропонина Т, компонентов липидного профиля, креатинина и других лабораторных параметров достоверных различий между группами получено не было. Медианы (25%; 75% квартили) при поступлении СКФ по СКД-ЕРІ по группам составили $61,00 (42,50; 70,25) мл/мин/1,73 м^2$ и $65,00 (52,00; 78,25) мл/мин/1,73 м^2$, соответственно ($p=0,102$).

У пациентов из I группы был выявлен достоверно более высокий риск госпитальных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как у пациентов с подъемом сегмента ST, так и у пациентов без подъема сегмента ST на ЭКГ. Риск развития кровотечений как в течение госпитализации, так и во время приема двойной дезагрегантной терапии также оказался достоверно выше в группе пациентов с ССА и преаестением по сравнению с "нехрупкими" пациентами. Распределение количества баллов по шкалам оценки риска неблагоприятных исходов и кровотечений в зависимости от наличия ССА представлено в таблице 2.

Включенные в исследование лица получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, в т.ч. двойную дезагрегантную терапию. Однако в I группе пациентов предпочтение в 70% случаев отдавалось клопидогрелу, также у них достоверно чаще назначались петлевые диуретики.

Всем пациентам была проведена оценка структурно-функционального состояния миокарда по данным трансторакальной ЭхоКГ в течение 24 ч с момента поступления в стационар. Сравнительный анализ данных ЭхоКГ приведен в таблице 3. Достоверные

Таблица 3

**Сравнительный анализ данных ЭхоКГ у пациентов по группам
в зависимости от количества баллов по анкете "Возраст не помеха"**

Параметр	I группа (n=46), Ме (Q1; Q3)	II группа (n=46), Ме (Q1; Q3)	p
ФВ по Симпсону, %	45,50 (38,00; 54,25)	52,00 (48,00; 56,25)	0,021
КСО ЛЖ, мл	50,50 (39,75; 75,25)	55,00 (45,00; 73,25)	0,529
КДО ЛЖ, мл	105,50 (81,25; 126,25)	119,50 (99,25; 139,50)	0,028
КДО/м ² ЛЖ, мл/м ²	61,00 (47,50; 70,50)	61,00 (53,00; 73,00)	0,385
ОТСЛЖ, доли от целого	0,44 (0,37; 0,51)	0,43 (0,39; 0,47)	0,264
ИОЛП, мл/м ²	40,50 (34,00; 47,00)	35,00 (27,75; 41,25)	0,013
ИНЛС	1,60 (1,38; 1,93)	1,40 (1,20; 1,60)	0,036
ДНПВ, мм	19,00 (18,00; 20,25)	19,00 (18,00; 20,25)	0,625
СДЛА, мм рт.ст.	38,40 (33,93; 47,85)	34,20 (28,75; 41,50)	0,023
Е/А	0,70 (0,60; 0,78)	0,70 (0,60; 0,90)	0,734
Е/е'	7,35 (6,00; 12,00)	9,00 (6,50; 11,00)	0,864
ИММЛЖ, г/м ²	109,00 (85,00; 137,25)	106,50 (91,25; 121,00)	0,663
Недостаточность митрального клапана			
Степень	I группа, N (%)	II группа, N (%)	χ^2 (p=0,032)
Нет	3 (7)	11 (24)	8,84
1 степень	31 (67)	31 (67)	
2 степень	11 (24)	4 (9)	
3 степень	1 (2)	0 (0)	

Сокращения: ДНПВ — диаметр нижней полой вены, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КДО/м² — конечный диастолический объем, стандартизированный к площади поверхности тела, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, Е/А — отношение раннего пика к позднему пику скорости трансмитрального кровотока, Е/е' — отношение позднего пика скорости трансмитрального кровотока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца.

различия по группам были достигнуты по величине конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) (p=0,028) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ (p=0,021). Так, у представителей II группы чаще выявлялась сохраненная и умеренно сниженная ФВ (медиана ФВ составила 52%), а во I группе пациентов — умеренно сниженная и сниженная ФВ (медиана — 45,5%).

В первой группе по сравнению со второй достоверно выше оказались индекс объема левого предсердия (медианы составили, соответственно, 45,5 мл/м² и 35,0 мл/м², p=0,013) и уровень давления в легочной артерии (медиана 38,4 и 38,2 мм рт.ст., соответственно, p=0,023).

По тяжести диастолической дисфункции, величине индекса массы миокарда ЛЖ, относительной толщине миокарда ЛЖ, а также диаметру нижней полой вены значимых различий получено не было. Пациенты в I группе имели достоверно более высокую степень митральной регургитации (p=0,032).

В течение первых 24 ч с момента госпитализации все пациенты были направлены в рентгеноперационную для проведения коронарной ангиографии с возможным ЧКВ (ангиограф General Electric Innova 3100IQ). При этом достоверных различий между группами пациентов по количеству пораженных сосудов не было получено. Однако частота выполнения

ЧКВ была достоверно выше в I группе — 72% vs 38% во II группе, p=0,003. Наиболее частыми причинами отказа от ЧКВ в обеих группах явились наличие трехсосудистого диффузного поражения, а также техническая невозможность выполнения ЧКВ. При оценке осложнений ЧКВ у пациентов по группам достоверных различий выявлено не было.

Сравнительный анализ гериатрических синдромов представлен в таблице 4. В I группе по сравнению с II группой наблюдалось достоверное различие по тяжести всех гериатрических синдромов и уровню индекса коморбидности. У пациентов I группы наблюдалось снижение двигательной активности умеренной степени. В обеих группах была выявлена деменция легкой степени, однако в большей степени она была выражена у "хрупких" и "прехрупких" пациентов (p=0,001). Также эти пациенты были достоверно более зависимы от постороннего ухода (умеренная степень зависимости по индексу Бартел). Пациенты в I группе имели удовлетворительное моральное состояние с риском развития депрессии, во II группе — хорошее моральное состояние без риска развития депрессии, различия по моральному статусу между группами достоверны. По нутритивному статусу обе группы пациентов оказались в зоне риска недостаточности питания, при этом достоверно более выражены нарушения в I группе.

Таблица 4

Сравнительный анализ данных результатов оценки отдельных гериатрических синдромов по группам пациентов в зависимости от количества баллов по анкете "Возраст не помеха"

Параметр	I группа (n=46), Ме (Q1; Q3)	II группа (n=46), Ме (Q1; Q3)	p
Анкета "Возраст не помеха", баллы	4,00 (3,00; 5,00)	1,00 (0,00; 2,00)	<0,001
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	6,50 (5,00; 7,00)	5,00 (4,00; 6,00)	<0,001
Время, затраченное на тест "Встань и иди", сек	15,00 (13,75; 18,00)	9,50 (9,00; 10,25)	<0,001
Mini Nutritional Assessment, баллы	19,00 (18,00; 20,78)	21,00 (20,00; 22,50)	<0,001
Philadelphia Geriatric Morale Scale, баллы	52,50 (43,75; 60,00)	44,00 (36,00; 55,25)	0,029
Mini-Mental State Examination, баллы	20,00 (18,00; 23,00)	22,00 (20,75; 24,00)	0,001
Barthel Activities of Daily Living Index, баллы	80,00 (70,00; 90,00)	95,00 (95,00; 95,00)	<0,001

Таблица 5

Различия пациентов в зависимости от исхода по клинко-лабораторным параметрам

Параметр	Группа А (без неблагоприятного исхода), Ме (Q1; Q3), n=73	Группа В (ССС), Ме (Q1; Q3), n=19	p
Возраст, лет	76,00 (71,00; 81,50)	82,00 (74,00; 85,00)	0,010
Длительность госпитализации, дни	10,00 (8,00; 11,50)	11,50 (8,75; 13,75)	0,170
Анкета "Возраст не помеха", баллы	2,00 (1,00; 4,00)	4,00 (3,00; 5,00)	<0,001
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	5,00 (5,00; 6,00)	7,00 (7,00; 8,00)	<0,001
Время, затраченное на тест "Встань и иди", сек	11,00 (9,00; 15,00)	14,00 (12,00; 18,00)	0,008
Нутритивный статус, баллы	20,70 (19,00; 22,00)	19,00 (18,00; 20,00)	0,024
Функциональная активность Бартел, баллы	95,00 (85,00; 95,00)	80,00 (65,00; 95,00)	0,002
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,56 (4,18; 4,83)	3,95 (3,52; 4,26)	<0,001
Гемоглобин, г/л	136,00 (125,50; 146,00)	120,00 (108,00; 129,00)	0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,15 (5,13; 7,90)	8,96 (6,32; 12,91)	0,002
Мочевина, ммоль/л	6,30 (4,98; 8,13)	9,90 (8,10; 14,40)	0,001
Креатинин, мкмоль/л	83,00 (71,00; 101,60)	115,30 (74,60; 135,20)	0,006
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	65,00 (52,00; 78,50)	45,00 (39,00; 62,00)	0,001

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СССР — сердечно-сосудистая смерть.

Таблица 6

Различия пациентов в зависимости от исхода по клинко-лабораторным параметрам (продолжение)

Параметр	Группа А (без неблагоприятного исхода), n=73 (79,35%)	Группа В (ССС), n=19 (20,65%)	p
Перенесенный ИМ в анамнезе	21 (29)	14 (74)	0,001
Сахарный диабет	16 (22)	10 (53)	0,014
Класс острой левожелудочковой недостаточности при поступлении:			0,015
Killip I	57 (78)	9 (47)	
Killip II	5 (7)	5 (26)	
Killip III	5 (7)	4 (21)	
Killip IV	6 (8)	1 (5)	
Подъем ST	28 (32)	2 (11)	0,042
БЛНПГ	4 (6)	8 (42)	0,001
Фибрилляция/трепетание предсердий	13 (18)	10 (53)	0,005
ЧКВ в текущую госпитализацию	44 (62)	5 (29)	0,031

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИМ — инфаркт миокарда, СССР — сердечно-сосудистая смерть, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Спустя 12 мес. методом телефонного созвона с родственниками пациентов установлено, что конечной точки достигли 19 пациентов. В зависимости от наличия неблагоприятного исхода далее были выделены группы:

группу А составили 73 пациента (79,35%) без неблагоприятного исхода, группу В — 19 пациентов с неблагоприятным исходом (20,65%). Среди лиц с неблагоприятным исходом 18 пациентов были из I группы.

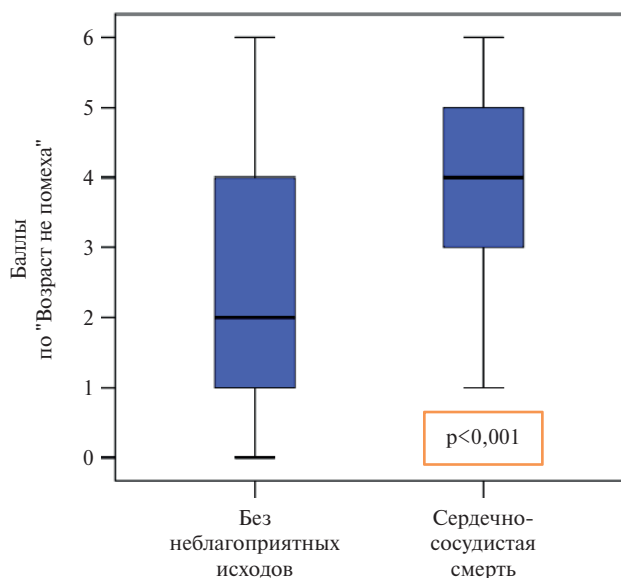


Рис. 1. Распределение баллов по анкете "Возраст не помеха" в зависимости от исхода пациентов.

При сравнении клинико-лабораторных параметров в зависимости от исхода (табл. 5, 6) были получены следующие достоверные различия. Так, пациенты из группы неблагоприятного исхода были старше, чаще имели перенесенный ИМ, СД и фибрилляцию предсердий (ФП) в анамнезе. В этой группе реже выявлялся подъем сегмента ST, выше частота регистрации блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ при поступлении, а также выше класс острой сердечной недостаточности. По лабораторным показателям достоверные различия достигнуты по уровню гемоглобина, эритроцитов и СКФ. Также в группе лиц с неблагоприятным исходом выявлены более высокие индекс коморбидности Чарлсона и выраженность гериатрических синдромов.

Распределение баллов по анкете "Возраст не помеха" в зависимости от исходов отражено в рисунке 1. Так, медианы (25%; 75% квантили) по группам составили, соответственно, 2 (1-4) и 4 (3; 5) при $p<0,001$.

По данным ROC-анализа для прогнозирования ССС в течение 12 мес. после ИМ у пациентов старше 70 лет найден прогностический неблагоприятный результат опроса по анкете "Возраст не помеха", равный 3 баллам. Площадь под кривой (AUC) составила 0,78, при чувствительности 89% и специфичности 60% ($p=0,001$). Отношение рисков (95% доверительный интервал) при наборе ≥ 3 баллов по анкете "Возраст не помеха" для наступления неблагоприятного исхода для исследуемой категории пациентов составило 1,72 (1,28-2,30) при $p=0,001$. При построении кривых выживаемости Каплана-Мейера для пациентов в общей когорте прогноз ССС в течение 12 мес. был выше у пациентов, набравших ≥ 3 балла по анкете "Возраст не помеха" ($p=0,001$) (рис. 2). На рисунке 3, где представлены кривые выживаемости,

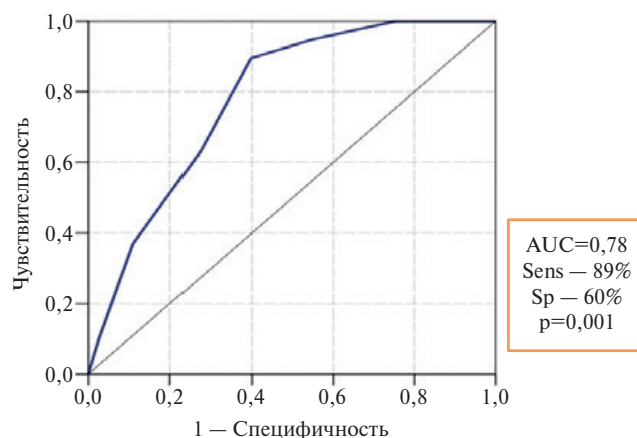


Рис. 2. ROC-кривая прогнозирования ССС в течение 12 мес. после ИМ у пациентов старше 70 лет при наборе ≥ 3 баллов по анкете "Возраст не помеха".

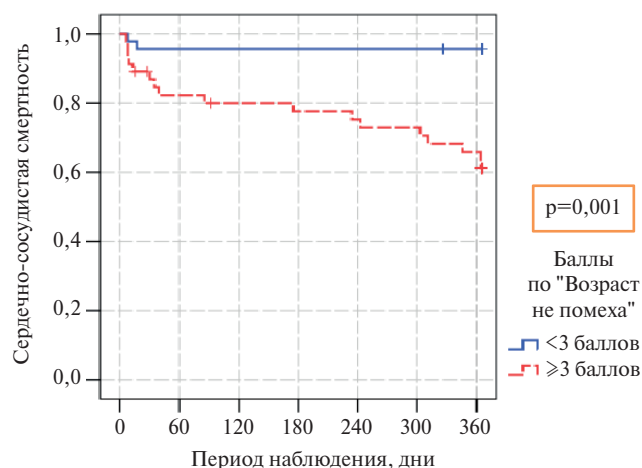


Рис. 3. Анализ выживаемости пациентов в зависимости от количества баллов по шкале "Возраст не помеха".

видно, что данная популяция пациентов сокращается на 40% к концу 1 года после перенесенного ИМ.

Обсуждение

Полученные нами данные по распространенности вероятной ССА среди исследуемой популяции не противоречат данным литературы — 17,4%. У этой категории лиц нами выявлен достоверно более высокий уровень коморбидности и риска неблагоприятных исходов, а также кровотечений, что согласуется с данными других исследователей [11]. Пациенты с неблагоприятным исходом достоверно чаще имели в анамнезе перенесенный ИМ ($p=0,001$) и СД ($p=0,014$), при поступлении на ЭКГ регистрировался чаще подъем ST ($p=0,042$) или блокады левой ножки пучка Гиса ($p=0,001$), ФП или трепетание предсердий ($p=0,005$). В группе неблагоприятного исхода по сравнению с выжившими пациентами медиана (25%; 75% квантили) ФВ по Симпсону составила 37,00% (34,00; 44,00) и 52,00% (47,00; 56,00), индекса объема левого

предсердия — 42,00 (35,00; 53,00) мл/м² и 36,00 (30,00; 42,50) мл/м²; систолического давления в легочной артерии — 45,70 (38,60; 63,30) мм рт.ст. и 35,00 (31,50; 40,50) мм рт.ст., соответственно ($p < 0,05$).

Также необходимо отметить, что в нашем исследовании в группе пациентов с вероятной старческой астенией и преастенией предпочтение чаще отдавалось консервативной тактике ведения пациентов. Согласно данным литературы, такие пациенты действительно реже подвергаются ЧКВ. В том числе это связано с неблагоприятным коморбидным фоном у этой категории пациентов. С высокой частотой в анамнезе пожилых пациентов встречается перенесенный ИМ, ОНМК, ФП и атеросклероз периферических артерий, что согласуется с данными нашего исследования [18, 19]. По данным некоторых исследователей у лиц пожилого возраста значительно ниже вероятность успешного использования инвазивных диагностических и терапевтических вмешательств, в связи с этим сохраняется высокий риск неблагоприятных исходов и осложнений [20]. Однако на сегодняшний день во многих исследованиях было показано преимущество инвазивной стратегии для улучшения прогноза пациентов пожилого и старческого возраста с ИМ [21]. По данным нашего исследования по длительности госпитализации достоверных различий у пациентов в зависимости от исхода получено не было, что говорит о нецелесообразности необоснованного продления госпитализации.

Нами выявлено, что пациенты старше 70 лет с возможной ССА и преастенией имеют худший прогноз наступления ССС в течение 12 мес. после ИМ. Выживаемость в течение года после ИМ у пациентов старше 70 лет по нашим данным составила ~60%, что также не противоречит данным литературы [22]. При наборе ≥ 3 баллов по скрининговому опроснику "Возраст не помеха" риск ССС в течение года после ИМ у пациентов по нашим данным оказался выше в среднем на 72%. По данным литературы этот показатель находится на том же уровне, а риск общей летальности в течение 3 лет возрастает в 2,5–4 раза [23].

Необходимо отметить, что тяжелая коморбидная патология также усугубляет прогноз у пациентов пожилого и старческого возраста. Так, Rockwood K, et al. рассматривают ССА как совокупность накопленного дефицита функций на фоне полиморбидной патоло-

гии [3]. В нашем исследовании наличие вероятного ССА и преастении также ассоциировано с более тяжелым коморбидным фоном. Индекс коморбидности Чарлсона достоверно выше в I группе пациентов. Однако развитие ССА рассматривается как самостоятельный предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ данной возрастной категории. Это дает возможность построения математических моделей прогнозирования риска неблагоприятного исхода у данной категории пациентов с учетом наличия ССА и/или количества баллов по скрининговому опроснику "Возраст не помеха". Работа в данном направлении представляется перспективной для улучшения стратификации риска у пациентов пожилого и старческого возраста с ИМ и будет продолжена авторами.

Таким образом, ССА является важным маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ старше 70 лет. При ведении пациентов с ИМ пожилого и старческого возраста необходимо оценивать гериатрический статус и учитывать его при стратификации риска этой категории пациентов. Лечение и наблюдение за этими пациентами должно проводиться мультидисциплинарной командой врачей совместно с врачом-гериатром. Коррекция ССА будет способствовать улучшению исходов у этой категории пациентов. Ограничением данного исследования может служить небольшой объем выборки.

Заключение

По результатам анкетирования пациентов старше 70 лет с ИМ по опроснику "Возраст не помеха" доля пациентов, имевших 0–2 балла (без ССА), составила 50% ($n=46$), пациентов, у которых предполагалась преастения (3–4 балла) — 32,6% ($n=30$) и пациентов с возможным ССА (≥ 5 баллов) — 17,4% ($n=16$). Пациенты с возможным ССА имели достоверно более высокий уровень коморбидности (хроническая болезнь почек, СД, анемия, застойная ХСН, ФП) и риск неблагоприятных исходов при высоком риске кровотечений. При наборе ≥ 3 баллов по анкете "Возраст не помеха" риск ССС в течение 12 мес. у пациентов старше 70 лет с ИМ повышался на 72%.

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

Литература/References

1. Nurullina GI, Khalfina TN, Abdurkipov RZ, et al. The concept of senile asthenia in the framework of modern gerontology. Practical medicine. 2021;19(4):56–62. (In Russ.) Нуруллина Г.И., Халфина Т.Н., Абдракипов Р.З. и др. Концепция старческой астении в рамках современной геронтологии. Практическая медицина. 2021;19(4):56–62. doi:10.32000/2072-1757-2021-4-56-62.
2. Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualization and measurement of frailty in elderly people. Drugs and Aging. 2001;17(4):295–302.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences. 2001;56(3):146–57.
4. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(1):11–46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Российский журнал гериатрической медицины. 2020;1:11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
5. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(2):115–30. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;2:115–30. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130.

6. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Validation of the questionnaire for screening of senile asthenia syndrome in outpatient practice. *Advances in Gerontology*. 2017;2:236-42. (In Russ.) Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии*. 2017;(2):236-42.
7. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A BiolSci Med Sci*. 2007;1:722-7.
8. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35(5):526-9.
9. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(7):601-8. doi:10.1007/s12603-012-0084-2.
10. Zao A, Magalhaes S, Santos M. Frailty in cardiovascular disease: Screening tools. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(2):143-58. doi:10.1016/j.repc.2018.05.019.
11. Borkhanova EG, Almukhametova AI, Maksudova AN. The prevalence of nutritional disorders and senile asthenia in geriatric patients in the pre-dialysis stages of CKD. *Nephrology*. 2019;S(23):22-3 (In Russ.) Борханова Э.Г., Альмухаметова А.И., Максудова А.Н. Распространенность нутритивных нарушений и старческой астении у гериатрических пациентов на додиализных стадиях ХБП. *Нефрология*. 2019;S(23):22-3. doi:10.36485/1561-6274-2019-23-5-18-43.
12. Soselia NN, Bagmanova NK, Villevalde SV. Associations of frailty syndrome with ischemic and hemorrhagic risk in senile patients and centenarians with acute coronary syndrome. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;27(2):27-32. (In Russ.) Соселия Н.Н., Багманова Н.Х., Виллевальде С.В. Ассоциации синдрома старческой астении с ишемическим и геморрагическим риском у пациентов старческого возраста и долгожителей с острым коронарным синдромом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(2):27-32.
13. Ambrosetti M. Acute coronary syndromes or acute frailty syndromes? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(17):1811-2. doi:10.1177/2047487318803679.
14. Hermans MPJ, Eindhoven DC, van Winden LAM, et al. Frailty score for elderly patients is associated with short-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevated myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Neth Heart J*. 2019;27:127-33. doi:10.1007/s12471-019-1240-7.
15. Crea F. The Atlas of cardiovascular disease in Europe and focus on frailty and cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2022;42:703-5. doi:10.1093/eurheartj/ehac066.
16. Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
17. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
18. Patel A, Goodman ShG, Yan AT, et al. Frailty and outcomes after myocardial infarction insights from the CONCORDANCE Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009859. doi:10.1161/JAHA.118.009859.
19. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding CS, et al. Impact of age on long-term outcome after primary angioplasty with bare-metal or drug-eluting stent (from the DESERT Cooperation). *Am J Cardiol*. 2013;112:181-6. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.012.
20. Alegre O, Ariza-Sole A, Vidan MT, et al. Impact of frailty and other geriatric syndromes on clinical management and outcomes in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: rationale and design of the LONGEVO-SCA Registry. *Clin Cardiol*. 2016;39:373-7. doi:10.1002/clc.22550.
21. Cammalleri V, Bonanni M, Buetti FM, et al. Multidimensional Prognostic Index in elderly patients with acute myocardial infarction. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2020;33(7):1875-1883. doi:10.1007/s40520-020-01718-6.
22. Alonso Salinas GL, Sanmartin Fernandez M, Pascual Izco M, et al. Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:434-40. doi:10.1177/2048872616644909.
23. Alonso Salinas GL, Sanmartin M, Pascual Izco M, et al. The role of frailty in acute coronary syndromes in the elderly. *Gerontology*. 2018;64(5):422-9. doi:10.1159/000488390.

Ретроспективный анализ исходов у пациентов с инфарктом миокарда при позднем поступлении в ЧКВ-центр

Воронцова С. А.^{1,2}, Павлова Т. В.^{1,2}, Авраменко А. А.^{1,2}, Хохлунов С. М.^{1,2}

Цель. Определить влияние инвазивной стратегии лечения на ближайшие и отдаленные исходы у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМнST) при позднем поступлении в ЧКВ-центр (12-48 ч от начала симптомов), в сравнении с консервативной тактикой ведения.

Материал и методы. Популяция исследования составила 154 человека с ИМнST, поступивших в период 12-48 ч после начала симптомов ишемии миокарда в Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова за период включения (2013-2017 гг.). Средний возраст больных достигал 57,2±9,2 года. В исследовании оценивались два временных периода: госпитальный и отдаленный (в течение 4 лет от индексной госпитализации). Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть. В состав вторичной комбинированной конечной точки входили: рецидив ИМ, жизнеугрожающие нарушения ритма, острое кровотечение, III-IV функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA. Больные были разделены на две группы в зависимости от первоначально выбранной стратегии ведения: инвазивного (I) (n=113; 73,4%) или консервативного (II) лечения (n=41; 26,6%).

Результаты. При сравнении частоты наступления сердечно-сосудистой смерти в зависимости от выбранной тактики лечения обнаружено, что шанс возникновения летального исхода от сердечно-сосудистых причин у пациентов консервативной группы увеличивался в 20,64 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,04-408,61), p=0,018 за госпитальный период исследования. Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что медианы срока наступления летального исхода составили: в консервативной группе — 76,5 мес. (95% ДИ: 67,6-85 мес.), в инвазивной группе — 92,1 мес. (95% ДИ: 88,9-95,3 мес.), p=0,014.

Заключение. В нашей работе представлены результаты собственного ретроспективного исследования, которое подтверждает факт того, что реваскуляризация в поздние сроки (12-48 ч от начала симптомов), выполненная у больных с ИМнST, приводит к улучшению исходов как в госпитальном, так и в отдаленном периодах.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Воронцова С. А.* — врач кардиолог, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0003-2080-7613, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, врач-гематолог, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Авраменко А. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-6284-8387, Хохлунов С. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-6000-6200.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): leushkina.sonia@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ОР — отношение рисков, ОШ — отношения шансов, СН — сердечная недостаточность, СОККД — Самарский областной клинический кардиологический диспансер, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 15.11.2022

Рецензия получена 30.11.2022

Принята к публикации 26.04.2023



Для цитирования: Воронцова С. А., Павлова Т. В., Авраменко А. А., Хохлунов С. М. Ретроспективный анализ исходов у пациентов с инфарктом миокарда при позднем поступлении в ЧКВ-центр. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5288. doi:10.15829/1560-4071-2023-5288. EDN RJWFG

Retrospective analysis of outcomes in patients with myocardial infarction in late admission to PCI center

Vorontsova S. A.^{1,2}, Pavlova T. V.^{1,2}, Avramenko A. A.^{1,2}, Khokhlunov S. M.^{1,2}

Aim. This study aims to determine the impact of invasive treatment strategy on long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in late admission to PCI center (12-48 hours from the symptom onset) in comparison with conservative management.

Material and methods. The study population included 154 people with STEMI, admitted to V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary during 12-48 hours after onset of myocardial ischemia symptoms, for the period of inclusion (2013-2017). The mean age of the patients was 57,2±9,2 years old. The study evaluated two time periods: intrahospital and long-term (during 4 years from the index hospitalization). The primary end-point: cardiovascular death. The secondary combined end-point included: myocardial infarction recurrence, life-threatening rhythm disturbances, acute bleeding, heart failure NYHA III-IV functional class. The patients were divided into two groups depending on initially

chosen management strategy: invasive (I) (n=113; 73,4%) or conservative (II) treatment (n=41; 26,6%).

Results. Comparing frequency of occurrence of cardiovascular death depending on chosen treatment tactics, we found that the probability of lethal outcome from cardiovascular causes in conservatively treated patients increased by 20,64 times (95% confidence interval (CI): 1,04-408,61), p=0,018 during intrahospital period of the study. The analysis performed using the Kaplan-Meier method showed the medians of the time of lethal outcome occurrence: in conservative group — 76,5 months (95% CI: 67,6-85 months), in invasive group — 92,1 months (95% CI: 88,9-95,3 months), p=0,014.

Conclusion. This study presented the results of our own retrospective study which confirms that revascularization in late-presenting patients with STEMI (12-48 hours from the symptom onset) results in improving the outcomes in both intrahospital and long-term periods.

Keywords: acute myocardial infarction, ST-segment elevation acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, revascularization.

*Corresponding author:
leushkina.sonia@yandex.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 15.11.2022 **Revision Received:** 30.11.2022 **Accepted:** 26.04.2023

¹Samara State Medical University, Samara; ²V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

For citation: Vorontsova S. A., Pavlova T. V., Avramenko A. A., Khokhlunov S. M. Retrospective analysis of outcomes in patients with myocardial infarction in late admission to PCI center. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5288. doi:10.15829/1560-4071-2023-5288. EDN RJWFG

Vorontsova S. A. * ORCID: 0000-0003-2080-7613, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Avramenko A. A. ORCID: 0000-0002-6284-8387, Khokhlunov S. M. ORCID: 0000-0001-6000-6200.

Ключевые моменты

- Актуальность данной работы обусловлена отсутствием полной ясности в отношении тактики ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, поступивших в период 12-48 ч после начала симптомов ишемии миокарда.
- К настоящему времени количество исследований на данную тему невелико, при этом полученные результаты противоречивы.

Восстановление тока крови по инфаркт-связанной артерии (ИСА) в ранние сроки развития инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) является основой лечения пациентов данного профиля. Именно поэтому подавляющее большинство больных сразу после верификации диагноза ИМпST (независимо от возраста или половой принадлежности) должны рассматриваться как кандидаты на проведение реперфузионной терапии. В настоящее время данный вид лечения предусматривает использование двух стратегий: первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и фармакоинвазивного подхода [1].

Существуют четкие показания для проведения первичного ЧКВ и тромболизиса у пациентов данного профиля, поступивших менее чем через 12 ч от начала симптомов ишемии. Так, в клинических рекомендациях Министерства Здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы" уровень достоверности доказательств (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР) достигают наивысших значений — УУР А и УДД 1 [1]. В аналогичном документе Европейского общества кардиологов (ЕОК) класс рекомендаций и уровень достоверности для данной тактики лечения также соответствуют максимальным — IA [2]. Кроме того, первичное ЧКВ показано больным с ИМпST с длительностью симптомов >12 ч и признаками продолжающейся ишемии, с клинической картиной сердечной недостаточности (СН), при наличии признаков шока

Key messages

- The relevance of the present study is caused by the absence of complete clarity regarding the management tactics of patients with ST-segment elevation myocardial, admitted between 12 and 48 hours after onset of myocardial ischemia symptoms.
- To date, there has been little research on this issue, and the obtained results are contradictory.

или жизнеугрожающих нарушений ритма (Минздрав России — УУР А; УДД 2; ЕОК — IA) [1, 2].

К настоящему моменту отсутствует единое мнение о преимуществах ЧКВ, выполненного у пациентов с ИМпST через 12 ч от начала симптомов при отсутствии доказательств продолжающейся ишемии (Минздрав России — УУР А, УУД 2; ЕОК — IA) [1, 2]. Однако определенное число больных с ИМпST обращается за медицинской помощью достаточно поздно — например, в странах с переходной экономикой и развивающихся странах количество таких больных достигает 20% [3]. Соответственно, это влияет и на выбор стратегии их ведения и напрямую связано с отсутствием реперфузии у больных [4].

К настоящему времени опубликованы данные регистров, доказывающих, что отсроченная реваскуляризация (>12 ч от начала симптомов), выполненная у пациентов с ИМпST, приводит к улучшению их выживаемости как в госпитальном периоде, так и в отдаленном [5-7].

Kim C и Braunwald E [8] предложили гипотезу "открытой артерии", в соответствии с которой даже достаточно позднее возобновление кровотока по ИСА способствует уменьшению выраженности постинфарктного ремоделирования миокарда. На наш взгляд, именно этой гипотезой можно объяснить улучшение прогноза жизни у пациентов, которым было выполнено ЧКВ.

Учитывая противоречивые данные о целесообразности выполнения хирургической реперфузии у больных с ИМпST, поступивших в период 12-48 ч после начала симптомов ишемии миокарда, нами был проведен ретроспективный анализ исходов у па-

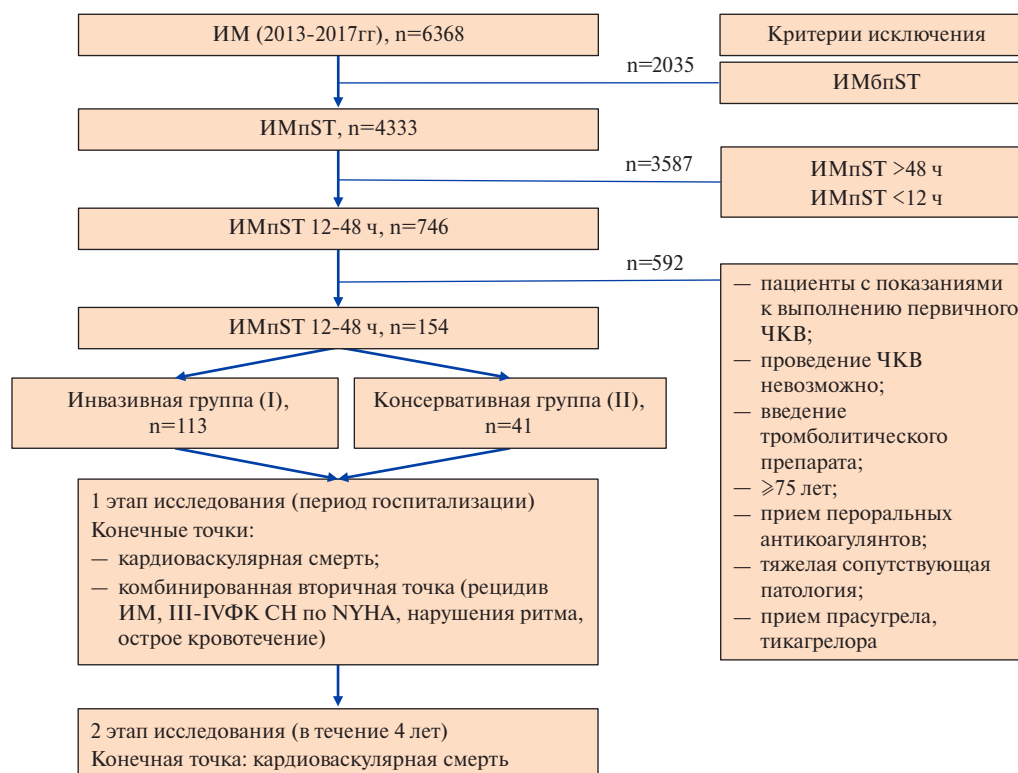


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

пациентов данного профиля с использованием материалов Самарского регионального регистра по острому коронарному синдрому. В анализ были включены больные, госпитализированные в Самарский областной клинический кардиологический диспансер (СОККД) им. В. П. Полякова в период с 2013 по 2017гг. Мы провели оценку краткосрочных и долгосрочных (в течение 4 лет) исходов у больных данного профиля в зависимости от тактики ведения.

Цель исследования: определить влияние инвазивной стратегии лечения на ближайшие и отдаленные исходы у пациентов с ИМнST при позднем поступлении в ЧКВ центр (12-48 ч от начала симптомов), в сравнении с консервативной тактикой ведения.

Материал и методы

В течение 2013-2017гг в СОККД им. В. П. Полякова госпитализировано 6368 пациентов с ИМ, из них с ИМнST — 4333. Нами были отобраны больные, поступившие в период 12-48 ч от начала симптомов ишемии миокарда, всего — 746 человек. Далее эти пациенты были оценены на наличие у них критериев исключения, к которым относили: 1) наличие показаний к выполнению первичного ЧКВ (гемодинамическая нестабильность, угрожающие жизни аритмии, признаки продолжающейся ишемией); 2) невозможность проведения ЧКВ; 3) введение тромболитического

препарата; 4) возраст ≥ 75 лет; 5) прием пероральных антикоагулянтов; 6) тяжелая сопутствующая патология (анемия средней и тяжелой степени тяжести (гемоглобин < 90 г/л), злокачественные новообразования, тяжелая тромбоцитопения ($< 75 \times 10^9$ /л) или тяжелые нарушения свертывания крови в анамнезе, почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² (СКД-EPI), расслоение аорты). Критерием исключения из анализа стало также использование в составе двойной анти-тромбоцитарной терапии тикагрелора или прасургела для нивелирования дополнительных преимуществ по исходам, полученных у пациентов, принимавших данные блокаторы P2Y₁₂, в рандомизированных контролируемых исследованиях PLATO и TRITON-TIMI38 [9, 10].

В итоге популяция исследования достигла 154 человек, что составило 2,4% от общего числа пациентов с ИМнST, поступивших в СОККД им. В. П. Полякова за период включения (2013-2017гг). Из них мужчин — 114 (74%), женщин — 40 (26%). Средний возраст больных достигал $57,2 \pm 9,2$ года. Диагноз ИМнST был поставлен на основании рекомендаций, действующих на момент поступления в стационар. Все пациенты, включенные в исследование, получали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) [11, 12]. При госпитализации больные подписали

Таблица 1

Характеристики групп на момент поступления в стационар

Характеристики	Инвазивная тактика, Me [Q1; Q3] или n (%)	Консервативная тактика, Me [Q1; Q3] или n (%)	p
Всего пациентов	113	41	—
Мужского пола	88 (77,9)	26 (63,4)	0,071
Женского пола	25 (22,1)	15 (36,6)	0,071
Возраст	56 [50; 64]	61 [51; 65,5]	0,150
Перенесенный ИМ	12 (10,6)	3 (7,3)	0,760
Передний ИМ	56 (49,6)	16 (39,0)	0,247
Нижний ИМ	50 (44,2)	17 (41,5)	0,758
Другая локализация ИМ	4 (3,5)	4 (9,8)	0,210
Гипертоническая болезнь	98 (86,7)	37 (90,2)	0,557
Ожирение	29 (25,7)	10 (24,4)	0,872
Диабет	15 (13,3)	11 (26,8)	0,055
Гиперлипидемия (общий холестерин >5 ммоль/л)	83 (73,5)	27 (65,9)	0,356
Табакокурение	43 (38,1)	11 (26,8)	0,197
Сахарный диабет	16 (14,1)	11 (26,8)	0,068
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	6 (5,3)	6 (14,6)	0,084
Хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе	7 (6,2)	3 (7,3)	0,726
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4 (3,5)	1 (2,4)	0,724

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, Me — медиана, Q1; Q3 — нижний и верхний квартили.

стандартную форму информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и обработку персональных данных. Проведение данного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом.

В зависимости от выбранной тактики ведения пациенты были разделены на две группы: инвазивного (I) или консервативного (II) лечения. Больным I группы, помимо ОМТ, проводили коронарную ангиографию с выполнением реваскуляризации ИСА (n=113; 73,4%). Группа II получала только ОМТ, и ЧКВ им не выполнялось (n=41; 26,6%). Нами была предпринята попытка анализа причин, вследствие которых больные велись консервативно. 8,1% пациентов подписали отказ от коронарографии, 32,4% данной группы было рекомендовано проведение коронарографии в плановом порядке, еще 40,5% — выполнение нагрузочного тестирования через 3–6 мес. с последующей консультацией кардиолога для определения тактики дальнейшего ведения. В 19% случаев явную причину выбора консервативной тактики ведения нам установить не удалось. На наш взгляд, ЧКВ не проводилось именно из-за факта времени, т.е. позднего поступления пациентов.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Из данных, представленных в таблице 1, следует, что группы консервативного или инвазивного лечения были сопоставимы между собой по базовым статистическим параметрам.

В исследовании оценивались два временных периода: госпитальный и отдаленный (в течение 4 лет

от индексной госпитализации). По итогам госпитального периода в качестве первичной конечной точки мы рассматривали кардиоваскулярную смерть; в состав вторичной комбинированной конечной точки входили: рецидив ИМ, жизнеугрожающие нарушения ритма, острое кровотечение, возникшие в течение индексной госпитализации, III–IV функциональный класс СН по NYHA при выписке. По итогам долгосрочного наблюдения в качестве первичной конечной точки рассматривалась кардиоваскулярная смерть. Учитывая ретроспективный дизайн данного исследования, достоверно установить частоту возникновения вторичных конечных точек не представлялось возможным, вследствие чего они были из данного этапа анализа исключены.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation) и программы MedCalc (разработчик — MedCalcSoftware Ltd).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, а также показателей асимметрии и эксцесса. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при

Таблица 2

Госпитальные исходы в зависимости от выбранной тактики ведения

Показатель	Инвазивная группа, n (%)	Консервативная группа, n (%)	ОШ (95% ДИ)	p
Смерть в индексную госпитализацию	0 (0)	3 (7,3)	20,64 (1,04-408,61)	0,018
Комбинированная вторичная точка	9 (7,96)	10 (24,4)	3,73 (1,39-9,99)	0,006
ХСН 3-4 по NYHA	8 (7,1)	7 (17,1)	–	0,119
Рецидив ИМ	0 (0)	2 (4,9)	–	0,070
Нарушения ритма	0 (0)	1 (2,4)	–	0,266
Кровотечение	1 (0,9)	0 (0)	–	1,000
Назначение нитратов и диуретиков при выписке	27 (23,9)	18 (43,9)	2,49 (1,17-5,29)	0,018

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношения шансов, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1-Q3]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10, нами рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (ДИ). Если нулевые значения вызывали проблемы с вычислением, ко всем ячейкам добавляли 0,5. Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Майера, а оценка значимости различий выживаемости между группами — с помощью логарифмического рангового критерия Манта-Хейтса.

Результаты

При сравнении частоты наступления кардиоваскулярной смерти в зависимости от выбранной тактики лечения установлено, что шанс наступления летального исхода от сердечно-сосудистых причин у пациентов консервативной группы увеличивался в 20,64 раза (95% ДИ: 1,04-408,61), $p=0,018$ за госпитальный период исследования.

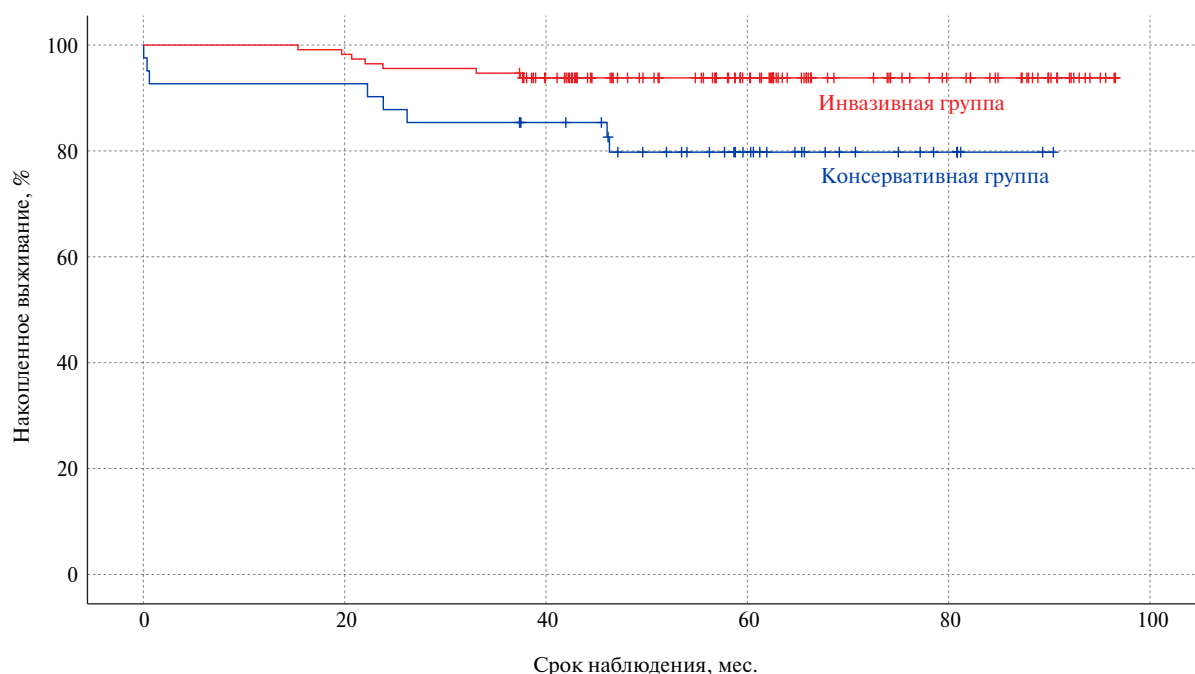
Кроме того, в выделенных группах анализировалась частота комбинированной вторичной конечной точки в период госпитализации. Данный показатель был статистически значимо выше в группе консервативного лечения — 10 (24,4%) в сравнении с I группой инвазивного лечения — 9 (7,96%) (ОШ 3,73; 95% ДИ: 1,39-9,99), $p=0,006$. Данные, полученные при сравнении частоты наступления различных исходов в течение индексной госпитализации, представлены в таблице 2. В ходе исследования выяснилось, что больным в группе ОМТ чаще назначалось дополнительное медикаментозное лечение (нитраты и диуретики) — 18 (43,9%) и 27 (23,9%), соответственно (ОШ 2,49; 95% ДИ: 1,17-5,29), $p=0,018$, что косвенно указывает на развитие у пациентов данной группы стенокардии и СН.

Проведенный с помощью метода Каплана-Майера анализ показал, что медианы срока наступления летального исхода составили: в консервативной группе — 76,5 мес. (95% ДИ: 67,6-85 мес.), в инвазивной группе — 92,1 мес. (95% ДИ: 88,9-95,3 мес.), $p=0,014$ (рис. 2).

Обсуждение

Актуальность данной работы обусловлена отсутствием полной ясности в отношении тактики ведения пациентов с ИМпST, поступивших в период 12-48 ч после начала симптомов ишемии миокарда. Известно, что больные данного профиля имеют неблагоприятный прогноз жизни по сравнению с пациентами, поступившими в более ранние сроки от момента появления симптомов ИМ [13].

К настоящему времени количество исследований на данную тему невелико, при этом полученные результаты противоречивы. Так, в исследовании BRAVE-2 (2005) авторы пришли к выводу, что выполнение ЧКВ в поздние сроки (12-48 ч от начала симптомов ишемии) увеличивает объем жизнеспособного миокарда, улучшает долгосрочные исходы, снижая частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев. Первичной конеч-



Число пациентов под наблюдением

Консервативная	41	22	1	0	0	0
Инвазивная	113	94	74	54	34	14

Рис. 2. Графики функций выживания пациентов консервативной и инвазивной групп в течение 4 лет.

ной точкой на первом этапе исследования рассматривался финальный размер ИМ, измеренный с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с технецием 99m через 5-10 дней после рандомизации. Согласно результатам, финальный размер ИМ достоверно был меньше у пациентов в хирургической группе по сравнению с группой ОМТ — 8,0% (2,0-15,8) и 12% (3,2-25,0) размера левого желудочка; $p=0,004$. Индекс сохраненного миокарда был равен в инвазивной группе 0,44 (0,13-0,8) и 0,23 в консервативной группе (0,0-0,5); $p<0,001$. В отдаленном периоде исследования BRAVE-2 (в течение 4 лет) оценивали частоту развития смерти от сердечно-сосудистых причин. В инвазивной группе пациентов, смерть наступила у 20 больных (11,1%; 95% ДИ: 7,3-16,7), а в группе ОМТ — у 34 пациентов (18,9%; 95% ДИ: 13,9-25,4) (скорректированное отношение рисков (ОР) 0,55; 95% ДИ: 0,31-0,97); $p=0,04$ [5, 14].

Влияние реперфузии на выживаемость в течение 12 мес. у пациентов с ИМпСТ, поступивших в период 12-24 ч от начала симптомов ишемии миокарда, изучалось в Польском регистре острых коронарных синдромов с июня 2005г по август 2006г. В целом в анализ было включено 2036 пациентов. Результаты исследования показали, что смертность пациентов с инвазивной тактикой лечения через 12 мес. была

ниже, чем у пациентов с консервативным подходом (9,3% vs 17,9%, $p<0,0001$) [15].

В метаанализе Hai-TaoYang, et al. (2019) были рассмотрены результаты 18 исследований, которые по дизайну были как рандомизированными контролируемые, так и наблюдательными и когортными. Все исследования оценивали исходы у пациентов с ИМ в зависимости от тактики ведения — только ОМТ или ее комбинация с поздней реперфузией (>12 ч). Результаты показали, что реваскуляризация, проведенная в отдаленные сроки, ассоциировалась со снижением смерти от всех причин (ОР 0,60; 95% ДИ: 0,44-0,83), $p=0,002$; основных сердечно-сосудистых исходов (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,50-0,89), $p<0,001$ и СН (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,60-0,97), $p=0,03$, в сравнении с группой ОМТ. Кроме того, в группе инвазивного лечения наблюдалась тенденция к уменьшению частоты рецидивирования ИМ (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,47-1,05), $p=0,08$. Однако ЧКВ, проведенное в поздние сроки, значительно улучшало прогнозы, если выполнялось через 12-48 ч, а проведение реваскуляризации в период 2-60 сут. от начала симптомов ишемии положительного влияния не оказывало [16]. Ограничением данного метаанализа являлось включение пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, что могло оказывать влияние на конечные исходы, т.к. такие пациенты, в сравнении с больными с ИМпСТ, исходно имеют более благоприятный прогноз [17].

В ретроспективном анализе, проведенном нашими соотечественниками, авторы приходят к результатам, что ЧКВ, выполненное пациентам с ИМпСТ, поступившим позднее 12 ч от начала симптомов, может улучшить отдаленный прогноз. В этой работе анализированы данные 178 пациентов, госпитализированных с ИМпСТ позднее 12 ч от начала ангинозного приступа, в период 2008–2009 гг. Среднее время от начала появления симптомов составило 96,6 ч. У 83 пациентов было выполнено ЧКВ со стентированием коронарных артерий, — эти больные составили группу инвазивного лечения. 95 пациентов получали только консервативную терапию. По данным проведенной коронарографии у 51 пациента имела место исходная окклюзия ИСА, и у 32 пациентов был исходный стеноз ИСА. В течение трех лет наблюдения смертность составила 13,2% в группе хирургического лечения и 35% — в группе консервативной терапии (ОР 0,23; 95% ДИ: 0,10–0,53), $p=0,0004$. Причем выживаемость оказалась достоверно выше у реваскуляризированных пациентов, как с окклюзированной, так и со стенозированной ИСА, по сравнению с группой консервативной терапии [18].

Важность фактора времени при выполнении даже позднего ЧКВ была подтверждена и в исследовании ОАТ (2006), которое не выявило преимуществ по исходам в инвазивной группе при проведении ЧКВ в течение 3–28 дней от начала симптомов ишемии миокарда. Первичная конечная точка исследования — совокупность смерти, ИМ, госпитализации по поводу СН IV класса по NYHA. За 4 года частота первичной конечной точки была 17,2% в группе ЧКВ vs 15,6% в группе ОМТ (ОР 1,16; 95% ДИ: 0,92–1,45), $p=0,2$ [19].

В 2022 г были опубликованы данные ретроспективного регистра, показавшего неоднозначные результаты. Авторы проанализировали истории болезни 274 пациентов с ИМпСТ, поступивших в стационар через ≥ 12 –48 ч после начала симптомов ишемии миокарда, без признаков продолжающейся ишемии, в период с октября 2010 г по декабрь 2019 г. Доля мужчин составила 67,5%, средний возраст больных достигал 68 ± 13 лет. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от тактики ведения (первичное ЧКВ или консервативный подход). Статистическая обработка полученных данных выявила тенденцию к снижению частоты возникновения тяжелых клинических исходов, таких как повторный ИМ (0 vs 0,4%, $p=1,0$), механические осложнения (0 vs 2,2%; $p=1,0$), устойчивая желудочковая тахикардия (0 vs 0,9%, $p=1,0$) и госпитальная смерть (0 vs 4,4%, $p=0,37$) в группе первичного ЧКВ, в отличие от пациентов с консервативным ведением. Однако ни одно из различий не достигло статистической значимости [20].

В нашем исследовании мы пришли к выводу, что хирургическая стратегия улучшает выживаемость

у больных с ИМпСТ, поступивших через 12–48 ч от начала симптомов ишемии, как в индексную госпитализацию, так и в долгосрочный период. Эти результаты согласуются с выводами целого ряда работ, описанных выше [5, 14–16, 18], вместе с тем впервые в нашей работе показано, что в группе консервативного ведения пациентам чаще требовалось назначение таких препаратов, как нитраты и диуретики. Дополнительная терапия требовалась вследствие сохранения морфологического субстрата — атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, а также прогрессирования СН.

Патофизиологическим обоснованием целесообразности вмешательства в период 12–48 ч может быть тот факт, что после 12 ч от начала симптомов ишемии миокарда в бассейне ИСА может сохраняться жизнеспособный миокард. Соответственно, даже позднее восстановление кровотока по ИСА, выходящее за пределы стандартного срока для спасения миокарда от некроза, положительно влияет на "гибернирующие" кардиомиоциты [8]. Реперфузия, проведенная в поздние сроки после перенесенного ИМ, способствует ускорению процесса восстановления тканей вследствие увеличения популяции инфильтрирующих клеток, которые играют значительную роль в лизисе некротизированного миокарда и синтезе коллагена. Реваскуляризация миокарда в зоне ИМ содействует пролиферации кардиомиоцитов и защищает от апоптоза [21]. Коллатеральное кровообращение еще один фактор, сохраняющий коронарный кровоток, необходимый для поддержания жизнеспособности миокарда после возникновения коронарной окклюзии. Благодаря этому левый желудочек при поздней механической реперфузии имеет возможность функционального восстановления [22].

В нашей работе показано, что инвазивная тактика у пациентов с ИМпСТ при позднем поступлении улучшает госпитальные исходы, а также положительно влияет на отдаленный прогноз жизни. В настоящее время наблюдение за пациентами продолжается.

Ограничения исследования. Ограничениями данного исследования являются ретроспективный дизайн и участие пациентов из одного медицинского центра.

Заключение

Таким образом, к настоящему моменту отсутствует единое мнение о временном периоде, на протяжении которого выполнение ЧКВ благоприятно влияет на прогноз пациентов с ИМпСТ при их позднем поступлении в ЧКВ центр (>12 ч с момента начала заболевания). Клинические исследования и мета-анализы, опубликованные к настоящему времени, показали противоречивые результаты в отношении прогноза пациентов с ИМпСТ, перенесших ЧКВ в поздние сроки. По результатам ретроспективного анализа, проведенного нами, было выявлено ста-

статистически значимое увеличение выживаемости в группе инвазивного лечения, как в течение периода госпитализации, так и в отдаленном периоде. Также наблюдалась тенденция к снижению частоты возникновения осложнений ИМ в индексную госпитализацию. Кроме того, пациентам консервативной группы при выписке чаще назначались дополнительные препараты, необходимые для купирования и коррекции СН и приступов стенокардии, что, скорее всего, указывает на наличие субстрата для развития данных патологий у больных, которым не было проведено ЧКВ. Для окончательного определения

влияния отсроченного ЧКВ на исходы пациентов и определения временного периода, в течение которого инвазивное лечение статистически значимо повышает выживаемость у данного профиля больных, целесообразным является выполнение клинического исследования с проспективным дизайном и процедурой рандомизации в момент поступления пациентов в стационар.

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

Литература/References

1. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
2. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (2018). J European Heart. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
3. Guan W, Venkatesh A, Bai X, et al. Time to hospital arrival among patients with acute myocardial infarction in China: a report from China PEACE prospective study. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2019;5(1):63-71. doi:10.1093/ehjqcco/qcy022.
4. Cenko E, Ricci B, Kedev S, et al. Reperfusion therapy for ST-elevation acute myocardial infarction in Eastern Europe: the ISACS-TC registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2016;2(1):45-51. doi:10.1093/ehjqcco/qcv025.
5. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. JAMA. 2009;301(5):487-8. doi:10.1001/jama.2009.32.
6. Fan Y, Bai X, Chen Y, et al. Late percutaneous coronary intervention prevents left ventricular remodeling and improves clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. Clin. Cardiol. 2015;38(2):82-91. doi:10.1002/clc.22356.
7. Bouisset F, Gerbaud E, Bataille V, et al. Percutaneous myocardial revascularization in late-presenting patients with STEMI. J Am Coll Cardiol. 2021;78(13):1291-305. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.039.
8. Kim C, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open-artery hypothesis. Circulation. 2003;108(5):2426-36. doi:10.1161/01.cir.108.5.2426.
9. Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357:2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
10. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
11. Steg Ph G, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. J European Heart. 2012;33:2569-619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
12. 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). J European Heart. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
13. Cerrato E, Forno D, Ferro S, et al. Characteristics, in-hospital management and outcome of late acute ST-elevation myocardial infarction presenters. J Cardiovasc Med. 2017;18(8):567-71. doi:10.2459/JCM.0000000000000527.
14. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. JAMA. 2005;293(23):2865-72. doi:10.1001/jama.293.23.2865.
15. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). Am. J. Cardiol. 2011;107(4):501-8. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.008.
16. Yang HT, Xiu WJ, Zheng YY, et al. Invasive reperfusion after 12 hours of the symptom onset remains beneficial in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Evidence from a meta-analysis of published data. Cardiology Journal. 2019;26(4):333-42. doi:10.5603/CJ.a2018.0034.
17. Stiermaier T, Eitel I, Waha S, et al. Myocardial salvage after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction presenting early versus late after symptom onset. Int J Cardiovasc Imaging. 2017;33(10):1571-9. doi:10.1007/s10554-017-1143-x.
18. Konovalova E, Luk'yanova Yu, Skrypnik D, et al. Mechanical reperfusion and long-term survival in latecomers with ST-elevation myocardial infarction. Creative Cardiology. 2014;3:13-23. (In Russ.) Коновалова Е., Лукьянова Ю., Скрыпник Д. и др. Механическая реперфузия и отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, поступивших в поздние сроки. Креативная кардиология. 2014;3:13-23.
19. Hochman J, Lamas G, Buller C, et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. N Engl. J Med. 2006;355(23):2395-407. doi:10.1056/NEJMoa066139.
20. Moura A, Castilho B, Saraiva M, et al. Outcome following late reperfusion with PCI in stable patients with ST-segment elevation myocardial infarction presenting more than 12 hours from onset of symptoms. Eur Heart J Acute Cardiovascular Care. 2022;11(1). doi:10.1093/ehjacc/zuac041.032.
21. Abbate A, Bussani R, Biondi-Zoccai G, et al. Persistent infarct-related artery occlusion is associated with an increased myocardial apoptosis at postmortem examination in humans late after an acute myocardial infarction. Circulation. 2002;106(9):1051-4. doi:10.1161/01.cir.0000030936.97158.c4.
22. Sabia P, Powers E, Ragosta M, et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1992;327:1825-31. doi:10.1056/NEJM199212243272601.

Определение значимости ряда биомаркеров в периоперационном периоде при реконструктивных вмешательствах на грудном отделе аорты

Аксельрод Б. А., Дымова О. В., Губко А. В., Краснощёкова А. П., Гуськов Д. А., Гончарова А. В., Гладышева В. Г., Губко К. В., Кулинченко О. С.

Цель. Оценка связи уровня биомаркеров с развитием послеоперационных осложнений у больных после реконструктивных операций на грудном и торакоабдоминальном отделах аорты.

Материал и методы. В исследование вошли 132 пациента. Большая часть оперированы на восходящем отделе аорты и дуге аорты (65 и 57, соответственно). Определение концентрации проадреномедулина, пресепсина (ПСП), прокальцитонина, тропонина I, N-концевого промозгового натрийуретического пептида осуществляли перед введённой анестезией, в конце операции и через 6 ч после окончания оперативного вмешательства.

Результаты. Осложнённое течение послеоперационного периода наблюдалось у 69 пациентов. Было отмечено преобладание воспалительных (27,3%) и сердечно-сосудистых (12,1%) осложнений. В конце операции уровни биомаркеров у пациентов без осложнений и с осложнённым течением послеоперационного периода составляли для ПСП 326 [206; 451] и 620 [332; 829], $p < 0,00001$, тропонина I 0,77 [0,46; 1,39] и 1,49 [0,59; 3,39], $p = 0,01$, проадреномедулина 0,894 [0,683; 1,221] и 1,201 [0,944; 1,762], $p = 0,0002$, прокальцитонина 0,206 [0,147; 0,452] и 0,563 [0,307; 2,107], $p = 0,0002$, соответственно. По результатам лог-линейной регрессии уровни ПСП в конце операции $> 459,5$ (отношение шансов (ОШ) 6,84, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,14–14,87) или проадреномедулина $> 0,788$ (ОШ 5,47, 95% ДИ: 1,52–19,68) ассоциируются с повышением риска развития осложнений. ПСП $> 519,5$ пг/мл в конце операции (ОШ 4,55, 95% ДИ: 1,97–10,47) связан с повышенным риском развития воспалительных осложнений. Относительно прогноза риска продленной инфузии кардиотонических препаратов пороговые значения для тропонина I составили в конце операции $> 1,04$ (чувствительность 75%, специфичность 71,3%, AUC 0,785), через 6 ч после операции $> 1,57$ (чувствительность 81,3%, специфичность 71,6%, AUC 0,794).

Заключение. Высокие уровни ПСП в конце операции могут быть полезны для прогноза развития осложнений в послеоперационном периоде у больных после вмешательства на аорте, однако невысокие уровни ПСП не исключают возможность развития осложнений. Повышение уровня тропонина I в конце операции и через 6 ч после операции может быть предиктором потребности в кардиотонической поддержке в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: биомаркеры, пресепсин, проадреномедулин, прокальцитонин, тропонин I, N-концевой промозговой натрийуретический пептид, кардиохирургия, дуга аорты, восходящая аорта.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают признательность сестрам и врачам отделения анестезиологии и реанимации II ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского", осуществлявшим помощь в наборе материала.

ID исследования: NCT04689139 Protocol ID039420200002.

ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Аксельрод Б. А.* — д.м.н., профессор, зав. отделением анестезиологии-реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимации), ORCID: 0000-0002-4434-3123, Дымова О. В. — к.м.н., зав. научно-клинической лабораторией, ORCID: 0000-0003-2008-6350, Губко А. В. — к.м.н., н.с. отделения анестезиологии-реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимации), ORCID: 0000-0003-1477-2207, Краснощёкова А. П. — врач ординатор отделения анестезиологии-реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимации), ORCID: 0000-0001-6986-1368, Гуськов Д. А. — к.м.н., доцент группы профессорско-преподавательского состава отдела научных программ и подготовки кадров, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимации), ORCID: 0000-0001-6974-8402, Гончарова А. В. — врач клинко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0003-1414-8500, Гладышева В. Г. — врач клинко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-3703-0911, Губко К. В. — ординатор отделения анестезиологии-реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимации), ORCID: 0000-0002-0160-4223, Кулинченко О. С. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимации), ORCID: 0000-0001-6328-4301.

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

ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПСП — пресепсин, СН — сердечная недостаточность, ADM — адреномедулин, AUC — площадь под ROC-кривой, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 16.12.2022

Рецензия получена 10.01.2023

Принята к публикации 15.03.2023



Для цитирования: Аксельрод Б. А., Дымова О. В., Губко А. В., Краснощёкова А. П., Гуськов Д. А., Гончарова А. В., Гладышева В. Г., Губко К. В., Кулинченко О. С. Определение значимости ряда биомаркеров в периоперационном периоде при реконструктивных вмешательствах на грудном отделе аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5314. doi:10.15829/1560-4071-2023-5314. EDN FPKOHN

Assessing the significance of some biomarkers in perioperative period after thoracic aortic reconstruction

Akselrod B. A., Dymova O. V., Gubko A. V., Krasnoshchekova A. P., Guskov D. A., Goncharova A. V., Gladysheva V. G., Gubko K. V., Kulichenko O. S.

Aim. This study aims to assess the association between levels of biomarkers and postoperative complications in patients after thoracic and thoracoabdominal aortic reconstruction.

Material and methods. This study included 132 patients. The most of them underwent ascending aortic and aortic arch reconstruction (65 and 57, respectively).

The concentrations of proadrenomedullin, presepsin, procalcitonin, troponin I and N-terminal brain natriuretic peptide were measured before induction anesthesia, at the end of the surgical operation and in 6 hours after surgery.

Results. 69 patients had postoperative complications. Among them, inflammatory (27,3%) and cardiovascular complications (12,1%) prevailed. At the end of the

surgical operation, the levels of the biomarkers in patients without postoperative complications and with postoperative complications were for presepsin 326 [206; 451] и 620 [332; 829] $p < 0,00001$, troponin I 0,77 [0,46; 1,39] and 1,49 [0,59; 3,39], $p = 0,01$, proadrenomedullin 0,894 [0,683; 1,221] and 1,201 [0,944; 1,762], $p = 0,0002$, procalcitonin 0,206 [0,147; 0,452] and 0,563 [0,307; 2,107], $p = 0,0002$, respectively. According to log-linear regression model, the level of presepsin at the end of the surgical operation $> 459,5$ (odds ratio (OR) 6,84, 95% confidence interval (CI): 3,14-14,87) or proadrenomedullin $> 0,788$ (OR 5,47, 95% CI: 1,52-19,68) are associated with the increased risk of postoperative complications. The level of presepsin $> 519,5$ pg/ml at the end of the surgical operation (OR 4,55, 95% CI: 1,97-10,47) is associated with the increased risk of inflammatory complications. Regarding the prognosis of the risk of prolonged cardiotoxic drug infusions, threshold values for troponin were $> 1,04$ at the end of the surgical operation (sensitivity 75%, specificity 71,3%, AUC 0,785), $> 1,57$ in 6 hours after surgery (sensitivity 81,3%, specificity 71,6%, AUC 0,794).

Conclusion. High levels of presepsin at the end of the surgical operation may be useful to predict the postoperative complications in patients who underwent the aortic surgery however, the low levels of presepsin do not exclude the development of postoperative complications. The increased level of troponin I at the end of the surgical operation and in 6 hours after surgery can be a predictor of the need for cardiotoxic support in the postoperative period.

Keywords: biomarkers, presepsin, proadrenomedullin, procalcitonin, troponin I, N-terminal brain natriuretic peptide, cardiosurgery, aortic arch, ascending aorta.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. Thanks to the nurses and doctors of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of B. V. Petrovsky II RNCKH, who assisted in the collection of material.

The study ID: NCT04689139 Protocol ID039420200002.

B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia.

Akselrod B. A.* ORCID: 0000-0002-4434-3123, Dymova O. V. ORCID: 0000-0003-2008-6350, Gubko A. V. ORCID: 0000-0003-1477-2207, Krasnoshchekova A. P. ORCID: 0000-0001-6986-1368, Guskov D. A. ORCID: 0000-0001-6974-8402, Goncharova A. V. ORCID: 0000-0003-1414-8500, Gladysheva V. G. ORCID: 0000-0002-3703-0911, Gubko K. V. ORCID: 0000-0002-0160-4223, Kulichenko O. S. ORCID: 0000-0001-6328-4301.

*Corresponding author: aksel@mail.ru

Received: 16.12.2022 **Revision Received:** 10.01.2023 **Accepted:** 15.03.2023

For citation: Akselrod B. A., Dymova O. V., Gubko A. V., Krasnoshchekova A. P., Guskov D. A., Goncharova A. V., Gladysheva V. G., Gubko K. V., Kulichenko O. S. Assessing the significance of some biomarkers in perioperative period after thoracic aortic reconstruction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5314. doi:10.15829/1560-4071-2023-5314. EDN FPKOHH

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Биомаркеры широко используются для прогнозирования неблагоприятных исходов кардиохирургических операций.
- Периоперационная динамика биомаркеров может влиять на тактику лечения кардиохирургических пациентов.

Что нового?

- Динамика пресепсина позволяет прогнозировать как воспалительные осложнения, так и неблагоприятные события в целом в послеоперационном периоде.
- Тропонин I может быть использован для прогноза развития сердечно-сосудистой недостаточности у пациентов, оперированных на грудном отделе аорты в послеоперационном периоде.

Возможный вклад в клиническую практику

- Показатели интраоперационной динамики биомаркеров позволят в комплексе с данными других методов определить пути коррекции возникающих осложнений. Уровни биохимических показателей в интраоперационном периоде при реконструкции грудного отдела аорты послужат критерием коррекции тактики лечения пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Key messages

What is already known about the subject?

- Biomarkers are widely used to predict adverse cardiosurgical outcomes.
- Perioperative dynamics of the biomarker levels may influence the tactics of treatment of cardiosurgical patients.

What might this study add?

- Dynamics of the presepsin levels allows doctors to predict both inflammatory complications and the overall adverse events in postoperative period.
- Troponin I levels may be used to predict cardiovascular insufficiency in postoperative period in patients who underwent thoracic aortic surgery.

How might this impact on clinical practice?

- The parameters of intraoperative biomarker dynamics together with the findings obtained with other methods, allow doctors to determine the ways to correct the postoperative complications. The levels of biochemical parameters in intraoperative period of thoracic aortic reconstruction will become a criterion to correct the tactics of treatment of patients in early postoperative period.

За последнее десятилетие уровень кардиохирургической помощи значительно возрос, выполняются сложные сочетанные оперативные вмешательства у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми и другими сопутствующими заболеваниями. Это возможно благодаря совершенствованию предоперационной подготовки, хирургической техники, анестезиологического обеспечения и лечения пациентов в послеоперационном периоде. Несмотря на современные достижения анестезиологии-реаниматологии и хирургической техники, летальность (в течение 30 дней после операции) у всех кардиохирургических больных по-прежнему составляет ~3% [1].

Прогнозирование продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и исхода после кардиохирургических операций в настоящее время основано на клинических параметрах, имеющих заболевания различных систем органов и их тяжести (Parsonnet model, EuroSCORE II и т.д.). Кардиохирургические операции включают применение искусственного кровообращения, которое активирует различные пути системного воспалительного ответа организма, чему также способствует обширная хирургическая травма. Системная воспалительная реакция характеризуется системными нарушениями ряда естественных защитных механизмов организма от травм и инфекций: фибринолиза, коагуляции, активации комплемента, активации иммунных клеток, и окислительный стресс в дополнение к воспалению. Повреждение органов-мишеней возникает в результате взаимодействия активированных защитных систем пациента с повреждением региональной стенки сосуда либо из-за физической травмы, либо из-за ишемии/реперфузии [2].

С целью улучшения клинических результатов и снижения смертности в кардиохирургической популяции пациентов для улучшения качества моделей прогнозирования исследуются новые биомаркеры. В частности, пресепсин (ПСП) и прокальцитонин имеют сравнимую прогностическую ценность в отношении неблагоприятных почечных, сердечно-сосудистых и респираторных исходов у кардиохирургических пациентов. Кроме того, ПСП обладает прогностической ценностью в отношении внутрибольничной, 30-дневной и 6-мес. смертности [3], а также высоко эффективен для ранней диагностики сепсиса у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии [4]. Некоторые биомаркеры рутинно используются в кардиохирургии, в т.ч. в предоперационной оценке, например, тропонины и мозговые натрийуретические пептиды [5, 6], в то время как другие все еще находятся в стадии исследования.

В качестве маркера сердечно-сосудистого повреждения в настоящее время широко используются кардиоспецифические тропонины (cTnI, cTnT), локализованные преимущественно в миокарде [7].

Маркеры могут отражать повреждение кардиомиоцитов не только при возникновении необратимых патологических состояний (инфаркт миокарда), но и потенциально обратимых (повреждение миокарда в результате ишемии-реперфузии, механического воздействия во время операции, сепсиса, острой почечной недостаточности и других процессов) патофизиологических механизмов [8].

Адреномедуллин (ADM) экспрессируется во многих системах органов, включая сердечно-сосудистую, почечную, легочную, цереброваскулярную, желудочно-кишечную и эндокринную [9]. ADM воздействует на сердечно-сосудистую систему, вызывая вазодилатацию, натрийурез и ингибирование выработки альдостерона, тем самым обеспечивая общую оптимизацию сердечной преднагрузки [10]. Было обнаружено, что ADM предоставляет прогностическую информацию при сердечной недостаточности (CH) [9]. К сожалению, пептид ADM нестабилен и не подходит для клинического применения. Однако MR-proADM, белковый фрагмент, отражающий уровни ADM в кровотоке, оказался стабильным и пригодным для клинического применения [11].

Цель исследования: оценка связи уровня биомаркеров с развитием послеоперационных осложнений у больных после реконструктивных операций на грудном и торакоабдоминальном отделах аорты.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетом ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского". До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование зарегистрировано в ресурсе ClinicalTrials.gov. NCT04689139 Protocol ID039420200002.

В проспективное нерандомизированное когортное исследование вошли 132 пациента, которым выполнена реконструктивно-восстановительная операция на грудном отделе аорты (рис. 1). В спектре оперативных вмешательств отмечается преобладание реконструкции восходящего отдела аорты.

Критерии включения: возраст 18-75 лет, реконструктивные операции при аневризмах грудного и/или торакоабдоминального отдела аорты.

Критерии исключения: невозможность анализа хотя бы одной из трех проб пациента из-за преаналитических погрешностей (гемолиз).

Забор крови с целью определения концентрации биомаркеров осуществлялся на трёх последовательных этапах:

1. Перед вводной анестезией;
2. Конец операции;

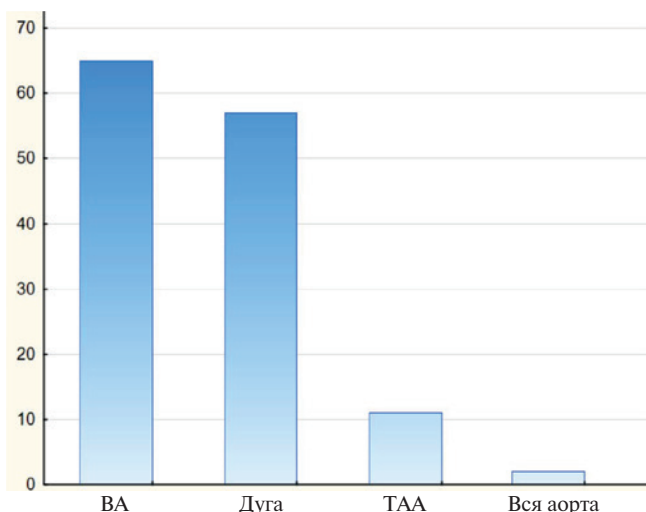


Рис. 1. Виды оперативных вмешательств.

Сокращения: ВА — восходящая аорта, ТАА — торакоабдоминальная аорта.

Таблица 1

Исходная патология

Патология	Все пациенты (n=132)
Аортальная недостаточность 3 степени, n (%)	32 (24%)
Аортальная недостаточность 4 степени, n (%)	8 (6%)
Стеноз аортального клапана 3 степени, n (%)	15 (11%)
Стеноз аортального клапана 4 степени, n (%)	5 (4%)
Митральная недостаточность 3 степени, n (%)	5 (4%)
Митральная недостаточность 4 степени, n (%)	1 (1%)
Аневризма восходящей аорты, n (%)	66 (50%)
Аневризма дуги аорты, n (%)	21 (16%)
Аневризма корня аорты, n (%)	44 (33%)
Синдром соединительно-тканной дисплазии, n (%)	17 (13%)
Торакоабдоминальная аневризма аорты, n (%)	27 (20%)
Расслоение аорты 1 типа, n (%)	20 (15%)
Расслоение аорты 2 типа, n (%)	6 (5%)
Расслоение аорты 3 типа, n (%)	13 (10%)
Расслоение аорты ни А, ни В типа, n (%)	3 (2%)
Тромбоз восходящего отдела, дуги аорты, n (%)	1 (1%)

Таблица 2

Антропометрические данные пациентов, M±SD

Показатель	Значение (n=132)
Женщины, n (%)	45 (34%)
Мужчины, n (%)	87 (66%)
Возраст, лет	56±13
Рост, см	174±14
Вес, кг	86±20
Площадь поверхности тела, м ²	2±0,22

3. 6 ч после окончания оперативного вмешательства.

Пациенты, вошедшие в исследование, были оперированы по поводу аневризмы/расслоения восходящей, дуги и/или торакоабдоминального отдела аорты

Таблица 3

Сопутствующие заболевания и данные трансторакальной эхокардиографии, M±SD

Показатель	Все пациенты (n=132)
ФВ ЛЖ, %	57±7,6
КДО ЛЖ, мл	171±88
ХСН ФК по NYHA 3, n (%)	9 (7%)
ХСН ФК по NYHA 4, n (%)	2 (2%)
ХОБЛ, n (%)	14 (11%)
ЦВБ, n (%)	18 (14%)
СД, n (%)	7 (5%)
ХБП С2, n (%)	16 (12%)
ХБП С3, n (%)	21 (16%)
ХБП С4, n (%)	2 (2%)
Постоянная форма ФП, n (%)	9 (7%)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	17 (13%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	9 (7%)
Синдром Лериша, n (%)	6 (5%)
Гипертоническая болезнь 3 стадии, n (%)	64 (48%)
ИБС, n (%)	27 (20%)
ВБВНК, n (%)	15 (11%)
Повторная кардиохирургическая операция, n (%)	16 (12%)
Наследственная тромбофилия, n (%)	1 (1%)
Полиорганная недостаточность, n (%)	5 (4%)
ЖДА, n (%)	5 (4%)
Ожирение 1 степени, n (%)	13 (10%)
Ожирение 2 степени, n (%)	7 (5%)
Ожирение 3 степени, n (%)	3 (2%)

Сокращения: ВБВНК — варикозная болезнь вен нижних конечностей, ЖДА — железодефицитная анемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН ФК по NYHA — хроническая сердечная недостаточность по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

(табл. 1). Антропометрические данные представлены в таблице 2. Исходно большая часть пациентов имела сохранную фракцию выброса левого желудочка, увеличенный конечно-диастолический объем левого желудочка. В сопутствующей патологии превалировала артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма в форме фибрилляции предсердий и другие нозологии (табл. 3).

Для сбора интраоперационных данных была использована уникальная научная установка "Коллекция электронных карт анестезии кардиохирургических больных РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского"¹.

¹ Уникальная научная установка "Коллекция электронных карт анестезии кардиохирургических больных РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского" ФГБНУ "Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского" (г. Москва), руководитель УНУ: Аксельрод Б. А., д.м.н., профессор РАН, <https://med.ru/ru/unikalnaa-naucnaa-ustanovka>.

- Летальные исходы — 2 пациента (2,9%)
- Экстракорпоральная детоксикация — 7 (10,1%)
- Воспалительные осложнения — 36 пациентов (27,3%)
 - Пневмония — 29 (22,0%)
 - Раневая инфекция — 7 (5,3%)
 - Медиастинит — 3 (2,3%) Сепсис — 5 (3,8%)
- Инфаркт миокарда — 5 (3,8%)
- Нарушения ритма сердца — 24 (18,2%)
- Острая почечная недостаточность — 11 (8,3%)
- Потребность в кардиотонической поддержке — 16 (12,1%)
- Потребность в вазопрессорной поддержке — 14 (10,6%)

Рис. 2. Спектр осложнений (n=69).

До операции больные получали премедикацию препаратами из группы бензодиазепинов (сибазон 10 мг в/м или алпрозолам 0,25–0,5 мг перорально) накануне операции и опиоидами (тримеперидин 20 мг в/м), блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов (хлоропирамина гидрохлорид 20 мг в/м). Вводная анестезия проводилась с использованием пропофола 2,0–2,5 мг/кг, фентанила 2–3 мкг/кг и цисатракурия безилата 0,15 мг/кг. Анестезия поддерживалась ингаляцией севофлурана 0,7–1,0 МАС и фентанилом с помощью перфузора в дозировке 2–3 мкг/кг×ч. Миоплегия поддерживалась непрерывной инфузией цисатракурия безилата со скоростью 0,06–0,1 мг/кг×ч. Мониторинг включал в себя: электрокардиографию 7 отведений (I, II, III, avL, avR, avF, V5), инвазивное артериальное давление, центральное венозное давление, пульсоксиметрию и капнографию. Оперативные вмешательства на дуге аорты проводились в условиях циркуляторного ареста с целевой температурой 27° С, селективной моно- и/или бисферальной антеградной перфузией головной мозга с контролем объёмной скорости перфузии (8–12 мл/кг) по данным транскраниальной доплерографии и церебральной оксиметрии. Операции на торакоабдоминальном отделе аорты проводились в условиях селективной перфузии почечных, верхнебрыжеечной артерии, чревного ствола. В интра- и послеоперационном периоде проводился постоянный мониторинг давления спинномозговой жидкости с целевыми показателями 8–12 мм рт.ст.

Согласно протоколу, период наблюдения и сбора информации в рамках данного исследования составлял 10 дней или до выписки из стационара, в зависимости от того, какое событие наступит раньше.

Критериями включения тех или иных биомаркеров в исследование служили: наличие технической возможности определения концентрации биомар-

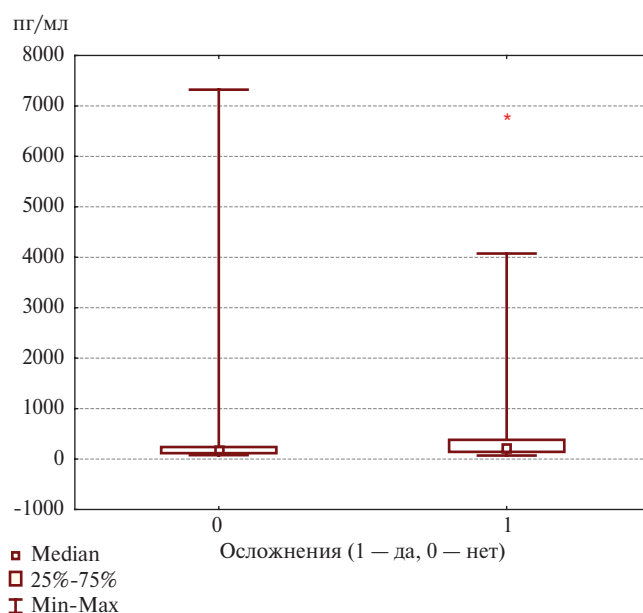


Рис. 3. Исходные значения ПСП.

Примечание: * — $p < 0,01$.

кера и время оборота теста (turnaround time) не >40 мин. Таким образом, в исследование были включены следующие показатели:

- прокальцитонин, ПСП — биомаркеры воспаления,
- проадреномедуллин — маркер органной дисфункции,
- тропонин I TnI-hs — маркер повреждения миокарда,
- N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) — маркер СН.

Определение концентраций прокальцитонина и проадреномедулина выполнялось на анализаторе Kryptor Compact Plus (Thermo Fisher Scientific), тропонина I, NT-proBNP, ПСП — на анализаторе PATHFAST (LSI Medience Corporation).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы "Statistica 10 for Windows". Параметры были проверены на нормальность распределения с учетом критерия хи-квадрат. Сравнительный анализ выполнен с помощью t-критерия Стьюдента или Манна-Уитни в зависимости от результатов предшествующей проверки на нормальность. Значимые различия между группами принимались при значении $p < 0,05$. Поиск предикторов развития осложнений в послеоперационном периоде осуществлен с помощью лог линейной регрессии, ROC-анализа, коэффициенты логистической регрессии использованы для оценки отношений шансов (ОШ) для каждой зависимой переменной модели. Для выявления влияния множества номинальных и неноминальных значений на количественный отклик биомаркеров выполнен регрессионный анализ.

Показатель	Этап	Неосложненное течение п/о периода (М (Q1-Q3); минимальные-максимальные значения)	Осложненное течение п/о периода (М (Q1-Q3); минимальные-максимальные значения)	Р
Пресепсин пг/мл	До операции	171 (117-239) 78,8-7323	216 (143-381) 70,4-4074	0,0072
	В конце операции	326 (206-451) 119-1263	620 (332-829) 145-2531	0,000007
	Через 6 ч после операции	450,5 (269-716) 151-3337	627,0 (382-1015) 132-3480	0,0147
Тропонин I нг/мл	В конце операции	0,4510 (0,202-0,957) 0,006-17,6	0,755 (0,345-1,81) 0,009-23,9	0,0133
	Через 6 ч после операции	0,77 (0,46-1,39) 0,008-17,9	1,49 (0,59-3,39) 0,008-23,5	0,0278
Проадреномедуллин нмоль/л	В конце операции	0,894 (0,683-1,221) 0,234-2,098	1,201 (0,944-1,762) 0,484-3,254	0,0018
	Через 6 ч после операции	1,009 (0,772-1,235) 0,351-2,682	1,475 (1,135-1,894) 0,484-3,534	0,0002
Прокальцитонин нг/мл	В конце операции	0,094 (0,064-0,131) 0,027-0,98	0,137 (0,102-0,234) 0,057-4,523	0,0033
	Через 6 ч после операции	0,206 (0,147-0,452) 0,080-6,278	0,563 (0,307-2,107) 0,112-17,33	0,0002

Рис. 4. Динамика маркеров и течение послеоперационного периода.

Сокращение: п/о — послеоперационный.

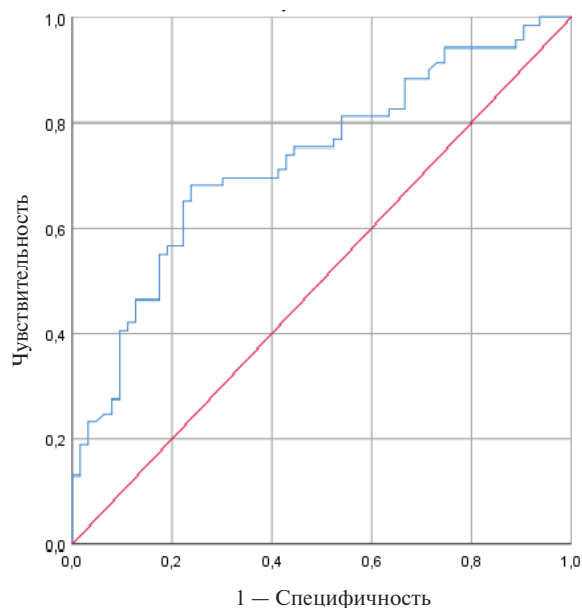


Рис. 5. ROC-анализ ПСП в конце операции и риск осложнений.

Результаты

Осложненное течение (наличие хотя бы одного из нижеперечисленных осложнений) послеоперационного периода наблюдалось у 69 пациентов из 132 (рис. 2).

Критерий увеличения потребности в кардиотонической поддержке — потребность в инфузии допамина/добутрекса >3 мкг/кг×мин и/или длительностью

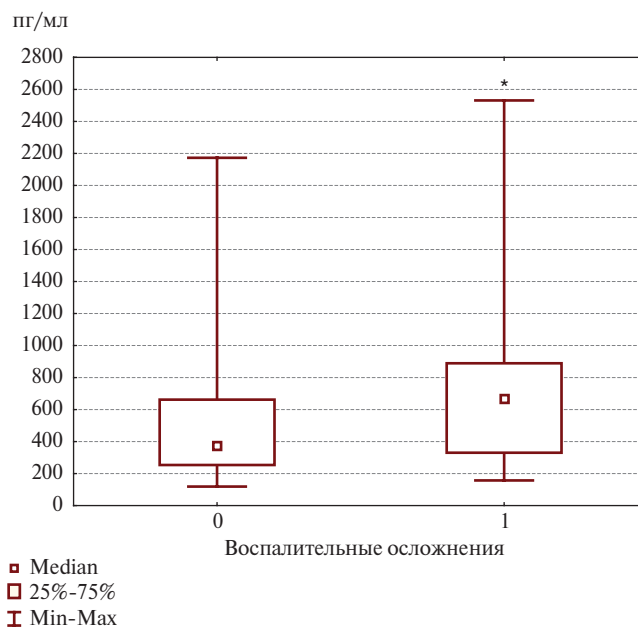


Рис. 6. Уровень ПСП в конце операции у пациентов с воспалительными осложнениями.

Примечание: * — $p < 0,01$, 1 — осложненный послеоперационный период, 2 — неосложненный послеоперационный период.

>24 ч с момента операции. Критерий сосудистой недостаточности — потребность в инфузии норадреналина >150 нг/кг×мин и/или длительность введения >24 ч с момента операции, острой почечной недостаточности — увеличение содержания креатинина

Показатель	Этап	Неосложненное течение п/о периода (М (Q1-Q3); минимальные-максимальные значения)	Осложненное течение п/о периода (М (Q1-Q3); минимальные-максимальные значения)	P
N-концевой промозговой натрийуретический пептид, пг/мл	До операции	229 (123-871) 13-30001	1160 (280-7054) 39- 11871	0,0025
	В конце операции	213 (86-668) 11-23734	684 (351-3971) 51-10803	0,0014
	Через 6 ч после операции	421 (203-1270) 26-14616	1305 (626-7159) 224-27346	0,0011
Тропонин I нг/мл	В конце операции	0,548 (0,202-1,29) 0,006-7,58	1,74 (0,833-5,41) 0,317-23,9	0,0001
	Через 6 ч после операции	0,858 (0,453-1,825) 0,008-23,5	2,275 (0,317-23,9) 0,833-5,410	0,0001

Рис. 7. Маркеры и продленная инфузия кардиотонических препаратов в послеоперационном периоде.

Сокращение: п/о — послеоперационный.

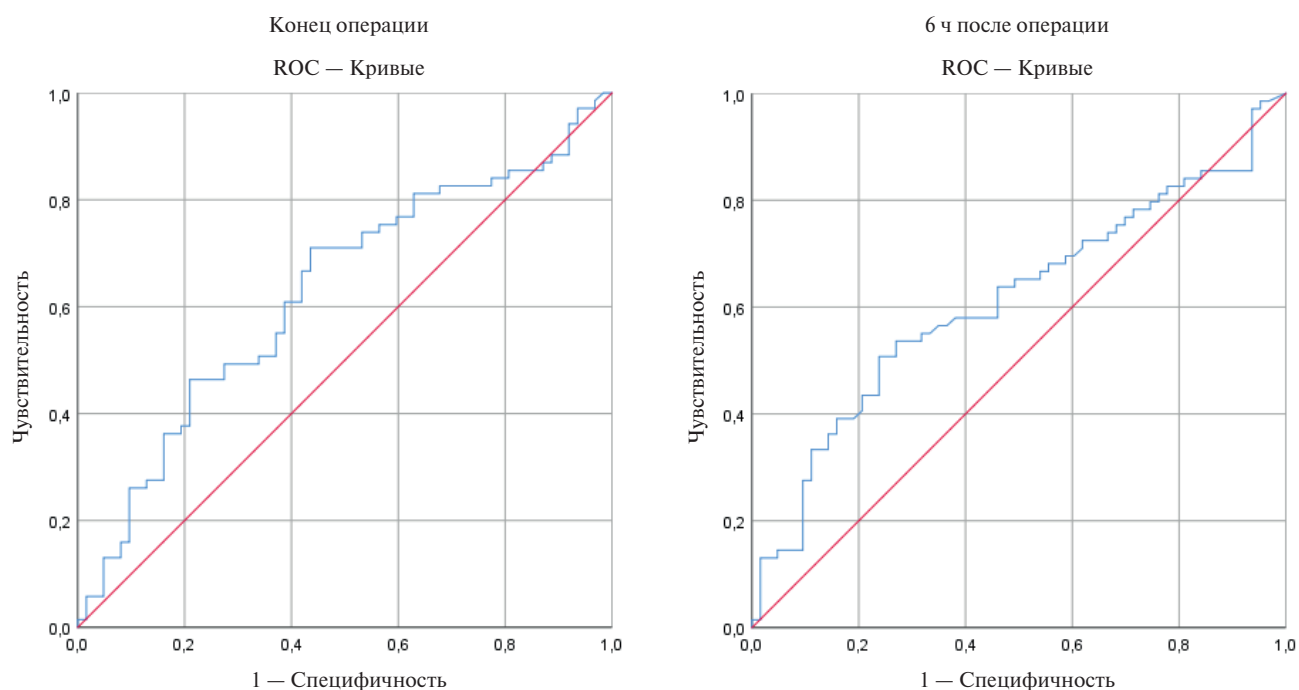


Рис. 8. Рос-анализ для Тропонина I.

в сыворотке $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 ч, увеличение сывороточного креатинина в $\geq 1,5$ раза по сравнению с предыдущими 7 днями, объем мочи $< 0,5$ мл/кг $\times$ ч в течение 6 ч.

По результатам сравнительного анализа между группами с неосложненным и осложненным послеоперационным периодом на этапе "перед вводной анестезией" выявлены статистически значимые различия только для концентраций ПСП (рис. 3), при

этом для группы пациентов с осложненным течением послеоперационного периода характерны статистически более высокие уровни ПСП.

На этапах "конец операции" и "6 ч после окончания оперативного вмешательства" для пациентов с осложненным течением послеоперационного периода характерны более высокие значения ПСП, тропонина I, прокальцитонина и проадреномедулина (рис. 4).

Для поиска возможных предикторов использовался анализ лог-линейной регрессии, по результатам которого получено, что только повышенные уровни проадреномедулина в конце операции ассоциируются с повышением риска развития осложненного течения послеоперационного периода (ОШ 6,23, 95% ДИ: 1,78-21,86).

С целью нахождения уровня проадреномедулина, наиболее эффективно (с максимально возможной одновременно чувствительностью и специфичностью) позволяющего разделять группы пациентов с осложненным и неосложненным послеоперационным периодом был использован ROC-анализ. Получено, что оптимальный уровень cut-off для проадреномедулина в конце операции составляет 0,788 (чувствительность 43,75%, специфичность 88,89%). Концентрации проадреномедулина в конце операции $>0,788$ ассоциируются с повышением риска развития осложненного течения послеоперационного периода (ОШ 5,47, 95% ДИ: 1,52-19,68).

При анализе результатов определения ПСП отмечено, что для группы пациентов с осложненным течением послеоперационного периода хоть и характерны статистически более высокие уровни ПСП, но в то же время низкие значения ПСП не позволяют с достаточной уверенностью исключать развитие осложнений.

Вероятнее всего данная особенность распределения концентраций ПСП в группах пациентов с нормальным и осложненным послеоперационным периодом послужила причиной тому, что, согласно результатам лог-линейной регрессии, повышение уровня ПСП в конце операции не ассоциируется с увеличением риска развития осложненного течения послеоперационного периода.

В то же время по характеру распределения концентраций ПСП в конце операций было замечено, что для осложненного течения послеоперационного периода характерны такие высокие значения данного биомаркера, которые не встречались у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода. Этот факт позволил нам предположить, что, возможно, повышенные уровни ПСП могут ассоциироваться с повышением риска развития осложнений в послеоперационном периоде, однако низкие или незначительно повышенные уровни ПСП не позволяют исключать развитие осложнений.

Согласно результатам ROC-анализа, наиболее приемлемым уровнем cut-off для ПСП в конце операции составляет 459,5 (чувствительность 68,1%, специфичность 76,2%). Уровень ПСП в конце операции $>459,5$ ассоциируются с повышением риска развития осложненного течения послеоперационного периода (ОШ 6,84, 95% ДИ: 3,14-14,87) (рис. 5).

Что касается концентраций ПСП через 6 ч после операции, то замеченная тенденция в данном про-

межутке времени уже не выполнялась. Для данного периода времени, несмотря на то, что для группы пациентов с осложненным послеоперационным периодом были характерны статистически достоверно более высокие значения ПСП, значения ПСП в целом настолько были разнородными, что выявить предиктор не представилось возможности.

Таким образом, высокие уровни ПСП ($>459,5$) в конце операции могут быть полезны в плане прогноза развития осложнений в послеоперационном периоде у больных после вмешательств на аорте, но в то же время невысокие уровни ПСП в конце операции не могут исключать развитие осложнений в послеоперационном периоде у данных больных, что необходимо учитывать при интерпретации результатов данного биомаркера в послеоперационном периоде.

Воспалительные осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 36 пациентов из 132. Из них:

- пневмония — 29;
- раневая инфекция — 7;
- медиастинит — 3;
- сепсис — 5.

По результатам сравнительного анализа наиболее подходящим биомаркером для прогнозирования развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде является уровень ПСП в конце операции (рис. 6). Для группы с развитием воспалительных осложнений в послеоперационном периоде характерны более высокие значения ПСП (медиана значений в группе с нормальным течением 372,5, разброс 119-2173 и медиана значений в группе с осложненным течением — 668,5, разброс 157-2531, $p=0,0029$). С помощью ROC-анализа получено, что наиболее приемлемым пороговым значением биомаркера является уровень 519,5 пг/мл (чувствительность 69,4%, специфичность 66,7%, площадь под ROC-кривой (AUC) 0,669, 95% ДИ: 0,563-0,775), выше которого риск развития воспалительных осложнений повышен (ОШ 4,55, 95% ДИ: 1,97-10,47) при сохранении, однако, утверждения, что низкие или незначительно повышенные уровни ПСП не позволяют исключать развитие осложнений.

Высокая потребность в инфузии кардиотонических препаратов, косвенно свидетельствующая о СН, наблюдалась у 16 пациентов из 132. Сравнительный анализ очертил круг возможных предикторов — уровни NT-proBNP до операции, в конце операции и через 6 ч после операции, уровни тропонина I в конце операции и через 6 ч после операции (рис. 7). Однако по результатам лог-линейной регрессии было получено, что только повышение уровней тропонина после операции и через 6 ч после операции могут быть предикторами потребности продленной инфузии кардиотонических препаратов в послеоперационном периоде (ОШ 1,53, 95% ДИ: 1,15-2,04 и ОШ 1,23, 95% ДИ: 1,08-1,40, соответственно).

С помощью ROC анализа были определены оптимальные уровни cut-off для тропонина I (рис. 8):

- в конце операции $>1,04$ (чувствительность 75%, специфичность 71,3%, AUC 0,785),
- через 6 ч после операции $>1,565$ (чувствительность 81,3%, специфичность 71,6%, AUC 0,794).

Согласно результатам анализа лог-линейной регрессии риск высокой потребности продленной инфузии кардиотонических препаратов в послеоперационном периоде ассоциируется с повышением тропонина $>1,04$ в конце операции (ОШ 7,45, 95%, ДИ: 2,22-25,07) и уровнем тропонина $>1,565$ (ОШ 10,90, 95%, ДИ: 2,88-41,25) через 6 ч после оперативного вмешательства.

Обсуждение

Идеальный индикатор биологических процессов в современных клинических условиях должен обладать достаточной чувствительностью и специфичностью, быть информативным, доступным, воспроизводимым и своевременным, поскольку динамика показателя может использоваться не только для прогнозирования неблагоприятных событий в периоперационном периоде, но и для контроля проводимого лечения. В данном исследовании используются как биомаркеры, давно использующиеся в рутинной практике, так и относительно новые пептиды, применение которых в прогнозировании послеоперационных осложнений может быть достаточно перспективным (ПСП). Мы использовали проадреномедуллин, как маркер органной дисфункции, ПСП, прокальцитонин, как маркеры воспаления, тропонин I — индикатор повреждения миокарда, NT-proBNP — показатель СН. Концепция комплексной оценки биомаркеров, которая была использована в настоящем исследовании, согласуется с работами других авторов. В частности, Вершининой М. Г. и др. [4] было показано преимущество использования комбинации биомаркеров (наиболее эффективна модель с использованием ПСП и проадреномедуллина) для ранней диагностики сепсиса у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии в критическом состоянии.

Стоит отметить, что большая часть работ, посвященных прогностической значимости биомаркеров в кардиохирургии, сделаны в хирургии клапанной патологии и/или при реваскуляризации миокарда. В работе Clementi A, et al. была показана высокая прогностическая ценность ПСП и прокальцитонина для оценки послеоперационных почечных, сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений. ПСП также был эффективен для прогнозирования внутрибольничной, 30-дневной и 6-мес. летальности [3].

Несмотря на значимость проблемы реконструктивных операций на грудном и торакоабдоминальном отделе аорты, публикации по применению био-

маркеров для прогноза периоперационных осложнений носят единичный характер.

В нашем исследовании до основного этапа оперативного вмешательства были выявлены значимые различия только у ПСП. Однако даже при наличии статистически достоверных различий, значения концентраций данного биомаркера настолько пересекались как в области высоких значений, так и в области нормальных значений, что использовать данный показатель для прогнозирования развития воспалительных осложнений не представилось возможным.

Также представляется интересной выявленная закономерность, что для осложненного течения послеоперационного периода характерны такие высокие значения данного биомаркера, которые не встречались у пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода. Этот факт позволил нам предположить и далее доказать, что повышенные уровни ПСП в конце операции ассоциируются с повышением риска развития осложнений в послеоперационном периоде, однако низкие или незначительно повышенные уровни ПСП не позволяют исключать развитие осложнений. Выявленную особенность необходимо учитывать при интерпретации результатов исследования ПСП: высокие уровни ПСП ($>459,5$ пг/мл) в конце операции могут быть полезны в плане прогноза развития осложнений в послеоперационном периоде у больных после вмешательств на аорте, но в то же время невысокие уровни ПСП в конце операции не могут исключать развитие осложнений.

Относительно прогнозирования воспалительных осложнений было обнаружено, что по результатам сравнительного анализа наиболее подходящим биомаркером для прогнозирования развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде является уровень ПСП в конце операции. Однако в характере распределений значений ПСП в анализируемых группах также отмечалось то, что даже при наличии статистически достоверных различий, значения пересекались как в области высоких значений, так и в области нормальных значений, и, согласно результатам анализа лог-линейной регрессии, повышение уровня ПСП не ассоциируется с увеличением риска развития осложненного течения послеоперационного периода.

Установлено, что наиболее приемлемым пороговым значением биомаркера является уровень 519,5 пг/мл (чувствительность 69,4%, специфичность 66,7%, AUC 0,669, 95% ДИ: 0,563-0,775), выше которого риск развития воспалительных осложнений повышен (ОШ 6,84, 95% ДИ: 3,14-14,87), но в то же время невысокие уровни ПСП в конце операции ($<519,5$ пг/мл) не могут исключать развитие осложнений.

В ходе изучения динамики изменения уровней анализируемых биомаркеров получено, что к предик-

торам развития воспалительных осложнений можно также отнести вспомогательные расчетные параметры, отражающие динамику изменений ПСП.

Увеличение уровня ПСП за время операции в 2 и более раз ассоциируется с повышением риска развития осложненного течения послеоперационного периода (ОШ 3,05, 95% ДИ: 1,34–6,95). Отсутствие нарастания уровня ПСП за первые 6 ч после операции ассоциируется с повышением риска развития осложненного течения послеоперационного периода (ОШ 4,15, 95% ДИ: 1,83–9,41). Сочетание же этих двух факторов риска — уровень ПСП в конце операции >519,5 пг/мл и отсутствие нарастания уровня ПСП за первые 6 ч после операции — ассоциируется с повышением риска развития осложненного течения послеоперационного периода (ОШ 5,80, 95% ДИ: 2,19–15,35).

Таким образом, для прогнозирования развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде целесообразно использовать не только абсолютные значения ПСП в конце операции, но и исследование динамики этого показателя.

Высокочувствительный тропонин I хорошо зарекомендовал себя в диагностике не столько инфаркта миокарда, сколько сердечно-сосудистого повреждения [12]. Он является независимым предиктором послеоперационных осложнений и летальности у пациентов с острым расслоением аорты, а у пациентов с исходно повышенным значением маркера наблюдалось большее количество сердечно-сосудистых осложнений [13]. В связи с этим тропонин I имеет некоторое преимущество перед классическими шкалами оценки (EuroSCORE, VA) у кардиохирургических пациентов [14].

В хирургии аорты диагностика миокардиального повреждения особенно важна, поскольку инфаркт миокарда в периоперационном периоде диагностируется достаточно редко. В нашем исследовании он выявлен всего у 5 (3,8%) пациентов, в то время как потребность в кардиотонической и вазопрессорной поддержке у 16 (12,1%) и 14 (10,6%), соответственно. Оценка уровня тропонина I во время операции позволит ускорить начало инотропной поддержки, поскольку чаще всего повреждение миокарда при операциях на грудном отделе аорты носит субклинический характер и вызвано опосредованными причинами (циркуляторный арест, синдром ишемии-реперфузии и другие факторы).

Литература/References

- Mazzeffi M, Zivot J, Buchman T, Halkos M. In-hospital mortality after cardiac surgery: patient characteristics, timing, and association with postoperative length of intensive care unit and hospital stay. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:1220–5. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.10.040.
- Landis C. Why the inflammatory response is important to the cardiac surgical patient. *J. Extra Corpor. Technol.* 2007;39:281–4.
- Clementi A, Virzi GM, Muciño-Bermejo MJ, et al. Presepsin and Procalcitonin Levels as Markers of Adverse Postoperative Complications and Mortality in Cardiac Surgery Patients. *Blood Purif.* 2019;47(1–3):140–8. doi:10.1159/000494207.
- Vershinina MG, Steriopolu NI, Ivanov AM, Malyshev ME. Combination of biomarkers for early diagnosis of sepsis in ICU patients. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik.* 2022;2:37–47. (In Russ.) Вершинина М.Г., Стериополю Н.И., Иванов А.М., Малышев М.Е. Использование комбинации биомаркеров для ранней диагностики сепсиса у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022;2:37–47. doi:10.26269/2n01-wf38.
- Lurati Buse GA, Bolliger D, Seeberger E, et al. Troponin T and B-type natriuretic peptide after on-pump cardiac surgery: prognostic impact on 12-month mortality and

Стоит также отметить, что в публикациях, посвященных динамике высокочувствительного тропонина I у кардиохирургических пациентов, подчеркивается значительный вклад вида оперативного вмешательства. В работе Mastro F, et al. были обследованы пациенты, которым выполнялись вмешательства на митральном, аортальном клапанах, грудном отделе аорты, реваскуляризация миокарда и комбинированные операции. Максимальный рост показателя был отмечен у пациентов, оперированных на митральном клапане, а также после комбинированных операций [15]. Данные факты могут иметь значение при интерпретации результатов лабораторных исследований и принятии клинических решений в послеоперационном периоде.

Ограничением нашего исследования является то, что результаты распространяются на пациентов, которым выполняли реконструктивно-восстановительные вмешательства на грудном и торакоабдоминальном отделе аорты. В работу вошли 132 пациента, что также является одним из ограничений данного исследования. Для расширения применения данных биомаркеров в качестве предикторов осложнений у других категорий пациентов потребуются дальнейшие исследования.

Заключение

- Высокие уровни ПСП в конце операции могут быть полезны для прогноза развития осложнений в послеоперационном периоде у больных после вмешательства на аорте, однако невысокие уровни ПСП не исключают возможность развития осложнений.
- ПСП показал большую информативность в прогнозе осложнений в целом, чем именно воспалительных осложнений.
- Повышение уровня тропонина I после операции и через 6 ч после операции может быть предиктором потребности в кардиотонической поддержке в послеоперационном периоде.

Благодарности. Авторы выражают признательность сестрам и врачам отделения анестезиологии и реанимации II ФГБНУ "РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского", осуществлявшим помощь в наборе материала.

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

- major cardiac events after adjustment for postoperative complications. *Circulation*. 2014;130(12):948-57. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007253.
6. Fox AA. Perioperative B-type Natriuretic Peptide/N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide: Next Steps to Clinical Practice. *Anesthesiology*. 2015;123(2):246-8. doi:10.1097/ALN.0000000000000729.
 7. Katruha IA. Troponin complex of the human heart. Structure and functions. *Advances in biological chemistry*. 2013;53:149-94. (In Russ.) Катруха И.А. Тропониновый комплекс сердца человека. Структура и функции. *Успехи биологической химии*. 2013;53:149-94. doi:10.1134/S0006297913130063.
 8. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. High-sensitivity cardiac troponins: detection and central analytical characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2590. (In Russ.) Чаулин А.М., Абашина О.Е., Дупляков Д.В. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2590. doi:10.15829/1728-8800-2021-2590.
 9. Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1433-5. doi:10.1515/cclm-2014-0222.
 10. Supeł K, Kacprzak M, Zielińska M. The prognostic value of MR-proadrenomedullin in patients with acute coronary syndrome complicated by cardiogenic shock. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):296-303. doi:10.1080/1354750X.2016.1252962.
 11. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51(10):1823-9. doi:10.1373/clinchem.2005.051110.
 12. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiia*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.) Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414.
 13. Liu S, Song C, Bian X, et al. Elevated cardiac troponin I and short-term mortality in patients with acute type A aortic dissection. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(8):597-606. doi:10.1093/ehjacc/zuac070.
 14. Adabag AS, Rector T, Mithani S, et al. Prognostic significance of elevated cardiac troponin I after heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5):1744-50. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.12.049.
 15. Mastro F, Guida P, Scarscia G, et al. Cardiac troponin I and creatine kinase-MB release after different cardiac surgeries. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(6):456-64. doi:10.2459/JCM.0000000000000044.



Одностентовая стратегия стентирования бифуркационных поражений ствола левой коронарной артерии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: протокол рандомизированного исследования

Хохлунов С. М.¹, Саламов Г. В.^{1,2}, Кислухин Т. В.², Костырин Е. Ю.², Туманов А. И.², Титов А. Л.², Патрикеева А. А.²

Цель. Сравнить интраоперационные, ближайшие и отдаленные результаты стентирования с финальной катетеризацией (ФКП) и без ФКП бифуркационного поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. В открытое проспективное рандомизированное одно-центровое когортное исследование планируется включить 40 пациентов с бифуркационным поражением ствола ЛКА, которым будет выполняться стентирование с ФКП или без ФКП с применением стентов с лекарственным покрытием II поколения. Рандомизация на две группы будет происходить после выполнения коронарографии, подтверждения критериев включения, отсутствия критериев невключения и подписания информированного согласия в 2 экземплярах. Группа 1 — стентирование с ФКП. Группа 2 — стентирование без ФКП. Общая длительность планируемого наблюдения составит 24 нед. Телефонный контакт запланирован на 30-й и 180-й (± 7 дней) день после оперативного вмешательства. Будет собрана информация о состоянии пациента, общей выживаемости, событиях комбинированных контрольных точек, медикаментозной терапии. Во время 2 телефонного контакта на 180 день (± 7 дней) пациент будет приглашен для выполнения мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий.

Комбинированная первичная конечная точка: кардиальная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и повторная реваскуляризация на целевом сосуде.

Комбинированная вторичная конечная точка: тромбоз и рестеноз стента.

Заключение. Наше исследование позволит оптимизировать подход к выбору методики стентирования (с ФКП или без ФКП) бифуркационного поражения ствола ЛКА у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: стентирование ствола левой коронарной артерии, финальная катетеризация, истинное бифуркационное поражение, ложное бифуркационное поражение.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Хохлунов С. М.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-6000-620X, Саламов Г. В. — очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-3391-1869, Кислухин Т. В. — зав. отделением РХМДиЛ, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-2107-7499, Костырин Е. Ю. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-9793-770X, Туманов А. И. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-7323-7461, Титов А. Л. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-7549-5437, Патрикеева А. А. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0001-7609-6967.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): s.m.khokhlunov@samsmu.ru

БВ — боковая ветвь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КГ — коронарография, ЛКА — левая коронарная артерия, МРК — моментальный резерв кровотока, ФКП — финальная катетеризация, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 14.02.2023

Рецензия получена 01.03.2023

Принята к публикации 02.04.2023



Для цитирования: Хохлунов С. М., Саламов Г. В., Кислухин Т. В., Костырин Е. Ю., Туманов А. И., Титов А. Л., Патрикеева А. А. Одностентовая стратегия стентирования бифуркационных поражений ствола левой коронарной артерии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: протокол рандомизированного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5366. doi:10.15829/1560-4071-2023-5366. EDN XZIJQS

Single-stent strategy for left coronary artery bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease: protocol of a randomized trial

Khokhlunov S. M.¹, Salamov G. V.^{1,2}, Kislikhin T. V.², Kostyrin E. Yu.², Tumanov A. I.², Titov A. L.², Patrikeeva A. A.²

Aim. This study aims to compare the intraoperative, immediate postoperative and long-term postoperative results of stenting followed by final kissing balloon angioplasty (FKB) and without FKB for left coronary artery (LCA) bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease.

Material and methods. We plan to perform an open-label, prospective, randomized, single-center, cohort trial that will include 40 patients with left main coronary artery bifurcation lesion, who will undergo stenting procedure followed by FKB or without FKB, using the second-generation drug-eluting stents. Randomization into two groups will be done after performing coronary angiography, confirming the inclusion criteria and the absence of non-inclusion criteria and signing a written consent in 2 copies. Group 1 — stenting followed by FKB. Group 2 — stenting without FKB. The total follow-up period is 24 weeks. It is planned to contact by phone on 30th and 180th day (± 7 days) of postoperative

period to obtain the information about patient condition, general survival rate, the events of combined controlled points and drug therapy. During 2d phone contact, on 180th day (± 7 days), a patient will be invited to undergo multispiral computed tomography of the coronary arteries.

The primary combined end-point: cardiac death, nonfatal myocardial infarction, acute cerebrovascular accident and the repeat target vessel revascularization. The secondary combined end-point: thrombosis and stent restenosis.

Conclusion. Our study will optimize the approach to the choice of stenting strategy (with or without FKB) for left main coronary artery bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease.

Keywords: stenting of left main coronary artery, final kissing balloon angioplasty, true bifurcation lesion, false bifurcation lesion.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:

s.m.khokhlunov@samsmu.ru

¹Samara State Medical University, Samara; ²V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Received: 14.02.2023 **Revision Received:** 01.03.2023 **Accepted:** 03.04.2023

Khokhlunov S. M.* ORCID: 0000-0001-6000-620X, Salamov G. V. ORCID: 0000-0002-3391-1869, Kislikhin T. V. ORCID: 0000-0003-2107-7499, Kostyrin E. Yu. ORCID: 0000-0002-9793-770X, Tumanov A. I. ORCID: 0000-0001-7323-7461, Titov A. L. ORCID: 0000-0002-7549-5437, Patrikeeva A. A. ORCID: 0000-0001-7609-6967.

For citation: Khokhlunov S. M., Salamov G. V., Kislikhin T. V., Kostyrin E. Yu., Tumanov A. I., Titov A. L., Patrikeeva A. A. Single-stent strategy for left coronary artery bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease: protocol of a randomized trial. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5366. doi:10.15829/1560-4071-2023-5366. EDN XZIJQS

Ключевые моменты

- Тип бифуркационного поражения ствола левой коронарной артерии может влиять на выбор оптимальной методики одностентовой стратегии стентирования у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца.
- Стентирование без финальной катетеризации может быть рассмотрено при ложном бифуркационном поражении с диаметром ствола левой коронарной артерии ≥ 4 мм и независимо от угла отхождения боковой ветви.

Key messages

- The type of left main coronary artery bifurcation lesion may influence the choice of optimal single-stenting technique to treat left main coronary artery bifurcation lesions in patients with chronic ischemic heart disease.
- The stenting without final kissing balloon angioplasty may be used in false bifurcation lesion with the main coronary artery caliber ≥ 4 mm and regardless of the angle of the lateral branch origin.

Наличие гемодинамически значимого бифуркационного поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) — абсолютное показание к оперативному вмешательству [1]. Выбор оптимальной методики интервенционного лечения данной патологии до сих пор обсуждается в профессиональных сообществах [2]. В зависимости от типа бифуркационного поражения ствола ЛКА рекомендуют применять тот или иной подход к выполнению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [3]. Одностентовая стратегия (provisional-стентирование) рекомендуется при наличии истинного или ложного поражения, когда как двухстентовый подход оправдан для сложного случая, определенного по критериям исследования DEFINITION II [4, 5]. Алгоритм стентирования представлен в итоговом 16-ом документе Европейского бифуркационного клуба, опубликованном в 2022г, в котором в очередной раз поднимается вопрос о необходимости рутинного применения финальной катетеризации (ФКП) при одностентовой стратегии [6].

Цель исследования — сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов стентирования с ФКП и без ФКП бифуркационного поражения ствола ЛКА у пациентов с хронической ИБС.

Материал и методы

Дизайн исследования. В открытое проспективное рандомизированное одноцентровое когортное исследование планируется включить 40 пациентов с би-

фуркационным поражением ствола ЛКА, которым будет выполняться одностентовая стратегия стентирования (с ФКП или без ФКП) с применением стентов с лекарственным покрытием II поколения. Рандомизация будет происходить после выполнения коронарографии (КГ), подтверждения критериев включения и отсутствия критериев невключения. Группа 1 — стентирование с ФКП. Группа 2 — стентирование без ФКП. Сроки ЧКВ будут определяться индивидуально мультидисциплинарной командой, основываясь на международных актуальных рекомендациях.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическим аспектам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, п. 15 ст. 37 ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Локальный комитет по биоэтике рассмотрел цели и план проведения данного исследования и дал о нем свое положительное заключение. До включения в исследование у всех участников будет получено письменное информированное согласие.

Критерии включения. Пол (любой); возраст ≥ 18 лет; хроническая ИБС (стабильная стенокардия напряжения, безболевая форма ишемии) с доказанной ишемией миокарда по данным неинвазивных и/или инвазивных (определение фракционного резерва кровотока (ФРК) и/или моментального резерва кровотока (МРК)) методов функциональной оценки кровотока; наличие или отсутствие в анамнезе

	Во время госпитализации		Наблюдение после выписки	
	До КГ, после проведения КГ	После ЧКВ	Телефонный контакт на 30 день	Телефонный контакт на 180 день и очный визит
Информированное согласие, критерии включения/невключения	✓			
Анамнез, клинический статус	✓	✓	✓	✓
Лабораторные методы	✓	✓		
ЭКГ	✓	✓		
ЭхоКГ	✓	✓		
МСКТ				✓
Нагрузочное тестирование	✓			✓
Медикаментозная терапия	✓	✓	✓	✓
Оценка интраоперационных результатов		✓		
Оценка комбинированных контрольных точек		✓	✓	✓

Рис. 1. Блок-схема исследования.

Сокращения: КГ — коронарография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

перенесенного инфаркта миокарда (ИМ); фракция выброса левого желудочка $>35\%$; "незащищенный" ствол ЛКА — отсутствие работающих аортокоронарных шунтов; наличие истинного или ложного бифуркационного поражения; техническая возможность и анатомически благоприятная анатомия для выполнения ЧКВ; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения. Диагноз острый коронарный синдром (ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST, ранняя постинфарктная стенокардия, нестабильная стенокардия); фракция выброса левого желудочка $\leq 35\%$; "защищенный" ствол ЛКА; локальное поражение устья, проксимальной или средней трети, не затрагивающее бифуркацию и требующее выполнения ЧКВ в пределах ствола ЛКА; многососудистое поражение коронарного русла с SYNTAX Score >32 ; пациенты с сахарным диабетом и многососудистым поражением коронарного русла с SYNTAX Score >22 ; невозможность приема двойной антитромбоцитарной или двойной/тройной антитромботической терапии (антиагрегант + антикоагулянт), в случае наличия фибрилляции предсердий и/или протезирования клапана в анамнезе; тяжелая степень хронической обструктивной болезни легких: III-IV степень; острая сердечная недостаточность II-IV (Killip); психические заболевания; онкологические заболевания, ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни; беременность и период лактации.

Включение в исследование. При поступлении потенциальному участнику исследования будет назначена стандартная медикаментозная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями, будут проведены все необходимые исследования, после подтверждения неинвазивных критериев включения

и отсутствия критериев не включения с подозрением на бифуркационное поражение ствола ЛКА пациенту будет выполнена КГ. После выполнения КГ, в случае подтверждения инвазивных критериев включения и отсутствия критериев не включения, пациент получит полную информацию об исследовании и ему будет предложено подписать информированное согласие в 2 экземплярах (один из них получает на руки). Данные каждого участника исследования будут заноситься в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты пациента.

Рандомизация. Рандомизация будет проводиться методом конвертов в соотношении 1:1 интраоперационно после выполнения КГ и подтверждения всех критериев включения и отсутствия критериев не включения на две группы по 20 пациентов каждая. Группа 1 — стентирование с ФКП. Группа 2 — стентирование без ФКП. Хирургический доступ для выполнения ЧКВ будет определяться рентгенхирургом. Будут имплантироваться стенты с лекарственным покрытием, используемые в рутинной клинической практике. Предилатация целевого поражения остается на усмотрение оперирующего хирурга. Обязательное выполнение проксимальной оптимизации некомплаентным баллоном. Обязательная защита боковой ветви (БВ) вторым коронарным проводником. В случае компрометации БВ в группе 1 по ангиографическим данным QCA (Qualitative comparative analysis) и результатам инвазивных методов функциональных исследований (ФРК и МРК) — переход в вынужденное стентирование с ФКП. По окончании операции будет выставляться класс ангиографического результата ЧКВ, опираясь на разработанный способ определения послеоперационной тактики ведения пациентов с ИБС на основе выделенных классов ангиографических результатов

ЧКВ. Двойная антитромбоцитарная терапия будет назначаться на 6 мес.

Телефонный контакт и очный визит. Общая длительность наблюдения составит 24 нед. (рис. 1). Исследовательский персонал свяжется с пациентами по телефону на 30 и 180 (± 7 дней) день после операции. Будет собрана информация о состоянии пациента, общей выживаемости, событий комбинированных контрольных точек, коррекции медикаментозной терапии. На 6 мес. после операции пациент будет приглашен для выполнения мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий. Если участники указывают, что произошло событие, оно фиксируется в специальных формах отчета о происшествии с исходными документами, собранными исследовательским персоналом.

Конечные точки. Будут оценены интраоперационные результаты и комбинированные точки. Комбинированная первичная конечная точка определена как MACE события: кардиальная смерть, развитие нефатального ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения и повторная реваскуляризация на целевом сосуде. Комбинированная вторичная конечная точка: тромбоз и гемодинамически значимый рестеноз стента.

Статистический анализ. Предполагается оценка сопоставимых результатов двух методик (non-inferiority). Статистическая обработка полученных данных будет проводиться с использованием пакета программ Statsoft Statistica 8 (США). Количественные переменные будут описываться числом пациентов, средним $\pm$ стандартное отклонение и медианой (95% доверительный интервал (CI)). Качественные переменные будут представлены в виде абсолютных и относительных (проценты) частот. Для изучения связи категориальных переменных будет использоваться точный тест Фишера, достоверность различий между количественными показателями будет оцениваться с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица. Во всех процедурах статистического анализа будет рассчитываться достигнутый уровень значимости (p), критический уровень значимости будет приниматься $<0,05$. Для сравнения времени до наступления события будет применяться логранговый тест. Свобода от событий будет оцениваться с помощью построения кривой по методу Каплана-Мейера.

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

Обсуждение

Совершенствование техник ЧКВ и внедрение современных стентов с лекарственным покрытием позволило эндоваскулярной хирургии занять свою нишу в оперативном лечении бифуркационного поражения ствола ЛКА наряду с аортокоронарным

шунтированием у пациентов с хронической ИБС [7]. На сегодняшний день стентирование ствола ЛКА показало свою безопасность и эффективность у пациентов без сахарного диабета и с показателем SYNTAX Score ≤ 32 [8]. Был проведен ряд клинических исследований, направленных на сравнение различных методик стентирования, по результатам которых было установлено, что выбор стратегии и техники у стабильных пациентов во многом зависит от типа бифуркационного поражения [3, 4, 6, 9]. Европейский бифуркационный клуб, как основной вектор развития бифуркационного стентирования, рекомендует рутинно применять provisional-стентирование, которое является наиболее простым в техническом плане, и не ограничивает хирурга в имплантации второго стента при необходимости, при истинных и ложных поражениях [4, 6]. Однако остается актуальным вопрос применения ФКП, которая является классической техникой, направленной на оптимизацию стента и карины бифуркации. Различные исследования были проведены в этом направлении, самые крупные — RAIN-CARDIOGROUP VII ($n=2742$) и анализ базы данных исследования EXEL ($n=948$), результаты которых показывают сопоставимые результаты двух методик стентирования (с ФКП и без ФКП) [10, 11]. Опираясь на мировую тенденцию, Европейский бифуркационный клуб в 2022г пришел к выводу, что ФКП можно не выполнять в случае оптимального ангиографического результата после имплантации стента в главную ветвь (наиболее гемодинамически значимую ветвь бифуркации — переднюю межжелудочковую ветвь или огибающую артерию в случае бифуркации ствола ЛКА), причем независимо от угла отхождения БВ [6]. Здесь стоит отметить, что речь идет в первую очередь о бифуркационных поражениях, не затрагивающих ствол ЛКА, поэтому тема рутинного ФКП непосредственно при бифуркационном поражении самого ствола ЛКА остается малоизученной и актуальной.

Наша выдвигаемая гипотеза в работе заключается в том, что две методики одностентовой стратегии стентирования (с ФКП и без ФКП) бифуркационных поражений ствола ЛКА у пациентов с хронической ИБС будут иметь сопоставимые ближайшие и отдаленные результаты по контрольным точкам. Стентирование без рутинного ФКП, которое по данным ранее проведенного ретроспективного анализа сокращает количество необходимого расходного материала, инструментария и достоверно уменьшает время оперативного вмешательства, может быть рекомендовано при ложном бифуркационном поражении с диаметром ствола ЛКА ≥ 4 мм и независимо от угла отхождения БВ, при условии отсутствия компротации БВ по ангиографическим данным QCA и результатам инвазивных методов функциональных исследований (ФРК и МРК). Тогда как выполнение

ФКП должно оставаться обязательным условием операции при наличии истинного бифуркационного поражения ствола ЛКА независимо от угла отхождения БВ, ввиду высокого риска развития компрометации БВ.

Подобная гипотеза одностеновой стратегии стентирования, как видно из вышеописанного, распространяется только на истинные и ложные бифуркационные поражения ствола ЛКА. Другие поражения у стабильных пациентов, которые можно отнести к критериям сложного, по данным исследования DEFINITION II [5], могут требовать применения двухстеновой стратегии [4] или рекомендуются к реваскуляризации методом аортокоронарного шунтирования.

Ограничения исследования. Основными ограничениями будут являться одноцентровой характер ис-

следования и небольшая выборка пациентов, а также не будут учитываться факторы разнообразия в строении ячеек стентов различных производителей, что является важным предиктором возможной компрометации БВ.

Заключение

Планируемое исследование позволит оптимизировать и систематизировать подход к выполнению рутинной ФКП при одностеновой стратегии стентирования в зависимости от типа бифуркационного поражения ствола ЛКА у пациентов с хронической ИБС.

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

Литература/References

1. Milasinovic D, Stankovic G. Towards a common pathway for the treatment of left main disease: contemporary evidence and future directions. *AsiaIntervention*. 2021;17:85-95. doi:10.4244/AIJ-D-21-00022.
2. Chiabrando JG, Lombardi M, Vescovo GM, et al. Stenting techniques for coronary bifurcation lesions: evidence from a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97:E306-E318. doi:10.1002/ccd.29097.
3. Gioia GD, Sonck J, Ferenc M, et al. Clinical Outcomes Following Coronary Bifurcation PCI Techniques: A Systematic Review and Network Meta-Analysis Comprising 5,711 Patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(12):1432-44. doi:10.1016/j.jcin.2020.03.054.
4. Lassen JF, Albiero R, Johnson TW, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions, part II: implanting two stents. The 16th expert consensus document of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2022;18:457-70. doi:10.4244/EIJ-D-22-00166.
5. Zhang JJ, Ye F, Xu K, et al. Multicentre, randomized comparison of two stent and provisional stenting techniques in patients with complex coronary bifurcation lesions: the DEFINITION II trial. *Eur Heart J*. 2020;41:2523-36. doi:10.1093/eurheartj/ehaa543.
6. Albiero R, Burzotta F, Lassen JF, et al. Treatment of coronary bifurcation lesions, part I: implanting the first stent in the provisional pathway. The 16th expert consensus document of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention*. 2022;18:e362-e376. doi:10.4244/EIJ-D-22-00165.
7. Lee J, Park DW, Park SJ, et al. Left Main Disease. *Interv Cardiol Clin*. 2022;11(4):359-71. doi:10.1016/j.iccl.2022.02.006.
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
9. Alasnag M, Yaqoub L, Saati A, et al. Left Main Coronary Artery Interventions. *Interv Cardiol*. 2019;14(3):124-30. doi:10.15420/icr.2019.10.R2.
10. Gaido L, D'Ascenzo F, Imori Y, et al. Impact of Kissing Balloon in Patients Treated With Ultrathin Stents for Left Main Lesions and Bifurcations: An Analysis From the RAINCARDIOGROUP VII Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13:e008325. doi:10.1161/circinterventions.119.008325.
11. Kini AS, Dangas GD, Baber U, et al. Influence of final kissing balloon inflation on long-term outcomes after PCI of distal left main bifurcation lesions in the EXCEL trial. *EuroIntervention*. 2020;16:218-24. doi:10.4244/eij-d-19-00851.



Опыт проведения первого всероссийского хакатона в кардиологии Cardio data hack

Лакман И. А.^{1,2}, Дупляков Д. В.³, Виллевалде С. В.⁴, Загидуллин Н. Ш.^{1,2}

В статье представлен опыт организации и проведения первого всероссийского хакатона в области кардиологии Cardio data hack UFA 2022 в г. Уфа в ноябре 2022г. Рассматриваются подготовительные этапы проведения хакатона, описываются организационные условия проведения мероприятия, раскрываются способы по взаимодействию участников с организатором, методы оценки заданий. Первый кейс хакатона — распознавание желудочковой бигемии у пациентов с 24-часовой записью электрокардиограммы, второй — проведение метаанализа источников по оценке эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий и хронической почечной недостаточности IV-V стадии. В результате на хакатон было зарегистрировано 179 участников, сформировавших 42 команды, в дальнейшем подтвердили участие только 37 участников, формирующих 8 команд. Конечное решение заданий представили 7 команд, из которых 5 принимали участие в представлении своих результатов, причем только 3 из них дали решения для обоих кейсов. В итоге были получены прототипы решения по распознаванию бигемии при холтер-мониторировании и качественно проведенные метаанализы по оценке эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: хакатон, кардиология, холтеровское мониторирование, метаанализ.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ²ФГБОУ ВО Уфимский университет науки и технологий, Уфа; ³ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ⁴ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Лакман И. А.* — к.т.н., кафедра биомедицинская инженерия, специализация: математическое моделирование медико-биологических процессов и систем, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, Главный кардиолог Самарской области, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Виллевалде С. В. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Lackmania@mail.ru

ИТ — информационные технологии, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма.

Рукопись получена 21.04.2023

Принята к публикации 16.05.2023



Для цитирования: Лакман И. А., Дупляков Д. В., Виллевалде С. В., Загидуллин Н. Ш. Опыт проведения первого всероссийского хакатона в кардиологии Cardio data hack. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5445. doi:10.15829/1560-4071-2023-5445. EDN JFXZGX

Experience of conducting the first Russian cardiology hackathon Cardio data hack

Lakman I. A.^{1,2}, Duplyakov D. V.³, Villevalde S. V.⁴, Zagidullin N. Sh.^{1,2}

This article is about the experience in organizing and conducting the first Russian cardiology hackathon Cardio data hack UFA 2022 which took place in Ufa in November 2022. It describes the preparation stages and organizational conditions of the hackathon conducting, the ways of interacting between the event organizer and participants, and the methods of evaluating the tasks. The first hackathon case was the recognition of ventricular bigeminy in patients with 24-hour ECG recording; the second case was performing a meta-analysis of the studies which assessed efficacy and safety of oral anticoagulants in atrial fibrillation and chronic renal failure stages IV and V. The hackathon attracted 179 registered participants who formed 42 teams, but further only 37 of them confirmed their participation and formed 8 teams. 7 teams gave the final solution of the tasks, and 5 of them presented their results with 3 of them giving solutions for both cases. Eventually, there were obtained the prototypes of solution for bigeminy recognition during Holter monitoring and high-quality meta-analyses evaluating the efficacy and safety of oral anticoagulants.

Keywords: hackathon, cardiology, Holter monitoring, meta-analysis.

Relationships and Activities: none.

¹Bashkir State Medical University, Ufa; ²Ufa University of Science and Technology, Ufa; ³Samara State Medical University, Samara; ⁴Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lakman I. A.* ORCID: 0000-0001-9876-9202, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:

Lackmania@mail.ru

Received: 21.04.2023 **Accepted:** 16.05.2023

For citation: Lakman I. A., Duplyakov D. V., Villevalde S. V., Zagidullin N. Sh. Experience of conducting the first Russian cardiology hackathon Cardio data hack. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5445. doi:10.15829/1560-4071-2023-5445. EDN JFXZGX

Хакатон, как способ коллективного решения определенной проблемы с использованием современных информационных технологий (ИТ) за ограниченное

время, получил широкую популярность в последнее десятилетие. Как правило, в рамках хакатона перед участниками ставится задача, основанная на суще-

ствующей проблеме, зачастую сформулированной вполне конкретным заказчиком, заинтересованным в ее решении. Несмотря на то, что хакатон иногда позволяет специалистам из различных отраслей экономики получить информационное решение своей проблемы, по сути, он является педагогической практикой [1], призванной в т.ч. закрепить формирование профессиональных навыков у студентов на практике [2]. Также многие авторы исследований практики проведения хакатонов ссылаются на его способность формировать компетенции, относящиеся к soft-skills (мягким навыкам), например, умение работать в команде или навыки проектной работы [3]. Несмотря на популярность хакатонов в России и поддержки их проведения на государственном уровне, в частности серии хакатонов "Цифровой прорыв" в рамках реализации национального проекта "Цифровая экономика", применение их для решения медицинских задач встречается редко.

Практика проведения хакатонов именно по медицинской тематике, напротив, достаточно популярна за рубежом. Во многом это объясняется тем, что в рамках хакатона можно представить свою собственную идею инновационного стартапа в области общественного здравоохранения [4]. Многие исследователи практики проведения хакатонов по медицинской тематике отмечают, что, во-первых, это прекрасная возможность участия в междисциплинарных проектах, объединяющих компетенции ИТ-специалистов и медицинских работников, что способствует межпрофессиональному обучению (например, [5]), во-вторых, возможность выращивания поколения новаторов, способных использовать инновационные и предпринимательские подходы для решения сложных задач современной системы здравоохранения [6], в-третьих, возможность внедрения новых методик активного обучения в области медицины, способствующих развитию навыков постановки и решения задач в области цифровизации системы здравоохранения [7]. При этом темы проведения хакатонов в области медицины могут быть различны: от эпидемиологических исследований и вирусологии, до геномики и биоинформатики [8]. Однако проведение хакатонов по медицинской тематике сопряжено с рядом возникающих проблем у организаторов. Одной из проблем является формирование команд специалистов в различных областях, например, врачей-клиницистов, научных сотрудников, ИТ-специалистов, специалистов в области медицинской статистики и др. В связи с этим от организаторов требуется широкое освещение проведения хакатона в средствах массовой информации, а не только в узкопрофессиональных "пабликах", использование электронной платформы, способной объединить специалистов из различных регионов и поддерживать оперативную связь между ними.

Другой проблемой является сохранение мотивации у участников к выполнению заданий хакатона. Для решения этой проблемы требуется формирование призового фонда или поиск альтернативных нематериальных способов поощрения участников. Третьей проблемой является формирование компетентного жюри из экспертов различных областей знаний (медицина, ИТ, статистика, фармакоэкономика и др.) и разработка методик согласования экспертных мнений для получения прозрачных и достоверных результатов оценивания участников соревнования. Таким образом, проблема разработки методов организации и процедур проведения хакатона в области медицины является актуальной.

Как известно, кардиология/кардиохирургия является достаточно высокотехнологичной отраслью здравоохранения и связана с большим количеством современных технических и ИТ решений. Несмотря на многочисленные хакатоны в области здравоохранения, по нашим данным, до сих пор не проводился хакатон в области кардиологии.

В данной статье представлен опыт организации и проведения первого всероссийского хакатона в области кардиологии Cardio data hack UFA 2022 в г. Уфа в ноябре 2022г.

Следует отметить, что практически все хакатоны имеют схожие принципы организации, причем ключевым моментом в их проведении является использование современной электронной платформы, поддерживающей онлайн все процедуры мероприятий: от регистрации команд, консультаций экспертов до загрузки подготовленных решений и трансляции выступлений участников. В нашем случае для проведения первого хакатона по сердечно-сосудистой тематике Cardio data hack UFA 2022 в рамках III Евразийского (Российско-Китайского) конгресса по лечению сердечно-сосудистых заболеваний использовалась платформа codenrock. Выбор в пользу этой платформы был обусловлен в т.ч. наличием возможности общения в чате как организаторов с участниками, так и участников между собой, поддержкой видеотрансляции всех промежуточных процедур и итогового представления работ на суд жюри за счет собственного сервиса.

Первым этапом в организации хакатона является разработка правил его проведения, касающихся общих положений (требования к участникам, требования к командам), требований к конечному результату выполнения заданий, порядка и сроков проведения, порядка регистрации на хакатон, требования к защите персональных данных и безопасности проведения мероприятия. Разработанные правила проведения хакатона размещались на платформе, служащей основной площадкой его проведения онлайн.

Вторым этапом проведения хакатона является выбор компаний, в качестве "поставщиков" зада-

ний. Здесь следует отметить, что к заданиям предъявлялись следующие требования: они должны быть современными и интересными для участников, отвечать тематике хакатона, т.е. быть из области кардиологии, подразумевать создание прототипа в виде программного продукта. От самих "поставщиков" заданий требуется определиться с ценными призами, которые получают участники хакатона, а также с критериями оценивания заданий.

Третий этап организации хакатона касается разработки организационных условий его проведения: проведение консультаций экспертами, определение формата представления результатов, разработка методики согласования экспертных мнений.

Формально хакатон проводился в два этапа: первый этап заочный, когда зарегистрированные команды участников выполняли предложенные задания от организаторов (срок 15 дней), и очный этап (онлайн), где участники защищали разработанное ими решение предложенных кейсов. Следует отметить, что готовые решения в виде отчетов по заданиям, скриптов с кодом и презентации участники загружали на платформу в последний день заочного этапа и при очном (онлайн) выступлении авторы уже не могли изменить загруженные решения. В период заочного этапа проводились 2 онлайн консультации с экспертами, составителями кейсов (чекпоинты), также участники могли задавать вопросы как организаторам хакатона, так и составителям заданий в чате платформы конкурса.

В качестве первого задания использовался практический кейс по распознаванию аритмии — желудочковой бигемии на тестовом наборе (датасете) у пациентов с 24-часовой записью электрокардиограммы (ЭКГ). Участникам предоставлялись наборы размеченных данных ЭКГ, где соответствующий тип аритмии был отмечен специалистами, а также набор "сырых" (неразмеченных) данных ЭКГ, на котором рекомендовалось проверить точность получаемого решения. Данные по ЭКГ представляли из себя записанные в строку значения графика ЭКГ по 7-ми отведениям (I, II, V5, III, aVL, aVR, aVF). Также предоставлялась информация по времени зафиксированного комплекса в миллисекундах от начала суток, по времени зафиксированного комплекса в миллисекундах от начала записи, "тип комплекса" — S-наджелудочковый, V#-желудочковый, X и Z — артефакты, "код аритмии" — краткое обозначение зафиксированной аритмии и "аритмия" — наименование аритмии. От участников требовалось разработать программное решение, загрузить его на платформу, а также подготовить презентацию в виде отчета по полученным результатам и применяемым методам. Кейс был предложен производителем комплекса суточного мониторинга ЭКГ Normocard (г. Кемерово).

Во втором задании от участников требовалось провести метаанализ источников по оценке эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов при фибрилляции предсердий и хронической почечной недостаточности IV-V стадии. Причем давалось пояснение, что участники не ограничены ни по выбору исследований, ни по источнику их поиска, ни по количеству исследований, ни по применяемому статистическому инструменту метаанализа, ни по среде моделирования. При этом участникам самостоятельно приходилось принимать решение о включении/исключении исследований в проводимый метаанализ. От участников требовалось представить результаты проведенного метаанализа в виде расширенного отчета и предоставить скрипт в виде кода для его выполнения.

Основная сложность, с которой столкнулись организаторы, это то, что фактически на проверку результатов, полученных командами участников хакатона, у жюри был всего один день. Дополнительно осложнялось это тем, что эксперты находились в 4 различных часовых поясах России (Москва, Самара (+1), Уфа (+2), Новосибирск (+4)). В связи с этим эксперты заполняли лист экспертного оценивания в соответствии с установленными критериями оценки, разработанными заранее.

Для первой задачи критериями оценки служили: наличие корректно выполненной предобработки исходной информации (20 баллов), наличие расчетных значений метрик качества классификации (сбалансированная точность не $<75\%$ на тестовом наборе данных) (25 баллов), наличие готового прототипа по автоматическому распознаванию бигемии на ЭКГ в виде программного решения (50 баллов), корректно оформленный скрипт программы с комментариями (5 баллов).

Для второй задачи критериями оценки служили: наличие статистически грамотно обоснованной оценки гетерогенности результатов эффекта воздействия препарата в отобранных исследованиях (10 баллов), наличие корректно обоснованного выбора модели с фиксированными или случайными эффектами, проведены все соответствующие статистические тесты (10 баллов), наличие корректного выбора статистического подхода к выполнению метаанализа в зависимости от критериев включения/исключения исследований и их количества с приведением обоснования такого вывода (10 баллов), корректное обоснование критериев включения/исключения (5 баллов), проведение анализа устойчивости полученной обобщенной оценки величины эффекта (5 баллов), наличие корректно и статистически грамотно проведенного анализа полноты включенных в метаанализ исследований (10 баллов), наличие графического сопровождения результатов метаанализа (10 баллов), наличие корректно оформленного с комментариями скрипта метаанализа

и отчета по метаанализу (20 баллов), наличие грамотно написанной статьи по метаанализу (20 баллов).

Каждый эксперт проставлял каждой команде участнице баллы в соответствии с критериями оценивания, затем баллы суммировались по всем экспертам, и на основании полученных оценок проводилась ранжировка команд. Следует отметить, что для оценки согласованности мнений экспертов использовался коэффициент конкордации Кендалла, значимость которого проверялась на основе критерия Фридмана при уровне $p < 0,05$.

Одним из преимуществ проводимого хакатона Cardio data hack UFA 2022 являлось отсутствие ограничений в применении среды разработки, что достаточно редко для Российских мероприятий. В качестве призов по первому заданию предусмотрено было получение холтера для медицинской организации призера, годовая подписка на программное обеспечение к холтеру, Яндекс станция, сувениры и мерч мероприятия. По второму заданию лучший метаанализ был опубликован в журнале "Российский кардиологический журнал. Образование".

В результате на хакатон было зарегистрировано 179 участников, которые сформировали 42 команды, однако в дальнейшем подтвердили участие только 37 участников, формирующих 8 команд. Конечное решение заданий представили только 7 команд, из которых 5 принимали участие в представлении своих результатов, причем только три из них дали решения для обоих кейсов.

Жюри хакатона составили специалисты из Санкт-Петербурга (профессор Виллевалде С. В.), Самары (профессор Дупляков Д. В.), Кемерово (Грибов А.) и Уфы (профессор Загидуллин Н. Ш. и доцент, к.т.н. Лакман И. А.).

Тройку призёров составили следующие команды: 1 место — команда Дельта (Санкт-Петербург, Москва, Астрахань, Томск), 2 место — команда № 3 (Санкт-Петербург, Ульяновск, Кемерово, Москва), 3 место — команда Самара кардиологическая (Самара).

При решении первого задания все 5 команд провели качественную предобработку данных, а именно провели анализ временных рядов, которыми по сути являются результаты снятой ЭКГ. 4 команды из 5 для решения задачи классификации бигеминии использовали искусственные нейронные сети, одна команда использовала алгоритмы машинного обучения (случайный лес, бустинг). В качестве метрики, позволяющей оценить качество классификации, все команды выбрали площадь под ROC-кривой (AUC). В результате AUC у всех команд при распознавании бигеминии был не меньше 60%.

При решении второго задания все 3 команды использовали методологию PRISMA при проведении систематического обзора и метаанализа. Все 3 команды в качестве критерия включения брали для исследо-

ваний условие сравнения результатов эффективности и безопасности любого перорального антикоагулянта в любой дозе (дабигатран, ривароксабан или апиксабан) по сравнению с варфарином для пациентов с хронической болезнью почек 4-5 стадии, при этом одна из команд дополнительно рассматривала только результаты рандомизированных клинических исследований. В результате у 1 команды отобрано было 6 исследований, у другой — 4, и у третьей — 3, при этом 2 исследования учитывались всеми командами. Все 3 команды использовали и анализировали графики форест-плот для конечных точек (инсульт, инфаркт, смерть), а также 2 команды построили воронкообразные (Funnel plot) графики для оценки достаточности исследований для метаанализа. Для оценки качества отобранных исследований одна команда использовала график "светофор", а две другие команды рассчитывали показатели I^2 и Q для оценки гетерогенности и однородности исследований. Все 3 команды использовали R для проведения метаанализа, причем одна из команд написала собственное программное обеспечение.

После проведения хакатона на основании собранных данных из листов экспертного оценивания была проведена проверка согласованности мнений экспертов: по второй задаче коэффициент конкордации мнений экспертов составил 0,66 ($p < 0,001$), по первой задаче такой анализ не проводился. Это свидетельствует о согласованности мнений экспертов, что является маркером их компетентности в области проводимой экспертизы.

Выбор технологии проведения хакатона онлайн позволил существенно расширить как географию участников, так и привлечь специалистов из различных областей знаний, необходимых для решения поставлены практических задач (кардиологов, врачей функциональной диагностики, разработчиков программных приложений и специалистов в области анализа данных и статистики). В итоге команды получились не только междисциплинарные, но и межрегиональные. Например, команда, победившая в хакатоне, включала участников из Санкт-Петербурга, Москвы, Астрахани и Томска, команда, занявшее второе место, — участников из Санкт-Петербурга, Москвы, Ульяновска и Кемерово. Интересно, что многие организаторы хакатона одной из целей его проведения ставят возможность международного и межрегионального сотрудничества. Так, например, в хакатоне SIIM 2021г (США), где требовалось разработать экспериментальную концепцию учебного модуля по радиологии с элементами геймификации, участники связывались со специалистами из пяти разных стран, что позволило им завершить операционную проверку разработанной концепции [9]. Другим преимуществом проведения хакатона, особенно в рамках крупных научных мероприятий, является возможность объединить усилия как опытных

участников, так и новичков для поиска творческих решений сложных проблем. Например, в работе [10] утверждается, что хакатон, проводимый в рамках международного научно-исследовательского конгресса медсестер в Калгари (Канада) стал отличным средством объединения новичков и экспертов с разным опытом для разработки технологических решений проблем здравоохранения.

Надеемся, что опыт, полученный в первом в Российской Федерации кардиологическом хакатоне, будет востребован в дальнейшем и приведет к большей интеграции кардиологов и специалистов в ИТ-сфере.

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

Литература/References

1. Zhuravleva OV. Hackathon is an interactive method of project-based learning in students' social activity. *Science sphere*. 2021;9-2:15-9. (In Russ.) Журавлева О.В. Хакатон — интерактивный метод проектного обучения в формировании социальной активности у студентов. *Наукосфера*. 2021;9-2:15-9. doi:10.5281/zenodo.5518523.
2. Nesgovorova NP, Saveliev VG, Bogdanova EP, et al. Methodology for organizing analytical and project activities in the format of a hackathon for the development of socially oriented products by students of natural sciences. *Modern science-intensive technologies*. 2020;5:206-12. (In Russ.) Несгоровова Н.П., Савельев В.Г., Богданова Е.П. и др. Методика организации аналитико-проектной деятельности в формате хакатона по разработке социоориентированных продуктов студентами естественно-научных направлений. *Современные наукоемкие технологии*. 2020;5:206-12. doi:10.17513/snt.38058.
3. Pshenichnaya VV, Korotkevich ER. Hackathon as a way to implement project-based learning in higher education. *Educational resources and technologies*. 2019;1(26):41-7. (In Russ.) Пшеничная В.В., Короткевич Э.Р. Хакатон как способ реализации проектного обучения в высшей школе. *Образовательные ресурсы и технологии*. 2019;1(26):41-7. doi:10.21777/2500-2112-2019-1-41-47.
4. Firenze A, Provenzano S, Santangelo OE, et al. Hackathon Public Health. *Clin Ter*. 2017;168(6):e421-e427. doi:10.7417/T.2017.2045.
5. Pathanasethpong A, Areemit R, Teerakulpisut D, et al. Health hackathon as a venue for interprofessional education: a qualitative interview study. *J Interprof Care*. 2020;34(6):832-4. doi:10.1080/13561820.2019.1696760.
6. Yarmohammadian MH, Monsef S, Javanmard SH, et al. The role of hackathon in education: Can hackathon improve health and medical education? *J Educ Health Promot*. 2021;10:334. doi:10.4103/jehp.jehp_1183_20.
7. Wang JK, Pamnani RD, Capasso R, et al. An Extended Hackathon Model for Collaborative Education in Medical Innovation. *J Med Syst*. 2018;42(12):239. doi:10.1007/s10916-018-1098-z.
8. Walker K, Kalra D, Lowdon R, et al. The third international hackathon for applying insights into large-scale genomic composition to use cases in a wide range of organisms. *F1000Res*. 2022;11:530. doi:10.12688/f1000research.110194.1.
9. Staziaki PV, Santinha JAA, Coelho MO, et al. Gamification in Radiology Training Module Developed During the Society for Imaging Informatics in Medicine Annual Meeting Hackathon. *J Digit Imaging*. 2022;35(3):714-22. doi:10.1007/s10278-022-00603-0.
10. Mevawala AS, Strunk FA, Haghir-Vijeh R, et al. Scientific Global Nursing Hackathon Experience. *Nurse Educ*. 2021;46(6):E154-E157. doi:10.1097/NNE.0000000000001066.



Особенности длительного ведения пациентки репродуктивного возраста после хирургической коррекции митрального клапана на фоне инфекционного эндокардита

Дрень Е. В., Ляпина И. Н., Ганюков В. И., Иванова А. В., Стасев А. Н., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.

В рамках клинического случая представлен "портрет" пациентки с приобретенным пороком митрального клапана (МК) на фоне инфекционного эндокардита, диагностированного впервые на третьем триместре беременности. Выполнено протезирование МК биологическим протезом "КемКор", после чего последовало два успешных родоразрешения. Через 18 лет после коррекции порока, в результате развития дисфункции протеза, пациентке проведена эндоваскулярная транскатетерная имплантации биопротеза "протез в протез" в митральную позицию.

Данный клинический случай уникален с позиции обоснования выбора биологического протеза для коррекции приобретенного порока МК у пациентки репродуктивного возраста, длительного периода функционирования биопротеза и коррекции возникшей в последующем клапанной дисфункции с использованием транскатетерных технологий.

Ключевые слова: биопротез клапана, митральный клапан, инфекционный эндокардит, протез в протез.

Отношения и деятельность: нет.

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

Дрень Е. В.* — очный аспирант по специальности кардиология, лаборант-исследователь лаборатории фиброгенеза миокарда, ORCID: 0000-0002-5469-7638, Ляпина И. Н. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Ганюков В. И. — д.м.н., зав. лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-9704-7678,

Иванова А. В. — м.н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7993-5789, Стасев А. Н. — н.с. лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-1341-204X, Барбараш О. Л. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Барбараш Л. С. — академик РАН, профессор, д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0001-6981-9661.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e.tolpekina.v@mail.ru

АКТ — антикоагулянтная терапия, БП — биологический протез, ИМТ — индекс массы тела, ИЭ — инфекционный эндокардит, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МПП — межпредсердная перегородка, СН — сердечная недостаточность, ФН — физическая нагрузка, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 20.02.2023

Рецензия получена 27.02.2023

Принята к публикации 26.04.2023



Для цитирования: Дрень Е. В., Ляпина И. Н., Ганюков В. И., Иванова А. В., Стасев А. Н., Барбараш О. Л., Барбараш Л. С. Особенности длительного ведения пациентки репродуктивного возраста после хирургической коррекции митрального клапана на фоне инфекционного эндокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5376. doi:10.15829/1560-4071-2023-5376. EDN LYNFQR

Specificity of long-term management of a woman patient of reproductive age after surgical mitral valve repair against the background of infective endocarditis

Dren' E. V., Lyapina I. N., Ganyukov V. I., Ivanova A. V., Stasev A. N., Barbarash O. L., Barbarash L. S.

As a clinical case, we present the "portrait" of a woman patient with acquired mitral valve (MV) defect against the background of infective endocarditis which was diagnosed during the third trimester of pregnancy. The patient underwent mitral valve replacement surgery with biological prosthesis "KemKor" followed by two successful deliveries. In 18 years after the correction of the mitral valve defect, she developed valve prosthesis dysfunction therefore, she underwent endovascular transcatheter implantation of bioprosthesis by method "prosthesis-into-prosthesis" in the mitral position.

This clinical case is unique in terms of the reasoning the biological prosthesis choice to correct acquired MV defect in a patient of reproductive age, the long-term period of the bioprosthesis functioning and the correction of further developed valve dysfunction using the techniques of transcatheter implantation.

Keywords: heart valve bioprosthesis, mitral valve, infective endocarditis, prosthesis-into-prosthesis.

Relationships and Activities: none.

Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Dren' E. V.* ORCID: 0000-0002-5469-7638, Lyapina I. N. ORCID: 0000-0002-4649-5921, Ganyukov V. I. ORCID: 0000-0002-9704-7678, Ivanova A. V. ORCID: 0000-0001-7993-5789, Stasev A. N. ORCID: 0000-0003-1341-204X, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Barbarash L. S. ORCID: 0000-0001-6981-9661.

*Corresponding author: e.tolpekina.v@mail.ru

Received: 20.02.2023 **Revision Received:** 27.02.2023 **Accepted:** 26.04.2023

For citation: Dren' E. V., Lyapina I. N., Ganyukov V. I., Ivanova A. V., Stasev A. N., Barbarash O. L., Barbarash L. S. Specificity of long-term management of a woman patient of reproductive age after surgical mitral valve repair against the background of infective endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5376. doi:10.15829/1560-4071-2023-5376. EDN LYNFQR

Ключевые моменты

- Клинический случай демонстрирует уникальный по длительности период функционирования биологического протеза митрального клапана у пациентки репродуктивного возраста после инфекционного эндокардита.
- Использование для коррекции клапанной дисфункции транскатетерных технологий протез в протез.

Key messages

- This clinical case demonstrates the uniquely long period of the biological mitral valve prosthesis functioning in a woman patient of reproductive age against the background of infective endocarditis.
- The use of the techniques of transcatheter implantation by the method "prosthesis-into-prosthesis" to correct the heart valve dysfunction.

Распространенность приобретенных пороков сердца в общей популяции составляет от 2 до 5%, с закономерным увеличением частоты их выявления с возрастом [1]. Поражение митрального клапана (МК) сердца встречающееся как в виде изолированного, так и сочетанного порока, является одной из основных причин оперативных вмешательств в кардиохирургии. Традиционными методами лечения пороков МК являются протезирование или пластика клапана в условиях искусственного кровообращения [2].

По данным российских исследователей доля больных с инфекционным поражением МК, требующего хирургической коррекции, увеличилась в 2 раза в период с 2015г по 2020г [3, 4].

Инфекционный эндокардит (ИЭ) у беременных встречается довольно редко (0,006% случаев) [5], в основном имеет вторичный характер и подострое течение, развивается на клапанах, пораженных исходно ревматическим процессом, или при врожденных пороках сердца, и обычно выявляется в III триместре беременности [6].

В случае наличия порока МК, требующего хирургической коррекции, у женщин репродуктивного возраста в связи с отсутствием необходимости пожизненного приема антикоагулянтной терапии (АКТ) наиболее предпочтительной является имплантация биологических протезов (БП) клапанов сердца, обладающих низкой тромбогенностью. Это позволяет не увеличивать риск развития маточных кровотечений во время беременности и родов, а также выносить здорового ребенка [7]. Однако низкая прочность ксеногенной ткани БП в дальнейшем приводит к выраженной дисфункции клапана. Происходит кальцификация ксеногенной ткани протезов, которая сопровождается инфильтрацией клеток реципиента с последующей репопуляцией и ремоделированием структур клапанов [8, 9].

В настоящее время продолжается поиск причин дисфункции БП. Это важно с позиции модификации факторов риска развития дисфункции БП, что позволит продлить время функционирования протеза. Существует несколько теорий формирования

дисфункций — естественное старение (износ) БП, протез-обусловленные дисфункции (усталостная прочность, биоинертность, резистентность к минерализации), реципиент-ассоциированные факторы (модифицируемые/немодифицируемые), протезный эндокардит. Однако в последнее время активно обсуждается роль традиционных для атеросклероза факторов риска дисфункции БП — дислипидемии, ожирения. Известно, что жировая ткань является источником провоспалительных медиаторов (интерлейкин-16, фактор некроза опухоли-альфа), в связи с этим и ожирение может вносить свой вклад в ограничение сроков функционирования клапанов [10].

Периоперационные риски при выполнении повторных вмешательств по коррекции дисфункции протеза значительно выше, чем при проведении первичной коррекции порока. Поэтому активно обсуждается применение малоинвазивных подходов с целью устранения дисфункции протезов клапанов сердца. У пациентов с высоким хирургическим риском проведение эндоваскулярного протезирования МК является альтернативным методом лечения, в т.ч. у больных с ранее выполненным протезированием МК в условиях искусственного кровообращения [11].

Данный клинический случай демонстрирует длительный период функционирования БП у молодой пациентки репродуктивного возраста, а также использование транскатетерных технологий для коррекции возникшей дисфункции протеза.

Описание клинического случая

Пациентка Л., впервые консультирована кардиологом в 1998г в возрасте 21 год на 7-ом мес. беременности после перенесенной респираторной вирусной инфекции. В тот период у пациентки впервые возникла клиника сердечной недостаточности (СН) (жалобы на одышку при физической нагрузке (ФН) (NYHA III), повышенную утомляемость). Из анамнеза известно, что ранее у пациентки не выявлялись заболевания сердечно-сосудистой системы. Из сопутствующих заболеваний имел место аутоиммунный тиреоидит (компенсированный), хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Диагностирован ИЭ с поражением МК — разрыв передней створки МК с формированием выраженной регургитации (IV степени), наличие подвижной вегетации на задней створке клапана. Пациентка наблюдалась у кардиолога, кардиохирурга и гинеколога весь период беременности, на 39-й нед. беременности через кесарево сечение произошло родоразрешение, родился здоровый ребенок, в дальнейшем в условиях кардиохирургического отделения активно проводилось лечение СН, подавление септического процесса. Пациентка продолжала наблюдение у кардиохирурга после выписки из стационара с динамическим проведением эхокардиографии (ЭхоКГ). В 2000г спустя 2 года после родоразрешения пациентке выполнено протезирование МК БП "КемКор-30" (эпоксипроцессированный). Выбор типа клапанного протеза был обсужден с пациенткой и обусловлен ее желанием иметь в последующем детей. После операции наблюдался регресс явлений СН и восстановление толерантности к ФН (ТФН) на высоком уровне. Стоит отметить, что на момент выполнения оперативного вмешательства вес пациентки при росте 168 см составлял 46 кг (индекс массы тела (ИМТ) = 16,3 кг/м²).

Через 6 мес. после оперативного вмешательства, на фоне удовлетворительной функции протеза, отсутствия нарушений ритма сердца, симптомов СН и других показаний к использованию АКТ, был отменен непрямой антикоагулянт — фенилин.

С 2001г по 2002г у пациентки имелись незапланированные беременности, хотя пациентка применяла барьерные методы контрацепции. Беременности были прерваны медицинским абортom. В 2002г (спустя 2 года после операции) у пациентки возникла 4 беременность. Противопоказаний для вынашивания беременности на тот момент по результатам обследований обнаружено не было. В течение всей беременности пациентку курировала команда, состоящая из кардиохирургов, кардиологов и акушеров-гинекологов. В 2003г с применением кесарева сечения родился здоровый ребенок.

После родоразрешения пациентка каждый год проходила контрольное обследование, в т.ч. для исключения нарушения функции БП. Состояние сохранялось стабильным, ТФН высокая, одышка, сердцебиение при ФН не беспокоили.

В 2010г, спустя 10 лет после протезирования МК, по данным трансторакальной ЭхоКГ отмечены умеренные дегенеративные изменения в виде уплотнения створок протеза. Это естественный и прогнозируемый для БП клапанов сердца процесс. Показатели ЭхоКГ при динамическом наблюдении за пациенткой соответствовали критериям нормальной функции протезированного клапана, однако все же отмечалось умеренное уменьшение эффективной площади открытия, повышение среднего диастолического градиента, скорости кровотока на БП (табл. 1).

В 34 года (2011г) у пациентки случается пятая беременность, несмотря на обсуждаемые риски возникновения протез-обусловленных осложнений с учетом функционирования протеза >10 лет, пациентка была настроена на вынашивание беременности. В период всей беременности за пациенткой наблюдали, нарушений ритма сердца и проявлений СН не было выявлено. Необходимости в дополнительном назначении АКТ у пациентки не было, показатели коагулограммы находились в пределах нормативных значений.

В процессе развития беременности, вследствие увеличения объема циркулирующей крови и преднагрузки, отмечалось увеличением размеров и объемов левых камер сердца. На 8-й нед. беременности возникла центральная регургитация на БП МК в результате вышеописанного механизма. Транспротезная регургитация к моменту родоразрешения увеличилась до II степени. Существенные изменения показателей скорости кровотока и диастолического градиента на протезированном клапане за период беременности отсутствовали, что указывало на функциональную состоятельность протеза (табл. 1). Таким образом, за период течения беременности морфологические и функциональные параметры ремоделирования сердца претерпевали физиологические изменения.

За беременность пациентка прибавила в весе 7 кг. Беременность протекала на фоне анемии беременной легкой степени, с курсовым приемом препаратов железа. Через кесарево сечение родился живой доношенный мальчик. По данным контрольной ЭхоКГ перед выпиской внутрисердечная гемодинамика нормализовалась с уменьшением регургитации на БП МК до I степени.

В динамике с 2011г по 2013г по ЭхоКГ определялась транспротезная регургитация II степени, имели место участки уплотнения створок протеза МК (табл. 1). ТФН сохранялась удовлетворительной. С 2014г выявлялась умеренная дисфункция БП МК, регургитация на протезе ближе к II степени (косонаправленная), в динамике отмечалось нарастание градиента давления на МК. В мае 2019г по ЭхоКГ, выполненной в плановом порядке, выявлена умеренная дисфункция БП; увеличилась транспротезная регургитация на МК до средне-выраженной (II-III степени) (табл. 1).

Важно отметить, что с 2013г пациентка начала прибавлять в весе, и к 2019г вес пациентки составлял 78 кг (прибавка в весе с момента оперативного вмешательства составила 32 кг), ИМТ составил 27,6 кг/м².

С сентября 2019г пациентка стала отмечать жалобы на учащенное сердцебиение как в покое, так и при ФН, перебои в работе сердца, появление одышки инспираторного характера при ходьбе с ускорением, подъеме на 2 этаж. По данным ЭхоКГ увеличилась площадь открытия МК, на БП визуализировались

Таблица 1

Показатели трансторакальной ЭхоКГ в динамике с 2013 по 2022гг

Параметры по данным ЭхоКГ	06.2013	07.2014	09.2015	12.2016	2017	2018	05.2019	09.2019	03.2020	03.2020 после операции	03.2020 перед выпиской	10.2021	08.2022	11.2022
Транспро-тезная регургитация (степень)	II	II	II	II	II	I-II	II-III	III-IV	III (по ЧП ЭхоКГ III-IV)	0-I	I	0-I	I	I
So МК (см ²)	2,3	3	–	2,7	2,5	2,3	2,6	2,7	1,8	1,6	1,75	1,65	1,7	1,5
Vcp (см/сек)	114	120	128	131	136	146	134	165	124	108	152	122	176	163
Vmax (см/сек)	165	180	–	210	–	229	192	–	244	161	194	207	222	214
Pmax (мм рт.ст.)	11	13	–	18	–	21	15	–	24	10,4	15	17	20	18
Pcp (мм рт.ст.)	6	6,2	7	8	8	9	8	12	8	5,2	10	7	13	11
ФВ ЛЖ (%)	70	72	72	78	75	72	74	79	85	64	66	69	71	67
ЛП (см)	3,6	3,6	3,8	3,6	3,9	3,7	3,8	4,3	4,5	–	4	4,2	4,1	4,1
КДО ЛЖ (мл)	108	88	97	135	108	113	102	130	124	88	88	124	102	66
КСО ЛЖ (мл)	32	25	27	30	27	35	27	27	18	32	30	38	30	22
УО ЛЖ (мл)	76	63	70	105	81	81	75	103	106	56	58	86	72	44
ВОПЖ прокс. (см)	2,2	2,4	2	2,2	2,1	1,9	1,6	2,2	2	–	–	1,5	2,5	2,9
ПП (4АС) см×см	4,2×4,2	3,6×4,1	4,2×4,9	4,1×4,5	4,4×4,5	3,7×4,4	4,2×4,3	4,1×4,3	3,9×5	–	4,3×4,6	4,7×4,8	4,2×5,0	4,3×5,3
ДЛАсист (мм рт.ст.)		25	28	22	30	28	28	55	60	20	45	34	38	41
ДЛАср (мм рт.ст.)	12	15	–	–	–	–	–	–	–	–	–	23	26	26
Степень регургитации на ТК	–	–	–	–	–	I	–	II-III	I	0-I	–	I	I	I

Сокращения: ВОПЖ прокс. — проксимальный размер выходного отдела правого желудочка, ДЛАсист/ср — систолическое/среднее давление в легочной артерии, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ПП — размер правого предсердия, ТК — трикуспидальный клапан, УО — ударный объем, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, So — площадь открытия, Vcp — средняя скорость кровотока на митральном клапане, Vmax — максимальная скорость кровотока на митральном клапане, Pmax — максимальный трансмитральный градиент, Pcp — средний трансмитральный градиент.

неоднородные створки с участками уплотнения, выраженная транспротезная регургитация — до III-IV степени, повысилась скорость трансмитрального потока и давление в легочной артерии в динамике от мая 2019г (табл. 1). При объективном осмотре — частота сердечных сокращений 90 уд./мин, систоло-диастолический шум в проекции выслушивания МК, ИМТ = 28,9 кг/м². По электрокардиографии — ритм синусовый, единичная желудочковая экстрасистола; по мультиспиральной компьютерной томографии с ангиопульмонографией — данных за тромбоз легочной артерии нет. По данным лабораторных исследований выявлена железодефицитная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 111 г/л; гематокрит 34,6%; эритроциты $4,27 \times 10^{12}$, ферритин 80 мкг/л, уровень железа 5,8 мкмоль/л), гипербилирубинемия 27,1 мкмоль/л (прямой билирубин 12,2 мкмоль/л; не-прямой билирубин 14,9 мкмоль/л).

Учитывая нарастающую дисфункцию БП, прогрессирование СН, коллегиально с кардиохирургом и рентгенэндоваскулярным хирургом принято решение о необходимости коррекции дисфункции протеза. При высоком хирургическом риске эндоваскулярное протезирование МК является альтернативным "открытой хирургии" методом лечения и применяется в т.ч. у пациентов с ранее выполненным протезированием МК в условиях искусственного кровообращения (технология "протез в протез"). Открытое репротезирование биологического МК, особенно у лиц с наличием тяжелой сопутствующей патологии, ассоциируется с высокой летальностью [11]. Для оценки морфометрии БП, межпредсердной перегородки (МПП), выявления дополнительных факторов (кальциноза и т.д.), с целью рассмотрения эндоваскулярной реимплантации МК пациентке выполнена мультиспиральная компьютерная томография сердца

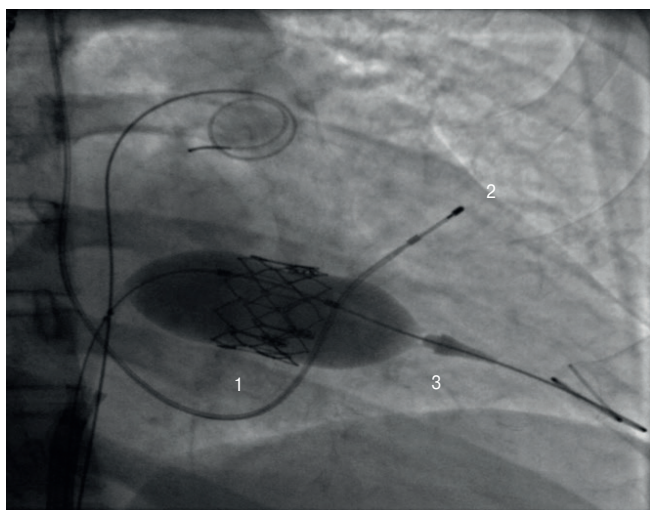


Рис. 1. Транскатетерная эндоваскулярная имплантация "Edwards SAPIEN XT 26 мм" в митральную позицию (протез в протез) 2020г. Полное раздувание баллоном имплантированного протеза в позиции МК.

Примечание: 1 — расправленный каркас протеза, 2 — электрод электрокардиостимулятора в правом желудочке, 3 — доставочная система.

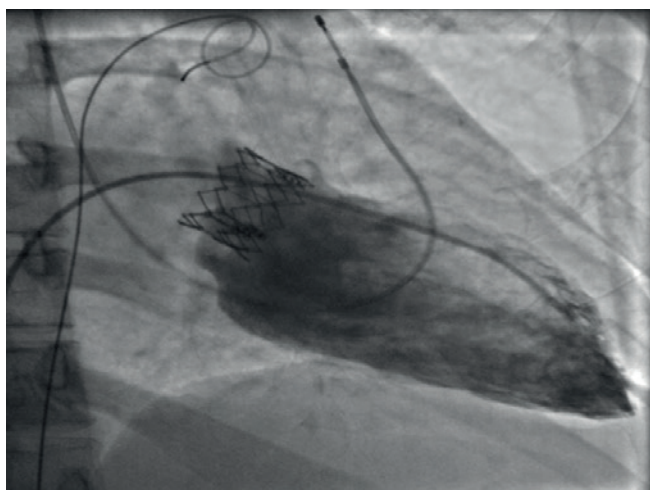


Рис. 2. Компетентная работа имплантированного транскатетерного клапана Edwards SAPIEN XT 26 мм в позицию МК по методике протез в протез.

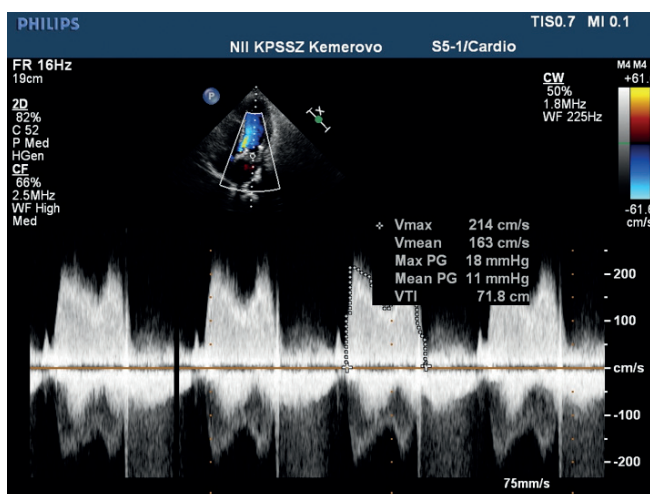


Рис. 3. Скоростные показатели и градиент давления на МК (ноябрь 2022г.).

с контрастированием и электрокардиографической синхронизацией в ноябре 2019г — выявлены кальцинаты по периферии БП МК [11, 12]. С учетом высокого хирургического риска повторного открытого вмешательства — EuroScore II — 5,6% (на момент осмотра возраст пациентки составлял 43 года, имелась легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии составляло 55 мм рт.ст.), III функциональный класс по NYHA, в анамнезе кардиохирургическое вмешательство), в связи с отказом пациентки от повторного вмешательства на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения и от пожизненного приема АКТ, на данный момент было принято решение о плановом проведении транскатетерного эндоваскулярного протезирования МК (протез в протез) с применением эндоваскулярных конструкций, используемых для протезирования аортального клапана.

В качестве медикаментозного лечения рекомендован прием: ацетилсалициловой кислоты 75 мг, пантопразола 20 мг 1 раз/сут., торасемида 5 мг утром, метопролола сукцината 12,5 мг утром, ивабрадина 5 мг 2 раза/сут., спиронолактона 25 мг обед, пероральных препаратов железа.

В марте 2020г пациентка госпитализирована в стационар в плановом порядке с целью хирургического лечения.

В условиях рентгеноперационной 12 марта 2020г выполнена эндоваскулярная имплантация транскатетерного клапана Edwards SAPIEN XT 26 мм в митральную позицию (протез в протез) трансфеморальным доступом справа. Ход операции: правым яремным доступом установлен электрод временного электрокардиостимулятора в правый желудочек. В условиях искусственной вентиляции легких с применением внутривенной анестезии обеспечен пункционный доступ (общая бедренная вена). Выполнена транс-септальная пункция, через левое предсердие и протез митральной позиции установлен первый сверхжесткий проводник, в левом предсердии установлен второй проводник, по проводнику установлен баллонный катетер диаметром 10 мм, затем 16 мм, выполнена предилатация МПП. С техническими сложностями выполнялись попытки прохождения проводником через МПП (по причине ригидности МПП) и БП в митральной позиции, установлен интродьюсер в общую бедренную вену 18F, в условиях сверхчастой стимуляции (180 в мин) проведено позиционирование баллон-расширяемого транскатетерного клапана Edwards SAPIEN XT размером 26 мм в позицию БП в митральной позиции объемом жидкости в шприце высокого давления 24 мл (рис. 1, 2).

При контрольной ЭхоКГ 12.03.2020г после операции — положение клапана правильное, нарушения атриовентрикулярной проводимости и компроматации параклапанных структур нет; уменьшился пиковый и средний градиент, степень регургитации и ско-

рость потока на МК (табл. 1). Перед выпиской по данным мультиспиральной компьютерной томографии от 17 марта 2020г: состояние после транскатетерной имплантации МК (протез в протез), в проекции МК установлен протез, диаметр до 24 мм, высота ~19,5 мм. Определяется дефект МПП шириной до 4,5 мм.

Пациентка была выписана в стабильном состоянии, жалоб не предъявляла, рекомендован прием препаратов: торасемид 10 мг, варфарин 2,5 таблетки (6,25 мг) под контролем международного нормализованного отношения (целевые значения 2,5-3,5) в течение 3 мес., спиронолактон 25 мг утро, обед, ивабрадин 5 мг 2 раза/сут. Регулярно наблюдалась в поликлинике кардиодиспансера.

Обратилась вновь к специалистам кардиоцентра через 29 мес. после вмешательства (в августе 2022г) с жалобами на снижение ТФН, возникновение тяжести в прекардиальной области, одышки при ФН (NYHA III).

При дообследовании в общем анализе крови уровень гемоглобина составил 92 г/л, ферритина — 78 мкг/л, уровень железа в крови — 7,8 мкмоль/л. По данным ЭхоКГ — функция протеза удовлетворительная, транспротезная регургитация 0-I степени, Vmax 214 см/сек, Vcr 163 см/сек, Pmax 18 мм рт.ст., Pcr 11 мм рт.ст. на МК, ударный объем левого желудочка (ЛЖ) 44 мл, фракция выброса ЛЖ 67%, конечно-диастолический объем ЛЖ 66 мл, конечно-систолический объем ЛЖ 22 мл, сброс в правое предсердие через дефект МПП 0,15 см (рис. 3). Выполнена чреспищеводная ЭхоКГ от 01 ноября 2022г — данных за дегенеративные изменения протеза нет. Таким образом, по данным ЭхоКГ можно предполагать развитие у пациентки протезно-пациентного несоответствия без структурных изменений на биопротезе.

Выполнена биоимпедансометрия: вес 79 кг, рост 168 см, содержание жира в организме выше нормы — 36% (N<32%), процент содержания воды в организме 41% — ниже нормы (N 45-60%), мышечная масса 43,9% — норма, физическое развитие 2 — свидетельствует об ожирении; костная масса 2,3 кг — норма, уровень содержания висцерального жира в организме 8 — норма.

Известно, что пациентка с декабря 2021г начала прием комбинированных оральных контрацептивов по рекомендации гинеколога в связи с обильными *menstris*, что сопровождалось снижением гемоглобина до 87 г/л. Сама пациентка связывает ухудшение состояния с приемом гормональных препаратов, поскольку при их отмене отметила положительную динамику (самостоятельно отменила прием комбинированных оральных контрацептивов в апреле 2022г).

После проведенного консилиума, учитывая удовлетворительную функцию протеза, рекомендовано снижение веса пациентки, компенсацию имеющейся анемии и последующее динамическое наблюдение. При выписке из стационара гемоглобин в динамике повысился и сохранялся на уровне 115 г/л на фоне

приема препаратов железа (железа (III) гидроксид полимальтозат 100 мг 2 раза/сут.) в течение 10 дней.

Выписалась из стационара с клиническим диагнозом:

Приобретенный порок сердца. Протезирование МК БП "Кемкор" от 2000г. Дисфункция протеза МК, недостаточность (выраженная транспротезная регургитация III-IV степени). Транскатетерная эндоваскулярная имплантация "Edwards SAPIEN XT 26 мм" в митральную позицию (протез в протез) от 2020г. Дефект МПП. Недостаточность трикуспидального клапана I степени. Желудочковая экстрасистолия III градации по Лауну. Хроническая СН IIА стадии. Легочная гипертензия. Функциональный класс II.

Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз. Хронический гастрит, ремиссия. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Даны рекомендации по приему лекарственных средств: ацетилсалициловая кислота 75 мг утром, бисопролол 5 мг утром, рамиприл 2,5 мг вечером, спиронолактон 25 мг утром, торасемид 2,5 мг утром. Рекомендована компенсация железодефицитной анемии курсовым приемом препаратов железа (железа (III) гидроксид полимальтозат 100 мг 2 раза/сут.) в течение 2-3 мес., контроль общего анализа крови, уровня железа и ферритина в динамике через 1 мес., консультация гинеколога, снижение веса, проведение ежегодного контроля трансторакальной ЭхоКГ, наблюдение кардиолога по месту жительства.

Обсуждение

Существуют данные о том, что риск дисфункций БП коррелирует с возрастом и чаще развивается у молодых пациентов. В исследовании Астапова Д.А. и др. [13] установлено, что имплантация БП в более раннем возрасте ассоциируется с большей вероятностью неблагоприятного исхода пациента при динамическом наблюдении. По-видимому, репродуктивный возраст женщин является одним из небольшого количества исключений, используемых как аргумент для имплантации БП у лиц молодого возраста. Период нормального функционирования БП клапанов сердца в пределах 8-15 лет, однако существуют наблюдения и более длительного периода отсутствия дисфункции БП [14-16].

Описан случай репротезирования МК с использованием БП мужчине молодого возраста по данным публикации Кондюковой Н.В. и др. от 2015г [17], где в возрасте 33 лет на фоне ИЭ у пациента развилась гемодинамически значимая митральная регургитация (IV степени), был имплантирован ксеноаортальный БП "КемКор-32". На тот момент выбор протеза был обусловлен наличием синусового ритма, имеющейся возможностью отказа от пожизненного применения антикоагулянтов, предполагаемой резистентностью

протеза к кальциевой дегенерации. Однако после проведенного оперативного вмешательства в связи с удовлетворительным самочувствием и низкой комплаентностью, со слов пациента, он в течение 11 лет не обращался в кардиохирургическую клинику для проверки функции БП. Спустя 11 лет в связи с нарастанием клиники СН пациент обратился в клинику, выявлена дисфункция БП, выполнено репротезирование МК с имплантацией БП "Юнилайн-28" с использованием методики имплантации valve-in-valve. В данном случае протезообусловленных осложнений не произошло благодаря принятому решению о выборе типа имплантируемого клапана, поскольку БП не требует пожизненного применения антикоагулянтов и контроля эффективности медикаментозной гипоконгуляции. Необходим персонифицированный подход к выбору имплантируемого протеза, учитывая и комплаентность пациента, поскольку это влияет на отдаленный прогноз, качество жизни больных и на сокращение риска протезообусловленных осложнений.

В случае нашей пациентки при выявлении дисфункции БП в 2019 г с целью определения дальнейшей тактики была рассчитана шкала EuroScore II, учитывая наличие на момент осмотра легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 55 мм рт.ст.), кардиохирургическое вмешательство в анамнезе, III функциональный класс по NYHA, и возраст пациентки — 43 года, риск по EuroScore II составил 5,6%, а также в связи с отказом пациентки от "открытой" хирургии и от пожизненного приема варфарина при постановке механического клапана, было принято решение о плановом проведении транскатетерного эндоваскулярного протезирования МК (протез в протез) с применением эндоваскулярных конструкций, используемых для протезирования аортального клапана.

Малотравматичная техника репротезирования имеет ряд преимуществ перед традиционным повторным хирургическим вмешательством за счет сохранения целостности фиброзных колец. В пользу предпочтительного использования БП явился длительный период функционирования предыдущего клапана (19 лет). При выборе типа протеза также необходимо учитывать мнение потенциального реципиента при условии полной его информированности о возможных рисках использования того или иного клапанного замещения.

Говоря о частоте повторных операций на протезированных клапанах по результату исследования Chiang YP, et al. [18], пациенты с БП чаще подвергаются реимплантации в связи с дисфункцией протеза по сравнению с механическими клапанами. Продemonстрировано, что 15-летняя совокупная частота повторных операций в группе больных с БП значительно превышает количество реопераций в группе механических протезов (12,1% vs 6,9%, соответственно). Однако для пациентов с БП характерна более низкая вероятность развития кровоте-

чений (6,6%) по сравнению с пациентами с механическими протезами (13%) [19].

В настоящее время изучается влияние дислипидемии на темпы прогрессирования кальцификации, дегенеративных изменений БП клапанов [20-23]. Так, в работе Farivar RS, et al. [20] пациенты, у которых развивалась кальций-ассоциированная дисфункция ксеноклапанов, характеризовались повышенным уровнем холестерина в сыворотке крови. Работа Mahjoub H, et al. [22] установила в качестве независимого фактора риска дегенеративных изменений БП увеличение соотношения АпоВ/АпоА-I, который отражает качественный состав проантитерогенных частиц липопротеинов. Таким образом, наблюдаются сложные, взаимно-опосредуемые, многофакторные механизмы взаимодействия между протезом и реципиентом, которые оказывают влияние на функцию БП. Изменение конституциональных особенностей пациента также может сказываться на структурных изменениях протеза и способствовать прогрессированию дисфункции протеза.

В случае молодого репродуктивного возраста пациентки с приобретенным пороком МК, требующего хирургической коррекции, предпочтение отдается БП клапанов сердца в связи с их низкой тромбогенностью и отсутствием необходимости длительного приема АКТ. В свою очередь, риски, связанные с необходимостью приема АКТ, отражаются в виде геморрагических осложнений и возможного возникновения эмбриопатии во время беременности [24]. В связи с этим, несмотря на ограниченность сроков функционирования и необходимость проведения повторных операций в будущем, многие специалисты склоняются к имплантации клапанных БП женщинам детородного возраста [24]. Выбор БП для нашей пациентки позволил ей выносить и родить двух здоровых детей. Кроме того, обращает на себя внимание уникальный по времени период благополучного функционирования БП — 19 лет.

Причины дисфункции протезов включают анатомические и функциональные, в настоящее время активно обсуждается роль ожирения и дислипидемии в формировании дисфункции. В исследовании Kim S, et al. было показано, что увеличение ИМТ на одну единицу сопровождается увеличением риска развития хронической СН у мужчин и женщин на 5% и 7%, соответственно [25]. Само ожирение, и, как следствие, увеличение площади тела, может вызвать появления протезно-пациентного несоответствия, что ассоциируется со снижением выживаемости после замены МК и легочной гипертензией. Также известно, что жировая ткань продуцирует адипокины с провоспалительным (лептин, интерлейкины и фактор некроза опухолей-α) эффектами, и по мере увеличения ИМТ жировая ткань начинает переходить в метаболически дисфункциональный фенотип. В этом состоянии адипоциты вынуждены

производить более высокие концентрации провоспалительных адипокинов, которые способствуют воспалению и повреждению открытых тканей [26]. Метаболические нарушения приводят к таким процессам, как хроническое неспецифическое воспаление и перекисное окисление липидов, в свою очередь и вызывающим кальциевую дегенерацию БП [9].

У нашей пациентки избыточная масса тела возникла еще до имплантации протеза в протез, с увеличением веса в динамике практически в 2 раза с момента первичной коррекции порока. Дополнительное развитие кальцификации протеза и двухкратное увеличение массы тела пациентки создали в совокупности условия, приведшие к структурным изменениям БП и развитию протезно-пациентного несоответствия (тяжелое несоответствие пациент-протез: площадь открытия протеза $1,5/\text{площадь поверхности тела } (1,9) = 0,78$).

Имеющийся длительный анамнез железодефицитной анемии также вносил свой вклад в более низкую ТФН и гемодинамические нарушения. Анемия является еще одной из наиболее распространенных причин, осложняющих течение и приводящих к обострению хронической СН. Есть данные о том, что анемия является независимым фактором, ухудшающим качество жизни, увеличивающим риск повторной госпитализации и смертности при хронической СН [27-29]. Известно, что при помощи гемодинамических механизмов происходит компенсация гипоксии тканей, развивающейся в результате анемии. Вследствие низкого гематокрита снижается вязкость крови и уменьшается постнагрузка, при анемии увеличивается венозный возврат (преднагрузка), что приводит к перегрузке сердца объемом, а под действием повышенного тонуса симпатической нервной системы возрастает сократимость миокарда и частота сокращений сердца. В результате возрастания сократимости миокарда и частоты сокращения происходит перегрузка работой. Эти механизмы ведут к формированию гипертрофии миокарда, нарастающей дилатации камер сердца и развитию относительной недостаточности клапанов сердца [30]. Соответственно коррекция дополнительного фактора как анемия у данной пациентки также является ключевым в рамках компенсации явлений хронической СН и улучшения качества жизни.

В настоящее время существуют альтернативные открытой хирургии подходы к коррекции дисфункции БП [12, 31]. Транскатетерное эндоваскулярное протезирование применяется у пациентов с высоким хирургическим риском, уже ранее перенесших протезирование МК в условиях искусственного кровообращения и имеющих нарушение функции БП. При таком методе хирургической коррекции применяются транскатетерные клапаны, разработанные для аортальной позиции или специально разработанные клапаны [11, 12]. Существующие регистровые

наблюдения в большинстве случаев основаны на off-label применении клапанов SAPIEN. Использование серии конструкций SAPIEN, исходно предназначенных для аортальных клапанов, демонстрирует хорошие результаты при их установке по методике протез в протез при вмешательствах на дегенеративно измененном БП в митральной позиции [31].

Ключевым аспектом в успехе транскатетерного вмешательства по методике протез в протез является комплексная оценка морфометрических особенностей клапана, сопутствующей патологии пациента, периоперационного риска при использовании открытого или эндоваскулярного вмешательства, и конечно же, детально спланированный ход транскатетерной процедуры. Таким образом, транскатетерные технологии могут быть серьезной альтернативной открытой хирургии в процессе выполнения повторных вмешательств при дисфункции ранее установленных протезов клапанов в т.ч. митральной локализации.

Уникальность представленного клинического случая заключается в длительном периоде функционирования БП МК у молодой женщины, что улучшило качество жизни пациентки и позволило дважды вынашиванию беременности и успешным родоразрешениям. Очередные роды, в свою очередь, способствовали прогрессированию транспротезной регургитации, что потребовало проведения эндоваскулярной реимплантации клапана "протез-в-протез" спустя 20 лет от первичного протезирования клапана. Сохранение жалоб на одышку при ФН, незначимой регургитации и после проведенного вмешательства с имплантацией протеза в протез не является критерием для повторных вмешательств, однако требует изменения образа жизни, коррекции сопутствующей анемии и снижения массы тела пациентки в связи с развитием "протез-пациент" несоответствия.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай является уникальным и актуальным с точки зрения изучения течения заболевания у пациенток репродуктивного возраста, подвергнутых хирургической коррекции приобретенного порока МК, у которых своевременная диагностика, коррекция терапии и хирургическое вмешательство способствуют улучшению качества жизни. Использование БП клапанов сердца у данной когорты пациенток обусловлено в основном отсутствием необходимости приема АКТ, что улучшает прогноз вынашивания ребенка и родов. В результате выполненной хирургической коррекции митрального порока инфекционного генеза с установкой БП у пациентки в возрасте 23 года только спустя 19 лет от первичного вмешательства произошла значимая дисфункция протеза, требующая реимплантации клапана "протез-в-протез", что позволило за это время пациентке на фоне удовлетворительного

состояния перенести двое родов. Сохранение незначимой регургитации и после проведенного эндоваскулярного вмешательства с имплантацией протеза в протез обусловлено протезно-пациентным несоответствием на фоне увеличения массы тела пациентки практически в 2 раза в динамике с момента первичной имплантации БП и наличием железодефицитной

анемии, что требует изменения образа жизни, снижения массы тела пациентки и тщательного динамического наблюдения с коррекцией анемии.

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

Литература/References

1. Rubanenko OA, D'yachkov VA, Shhukin JuV, et al. Acquired heart defects: clinical picture, diagnosis. *Cardiology: news, opinion, training*. 2019;3(22):26-36. (In Russ.) Рубаненко А. О., Дьячков В. А., Шукин Ю. В. и др. Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2019;3(22):26-36. doi:10.24411/2309-1908-2019-13003.
2. Bogachev-Prokofiev AV, Sharifulin RM, Ovcharov MA, et al. First experience of transcatheter implantation of a Russian-made MedLab-CT prosthesis in a patient with dysfunction of biological mitral valve prosthesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3847. (In Russ.) Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Овчаров М. А. и др. Первый опыт имплантации отечественного транскатетерного протеза "МедЛаб КТ" пациенту с дисфункцией биологического протеза митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3847. doi:10.15829/1560-4071-2020-3847.
3. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(4):1575-81. doi:10.1249/MSS.0b013e31821ee12.
4. Sazonenkov MA, Ismatov HKH, Ernst EE, et al. Operated mitral valve disease. The structure of the etiology and types of surgical intervention for the period 2015-2020 in the cardiac surgery department of Belgorod Regional Clinical Hospital. *Challenges in modern medicine*. 2020;43(4):590-602. (In Russ.) Сазоненков М. А., Исмаилов Х. Х., Эрнст Э. Э. и др. Оперированный порок митрального клапана. Структура этиологии и видов оперативных вмешательств за период 2015-2020 гг. в кардиохирургическом отделении БОКБ Святителя Иоасафа. *Актуальные проблемы медицины*. 2020;43(4):590-602. doi:10.18413/2687-0940-2020-43-4-590-602.
5. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA*. 1997;277:1794-801. doi:10.1161/01.CIR.96.1358.
6. Vincent P, Davis R, Roy D. Group B streptococcus tricuspid endocarditis presenting with arthralgia in a postpartum woman: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2012;6:242-5. doi:10.1186/1752-1947-6-242.
7. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, et al. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36:1152-8. doi:10.1016/S0735-1097(00)00834-2.
8. Rutkovskaya NV, Khryachkova ON, Golovkin AS, et al. Evaluation of the calcium-phosphorus homeostasis and proinflammatory status of recipients with calcium degeneration of cardiac valves prostheses. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;7(7):98-103. (In Russ.) Рутковская Н. В., Хрячкова О. Н., Головкин А. С. и др. Оценка состояния кальций-фосфорного гомеостаза и провоспалительного статуса реципиентов с кальциевой дегенерацией биопротезов клапанов сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2015;7(7):98-103. doi:10.15829/1560-4071-2015-7-98-103.
9. Barbarash LS, Rogulina NV, Rutkovskaya NV, et al. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(2):10-24. (In Russ.) Барбараш Л. С., Рогулина Н. В., Рутковская Н. В. и др. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(2):10-24. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24.
10. Yu Z, Seya K, Daitoku K, et al. Tumor necrosis factor- α accelerates the calcification of human aortic valve interstitial cells obtained from patients with calcific aortic valve stenosis via the BMP2-Dlx5 pathway. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2011;337(1):16-23. doi:10.1124/jpet.110.177915.
11. Ganyukov VI, Tarasov RS, Ganyukov IV. Transseptal endovascular mitral valve replacement. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3842. (In Russ.) Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Ганюков И. В. Трансептальное эндоваскулярное протезирование митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3842. doi:10.15829/1560-4071-2020-3842.
12. Yoon SH, Whisenant BK, Bleiziffer S, et al. Outcomes of transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprostheses, failed annuloplasty rings, and mitral annular calcification. *European Heart Journal*. 2019;40(5):441-51. doi:10.1093/eurheartj/ehy590.
13. Astapov DA, Karas'kov AM, Semenova EI, et al. The mitral valve replacement with biological prostheses: early and long-term results. *Pirogov Russian Journal of Surgery Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2013;9(9):1823. (In Russ.) Астапов Д. А., Караськов А. М., Семенова Е. И. и др. Протезирование митрального клапана биологическими про-
- тезами: непосредственные и отдаленные результаты. *Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;9(9):1823. EDN NCHNCR.
14. Ivanov VA, Gavrilenko AV, Myo SKh, et al. Repeated operations on the heart valves. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2015;8(2):49-53. (In Russ.) Иванов В. А., Гавриленко А. В., Мью С. Х. и др. Повторные операции на клапанах сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(2):49-53. doi:10.17116/kardio20158249-53.
15. Ponasenko AV, Kutikhin AG, Khutornaya MV, et al. Genetic predictors of calcific valvular heart disease. *Molecular Biology Reports, Creative Cardiology*. 2016;10(2):103-12. doi:10.15275/kreatkard.2016.02.01.
16. Paradis JM, Del Trigo M, Puri R, et al. Transcatheter Valve-in-Valve and Valve-in-Ring for Treating Aortic and Mitral Surgical Prosthetic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(18):2019-37. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.015.
17. Kondyukova NV, Kuzmina OK, Chichkova TYu, et al. Experience of bioprosthetic heart valve replacement in a young patient. *Problems in outpatient management. Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;(3):79-84. (In Russ.) Кондюкова Н. В., Кузьмина О. К., Чичкова Т. Ю. и др. Опыт применения биологического протеза клапана сердца у пациента молодого возраста. *Проблемы амбулаторного этапа наблюдения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;2015;(3):79-84. doi:10.17802/2306-1278-2015-3-79-84.
18. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, et al. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *Jama*. 2014;312(13):1323-9. doi:10.1001/jama.2014.12679.
19. Arnáiz-García ME, González-Santos JM, Bueno-Codoñer ME, et al. Perivalvular pannus and valve thrombosis: two concurrent mechanisms of mechanical valve prosthesis dysfunction. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2015;34(2):141-3. doi:10.1016/j.rpc.2014.08.024.
20. Farivar RS, Cohn LH. Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;126(4):969-75. doi:10.1016/S0022-5223(03)00708-6.
21. Nollert G, Miksch J, Kreuzer E, et al. Risk factors for atherosclerosis and the degeneration of pericardial valves after aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;126(4):965-8. doi:10.1016/S0022-5223(02)73619-2.
22. Haifa M, Patrick M, Mario S, et al. ApoB/ApoA-I ratio is associated with increased risk of bioprosthetic valve degeneration. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(7):752-61. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.033.
23. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(11):2229-36. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.073.
24. Tillquist MN, Maddox TM. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Preference and Adherence*. 2011;5:91-9. doi:10.2147/PPA.S16420.
25. Kim SH, Després JP, Koh KK. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *European Heart Journal*. 2016;37(48):3560-8. doi:10.1093/eurheartj/ehv509.
26. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014;63(4):250-9. doi:10.1016/j.jjcc.2013.11.006.
27. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2007-11. doi:10.1002/ehf2.12797.
28. Groeneweld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:818-27. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.061.
29. Goh VJ, Tromp J, Teng TH, et al. Prevalence, clinical correlates, and outcomes of anaemia in multi-ethnic Asian patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2018;5(4):570-8. doi:10.1002/ehf2.12279.
30. Stuklov NI. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651-60. (In Russ.) Стуклов Н. И. Железодефицит и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):651-60. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
31. Elaid MF, Whisenant BK, Cabalka AK, et al. Early Outcomes of Percutaneous Transvenous Transseptal Transcatheter Valve Implantation in Failed Bioprosthetic Mitral Valves, Ring Annuloplasty, and Severe Mitral Annular Calcification. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(19):1932-42. doi:10.1016/j.jcin.2017.08.014.

Сравнение прямых пероральных антикоагулянтов с антагонистом витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек IV и V стадий: систематический обзор и метаанализ

Скородумова Е. Г.¹, Суворов А. Ю.², Энгиноев С. Т.^{3,4}, Керчева М. А.⁵, Гребенюк М. А.²

Цель. Сравнить эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) с антагонистом витамина К (АВК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) IV и V стадий.

Материал и методы. Нами был проведен поиск в базах данных PubMed, Google Scholar, Web of Science с 1990 по 2022 гг исследований, в которых сравнивали ПОАК с АВК у пациентов с ФП и ХБП IV и V стадий. Для поиска статей использовалась стратегия ПБСИ: пациент, вмешательство, сравнение, исходы. Данные были извлечены пятью независимыми исследователями и подтверждены метаанализом.

Результаты. Всего в данный метаанализ были отобраны 6 исследований. Из них: 3 рандомизированных контролируемых исследования (n=353), 3 ретроспективных (n=37470). В отношении эффективности ПОАК оказались сопоставимыми с АВК. В отношении безопасности ПОАК и АВК также не имели статистических различий: геморрагический инсульт, большие/малые/желудочно-кишечные кровотечения, общая смертность.

Заключение. В отношении эффективности и безопасности в общем показателя ПОАК оказались сопоставимыми с АВК.

Ключевые слова: антагонист витамина К, прямые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, терминальная почечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань; ⁴ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань; ⁵Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Скородумова Е. Г.* — к.м.н., м.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, кардиолог отделения кардиохирургии, доцент учебного центра, ORCID: 0000-0002-4961-5570, Суворов А. Ю. — к.м.н., главный статистик Центра анализа сложных систем Института биодизайна и моделирования сложных систем, ORCID: 0000-0002-2224-0019, Энгиноев С. Т. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-8376-3104, Керчева М. А. — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Гребенюк М. А. — программист, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lisavetta91@mail.ru

АВК — антагонист витамина К, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, неРКИ — нерандомизированные ретроспективные когортные исследования, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 06.12.2022

Рецензия получена 31.01.2023

Принята к публикации 12.02.2023



Для цитирования: Скородумова Е. Г., Суворов А. Ю., Энгиноев С. Т., Керчева М. А., Гребенюк М. А. Сравнение прямых пероральных антикоагулянтов с антагонистом витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек IV и V стадий: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5307. doi:10.15829/1560-4071-2023-5307. EDN AGORXI

Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages IV and V: systematic review and meta-analysis

Skorodumova E. G.¹, Suvorov A. Yu.², Enginoyev S. T.^{3,4}, Kercheva M. A.⁵, Grebenyuk M. A.²

Aim. This study aims to compare efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOAC) with vitamin K antagonist (VKA) in patients with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) stages IV and V.

Material and methods. We systematically searched the PubMed, Google Scholar, Web of Science databases from 1990 to 2022 and included all published studies that compared DOACs with VKA in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages IV and V. To search the articles, we used the PICO strategy: Patient, Intervention, Comparison, Outcome of Interest. Data extraction was undertaken by five independent researchers, and then a meta-analysis was performed.

Results. Out of all, 6 studies were included in the meta-analysis: 3 randomized controlled trials (n=353) and 3 retrospective analyses (n=37470). The efficacy of DOACs was comparable with VKA. In terms of safety, DOACs and VKA also showed no statistical differences: hemorrhagic stroke, major/minor/gastrointestinal bleeding, general mortality.

Conclusion. In terms of efficacy and safety, the indicators of DOACs and VKA were generally comparable.

Keywords: vitamin K antagonist, direct oral anticoagulants, rivaroxaban, terminal renal failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease.

Relationships and Activities: none.

¹I. I. Dzhanelidze Research Institute for Emergency Medicine, St. Petersburg; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan; ⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan; ⁵Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Skorodumova E. G.* ORCID: 0000-0002-4961-5570, Suvorov A. Yu. ORCID: 0000-0002-2224-0019, Enginoyev S. T. ORCID: 0000-0002-8376-3104, Kercheva M. A. ORCID: 0000-0003-1444-1037, Grebenyuk M. A. ORCID: none.

*Corresponding author: lisavetta91@mail.ru

Received: 06.12.2022 Revision Received: 31.01.2023 Accepted: 12.02.2023

For citation: Skorodumova E. G., Suvorov A. Yu., Enginiev S. T., Kercheva M. A., Grebenyuk M. A. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants

with vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages IV and V: systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5307. doi:10.15829/1560-4071-2023-5307. EDN AGORXI

Хроническая болезнь почек (ХБП) осложняется развитием фибрилляции предсердий (ФП) у каждого четвертого пациента [1]. В случае сочетания этих двух патологий увеличивается риск развития тромбоэмболических осложнений на фоне не менее высоких рисков развития кровотечения [2]. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым предиктором ишемического инсульта/системной эмболии и кровотечения [3], в то время как назначение антикоагулянтов у пациентов с ФП лежит в основе профилактики развития тромбоэмболических осложнений. Эти данные актуализируют поиск наиболее эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии у пациентов с ХБП IV-V стадий. До появления альтернативных вариантов антикоагулянтов с различной почечной экскрецией, параметрами безопасности и эффективности антагонист витамина К (АВК) служил препаратом выбора у пациентов с ФП [4]. Однако ряд клинических исследований, таких как ROCKET [5], ARISTOTLE [6], RE-LY [7], показали превосходство или сопоставимость назначения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) относительно назначения АВК у пациентов с ХБП I-III стадий [3]. При этом пациенты с ХБП IV-V стадий преимущественно были исключены из этих исследований в связи с высокими рисками наступления летального исхода и развития осложнений, в т.ч. кровотечений [8, 9]. Кроме того, прием АВК ассоциирован с кальцификацией сосудов, что дополнительно усугубляет течение заболевания и является стимулом для поиска альтернативной терапии [10]. Современная позиция экспертов относительно назначения антикоагулянтов и выбора конкретного препарата у пациентов с ХБП IV-V стадий заключается в том, что применение ПОАК у пациентов с ХБП IV стадии (клиренс креатинина 15 — <30 мл/мин) может быть рассмотрено "с осторожностью" в сниженных дозах с учетом клиренса данных препаратов; у пациентов с ХБП V стадии (клиренс креатинина <15 мл/мин), как и у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, назначение данных препаратов не одобрено [10], т.к. результаты наблюдательных исследований ставят под сомнение пользу ПОАК у этой группы пациентов, а рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не проводились [11].

Малочисленность клинических данных по использованию ПОАК у пациентов с ХБП IV-V стадий, с одной стороны, и допустимость их применения у лиц с СКФ 15-30 мл/мин/1,73 м² [9] на фоне более

эффективного и безопасного использования этой группы препаратов у пациентов с ХБП I-III стадий, с другой стороны, актуализирует проведение исследований по их сопоставлению с варфарином. Целью нашего метаанализа было сравнение эффективности и безопасности ПОАК с АВК у пациентов с ФП и ХБП IV-V стадий.

Материал и методы

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями (PRISMA)¹ (рис. 1). Для поиска статей использовалась стратегия ПВСИ (англ. PICO):

- пациент (Patient) — пациенты старше 18 лет с ФП и ХБП IV-V стадий;
- вмешательство (Intervention) — применение ПОАК;
- сравнение (Comparison) — применение АВК;
- исходы (Outcomes) — количество конечных точек: ишемический инсульт, системные эмболии, геморрагический инсульт, большие кровотечения, малые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения, общая смертность.

Источники данных. Поиск литературы проводили в следующих базах: PubMed, Google Scholar, Web of Science с 1990 по 2022гг на предмет всех исследований, в которых использовалась терминология "kidney renal failure" (почечная недостаточность) или "terminal kidney failure" (терминальная почечная недостаточность), или "terminal chronic kidney disease" (терминальная ХБП), или "end-stage chronic kidney disease" (терминальная ХБП) или "Hemodialysis Patients" (пациенты, находящиеся на гемодиализе) или "chronic kidney disease" (хроническая болезнь почек);

- и "Atrial fibrillation" (ФП);
- и "NOAC" (новые оральные антикоагулянты) или "DOAC" (ПОАК);
- и "warfarine" (варфарин) или "Vitamin K antagonist" (антагонист витамина К) в заголовке или аннотации.

Отбор исследований. В исследование были включены все исследования, сравнивающие ПОАК и АВК у лиц с ХБП IV-V стадий и ФП. На рисунке 1 показана PRISMA-диаграмма отбора.

Критерии исключения:

- Исследования, в которых не сообщалось о клинических исходах;

¹ R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>.

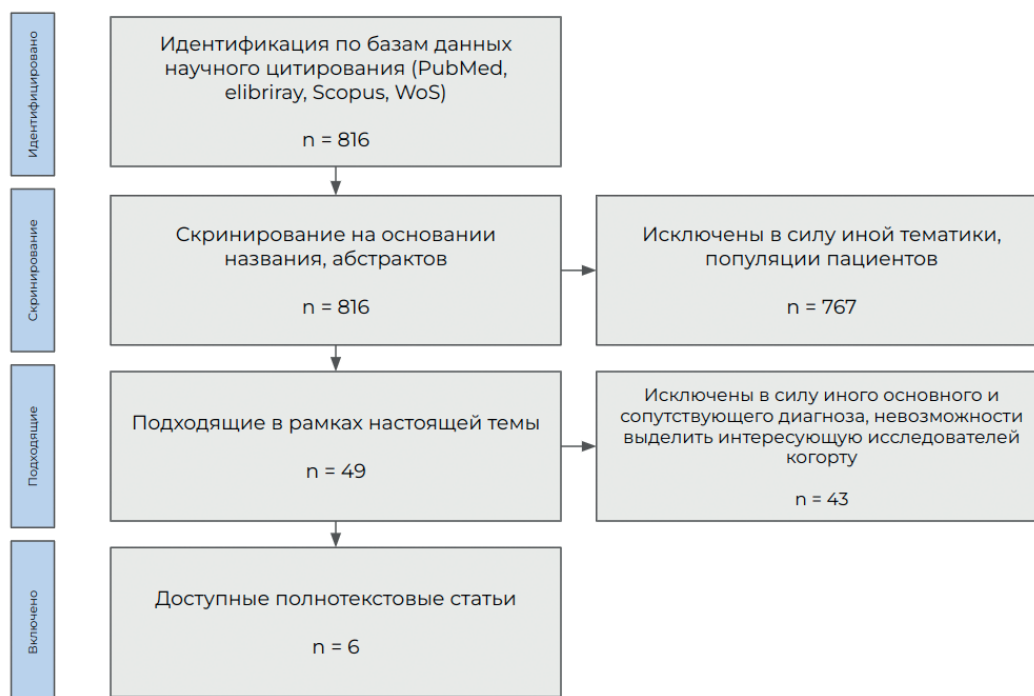


Рис. 1. PRISMA-диаграмма отбора.

- Статьи, в которых не вся группа имела ФП;
- Статьи, в которых пациенты имели СКФ >29 мл/мин/1,73 м².

Извлечение данных и оценка качества. Пять рецензентов независимо друг от друга извлекли данные, включая подробности публикаций, критерии включения/исключения, демографические данные пациентов, объем выборок и полученные результаты. Системные ошибки публикаций оценивались с помощью воронкообразного графика. Асимметричность графика свидетельствовала о системной ошибке публикации.

Анализ данных. В настоящий метаанализ включено 6 исследований, в которых были документированы эффективность и безопасность ПОАК среди пациентов с ФП и ХБП IV-V стадий. Три из них являлись РКИ, оставшиеся 3 — крупными нерандомизированными ретроспективными когортными исследованиями (неРРКИ). Во всех исследованиях имелась подгруппа пациентов, получавших АВК, а также подгруппа, получавшая один или несколько ПОАК. Таким образом, подгруппа, получавшая АВК, была выбрана в качестве референсной; подгруппы, получавшие ПОАК являлись основными в рамках настоящего метаанализа.

Исзуемые критерии эффективности и безопасности включали следующие конечные точки: общая смертность за время проведения исследования, системные артериальные эмболии, вновь возникшие ишемический инсульт, геморрагический инсульт, большие и малые кровотечения, при этом отдельно

по возможности были выделены желудочно-кишечные кровотечения.

Аналитическая обработка данных и метаанализ выполнены с использованием R v.4.2 с подключением библиотек meta, metafor, dmetar.

Для оценки потенциального смещения разного рода использовались графики типа "светофор" отдельно для РКИ (RoB) и для неРРКИ (ROBINS-I).

В связи с ретроспективным характером половины исследований в качестве оценки размера взвешенного эффекта использовалось отношение шансов (ОШ).

На фоне существенных различий в размерах исследований, разного временного периода их проведения, различных типов дизайна исследований (РКИ/неРРКИ), а также различий по заявленным в исследованиях целям, в качестве основной модели для проведения метаанализа выбрана модель со случайными эффектами.

Гетерогенность оценивалась методом обратной дисперсии, для оценки дисперсии распределения эффектов в модели со случайными эффектами (τ^2) использован метод ограниченной оценки максимального правдоподобия (restricted maximum-likelihood estimator (REML). Оценка гетерогенности производилась с помощью расчета Q-статистики и ее значимости, I^2 -статистики Хиггинса и Томпсона.

Анализ чувствительности проведен по принципу *leave-one-out* с оценкой влияния исключения каждого исследования на взвешенный эффект и гетерогенность.

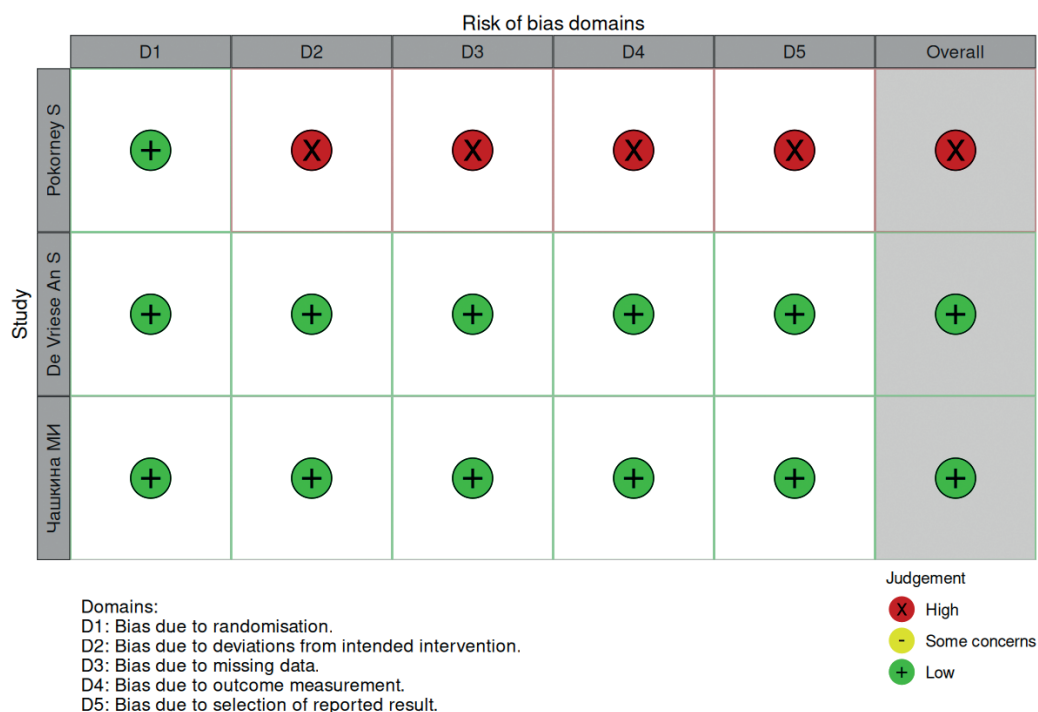


Рис. 2. График-"светофор" по РКИ.

Оценка потенциального публикационного смещения проводилась визуально с помощью воронкообразных графиков, а также при расчете теста Петерса (в то же время результаты данного теста сомнительны с учетом малого количества исследований).

В качестве возможных подгрупп рассмотрены тип исследования и тип используемого антикоагулянта, а также их сочетание. На фоне малого количества включенных в метаанализ исследований, результаты анализа подгрупп носят в целом гипотезообразующий характер; приведенные результаты традиционно используемого Q -теста (Omnibus test) и его значимости также представляются сомнительными, что является ограничением настоящего исследования [12, 13]. При анализе подгрупп использована общая τ^2 по всем исследованиям без перерасчета по подгруппам, такой подход рекомендован при данном типе анализа при условии малого количества исследований в метаанализе [13, 14].

В связи с существенными вышеуказанными различиями в исследованиях, а также их малым количеством в метаанализе, от проведения сетевого метаанализа решено воздержаться (противоречит базовому постулату о транзитивности включаемых исследований согласно Кокрановским рекомендациям² до появления большего количества аналогичных исследований).

Результаты

Оценка качества включенных в метаанализ исследований

Включенные в метаанализ 6 исследований содержат информацию о 34573 пациентах.

Среди 3 РКИ одно исследование проведено в Российской Федерации. Исследование Pokorney S³ было остановлено в связи с отсутствием финансирования, однако часть его результатов доступна. Остальные РКИ проведены в соответствии с протоколами и включали небольшие выборки. Таким образом, вероятность смещений на различных этапах проведения данных исследований расценивается как достаточно низкая. Ниже представлен график — "светофор" по РКИ (рис. 2). Три включенных когортных исследования по-разному декларировали оценку конечных точек, учет критериев безопасности и эффективности. Цели данных исследований также несколько различались, что потенциально может привести к конфаундингу при оценке взвешенного эффекта. В целом авторы метаанализа расценивают все неРРКИ, как имеющие те или иные источники смещения вплоть до умеренного (рис. 3).

Клиническая характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

² Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from <https://www.training.cochrane.org/handbook>.

³ Pokorney S. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation — RENAL-AF Poster in AHA-2019 Some information about research in <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02942407>.

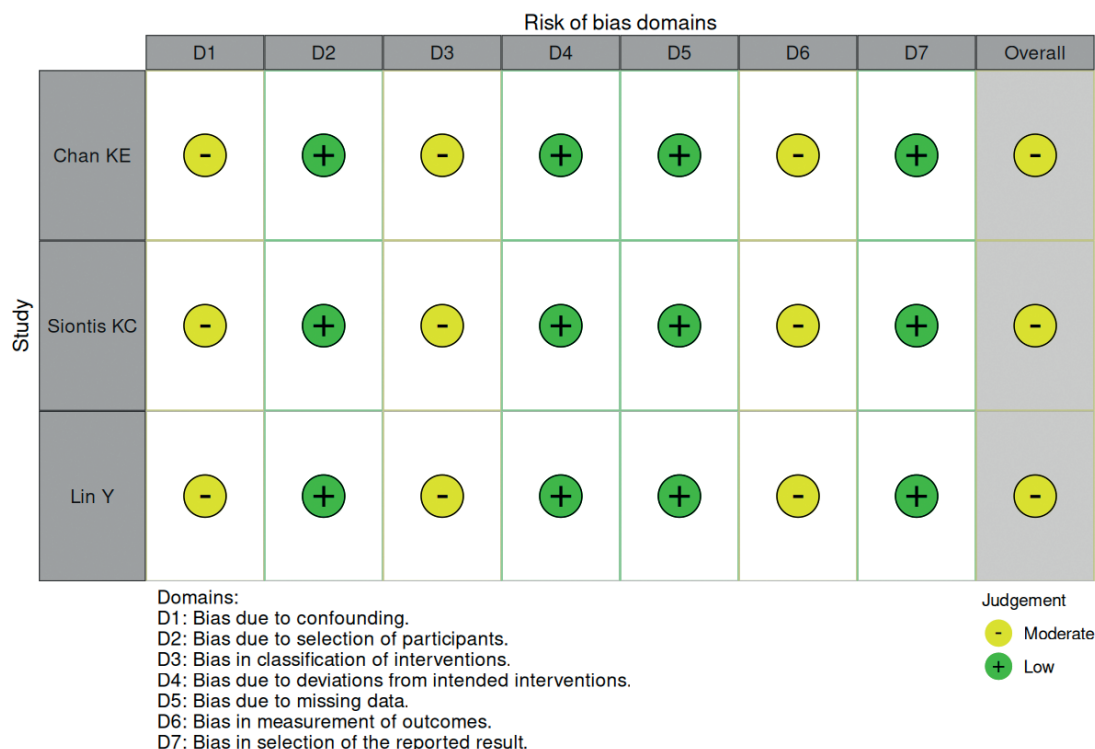


Рис. 3. График "светофор" по неРРКИ.

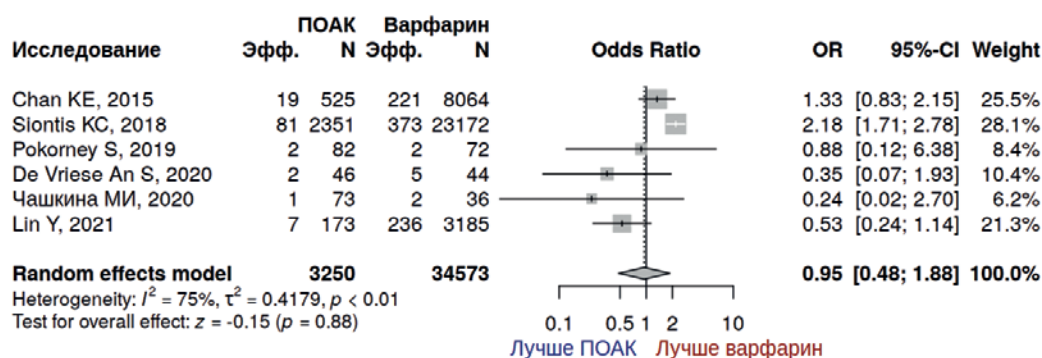


Рис. 4. Диаграмма Фореста для сравнения эффекта в отношении профилактики ишемического инсульта.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

В исследования включены 34573 пациента, получавшие терапию АВК, 281 — дабигатраном, 2433 — апиксабаном и 536 — ривароксабаном. В целом группы были сопоставимы по основным демографическим показателям.

Оценка критериев эффективности

Основной целью приема антикоагулянтов среди пациентов с ФП является профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений. Среди критериев эффективности были оценены развитие нового ишемического инсульта и системные артериальные эмболии.

Ишемический инсульт

В отношении ишемического инсульта ПОАК в целом оказались сопоставимыми с АВК, ОШ = 0,95 (0,48; 1,88), $p = 0,88$ (рис. 4). Единственным исследованием, где АВК оказывал более благоприятный эффект, являлось исследование Siontis KC, et al. [4]. Визуально на воронкообразном графике результаты РКИ смещены больше в сторону преимущества ПОАК, однако 2 крупных неРРКИ уравнивают их влияние. Результаты теста Петерса также говорят скорее об отсутствии публикационного смещения (рис. 5).

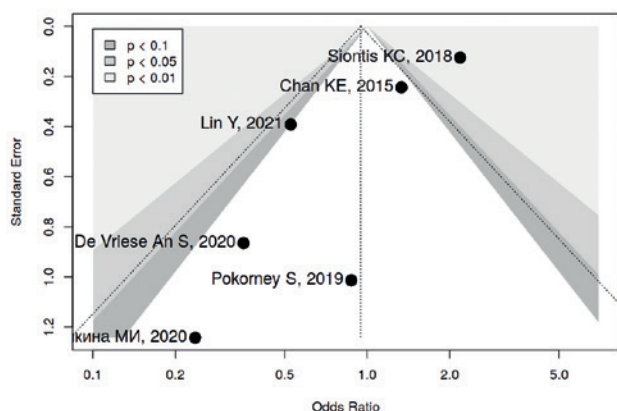


Рис. 5. Воронкообразный график для оценки публикационного смещения.

Системные эмболии

Информация о системных эмболиях была доступна в 4-х исследованиях, где эффект оказался разнонаправленным. Из 4 исследований только одно РКИ (De Vriese AS, et al. [16]), в котором, однако, достижения конечной точки не отмечалось. Взвешенный эффект говорит об эквивалентной эффективности ПОАК и АВК, ОШ = 0,99 (0,30; 3,27), $p=0,98$ (рис. 6). Для оценки потенциального публикационного смещения с 3-мя исследованиями использован только воронкообразный график, исследования расположены относительно симметрично, говорить о признаках явного смещения нельзя (рис. 7).

Оценка критериев безопасности

Среди критериев безопасности были оценены как те, что напрямую связаны с приемом антикоагулянтов в виде геморрагических осложнений, так и косвенно, в виде общей смертности. Безусловно, среди пациентов с ХБП IV-V стадий могут отмечаться коагулопатии той или иной степени помимо обусловленных приемом антикоагулянтов, а смертность, с учетом отягощенности по нарушению ритма сердца, обусловлена вполне известными причинами.

Геморрагический инсульт

В отношении такого грозного осложнения, как геморрагический инсульт, информация была доступна по 5 исследованиям. В исследовании Slontis KC, et al. [4] отмечалось преимущество АВК, по остальным исследованиям точечная оценка сместилась в сторону преимущества ПОАК, которое было значимым лишь в исследовании Chan KE, et al. [15]. Взвешенный эффект не показал значимого преимущества ПОАК или АВК, ОШ = 0,56 (0,19; 1,64), $p=0,29$ (рис. 8). Визуально более крупные исследования с небольшой ошибкой сгруппированы около взвешенного эффекта, в то время как небольшие РКИ смещены левее. Тест Петерса демонстрирует низкую вероятность публикационного смещения (рис. 9).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Автор и ссылка на исследование	Тип исследования	Год исследования	Количество включенных больных	Препарат ПОАК	Средний возраст, лет	Женский пол, %	Средний балл по CHA ₂ DS ₂ -VASc	Инсульт, %	Эмболии, %	СН, %	АГ, %	СД, %
Chan K [15]	неРКИ	2015	АВК — 8064 Д — 281 Р — 244	дабигаатран, ривароксабан	АВК — 70,6 Д — 68,4 Р — 66,9	АВК — 38,8 Д — 26,9 Р — 39,5	АВК — 2,4 Д — 2,3 Р — 2,2	АВК — 12,7 Д — 12,5 Р — 16,0	АВК — 12 Д — 11,2 Р — 14,6	АВК — 20,8 Д — 14,6 Р — 14,1	Нет данных	АВК — 67,9 Д — 70,4 Р — 67,8
De Vriese A [16]	РКИ	2020	АВК — 44 Р — 46	ривароксабан	АВК — 80,3 Р — 79,9	АВК — 43,3 Р — 23,9	АВК — 4,8 Р — 4,7	АВК — 36,4 Р — 32,6	Нет данных	АВК — 20,5 Р — 37,0	Нет данных	АВК — 45,5 Р — 45,5
Lin Y [8]	неРКИ	2021	АВК — 3185 Р — 173	ривароксабан	АВК — 69 Р — 75	АВК — 49 Р — 45	АВК — 3,7 Р — 4,0	АВК — 13 Р — 19	Нет данных	АВК — 37 Р — 33	Нет данных	АВК — 51 Р — 41
Slontis K [4]	неРКИ	2018	АВК — 23172 А — 2351	апиксабан	АВК — 68,9 А — 68,1	АВК — 54,3 А — 54,1	АВК — 5,24 А — 5,27	Нет данных	Нет данных	АВК — 77,5 А — 79,5	АВК — 99,6 А — 99,6	АВК — 74,9 А — 75,4
Pokorney S ³	РКИ	2019	АВК — 72 А — 82	апиксабан	Нет данных	АВК — 30,5 А — 41,5	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Chashkina M [8]	РКИ	2020	АВК — 36 Р — 73	ривароксабан	АВК — 78 Р — 77	АВК — 61 Р — 56	АВК — 4,7 Р — 4,6	АВК — 36 Р — 10	АВК — 28 Р — 8,2	АВК — 44 Р — 56	АВК — 96 Р — 98	АВК — 44 Р — 37

Сокращения: А — апиксабан, АВК — антагонист витамина К, АГ — артериальная гипертензия, Д — дабигаатран, неРКИ — нерандомизированное когортное ретроспективное исследование, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, Р — ривароксабан, Р — ривароксабан, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность.

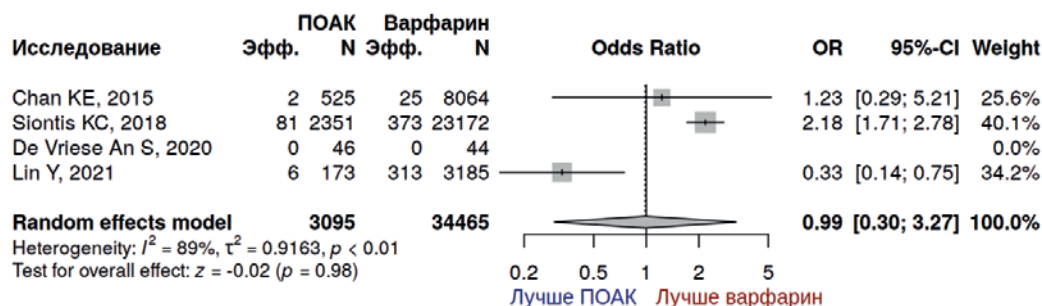


Рис. 6. Диаграмма Фореста для сравнения эффекта в отношении профилактики системных эмболий.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

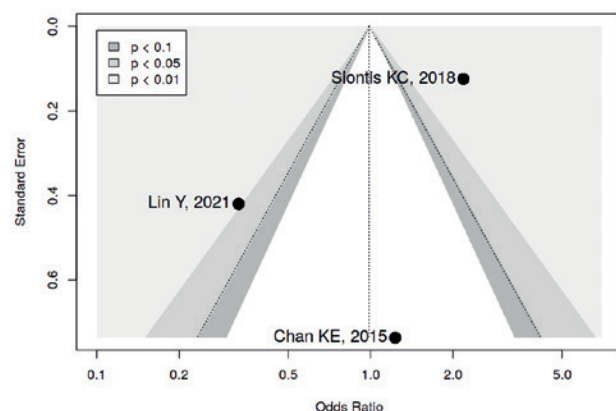


Рис. 7. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения.

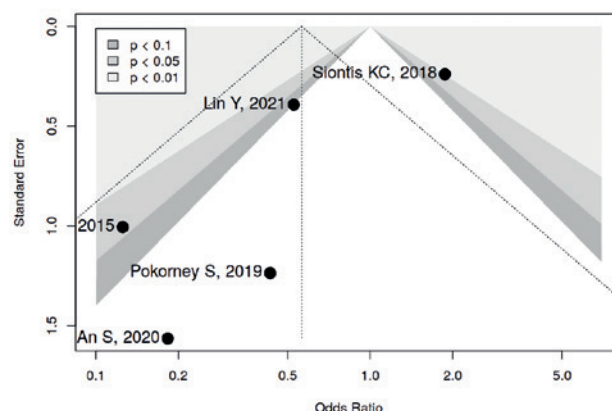


Рис. 9. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения.

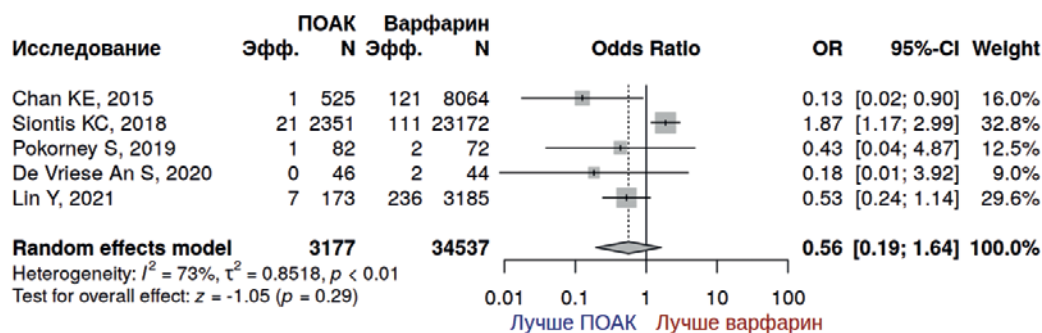


Рис. 8. Диаграмма Фореста для оценки шансов развития у пациентов геморрагического инсульта.

Сокращение: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты.

Большие кровотечения

Крупные неРРКИ Chan KE, et al. [15] и Siontis KC, et al. [4] демонстрируют преимущество АВК над ПОАК, по остальным исследованиям, среди которых все РКИ, лучше ПОАК, причем в РКИ De Vriese AS, et al. [16] ПОАК значительно превосходят АВК. Взвешенный эффект не указывает на явное преимущество ПОАК или АВК, ОШ = 0,92 (0,54; 1,56), $p = 0,75$ (рис. 10). По результатам теста Петерса вероятность публикационного смещения низка, однако

визуально можно отметить, что результаты сосредоточены со стороны, где ПОАК имеют преимущество по эффекту (рис. 11).

Малые кровотечения

Интерпретация данной конечной точки несколько расходилась от исследования к исследованию. Возможность провести анализ данного осложнения имела для 5 исследований. В целом при сравнении ПОАК и АВК результаты исследований демонстрируют разнонаправленный характер, взвешенный эф-

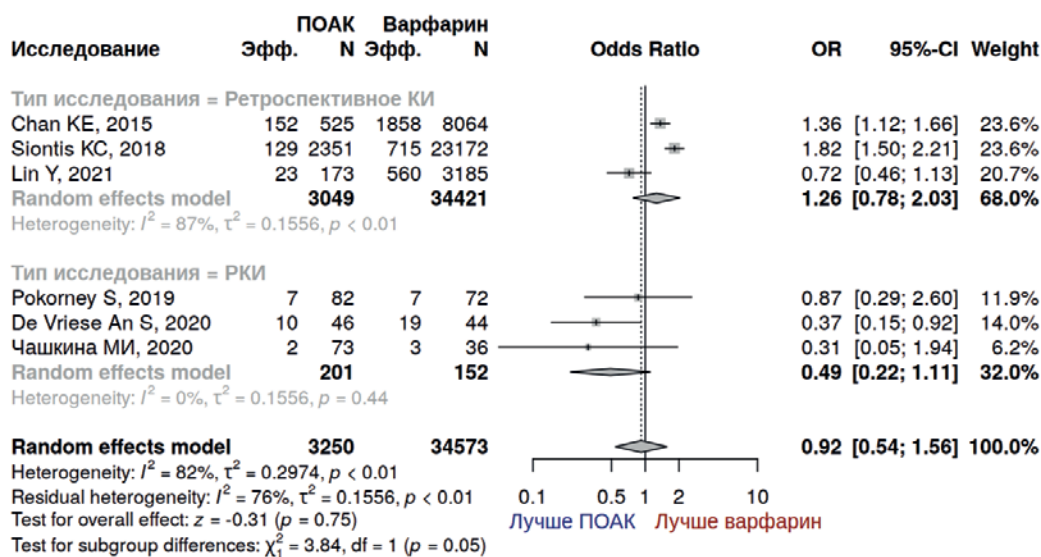


Рис. 10. Диаграмма Фореста для оценки безопасности в отношении большого кровотечения в зависимости от типа исследования.

Сокращения: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

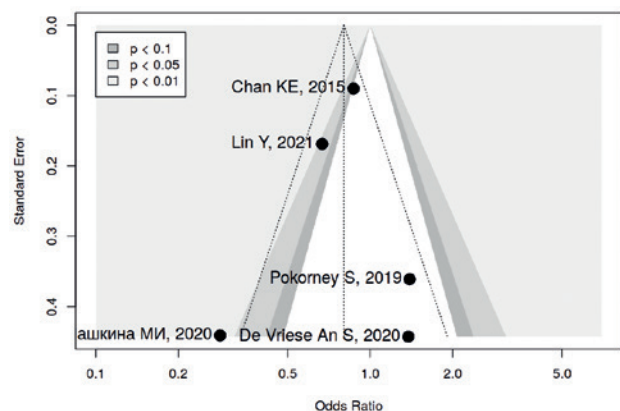


Рис. 11. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения.

фekt не указывает на преимущество ПОАК или АВК, ОШ = 0,80 (0,52; 1,23), $p = 0,31$ (рис. 12). Визуальный анализ и результаты теста Петерса свидетельствуют о низкой вероятности публикационного смещения (рис. 13).

Желудочно-кишечные кровотечения

Для анализа конечной точки в виде желудочно-кишечных кровотечений доступны результаты 5 исследований. Сравнение безопасности в отношении ПОАК и АВК не выявило преимуществ, ОШ = 0,87 (0,44; 1,69), $p = 0,65$ (рис. 14). Визуальная оценка демонстрирует определенную тенденцию к смещению в сторону преимущества ПОАК, однако результаты теста Петерса не значимы (рис. 15).

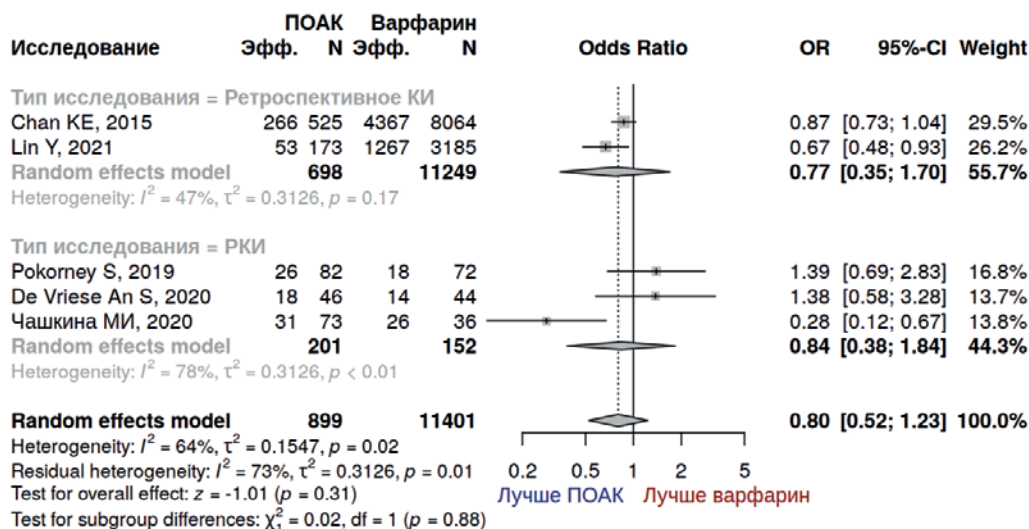


Рис. 12. Диаграмма Фореста для оценки безопасности в отношении малого кровотечения в зависимости от типа исследования.

Сокращения: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

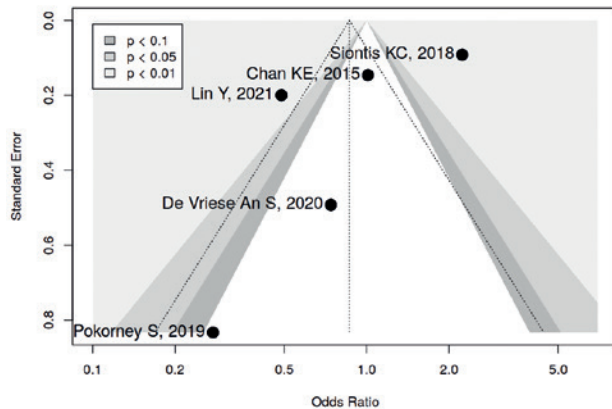


Рис. 13. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения.

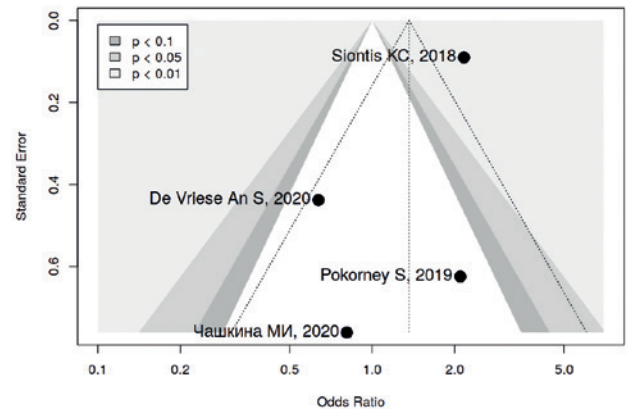


Рис. 15. Воронкообразная диаграмма для оценки публикационного смещения.

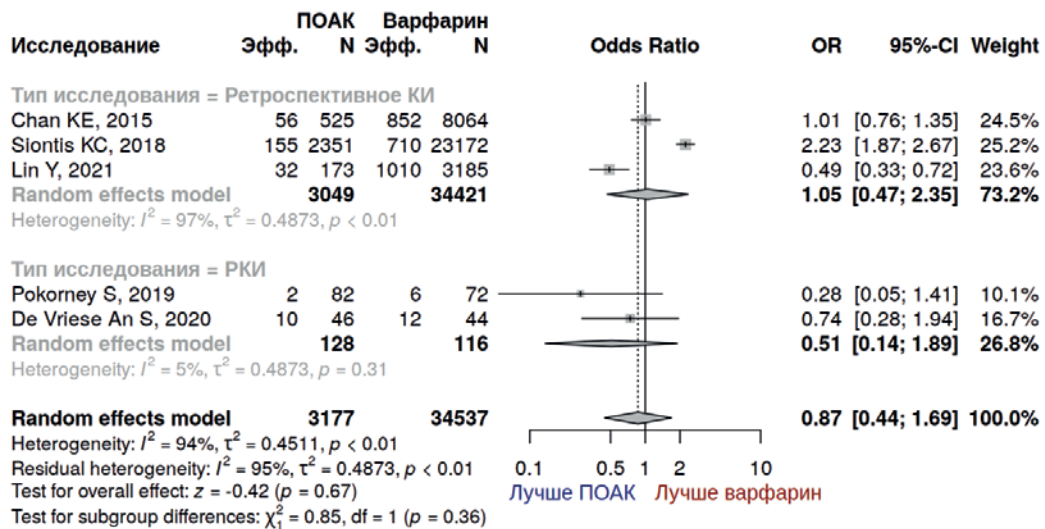


Рис. 14. Диаграмма Фореста для оценки безопасности в отношении желудочно-кишечного кровотечения в зависимости от типа исследования. Сокращения: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

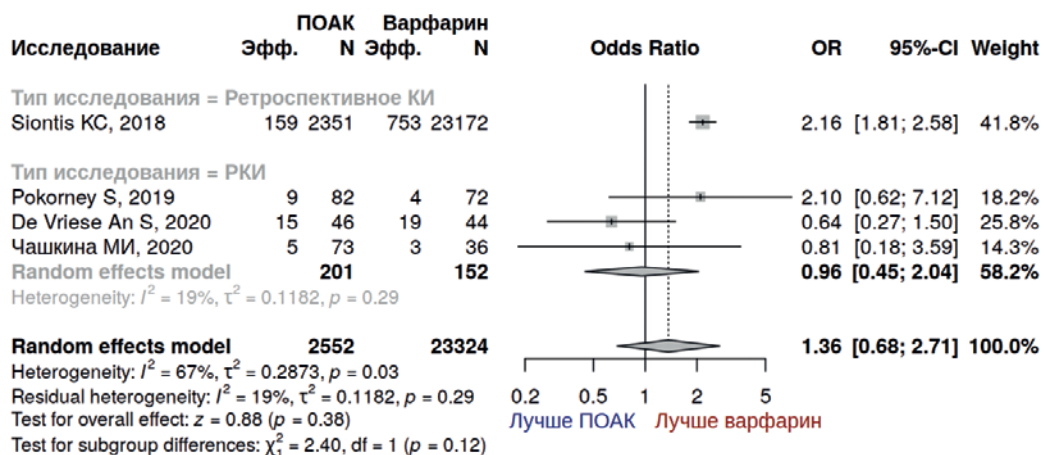


Рис. 16. Диаграмма Фореста для оценки безопасности в отношении общей смертности в зависимости от типа исследования. Сокращения: ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

Общая смертность

Результаты по общей смертности были доступны для всех РКИ и 1 неРКИ. В целом преимущества АВК или ПОАК не отмечалось, ОШ = 1,36 (0,68; 2,71), $p=0,38$ (рис. 16).

Обсуждение

Насколько нам известно, это первый метаанализ, в котором исследуются профили эффективности и безопасности ПОАК по сравнению с АВК у пациентов с ФП и ХБП IV-V стадий. В отличие от других метаанализов [15, 17], которые включали пациентов с различными стадиями ХБП или пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, мы сосредоточились на пациентах именно с IV-V стадиями ХБП и ФП, которые отдельно не представлены в предыдущих исследованиях и при тщательном разборе включенных исследований включали больных не только с ФП, но и с тромбозом глубоких вен и тромбоэмболиями легочных артерий.

Наш метаанализ представляет собой всесторонний обзор текущих данных шести клинических испытаний по использованию ПОАК и АВК у пациентов с ФП и ХБП IV-V стадий в отношении безопасности и эффективности, а также отдельный разбор по подгруппам ПОАК препаратов. Он включал 3 РКИ (одно из исследований было проведено российскими авторами) и 3 ретроспективных исследования. В этот систематический обзор были включены 37823 пациента с ФП и ХБП IV-V стадий, из которых 3250 (8,6%) принимали ПОАК и 34573 (91,4%) принимали АВК. Результат показал, что ПОАК были так же эффективны как варфарин в профилактике инсульта и системной эмболии, и безопасны в отношении геморрагического инсульта, больших, малых и желудочно-кишечных кровотечений, летальных исходов.

Результаты ранее опубликованного метаанализа [17] сравнения ПОАК и АВК у больных с ФП, получающих заместительную почечную терапию диализом, показали, что ПОАК были так же эффективны, как АВК, в профилактике инсульта и безопасны в отношении развития геморрагического инсульта, больших кровотечений и желудочно-кишечных кровотечений. Однако ПОАК были связаны с более высокой частотой системной эмболии, малых кровотечений и летальных исходов по сравнению с АВК.

Одним из основных преимуществ ПОАК перед АВК является отсутствие необходимости в лабора-

торном контроле. Однако в некоторых когортах пациентов, включая пациентов, находящихся на диализе, может быть важно установить либо фактическую концентрацию ПОАК (количественно), либо эффект ПОАК (качественно). Ни в одном из включенных исследований не оценивали уровень или эффект ПОАК, что может отражать реальную ситуацию с мониторингом ПОАК.

Ограничения исследования. В наш систематический обзор было включено небольшое количество исследований и пациентов, меньшая часть из этих исследований является РКИ. Следовательно, трудно прийти к окончательным выводам из-за ограниченных данных. В частности, данные из обсервационных исследований следует интерпретировать с осторожностью, поскольку даже в согласованных когортах, вероятно, существует высокая степень систематической ошибки отбора при распределении пациентов по одному из методов. Кроме того, использовались разные препараты ПОАК в разных дозах. Кроме того, включенные исследования имели гетерогенные критерии включения/исключения и различные определения каждого исхода и продолжительности наблюдения. Как и в других метаанализах, определение конечной точки может варьировать в зависимости от результатов исследования безопасности и эффективности. В некоторых исследованиях нет четкого определения подтипов инсульта, системной эмболии и подтипов кровотечения (большого или малого). Кроме того, не уточнена этиология кровотечения, особенно кровоизлияния в мозг.

Заключение

Согласно проведенному систематическому обзору и метаанализу у пациентов с ФП и ХБП IV и V стадий: не было выявлено статистически значимого превосходства ПОАК или АВК в отношении эффективности в виде снижения риска инсульта и системной эмболии. По безопасности у этой категории пациентов также не было приоритета у ПОАК или АВК в отношении геморрагического инсульта, больших кровотечений, малых кровотечений, желудочно-кишечных кровотечений, общей смертности. Таким образом, в отношении эффективности и безопасности ПОАК и АВК оказались сопоставимыми.

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

Литература/References

1. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). Am Heart J. 2010;159:1102-7. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.027.
2. Hwang HS, Park M-W, Yoon HE, et al. Clinical Significance of Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation on Morbidity and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. American Journal of Nephrology. 2014;40(4):345-52. doi:10.1159/000368422.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, European Heart Journal. 2021;42(40):4194. doi:10.1093/eurheartj/ehab648.

4. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138(15):1519-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
5. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2387-94. doi:10.1093/eurheartj/ehr342.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. for the ARISTOTLE committees and investigators. ARISTOTLE primary results. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
8. Lin Y-C, Chen B-L, Shih C-M, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in Taiwanese patients with end-stage renal disease and nonvalvular atrial fibrillation: A real-world nationwide cohort study. *PLoS ONE*. 2021;16(4):e0249940. doi:10.1371/journal.pone.0249940.
9. Chashkina MI, Andreev DA, Kozlovskaya NL, et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologija*. 2020;60(11):94-100. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1322.
10. Steffel J, Collins R, Matthias A, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(10):1612-76. doi:10.1093/europace/euab065.
11. Reinecke H, Engelbertz C, Schäbitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke*. 2013;44(10):2935-41. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001701.
12. Dettori JR, Norvell DC, Chapman JR. Fixed-Effect vs Random-Effects Models for Meta-Analysis: 3 Points to Consider. *Global Spine J*. 2022;12(7):1624-6. doi:10.1177/21925682221110527.
13. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, et al. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(6):676-80. doi:10.1001/jama.295.6.676.
14. Borenstein M, Higgins JP. Meta-analysis and subgroups. *Prev Sci*. 2013;14(2):134-43. doi:10.1007/s11121-013-0377-7.
15. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and Rivaroxaban Use in Atrial Fibrillation Patients on Hemodialysis. *Circulation*. 2015;131(11):972-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
16. De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(1):186-96. doi:10.1681/ASN.2019060579.
17. Elfar S, Elzeiny SM, Ismail H, et al. Direct Oral Anticoagulants vs. Warfarin in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:847286. doi:10.3389/fcvm.2022.847286.



Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19

Попов К. А., Булаева Ю. В., Ермакова С. А., Шварц Ю. Г.

Обзор рассматривает факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии (АГ), синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) как потенциальные переменные для прогностических моделей оценки вероятности дестабилизации упомянутых состояний. Большинство опубликованных исследований рассматривает АГ и СОАС как факторы риска, влияющие на течение COVID-19, в то время как нетяжелая COVID-19 угрожает в отношении дестабилизации АГ и СОАС. Кроме того, COVID-19, АГ и СОАС взаимосвязаны с качеством сна. Снижение качества сна часто может быть как следствием, так и отягощающим течением этих заболеваний фактором, а также обуславливать повышенную уязвимость для острых заболеваний. Повышенный индекс массы тела — универсальный фактор риска для многих заболеваний и клинических состояний, а контроль массы тела повышает степень контроля заболеваний, ассоциированных с ожирением. Кроме того, снижение качества сна часто может быть как следствием любого из состояний, упомянутых выше, так и отягощающим течением этих заболеваний фактором. Также перспективным направлением для совершенствования прогностических моделей является анализ вегетативной дисфункции у пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, оценка прогноза.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Попов К. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5517-4591, Булаева Ю. В. — к.м.н., ассистент кафе-

дры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9104-8020, Ермакова С. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-3778-1288, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kostyanze@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, АН — фактор риска, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 13.01.2023

Рецензия получена 08.02.2023

Принята к публикации 26.04.2023



Для цитирования: Попов К. А., Булаева Ю. В., Ермакова С. А., Шварц Ю. Г. Проблема перекрестного риска прогрессирования артериальной гипертензии, синдрома обструктивного апноэ сна и COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5334. doi:10.15829/1560-4071-2023-5334. EDN UMEFOX

The problem of cross risk of arterial hypertension progression, obstructive sleep apnea syndrome and COVID-19

Popov K. A., Bulaeva Yu. V., Ermasova S. A., Shvarts Yu. G.

This review considers the risk factors for arterial hypertension (AH) progression, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and novel coronavirus infection (COVID-19) as potential variables for the prognostic models of estimating the probability of destabilization of the mentioned conditions. The most published studies consider AH and OSAS as the risk factors influencing the course of COVID-19, while moderate and mild COVID-19 can be destabilizing factor regarding to AH and OSAS. In addition, COVID-19, AH and OSAS are interrelated with sleep quality. The worsening of sleep quality often can be both a consequence of these diseases and a factor aggravating their course, and also can cause the increased vulnerability to acute diseases. An increased body mass index is a universal risk factor for many diseases and clinical conditions, and the monitoring of body mass increases the degree of the control of the diseases associated with obesity. In addition, the worsening of sleep quality can be both a consequence of any of above-mentioned conditions and a factor aggravating their course. Also, a promising direction for improving prognostic models is the analysis of autonomic dysfunction in patients.

Keywords: COVID-19, arterial hypertension, obstructive apnea sleep syndrome, prognosis estimation.

Relationships and Activities: none.

V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Popov K. A.* ORCID: 0000-0001-5517-4591, Bulaeva Yu. V. ORCID: 0000-0002-9104-8020, Ermasova S. A. ORCID: 0000-0003-3778-1288, Shvarts Yu. G. ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Corresponding author:
kostyanze@yandex.ru

Received: 13.01.2023 **Revision Received:** 08.02.2023 **Accepted:** 26.04.2023

For citation: Popov K. A., Bulaeva Yu. V., Ermasova S. A., Shvarts Yu. G. The problem of cross risk of arterial hypertension progression, obstructive sleep apnea syndrome and COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5334. doi:10.15829/1560-4071-2023-5334. EDN UMEFOX

Ключевые моменты

- Имеются связь между COVID-19, гипертонической болезнью и синдромом обструктивного апноэ сна, а также механизмы взаимоотягощения между ними.
- Предлагаются потенциальные предикторы неблагоприятных исходов, необходим комплексный подход для оценки прогноза течения хронических заболеваний во время и после COVID-19.
- Требуется дополнительное изучение COVID-19 как потенциального фактора риска декомпенсации и более тяжелого течения артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна, а также нарушений дыхания во сне.

Key messages

- An association between COVID-19, hypertensive disease and obstructive apnea sleep syndrome as well as the mechanisms of mutual worsening between them exist.
- Potential predictors of adverse outcomes are proposed; a comprehensive approach estimating prognosis of course of chronic diseases during and after COVID-19 is needed.
- Additional study of COVID-19 as a potential risk factor for decompensation and more severe course of arterial hypertension and obstructive apnea sleep syndrome as well as respiratory disorders during sleep is required.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями в острый и отдаленный период. Кроме того, COVID-19 нередко провоцирует ухудшение течения уже имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). При этом артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ожирение, диабет и др. являются факторами риска (ФР) более тяжелого течения COVID-19. Среди госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов ~40% имеют не менее одного хронического заболевания. В случаях, закончившихся летальным исходом, доля коморбидных пациентов превышает 70%. По данным Gold MS, et al., АГ была более распространена у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (47,65%) и в летальных случаях (47,90%) [1]. По данным регистра АКТИВ, большинство стационарных пациентов с COVID-19 имеет хронические заболевания, среди которых преобладают ССЗ [2]. Необходимо также отметить, что тяжелые и критические осложнения COVID-19 значительно чаще встречаются у больных с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Известно также, что СОАС — это один из ФР развития АГ [3], который неблагоприятно влияет на течение и контроль АГ и других ССЗ [4]. О распространенности СОАС среди больных COVID-19 можно судить лишь по косвенным признакам, т.к. данный вопрос не освещается в литературе, найденной по заданным критериям. В целом можно полагать, что между ССЗ, в т.ч. АГ, и COVID-19 отмечаются двунаправленные взаимоотягощающие отношения [5], а связующими звеньями между СОАС, АГ и COVID-19 могут быть ожирение, вегетативный дисбаланс, изменения в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) и гипоксия. Учитывая распространенную полиморбидность пациентов с COVID-19 и отчетливое взаимное отягощение,

требуется комплексный подход для оценки прогноза течения хронических заболеваний во время и после COVID-19. Цель обзора — проанализировать опубликованные данные, касающиеся взаимосвязей и возможных механизмов взаимоотягощения между гипертонической болезнью, СОАС и COVID-19.

Методология исследования

В базах данных PubMed, Scopus, GoogleScholar был проведен поисковый запрос по следующим ключевым словам: "arterial hypertension", "obstructive sleep apnea", "COVID-19", "risk assessment", "outcome predictors", "risk factors", "comorbidity". Включены результаты поиска с 2000 по 2022гг. Было отобрано 48 публикаций, касающихся возможных механизмов взаимного отягощения между упомянутыми заболеваниями, а также оценки возможных предикторов неблагоприятных исходов. Тип исследования не являлся критерием отбора. Кроме ФР тяжелого течения COVID-19, в данном обзоре обсуждаются такие характеристики, как качество ночного сна, индекс массы тела (ИМТ), состояние вегетативной нервной системы (ВНС). Они рассматриваются в качестве потенциальных предикторов дестабилизации АГ и СОАС на фоне пандемии COVID-19. Мы нашли ограниченное количество работ, рассматривающих COVID-19 как потенциальный ФР декомпенсации и более тяжелого течения АГ, а также нарушений дыхания во сне. В этой связи использование приемов метаанализа оказалось невозможным. По рассматриваемой проблеме, исходя из данных литературы, возможно делать лишь предварительные заключения и выдвигать гипотезы.

Роль СОАС и АГ в прогнозе COVID-19

СОАС характеризуется повторяющейся частичной или полной обструкцией дыхательных путей во время сна, что приводит к перебоям дыхания, десатура-

ции и пробуждению ото сна. Высокая встречаемость СОАС связана с повышенной распространенностью АГ, ожирения, депрессии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, астмы [6]. СОАС также связан с повышенным риском ССЗ [4]. Многие состояния, ассоциированные с СОАС, совпадают с ФР тяжелого течения и неблагоприятного исхода при COVID-19 [7]. Некоторые авторы выделяют дополнительные предикторы наличия СОАС, например, индекс времени гипертонической нагрузки [8], что подчеркивает взаимосвязь СОАС и состояния ССС. Во взаимосвязь между СОАС и сосудистым риском вносят вклад несколько патофизиологических механизмов, включая нейрогормональную дисрегуляцию, эндотелиальную дисфункцию и воспаление [9]. Последние также характерны для острого течения и последствий COVID-19. СИПАП терапия, в свою очередь, снижает артериальное давление (АД), однако не было доказано, что она снижает риск ССЗ и серьезных сердечно-сосудистых событий. При этом снижение веса в дополнение к проводимой СИПАП терапии улучшает показатели АД и липидов крови на фоне СОАС, в то время как добавление СИПАП к достигнутому снижению веса не показало значительного улучшения показателей АД или липидов в крови [10].

Согласно результатам исследований СИПАП может независимо влиять на уровень АД. Существует два основных механизма повышения АД при СОАС, которые может предупреждать СИПАП. Периодическая симпатическая активация, сопровождающаяся вазоконстрикцией вследствие повторяющихся эпизодов десатурации, и гипоксии, является одним из ключевых механизмов, ответственных за повышение АД при СОАС [11]. Другим возможным механизмом, объясняющим патофизиологию АГ при СОАС, является активация РААС. Высвобождение ренина связано с усилением активности симпатической нервной системы и потерей натрия из-за повышенного ночного диуреза, спровоцированного повышением концентрации натрийуретического пептида, в ответ на чрезмерное отрицательное внутригрудное давление во время апноэ [12].

Таким образом, ряд исследований показал взаимосвязь между АГ, СОАС и COVID-19. Однако вопрос независимого влияния подтвержденного СОАС и АГ на прогноз COVID-19 остается дискуссионным. Кроме того, на момент написания обзора большинство опубликованных исследований было сосредоточено на факторах, влияющих на течение COVID-19. Характеристики течения COVID-19, которые могли бы быть прогностическими критериями дестабилизации АГ и СОАС, пока обсуждаются на уровне гипотез. При этом утрата контроля АГ вследствие COVID-19 часто встречается у госпитализированных пациентов [13] и может являться серьезным ФР развития ССЗ, влияющим на качество и продолжительность жизни пациентов.

Снижение качества сна в прогнозе дестабилизации АГ и СОАС на фоне COVID-19

СОАС тесно взаимосвязан с качеством сна. Вместе с этим качество сна является одним из определяющих факторов контроля АД и нормального функционирования всех систем организма. По результатам метаанализа недостаточно спящие люди имели более высокие цифры среднего систолического АД и диастолического АД. Также показано, что пациенты с АГ имели статистически значимое снижение качества сна, согласно опросникам [14].

Накоплено много эмпирических данных о нарушениях сна на фоне эпидемии COVID-19. Высказано немало гипотез о потенциальных механизмах этих нарушений. Ряд авторов считает психологическое здоровье определяющим ФР развития инсомнии при COVID-19, потому что результаты исследований демонстрируют корреляцию между развитием депрессии, тревожных расстройств и нарушений сна [15]. Однако снижение уровня физической активности и количества социальных контактов в результате пандемических ограничений или перенесенного заболевания сами по себе могут быть независимыми ФР для развития психологических расстройств [16]. Потенциальные механизмы прямого влияния SARS-CoV-2 на качество сна точно не определены. Однако длительно персистирующие нарушения сна могут быть расценены как проявления постковидного синдрома, обусловленные перенесенной COVID-19 [17]. Стоит отметить, что причинами постковидного синдрома могут быть как нарушения в головном мозге за счет поражения кровеносных сосудов [18], так и поражение структур мозга в результате прямого воздействия вируса COVID-19 [19] или опосредованного через образование иммунных комплексов [20]. В свою очередь, качество сна может влиять на прогноз как течения COVID-19, так и дестабилизации хронических заболеваний, таких как АГ и СОАС. В открытом рандомизированном клиническом исследовании по использованию мелатонина в дополнение к базовой терапии COVID-19 в группе воздействия сатурация крови была выше более чем на 2% по сравнению с группой контроля [17]. Очевидно, нормализуя сон, можно добиться улучшения течения этой вирусной инфекции, что косвенно подтверждает негативную роль нарушений сна при COVID-19. Таким образом, после COVID-19 отмечается ухудшение сна, которое может быть обусловлено непосредственным или опосредованным воздействием инфекционного процесса.

ИМТ как независимый предиктор неблагоприятных исходов АГ, СОАС и COVID-19

Взаимовлияние АГ, ожирения, COVID-19 и СОАС может выглядеть очевидным, однако выделение независимых предикторов неблагоприятных исходов возможно только в крупных исследованиях с соответствующим дизайном. Исследование CORONADO при

однофакторном анализе выявило несколько характеристик, связанных с риском смерти на 7-й день госпитализации при COVID-19. Среди них были возраст, АГ, микро- и макрососудистые диабетические осложнения и сопутствующие заболевания: сердечная недостаточность и СОАС. Однако при многофакторном анализе не было выявлено статистически значимой независимой связи между тяжелым течением COVID-19 и возрастом, полом, контролем уровня глюкозы, гипертензией или приемом базовой терапии АГ и диабета, включая блокаторы РААС. Только ИМТ оказался независимо связанным с первичным исходом. Одышка, лимфопения и повышение уровней аспартатаминотрансферазы и С-реактивного белка при поступлении также были независимыми прогностическими факторами тяжелого течения COVID-19 [21]. Свидетельства влияния ожирения на течение инфекционных заболеваний не являются новыми. Например, во время пандемии H1N1 ожирение было независимо ассоциировано с более высоким риском госпитализации, тяжелого течения и неблагоприятного исхода гриппа. Так и при COVID-19 ожирение является сильным независимым ФР неблагоприятного исхода и тяжелого течения. Кроме того, при ожирении снижен иммунный ответ на вакцинацию, что потенциально может делать этих пациентов более восприимчивыми к инфекции [22]. Ожирение ассоциируется с метаболическим синдромом (МС), однако некоторые авторы выражают сомнение в том, можно ли использовать такие параметры, как гликемический профиль и инсулинорезистентность, для построения прогностических моделей оценки риска тяжести COVID-19 [23].

Общеизвестна роль ожирения в возникновении АГ и резистентной ее формы. Существует мнение, что ожирение и МС являются предрасполагающими факторами по отношению к постковидному синдрому [24]. С начала пандемии опубликовано множество работ, исследовавших связь кардиометаболического синдрома и COVID-19. В большинстве исследований были заявлены такие ФР тяжелой COVID-19, как ССЗ, инсулинорезистентность, МС, сахарный диабет 2 типа и повышенный ИМТ [25]. Наряду с этим, риск сердечных и сосудистых осложнений в ближайшие месяцы после острой COVID-19 в равной степени повышен как у лиц с ожирением, так и без такового [26].

Ожирение является также ключевым фактором в отношении развития СОАС. У пациентов с нормальным ИМТ увеличение веса на 10% связано с шестикратным увеличением риска СОАС [27]. И наоборот, снижение веса на 10% уменьшает индекс апноэ-гипопноэ на 26%. Как и в случае с гипертензией, связь между ожирением и СОАС является взаимно усиливающей. Одним из объяснений этой взаимосвязи может быть ассоциация ожирения с хроническим субклиническим воспалением, об "объединяющей" роли которого упоминалось выше. Воспаление

предрасполагает людей к СОАС, а СОАС само по себе является провоспалительным процессом [28], следовательно, избыток массы тела является общим ФР для многих заболеваний и клинических состояний, а контроль массы тела повышает степень контроля заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Кроме клинических и патофизиологических особенностей, ожирение создает дополнительные сложности ведения этой группы пациентов: особенности интубации, необходимость более высокого положительного давления при СИПАП терапии, проблемы транспортировки и выполнения ряда диагностических процедур. Все это может также влиять на прогноз, т.к. приводит к задержке в диагностике, требует более совершенных навыков персонала и потенциально повышает риск самых различных осложнений.

Значение феномена немой гипоксии для адекватной клинической оценки состояния пациента

Еще одним из универсальных патогенетических факторов при многих заболеваниях, в т.ч. при СОАС и COVID-19, является гипоксия. Оба заболевания могут оказывать взаимноеотягощающее действие, в т.ч. за счет индукции гипоксии. При этом гипоксия не всегда имеет явные клинические проявления. Повышение АД, как известно, может быть реакцией на гипоксию. Немая гипоксия у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, диагностируется с помощью пульсоксиметра, уровня газов в крови и теста 6-минутной ходьбы. Сама по себе немая гипоксия не является ФР более тяжелого течения COVID-19 или неблагоприятного исхода. Тем не менее отсутствие специфических жалоб при десатурации и регистрация лишь повышенного АД или рутинная диагностика гипертонического криза может приводить к неправильной клинической оценке состояния пациента и несвоевременному оказанию помощи. До сих пор неясно, почему у пациентов с COVID-19 возникает немая гипоксия. Имеющиеся данные свидетельствуют о вероятном поражении центральной нервной системы и возможном отсутствии гипоксической вазоконстрикции у таких пациентов [29]. Компенсация гипоксемии CCC имеет решающее значение для сохранения доставки кислорода тканям. Возможности сердечно-сосудистой компенсации гипоксемии с большей вероятностью определяют клинические исходы при COVID-19, чем степень гипоксемии как таковая [30].

По этой проблеме также существуют некоторые противоречия. С одной стороны, гипоксемия и измененная гемодинамика при СОАС на фоне АГ могут способствовать усилению коагулопатии при COVID-19, и соответственно, утяжелять прогноз [31]. С другой — по результатам имеющихся исследований нет данных, подтверждающий значимое влияние немой гипоксии на прогноз течения основного заболевания. Нет однозначных данных об увеличении рисков неблагоприятного прогноза COVID-19 при наличии компенсированного хронического заболевания, в частности

АГ, как это было упомянуто выше. При этом тяжелая форма COVID-19 ассоциируется с полиморбидностью. Причина этого кажущегося противоречия, возможно, заключается в следующем. Распространенность АГ и СОАС у пациентов с COVID-19 может быть обусловлена общими предикторами развития этих заболеваний. Таким образом, прогноз COVID-19, СОАС и АГ могут определять не столько взаимное влияние заболеваний, сколько совокупность общих предрасполагающих факторов: ожирения, хронического воспаления, гиподинамии, стресса и других.

Преимущества СИПАП терапии в эпоху COVID-19

При рассмотрении роли гипоксии во взаимном отягощении СОАС, АГ и COVID-19 нельзя не отметить значение СИПАП. Результаты исследования CORONADO показали, что пациенты, которым требовалось СИПАП для лечения СОАС, имеют более высокий риск смерти от COVID-19 [21]. Вероятно, это обусловлено более тяжелым течением СОАС и характерной для таких больных сочетанной патологией. По данным исследования RECOVERY-RS, использование СИПАП у пациентов с тяжелой гипоксемией при COVID-19 значительно снижает риски интубации трахеи и смерти по сравнению с оксигенацией увлажненным кислородом через носовые канюли или маску [32]. Miller MA, et al. выполнили систематический обзор исследований, связанных с СИПАП терапией и COVID-19. Они отметили, что наиболее распространенные ФР летального исхода были общими у COVID-19 и СОАС. К ним относятся пожилой возраст, гипертензия, ССЗ, заболевания легких и сахарный диабет. Также авторы обращают особое внимание на ожирение как распространенный ФР, общий для многих заболеваний [7]. Этот обзор послужил отправной точкой для количественного метаанализа 13 когортных исследований, где Hu M, et al. продемонстрировали, что СОАС был независимо связан со значительно повышенным риском смерти среди пациентов с COVID-19 [33]. Пока недостаточно данных, по результатам которых можно было бы однозначно определить рекомендации по использованию СИПАП при сочетании СОАС и COVID-19. Вместе с тем использование СИПАП в качестве неинвазивной искусственной вентиляции легких представляется перспективным у таких коморбидных пациентов.

Вегетативный дисбаланс как предиктор клинического исхода при сочетанной патологии

Также одной из общих причин развития и усугубления обсуждаемых состояний могут быть изменения в ВНС. Ожирение и АГ закономерно обуславливают ряд особенностей регуляции ВНС. При этом ВНС играет важную роль в регуляции гомеостаза всего организма, включая иммунную систему, ССС, систему свертывания крови [34, 35]. Учитывая роль вегетативной дисфункции в заболеваемости и смертности от COVID-19 [36], предложено использовать мониторинг тонуса блуждающего нерва у пациентов с COVID-19

в качестве прогностического маркера течения заболевания COVID-19 [37].

Фрагментация сна и хроническая перемежающаяся гипоксия при СОАС могут вызвать воспалительную реакцию и симпатическую активацию [38]. Кроме того, важно отметить, что СОАС в т.ч. проявляется колебаниями тонуса ВНС, нарушением архитектуры сна и сопровождается повышением отрицательного внутригрудного давления, которое непосредственно воздействует на сердечную функцию, в т.ч. вариабельность сердечного ритма (BCR) [39].

Анализ BCR является надежным неинвазивным инструментом, отражающим вегетативный тонус. При анализе BCR пациенты с тяжелым течением COVID-19 демонстрировали значительно более низкие значения SDNN ($P<0,001$) и SDANN ($P<0,001$) и более высокие значения LF/HF, чем пациенты с легким течением. BCR коррелирует с тяжестью заболевания COVID-19. У пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдаются более выраженные нарушения BCR, которые демонстрируют линейную корреляцию с N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом, D-димером и иммунной функцией. Данные измерения BCR можно использовать в качестве неинвазивного предиктора времени элиминации вируса, а также клинического исхода, как было показано в работе Pan Y, et al. [40]. Механизм, лежащий в основе этих изменений, остается до конца неизвестным. Дизайн упомянутого исследования не учитывал наличие или отсутствие хронических ССЗ, тогда как вегетативная регуляция сердечного ритма существенно различается у пациентов с COVID-19 без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и у больных с АГ и COVID-19. В другой работе было показано, что тонус симпатического компонента ВНС выше у пациентов с COVID-19 и АГ в сравнении с больными COVID-19 без сопутствующих ССЗ [41]. Согласно дизайну исследования Сказкиной В.В. и др., тяжелое течение COVID-19 было критерием исключения. Таким образом, результаты могут быть интерпретированы только в отношении больных с легкой и среднетяжелой COVID-19. Несмотря на весьма значимые результаты, данные всех приведенных исследований получены на ограниченной выборке пациентов и требуют подтверждения на больших выборках и использования более совершенного дизайна. Кроме того, показатели BCR было бы целесообразно комбинировать с другими клиническими предикторами для комплексной оценки состояния заболевания и оценки прогноза.

Значение РААС и ее блокаторов при сочетании АГ, СОАС и COVID-19

Наряду с вегетативной дисфункцией у пациентов с АГ нарушена регуляция РААС, что также встречается в больных СОАС и COVID-19. Рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2 преимущественно экспрессированы в органах ССС, при этом АПФ2 был идентифицирован как входной ре-

цептор SARS-CoV-2 [42]. Как при СОАС, так и у пациентов с АГ и ожирением наблюдается повышенная экспрессия рецепторов АПФ2, что благоприятствовало бы инвазии вируса [43]. Кардиальные осложнения при COVID-19 включают миокардит, острый коронарный синдром, сердечную недостаточность и аритмии [44]. СОАС может потенцировать тяжесть этих осложнений, что очевидно повышает риск неблагоприятных исходов.

Однако в этом отношении существует некоторая неопределенность. Известно, что экспрессия АПФ2 более выражена у пациентов с ССЗ [45]. В начале пандемии разными авторами высказывалось предположение, что ингибиторы АПФ могут негативно влиять на прогноз пациентов с ССЗ и АГ. Однако это предположение в последующем было опровергнуто серией исследований. К 2022г не появилось достоверных данных, подтверждающих, что ингибиторы АПФ вызывают увеличение рецепторов АПФ2 в тканях человека [46] или иным образом влияют на течение и исходы COVID-19 [47].

В этом контексте представляется интересным, что метаанализ, выполненный Gold MS, et al., не выявил статистически значимой связи ССЗ с тяжестью течения и смертностью при COVID-19 [35].

Следует отметить, что все представленные результаты получены на сравнительно небольших выборках, поэтому необходимы дальнейшие крупные исследования, чтобы установить или опровергнуть связь между состоянием РААС, ССЗ, АГ, СОАС и COVID-19.

Особенности постковидного синдрома и вероятность дестабилизации АГ и СОАС

Одной из самых обсуждаемых тем остается постковидный синдром и/или long-COVID. На сегодняшний день нет общего мнения, считать ли эти два термина синонимами или разными клиническими состояниями. Это затрудняет обзор литературы на эту тему, т.к. критерии определения постковидного синдрома и конечные точки варьируют от исследования к исследованию. Большинство авторов сходится в двух критериях: 1) симптомы продолжаются >4 нед. в отсутствии других потенциальных причин; 2) симптомы развиваются или сохраняются после перенесенной острой подтвержденной или вероятной COVID-19. Таким образом, пациентов с постковидным синдромом объединяет сохранение или возникновение симптомов после перенесенной COVID-19 [48]. Вместе с тем остается непонятным, персистирование у больных с АГ и СОАС таких симптомов, как повышенная утомляемость, одышка, нарушение сна, колебания АД, возникшие или усилившиеся после инфекции, следует относить к постковидному синдрому, либо к проявлениям декомпенсации указанных заболеваний. При этом влияние наличия и характера постковидного синдрома на вероятность дестабилизации АГ и СОАС остается мало исследованным. Литература, касающаяся прямого физиологического воздействия COVID-19 на сон, скудна, но осве-

щает негативную синергию между иммунным ответом на COVID-19, в т.ч. продленным, и провоспалительным состоянием, вызванным СОАС. Очевидно, постковидный синдром представляет наибольший интерес именно в отношении прогноза течения имеющихся хронических заболеваний, после того как острый период COVID-19 миновал.

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы, посвященной проблеме перекрестного риска АГ, СОАС и COVID-19, в целом подтвердил двунаправленные взаимоотношения между этими состояниями. Большинство исследований рассматривает АГ и другие хронические заболевания как ФР более тяжелой COVID-19, но лишь ограниченное количество исследователей изучало COVID-19 и постковидный период как фактор дестабилизации АГ и СОАС.

Необходимо отметить, что на момент написания обзора в исследованиях, основанных на многофакторных моделях, не установлено достоверной связи между наличием компенсированных АГ и СОАС и неблагоприятным прогнозом COVID-19, несмотря на существенно большую распространенность этих состояний у больных COVID-19, чем в общей популяции.

Также не оказалось достоверных подтверждений гипотез об ассоциации каких-либо методов лечения АГ и СОАС с более высоким/низким риском инфицирования или более тяжелым/легким течением заболевания и исходом COVID-19.

Вместе с тем можно считать установленным, что ожирение является сильным независимым ФР как неблагоприятного прогноза при COVID-19, так и наличия и неблагоприятного течения АГ и СОАС. При ожирении существуют "механизмы-кандидаты", способные негативно повлиять на развитие указанных заболеваний. Кроме того, ожирение может осложнять ведение пациентов и опосредовано влиять на прогноз этой группы пациентов.

Также можно полагать, что COVID-19 и ее последствия могут негативно отражаться на характеристиках АГ и СОАС за счет многочисленных патогенных факторов, в т.ч. гипоксии и усугубления вегетативного дисбаланса. В этой связи представляется перспективной диагностика вегетативной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19, с целью определения вероятности развития постковидного синдрома и дестабилизации АГ. В свою очередь, изучение качества сна представляется перспективным в отношении построения многофакторных прогностических моделей как для отдаленных исходов COVID-19, так и клинического течения АГ.

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

Литература/References

- Gold MS, Sehayeck D, Gabrielli S, et al. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med*. 2020;132:8,749-55. doi:10.1080/00325481.2020.1786964.
- Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Konradi AO, et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry ("Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2"). *Kardiologiya*. 2021;61(9):20-32. (In Russ.) Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Конради А.О. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2). *Кардиология*. 2021;61(9):20-32. doi:10.18087/cardio.2021.9.n1680.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81. doi:10.1016/J.SMRV.2016.07.002.
- Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep and Breathing*. 2010;14(2):131-6. doi:10.1007/s11325-009-0298-7.
- Welty FK, Rajai N, Amangurbanova M. Comprehensive Review of Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019 and Beneficial Treatments. *Cardiol Rev*. 2022;30(3):145-57. doi:10.1097/CRD.0000000000000422.
- Pinto JA, Ribeiro DK, da Silva Cavallini AF, et al. Comorbidities associated with obstructive sleep apnea: A retrospective study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(2):145-50. doi:10.1055/s-0036-1579546.
- Miller MA, Cappuccio FP. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2021;55:101382. doi:10.1016/j.smrv.2020.101382.
- Lyshova OV, Kostenko II. Predictors of obstructive sleep apnea syndrome according to results of clinical examination and ambulatory blood pressure monitoring. *Kardiologiya*. 2018;58(9):12-20. (In Russ.) Лышова О.В., Костенко И.И. Предикторы синдрома обструктивного апноэ сна по данным клинического исследования и результатам суточного мониторингирования артериального давления. *Кардиология*. 2018;58(9):12-20. doi:10.18087/cardio.2018.9.10169.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):E56-E67. doi:10.1161/CIR.0000000000000988.
- Kovács DK, Gede N, Szabó L, et al. Weight reduction added to CPAP decreases blood pressure and triglyceride level in OSA: Systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci*. 2022;15(5):1238-48. doi:10.1111/cts.13241.
- Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep apnea, hypertension and the sympathetic nervous system in the adult population. *J Clin Med*. 2020;9(2):591. doi:10.3390/jcm9020591.
- Ziegler MG, Milic M, Elayan H. Cardiovascular regulation in obstructive sleep apnea. *Drug Discov Today Dis Models*. 2011;8(4):155-60. doi:10.1016/J.DDMOD.2011.03.003.
- Popov K, Novitskiy A, Shvarts NA. Blood Pressure Level and Laboratory Indicators of Disease Severity in Patients with Arte-Rial Hypertension and COVID-19. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28, Supplement 1:zwab061166. doi:10.1093/eurjpc/zwab061166.
- Lo K, Woo B, Wong M, Tam W. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2018;20(3):592-605. doi:10.1111/jch.13220.
- Deng J, Zhou F, Hou W, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90-111. doi:10.1111/nyas.14506.
- Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm*. 2009;116(6):777-84. doi:10.1007/s00702-008-0092-x.
- Mousavi SA, Heydari K, Mehravaran H, et al. Melatonin effects on sleep quality and outcomes of COVID-19 patients: An open-label, randomized, controlled trial. *J Med Virol*. 2022;94(1):263-71. doi:10.1002/jmv.27312.
- Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604:697-707. doi:10.1038/s41586-022-04569-5.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T, et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:105921. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105921.
- Wang L, Sievert D, Clark AE, et al. A human three-dimensional neural-perivascular 'assembloid' promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology. *Nat Med*. 2021;27:1600-6. doi:10.1038/s41591-021-01443-1.
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-15. doi:10.1007/s00125-020-05180-x.
- Dafallah Albashir AA. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2020;20(4):E109-E113. doi:10.7861/CLINMED.2020-0239.
- Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341-2. doi:10.1038/s41574-020-0364-6.
- Scherer PE, Kirwan JP, Rosen CJ. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *Elife*. 2022;11:e78200. doi:10.7554/eLife.78200.
- lo Presti E, Nuzzo D, al Mahmeed W, et al. Molecular and pro-inflammatory aspects of COVID-19: The impact on cardiometabolic health. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(12). doi:10.1016/j.bbdis.2022.166559.
- Master H, Annis J, Huang S, et al. Association of step counts over time with the risk of chronic disease in the All of Us Research Program. *Nat Med*. 2022;28:2301-8. doi:10.1038/s41591-022-02012-w.
- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21. doi:10.1001/jama.284.23.3015.
- Pasha S, Kumar S, Chatterjee AB, Krishnaswamy G. An obstructive sleep apnea primer: What the practicing allergist needs to know. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2017;118(3):259-68. doi:10.1016/j.anaai.2016.07.033.
- Rahman A, Tabassum T, Araf Y, et al. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3863-9. doi:10.1007/s11033-021-06358-1.
- Bickler PE, Feiner JR, Lipnick MS, McKleroy W. "Silent" Presentation of Hypoxemia and Cardiorespiratory Compensation in COVID-19. *Anesthesiology*. 2021;134(2):262-9. doi:10.1097/ALN.0000000000003578.
- Bikov A, Meszaros M, Schwarz EI. Coagulation and Fibrinolysis in Obstructive Sleep Apnoea. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2834. doi:10.3390/ijms22062834.
- Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality among Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA — Journal of the American Medical Association*. 2022;327(6):546-58. doi:10.1001/jama.2022.0028.
- Hu M, Han X, Ren J, et al. Significant association of obstructive sleep apnoea with increased risk for fatal COVID-19: A quantitative meta-analysis based on adjusted effect estimates. *Sleep Med Rev*. 2022;63:101624. doi:10.1016/j.smrv.2022.101624.
- Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1177-200. doi:10.1002/cphy.c130051.
- Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, et al. SARS-CoV-2 Cardiac Involvement in Young Competitive Athletes. *Circulation*. 2021;144(4):256-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824.
- del Rio R, Marcus NJ, Inestrosa NC. Potential Role of Autonomic Dysfunction in Covid-19 Morbidity and Mortality. *Front Physiol*. 2020;11:561749. doi:10.3389/fphys.2020.561749.
- Bonaz B. Parameters matter: modulating cytokines using nerve stimulation. *Bioelectron Med*. 2020;6(1):12. doi:10.1186/s42234-020-00049-1.
- Labarca G, Gower J, Lamperti L, et al. Chronic intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a narrative review from pathophysiological pathways to a precision clinical approach. *Sleep and Breathing*. 2020;24(2):751-60. doi:10.1007/s11325-019-01967-4.
- Mehra R, Chung MK, Olshansky B, et al. Sleep-Disordered Breathing and Cardiac Arrhythmias in Adults: Mechanistic Insights and Clinical Implications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(9):E119-E136. doi:10.1161/CIR.0000000000001082.
- Pan Y, Yu Z, Yuan Y, et al. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Physiol*. 2021;12:630038. doi:10.3389/fphys.2021.630038.
- Skazkina VV, Popov KA, Krasikova NS. Spectral analysis of signals of autonomic regulation of blood circulation in patients with COVID-19 and arterial hypertension. *Cardio-IT*. 2021;8(2):e0201. doi:10.15275/cardioit.2021.0201.
- South AM, Diz DI, Chappell C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *PERSPECTIVES Integrative Cardiovascular Physiology and Pathophysiology*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318:1084-90. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020.
- Iannelli A, Favre G, Frey S, et al. Obesity and COVID-19: ACE2, the Missing Tile. *Obes Surg*. 2020;30(11):4615-7. doi:10.1007/s11695-020-04734-7.
- Bandyopadhyay D, Akhtar T, Hajra A, et al. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020;20(4):311-24. doi:10.1007/s40256-020-00420-2.
- Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) and cardiovascular disease: A viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e016219. doi:10.1161/JAHA.120.016219.
- Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 2020;75(6):1382-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
- Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart*. 2020;106(19):1519-24. doi:10.1136/heartjnl-2020-317336.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.

