



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

ИмпST при наличии метаболически-ассоциированной жировой болезни печени

Отдаленные исходы полного бимаммарного и традиционного шунтирования у пациентов с многососудистым поражением КА

Буферная форма АСК: результаты наблюдательного ретроспективного исследования КАРДИНАЛ

Имплементационное исследование по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику

Наблюдательное исследование эффективности инклизирана в московском здравоохранении

Смертность в постгоспитальном периоде при разных штаммах COVID-19: 18-мес. отдаленное наблюдение

Неблагоприятные исходы в течение 12 мес. у пациентов старше 70 лет с ИМ с учетом наличия синдрома старческой астении

Динамика сосудистой жесткости и центрального АД после эндоваскулярной изоляции аневризмы аорты у пациентов с АГ. Результаты годичного наблюдения

Декомпенсация ХСН: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов ЕОК



Рис. 1. Транскатетерные протезы АК.

Примечание: **А** — Sapien X4 от Edwards, баллон-расширяемый протез; **Б** — Evolut Pro от Medtronic, самораскрывающийся протез; **В** — Portico Navitor от Abbott, самораскрывающийся протез; **Г** — ACURATE NEO2 от Boston Scientific, самораскрывающийся протез; **Д** — Lotus Edge от Boston Scientific, механически открывающийся протез; **Е** — Jena Valve Trilogy от JenaValve Technology, первый транскатетерный протез, предназначенный для лечения аортальной недостаточности. См. на стр. 155.



В ФОКУСЕ:

Оригинальные и наблюдательные исследования

№ 12 | 2023

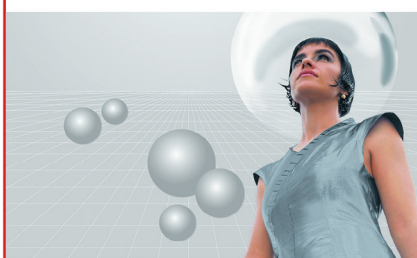
ПЕРИНДОПРИЛЫ КРКА: 14-ЛЕТНЯЯ ИСТОРИЯ УСПЕХА!*

21 ДОЗИРОВКА

ОТ МОНОТЕРАПИИ К ТРОЙНОЙ КОМБИНАЦИИ

МОНОФОРМА

ПЕРИНЕВА®
периндоприл



4 мг № 30, 90
8 мг № 30, 90

ДВОЙНЫЕ ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ

КО-ПЕРИНЕВА®
индапамид | периндоприл



0,625 мг | **2 мг** № 30
1,25 мг | **4 мг** № 30, 90
2,5 мг | **8 мг** № 30, 90

ДАЛЬНЕВА®

амлодипин | периндоприл



5 мг | **4 мг** № 30, 90
10 мг | **4 мг** № 30
5 мг | **8 мг** № 30, 90
10 мг | **8 мг** № 30, 90

ТРОЙНЫЕ ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ

КО-ДАЛЬНЕВА®

амлодипин | индапамид | периндоприл



5 мг | 0,625 мг | **2 мг** № 30
5 мг | 1,25 мг | **4 мг** № 30, 90
5 мг | 2,5 мг | **8 мг** № 30, 90
10 мг | 2,5 мг | **8 мг** № 30, 90

Роксатенз-инда

индапамид | периндоприл | розувастатин



1,25 мг | **4 мг** | 10 мг № 30
1,25 мг | **4 мг** | 20 мг № 30
2,5 мг | **8 мг** | 10 мг № 30
2,5 мг | **8 мг** | 20 мг № 30

Роксатенз-амло

амлодипин | периндоприл | розувастатин



5 мг | **4 мг** | 10 мг № 30
5 мг | **8 мг** | 10 мг № 30
5 мг | **8 мг** | 20 мг № 30
10 мг | **8 мг** | 20 мг № 30

* С учётом даты государственной регистрации лекарственного препарата Перинева®, 06.11.2009 г. (grls.rosminzdrav.ru).

Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов: Перинева®, Ко-Перинева®, Дальнева®, Роксатенз-инда, Роксатенз-амло.

Показания к применению: **Перинева®:** Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность. Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенёвших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Стабильная ИБС; снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной ИБС. **Ко-Перинева®:** Эссенциальная гипертензия. У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний. **Дальнева®:** Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца; стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **Ко-Дальнева®:** Препарат Ко-Дальнева® применяется для лечения взрослых пациентов. В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении артериального давления (АД) на фоне приёма амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **Роксатенз-инда:** Препарат Роксатенз-инда показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых адекватно контролируется приёмом индапамида, периндоприла и розувастатина в тех же дозах, что и в препарате Роксатенз-инда: при лечении артериальной гипертензии и сопутствующей дислипидемии: первичной гиперхолестеринемии (тип IIa по классификации Фредриксона, включая семейную гиперхолестеринемии), смешанной гиперхолестеринемии (тип IIb по классификации Фредриксона) или семейной гиперхолестеринемии. **Роксатенз-амло:** Препарат Роксатенз-амло показан к применению у взрослых. Препарат показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых адекватно контролируется приёмом амлодипина, периндоприла и розувастатина в тех же дозах, что и в препарате Роксатенз-амло при лечении: - артериальной гипертензии и следующих сопутствующих нарушений липидного обмена: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона, включая семейную гиперхолестеринемии) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, липопропротеинов низкой плотности (ЛПНП)-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; - стабильной стенокардии и следующих сопутствующих нарушений липидного обмена: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона, включая семейную гиперхолестеринемии) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. Полные версии инструкций по применению смотрите на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>.

Заказчик размещения рекламы: ООО «КРКА ФАРМА».

125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1. Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ





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.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 15.12.2023

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 28 (12) 2023

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

Капитан В. В. (Кемерово) д.м.н.

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

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

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

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

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

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

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

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

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

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

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

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

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

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

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

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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

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

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

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Корякин В. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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

**The Journal is included in Scopus,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

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

Instructions for authors:

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

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosradio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 28 (12) 2023

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

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

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

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

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

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

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

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

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

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

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

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Valentin Yu. Korjakin*

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

ЮБИЛЕЙ

70 лет профессору Альберту Сарваровичу Галявичу

7

JUBILEE

70th anniversary of Prof. Albert S. Galyavich

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Атамась О. В., Антонюк М. В., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А.,
Кытикова О. Ю.

BDNF/TrkB-сигналинг при стабильной ишемической болезни
сердца

9

Atamas O. V., Antonyuk M. V., Novgorodtseva T. P., Gvozdenko T. A.,
Kytikova O. Yu.

BDNF/TrkB signaling in stable coronary artery disease

Третьякова В. А., Ермилов О. В., Алферов П. К., Чернявская В. Ю.,
Писанкина Д. И., Третьяков А. Ю.

Особенности инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST
при наличии метаболически-ассоциированной жировой
болезни печени

17

Tretyakova V. A., Ermilov O. V., Alferov P. K., Chernyavskaya V. Yu.,
Pisankina D. I., Tretyakov A. Yu.

ST-segment elevation myocardial infarction in the presence
of metabolic-associated fatty liver disease

Мингалимова А. Р., Гуманова Н. Г., Бикбова Н. М., Джиоева О. Н.,
Покровская М. С., Ефимова И. А., Серебрянская З. З.,
Богданова Н. Л., Борисова А. Л., Драпкина О. М.

Связь типов структурного ремоделирования левого желудочка
с дефицитом фибронектина у пациентов с многососудистым
поражением коронарных артерий

26

Mingalimova A. R., Gumanova N. G., Bikbova N. M., Dzhioeva O. N.,
Pokrovskaya M. S., Efimova I. A., Serebryanskaya Z. Z.,
Bogdanova N. L., Borisova A. L., Drapkina O. M.

Association of left ventricular structural remodeling types with
fibronectin deficiency in patients with multivessel coronary artery
disease

Логонова Е. Н., Нечаева Г. И., Дакуко А. Н., Богатырев И. В.,
Потапов В. В., Шарун И. В.

Продольная деформация миокарда левого желудочка
у пациентов с недифференцированной дисплазией
соединительной ткани и аритмией

33

Loginova E. N., Nechaeva G. I., Dakuko A. N., Bogatyrev I. V.,
Potapov V. V., Sharun I. V.

Left ventricular longitudinal strain in patients with undifferentiated
connective tissue disease and arrhythmia

НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Кафтанов А. Н., Гаврилов Д. В.
Эффективность препарата буферной формы ацетилсалициловой
кислоты по сравнению с другими препаратами у пациентов
с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной
клинической практике: результаты наблюдательного
ретроспективного исследования КАРДИНАЛ

39

Kobalava Zh. D., Tolkacheva V. V., Kaftanov A. N., Gavrilov D. V.
Effectiveness of buffered acetylsalicylic acid compared to other
drugs in diseases patients in clinical practice: results of the
CARDINAL observational retrospective study

Усова Е. И., Алиева А. С., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В.
Обоснование проведения имплементационного исследования
по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям
липидного обмена в рутинную практику

50

Usova E. I., Alieva A. S., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V.
Rationale for implementation study to introduce clinical guidelines
on lipid metabolism disorders into routine practice

Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Васильева Е. Ю.
Наблюдательное исследование эффективности лекарственного
препарата инклизирин в московском здравоохранении

62

Sapina A. I., Varlamova Yu. Yu., Papyrina M. G., Vasilyeva E. Yu.
Observational study of inclisiran effectiveness
in Moscow healthcare

Лакман И. А., Гареева Д. Ф., Садикова Л. Ф., Агапитов А. А.,
Давтян П. А., Каюмова В. Л., Тимирьянова В. М., Загидуллин Н. Ш..
Смертность при разных штаммах COVID-19 в отдаленном
периоде: 18-месячное наблюдение

68

Lakman I. A. I., Gareeva D. F., Sadikova L. F., Agapitov A. A.,
Davtyan P. A., Kayumova V. L., Timiryanova V. M., Zagidullin N. Sh..
Long-term mortality in different COVID-19 variants:
18-month follow-up

Айдумова О. Ю., Щукин Ю. В., Рубаненко А. О.
Прогнозирование неблагоприятных исходов в течение
12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда
с учетом наличия синдрома старческой астении

75

Aidumova O. Yu., Shchukin Yu. V., Rubanenko A. O.
Prediction of adverse outcomes within 12 months after myocardial
infarction in patients over 70 years of age with frailty syndrome

Гуревич А. П., Емельянов И. В., Ионов М. В., Ванюркин А. Г., Чернявский М. А., Конради А. О.
Динамика сосудистой жесткости и центрального артериального давления после эндоваскулярной изоляции аневризмы аорты у пациентов с артериальной гипертензией.
Результаты годичного наблюдения

Мурадов А. Г., Гринштейн Ю. И., Дробот Д. Б., Сакович В. А.
Отдаленные исходы полного бимаммарного и традиционного шунтирования у пациентов с многососудистым коронарным поражением

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Палеев Ф. Н., Гагарина Ю. В., Шабалина Е. А.
Оценка затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Соколова А. А., Напалков Д. А.
Оптимальные терапевтические стратегии у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: роль фиксированных комбинаций

Жернакова Ю. В., Чазова И. Е.
Современные представления о последствиях гиперактивации симпатoadренальной системы у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: возможности модуляции

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Бродовская Т. О., Касьянов Д. В.
Пол-специфические различия артериальной гипертензии

Гриценко О. В., Груздева О. В., Чумакова Г. А., Барбараш О. Л.
Лабораторные маркеры остеосаркопенического ожирения

Ларина В. Н., Кокорин В. А., Ларин В. Г., Лунев В. И., Суворова Н. А., Скиба И. К., Щербина Е. С.
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов

Царев Б. С., Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Афанасьев А. В., Чернявский А. М.
Роль бесшовных технологий для хирургии аортального клапана в эру транскатетерных клапанов

НЕКРОЛОГ

Академик РАН Леонид Семенович Барбараш
(22.06.1941 – 14.11.2023)

ИНФОРМАЦИЯ

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2023 году

83 Gurevich A. P., Emelyanov I. V., Ionov M. V., Vanyurkin A. G., Chernyavsky M. A., Conradi A. O.
Changes of vascular stiffness and central blood pressure after endovascular aneurysm repair in patients with hypertension.
Results of one-year follow-up

90 Muradov A. G., Grinshtein Yu. I., Drobot D. B., Sakovich V. A.
Long-term outcomes of complete bilateral internal thoracic artery grafting and traditional coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary artery disease

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

96 Zhuravleva M. V., Tereshchenko S. N., Paleev F. N., Gagarina Yu. V., Shabalina E. A.
Cost-effectiveness of valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin for prevention of cardiovascular death and reducing cardiovascular mortality within the State Program "Health Development" in patients with heart failure

110 Sokolova A. A., Napalkov D. A.
Optimal treatment strategies in comorbid patients with hypertension and dyslipidemia: the role of fixed-dose combinations

116 Zhernakova Yu. V., Chazova I. E.
Modern ideas about the consequences of sympathoadrenal hyperactivation in hypertensive patients with metabolic disorders: modulation possibilities

LITERATURE REVIEW

125 Brodovskaya T. O., Kasyanov D. V.
Sex-specific differences in hypertension

133 Gritsenko O. V., Gruzdeva O. V., Chumakova G. A., Barbarash O. L.
Laboratory markers of osteosarcopenic obesity

142 Larina V. N., Kokorin V. A., Larin V. G., Lunev V. I., Suvorova N. A., Skiba I. K., Shcherbina E. S.
Decompensated heart failure: a reconceptualization in the light of updated consensus statement of the European Society of Cardiology

154 Tsaroev B. S., Bogachev-Prokofiev A. V., Sharifulin R. M., Afanasyev A. V., Chernyavsky A. M.
Role of sutureless aortic valve replacement in the era of transcatheter valves

AD MEMORIAM

161 Leonid S. Barbarash (22.06.1941 – 14.11.2023), Academician of the Russian Academy of Sciences

INFORMATION

163 Russian Journal of Cardiology: contents for 2023

70 лет профессору Альберту Сарваровичу Галявичу

1 января 2024 года исполняется 70 лет известному российскому кардиологу, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу Российской Федерации, заслуженному врачу Республики Татарстан, академику Академии наук Республики Татарстан, заведующему кафедрой кардиологии Казанского государственного медицинского университета Галявичу Альберту Сарваровичу.

Альберт Сарварович Галявич начал свою врачебную деятельность врачом-терапевтом в 1977 году после окончания с отличием лечебного факультета Казанского государственного медицинского института. После обучения в ординатуре стал работать в Казанском государственном медицинском институте, пройдя путь от лаборанта до профессора. Вся научная, лечебная и преподавательская деятельность А. С. Галявича неразрывно связаны с кардиологией.

А. С. Галявич в течение многих лет ведёт преподавательскую работу. Его лекции пользуются неизменным успехом у врачей. Широкая эрудиция, доступность изложения материала, позитивная эмоциональность являются отличительными признаками выступлений А. С. Галявича на самых разных медицинских мероприятиях — от лекций для врачей до докладов на всероссийских конгрессах.

В течение многих лет профессор А. С. Галявич возглавляет кардиологическое направление Межрегионального клинико-диагностического центра г. Казани, проводя большую консультативную работу. Его высокий профессионализм в сочетании с большим опытом практической работы и постоянной готовностью оказывать медицинскую помощь пациентам спасли жизнь многим больным.

Научная деятельность профессора А. С. Галявича посвящена проблемам артериальной гипертензии, атеросклероза, инфаркта миокарда, хронической ишемической болезни сердца, острой и хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий. В 1988 году А. С. Галявич защитил кандидатскую диссертацию по специальности "кардиология", в 1998 году докторскую диссертацию также по специальности "кардиология". Под руководством профессора А. С. Галявича защищена 31 кандидатская диссертация и осуществлено научное консультирование 2 докторских диссертаций.

А. С. Галявич — автор более 600 научных публикаций, в том числе 10 монографий по кардиологии, соавтор ряда отечественных руководств по кардиологии и внутренним болезням. Он является соавтором двух патентов на изобретения.



Профессор А. С. Галявич является членом редколлегии ряда отечественных журналов: "Российский кардиологический журнал", "Артериальные гипертензии", "Кардиология", "Кардиологический вестник", "Системные гипертензии", "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", "Атеросклероз и дислипидемии", "Кардиосоматика", "Казанский медицинский журнал", "Практическая медицина", "Вестник современной клинической медицины".

А. С. Галявич принимает активное участие в работе Российского кардиологического общества более 30 лет. Признанием уважения и доверия российских кардиологов к профессору А. С. Галявичу является избрание его вице-президентом Российского кардиологического общества в течение нескольких лет.

С 2001 года А. С. Галявич участвует в подготовке отечественных клинических рекомендаций по кардиологии. За прошедшие годы он принял участие в создании более 30 клинических рекомендаций. Профессор А. С. Галявич принимал самое активное участие в подготовке первого отечественного профессионального стандарта "Врач-кардиолог" (2018 год).

Подтверждением высокого авторитета кардиологической школы Республики Татарстан, возглавляе-

мой профессором А. С. Галявичем, является проведение в Казани нескольких конгрессов Российского кардиологического общества.

Выполняя с 1999 года по 2019 год функции внештатного главного специалиста-кардиолога Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Альберт Сарварович внес существенный вклад в организацию и повышение качества оказания кардиологической помощи населению Республики Татарстан. Благодаря инициативе А. С. Галявича в 2007 году была разработана и внедрена система круглосуточного оказания высокотехнологичной помощи больным инфарктом миокарда в г. Казани, а затем на всей территории Республики Татарстан. Внедрение данной системы позволило снизить госпитальную летальность при инфаркте миокарда в Республике Татарстан более чем в 2 раза.

Профессор А. С. Галявич с 2019 года является главным внештатным кардиологом Министерства здравоохранения Российской Федерации по Приволжскому федеральному округу, осуществляя консультативно-аналитическую работу в 14 регионах России.

Галявич Альберт Сарварович пользуется высоким авторитетом среди коллег и уважением паци-

ентов. Искренняя преданность профессии и высокие моральные качества способствовали тому, что Альберт Сарварович стал одним из известных и уважаемых специалистов в отечественной кардиологии. Интеллигентность, порядочность, добросовестность, широкая эрудиция сочетаются в нем с принципиальностью и активной гражданской позицией.

Коллектив редакции Российского кардиологического журнала сердечно поздравляет юбиляра и желают профессору А. С. Галявичу здоровья, благополучия и дальнейших успехов.



Для цитирования: 70 лет профессору Альберту Сарваровичу Галявичу. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5703. doi:10.15829/1560-4071-2023-5703. EDN HGXHBR

For citation: 70th anniversary of Prof. Albert S. Galyavich. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5703. doi:10.15829/1560-4071-2023-5703. EDN HGXHBR

BDNF/TrkB-сигналинг при стабильной ишемической болезни сердца

Атамась О.В.^{1,2}, Антонюк М.В.¹, Новгородцева Т.П.¹, Гвозденко Т.А.¹, Кытикова О.Ю.¹

Цель. Изучить содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF) и тирозинкиназного рецептора В (TrkB) в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и оценить взаимосвязь BDNF/TrkB-сигналинга с тяжестью коронарного атеросклероза, показателями системного воспаления (интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)) и ангиогенезом (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)).

Материал и методы. В исследование включено 99 больных стабильной ИБС, которым проведена коронароангиография, и 30 здоровых добровольцев. Коронарный атеросклероз оценивали по шкале Gensini (GS). В сыворотке крови иммуноферментным методом определяли концентрации BDNF, TrkB, VEGF, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α. При статистической обработке данных применяли кластерный, корреляционный, регрессионный анализы.

Результаты. У больных ИБС наблюдался большой диапазон варьирования концентрации BDNF. Для определения однородных групп методом k-средних выделено 3 кластера с различными векторами на оси BDNF/TrkB. Пациенты отличались тяжестью коронарного атеросклероза, проявлением воспалительной реакции, интенсивностью ангиогенеза. У пациентов с начальными и умеренными атеросклеротическими изменениями коронарных артерий отмечена нормальная концентрация BDNF и повышенный уровень TrkB (22,35/1,18 нг/мл). У больных с тяжелым коронарным атеросклерозом определены два различных варианта BDNF/TrkB. Пониженный уровень BDNF и повышенный TrkB (6,0/1,52 нг/мл) ассоциировались с низким содержанием VEGF и повышенным ИЛ-6. Повышенный уровень BDNF и нормальные значения TrkB (26,95/0,96 нг/мл) были характерны для пациентов с высокой экспрессией VEGF, свидетельствующей об активации ангиогенеза и/или нестабильной атеросклеротической бляшке. Выявлена прямая связь BDNF с VEGF ($r=0,536$, $p<0,001$) и обратная с TrkB ($r=-0,301$, $p=0,019$), ИЛ-6 ($r=-0,306$, $p=0,002$). Уровень TrkB был взаимосвязан с ФНО-α ($r=0,403$, $p=0,001$). Регрессионный анализ показал, что на экспрессию BDNF влияют TrkB ($\beta=-0,237$, $p=0,009$), VEGF ($\beta=0,490$, $p<0,001$), ИЛ-6 ($\beta=-0,339$, $p<0,001$).

Заключение. У больных стабильной ИБС установлены разные уровни экспрессии BDNF-TrkB, которые были связаны со степенью коронарного атеросклероза. BDNF-TrkB-сигналинг участвует в регуляции воспаления и ангиогенеза при стабильной ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, BDNF/TrkB-сигналинг, цитокины, ангиогенез.

Отношения и деятельность: нет.

¹Владивостокский филиал ФГБНУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания — НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток; ²ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет — Медицинский центр, Владивосток, Россия.

Атамась О.В.* — аспирант лаборатории восстановительного лечения, ORCID: 0000-0002-2623-7183, Антонюк М.В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала, ORCID: 0000-0002-2492-3198, Новгородцева Т.П. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории биомедицинских исследований, ORCID: 0000-0002-6058-201X, Гвозденко Т.А. — д.м.н., профессор Российской академии наук, г.н.с. лаборатории восстановительного лечения, ORCID: 0000-0002-6413-9840, Кытикова О.Ю. — д.м.н., с.н.с. лаборатории восстановительного лечения, ORCID: 0000-0001-5018-0271.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
atamas.ov@dvfu.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, КА — коронарная артерия, КАГ — коронароангиография, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ФР — фактор риска, ЭК — эндотелиальные клетки, BDNF — нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor), GS — индекс Gensini, TrkB — тропомиозинный тирозинкиназный рецептор В (Tropomyosin receptor kinase B), VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor).

Рукопись получена 20.07.2023

Рецензия получена 11.08.2023

Принята к публикации 22.09.2023



Для цитирования: Атамась О.В., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А., Кытикова О.Ю. BDNF/TrkB-сигналинг при стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5535. doi:10.15829/1560-4071-2023-5535. EDN AZHKKH

BDNF/TrkB signaling in stable coronary artery disease

Atamas O.V.^{1,2}, Antonyuk M.V.¹, Novgorodtseva T.P.¹, Gvozdenko T.A.¹, Kytikova O.Yu.¹

Aim. To study the serum content of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase receptor B (TrkB) in patients with coronary artery disease (CAD) and evaluate the relationship of BDNF/TrkB signaling with the severity of coronary atherosclerosis, systemic inflammation (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α) and angiogenesis (VEGF).

Material and methods. The study included 99 patients with stable CAD who underwent coronary angiography and 30 healthy volunteers. Coronary atherosclerosis was assessed using the Gensini score (GS). In blood serum, the concentrations of BDNF, TrkB, VEGF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α were determined using the enzyme immunoassay. Cluster, correlation, and regression analyzes were used.

Results. In patients with CAD, a wide range of variations in BDNF concentrations was observed. To determine homogeneous groups using the k-means clustering, three clusters with different BDNF/TrkB axis vectors were identified. Patients differed in the severity of coronary atherosclerosis, the manifestation of the inflammatory reaction, and the intensity of angiogenesis. In patients with initial and

moderate atherosclerotic changes in the coronary arteries, a normal concentration of BDNF and an increased level of TrkB (22,35/1,18 ng/ml) were noted. In patients with severe coronary atherosclerosis, two different BDNF/TrkB variants have been identified. Decreased BDNF and increased TrkB (6,0/1,52 ng/ml) were associated with low VEGF and increased IL-6. Elevated BDNF and normal TrkB values (26,95/0,96 ng/ml) were characteristic of patients with high VEGF expression, indicating angiogenesis activation and/or vulnerable plaques. A direct relationship between BDNF and VEGF ($r=0,536$, $p<0,001$) and an inverse relationship with TrkB ($r=-0,301$, $p=0,019$), IL-6 ($r=-0,306$, $p=0,002$) was revealed. TrkB levels were correlated with TNF-α ($r=0,403$, $p=0,001$). Regression analysis showed that BDNF expression is influenced by TrkB ($\beta=-0,237$, $p=0,009$), VEGF ($\beta=0,490$, $p<0,001$), IL-6 ($\beta=-0,339$, $p<0,001$).

Conclusion. In patients with stable CAD, different levels of BDNF/TrkB expression were found, which were associated with coronary atherosclerosis severity. BDNF/TrkB signaling is involved in the regulation of inflammation and angiogenesis in stable CAD.

Keywords: coronary artery disease, BDNF/TrkB signaling, cytokines, angiogenesis.

Relationships and Activities: none.

¹Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok;

²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia.

Atamas O. V.* ORCID: 0000-0002-2623-7183, Antonyuk M. V. ORCID: 0000-0002-2492-3198, Novgorodtseva T. P. ORCID: 0000-0002-6058-201X, Gvoz-

denko T. A. ORCID: 0000-0002-6413-9840, Kytikova O. Yu. ORCID: 0000-0001-5018-0271.

*Corresponding author: atamas.ov@dvfu.ru

Received: 20.07.2023 **Revision Received:** 11.08.2023 **Accepted:** 22.09.2023

For citation: Atamas O. V., Antonyuk M. V., Novgorodtseva T. P., Gvozdenko T. A., Kytikova O. Yu. BDNF/TrkB signaling in stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5535. doi:10.15829/1560-4071-2023-5535. EDN AZHKXH

Ключевые моменты

- У пациентов с начальными и умеренными атеросклеротическими изменениями коронарных артерий при нормальной концентрации BDNF определяются повышенные уровни рецепторов TrkB, оказывающие защитную роль в поддержании целостности эндотелия сосудов.
- У больных с тяжелым коронарным атеросклерозом определены два варианта оси BDNF/TrkB:
 1. Пониженный уровень BDNF и повышенный TrkB ассоциировались с низким содержанием VEGF и повышенным ИЛ-6, что свидетельствует об активации системного воспаления.
 2. Повышенный уровень BDNF-TrkB связан с высокой экспрессией VEGF, указывая на активацию ангиогенеза и/или нестабильно уязвимую бляшку, и может являться предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин смертности во всем мире. Морфологической основой ИБС является атеросклероз сосудистой стенки, в патогенезе которого участвуют многие механизмы, включая воспалительные процессы, дисфункцию эндотелия и оксидативный стресс [1]. В настоящее время имеются данные об участии нейротрофических факторов в патогенезе ИБС. Нейротрофины являются регуляторными белками нервной ткани, играющими важную роль в развитии и поддержании нормального функционирования нервной системы. Согласно данным литературы, один из самых распространенных представителей этого класса нейротрофический фактор мозга (BDNF) играет ключевую роль также в регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза [2]. BDNF экспрессируется в центральной и периферической нервной системе, а также в не-нейрональных тканях и разных типах клеток (сердце, эндотелиальные клетки (ЭК), гладкомышечные клетки сосудов, макрофаги, тучные клетки, лимфоциты, тромбоциты) [2].

Key messages

- In patients with initial and moderate coronary atherosclerotic changes and normal BDNF concentrations, elevated levels of TrkB receptors are detected, which have a protective role in vascular endothelium.
- In patients with severe coronary atherosclerosis, two variants of the BDNF/TrkB axis have been identified:
 1. Decreased BDNF and increased TrkB levels were associated with low VEGF and increased IL-6, indicating activation of systemic inflammation.
 2. Elevated levels of BDNF-TrkB are associated with high expression of VEGF, indicating activation of angiogenesis and/or vulnerable plaque, and may be a predictor of cardiovascular events.

BDNF играет плейотропную роль, связываясь со своим специфическим рецептором тропомиозин-родственной киназы B (TrkB), и запуская нижестоящие сигнальные пути. Недавние исследования показали, что передача сигналов BDNF/TrkB присутствует в периферической сосудистой сети, стимулирует ангиогенез, способствует выживанию, росту ЭК, а также поддерживает целостность сосудов [3]. Ангиогенное действие BDNF опосредуется воздействием на ЭК сосудов и оказывает влияние на экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), одного из основных факторов ангиогенеза при коронарном атеросклерозе [4].

В последнее время появляется все больше свидетельств того, что уровни BDNF и рецепторов TrkB тесно связаны с развитием и исходом сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Литературные данные о содержании в крови BDNF у больных ИБС противоречивы. В некоторых исследованиях указывается на пониженные уровни BDNF у больных ИБС [6, 7]. Имеются сведения, что у больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда уровень BDNF значимо выше, чем при стабильной стенокардии [6]. Фрамингемское исследование показало, что повышенный уровень

BDNF был взаимосвязан с низким риском развития сердечно-сосудистых событий и смертностью от всех причин [8]. Имеются работы, посвященные установлению связи BDNF с воспалительной реакцией при сердечно-сосудистых заболеваниях [9]. Результаты исследований последних лет показывают высокий потенциал использования циркулирующего в крови BDNF/TrkB в диагностике и в качестве прогностического маркера у больных ИБС.

Целью настоящей работы явилось исследование содержания BDNF и рецептора TrkB в сыворотке крови больных стабильной ИБС и оценка взаимосвязей BDNF/TrkB-сигналинга с тяжестью коронарного атеросклероза, показателями системного воспаления (интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)) и ангиогенезом (VEGF).

Материал и методы

Работа выполнена в дизайне проспективно-го сравнительного исследования в период с января по ноябрь 2021г на базе Медицинского центра Дальневосточного федерального университета (г. Владивосток). Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013), одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 10 от 28.12.2020). В исследование включены 99 больных стабильной ИБС, которым в плановом порядке была проведена коронароангиография (КАГ), из них 69 человек с обструктивным и 30 человек с необструктивным поражением коронарных артерий (КА). Среди обследованных — 61 мужчина и 38 женщин, средний возраст 61,0 (58,0; 66,0) лет. В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев, сопоставимые по половозрастному признаку (15 мужчин, 15 женщин, средний возраст — 58,5 (53,7; 61,0) лет). Характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Критерии включения: 1) больные со стабильной стенокардией, которым выполнена КАГ; 2) обструктивные и необструктивные поражения КА по данным КАГ; 3) наличие подписанного информированного согласия. В исследование не включались пациенты, перенесшие острое коронарное событие и нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес.; больные с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (фракция выброса $\leq 40\%$); онкологическими, иммунными и воспалительными заболеваниями; больные, принимающие антидепрессанты или транквилизаторы.

Пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные обследования в соответствии со стандартами диагностики стабильной ИБС.

В лабораторном исследовании использовали образцы сыворотки крови, которые хранили при температуре -80°C . Содержание BDNF и рецепторов TrkB

Таблица 1

Характеристика клинико-лабораторных и ангиографических показателей пациентов ИБС (n=99)

Показатели	Значения
Факторы риска	
Возраст, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃)	61,0 (58,0; 66,0)
Пол: муж./жен., n (%)	61 (61,6%)/38 (38,4%)
ИМТ, кг/м ² , Me (Q ₁ ; Q ₃)	27,68 (25,1; 30,34)
Ожирение, ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	29 (29,3%)
Курение, n (%)	21 (21,2%)
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	69 (69,7%)
Гиподинамия, n (%)	45 (45,5%)
Артериальная гипертензия, n (%)	87 (87,7%)
Сахарный диабет, n (%)	22 (22,2%)
Тревожность, n (%)	21 (21,2%)
Депрессия, n (%)	15 (15,1%)
Гиперхолестеринемия ($>5,0$ ммоль/л), n (%)	35 (35,4%)
Прием статинов, n (%)	62 (62,6%)
Характеристика ИБС	
ФК стенокардии, n (%)	
— I ФК	22 (22,2%)
— II ФК	27 (27,3%)
— III ФК	20 (20,2%)
— IV ФК	30 (30,3%)
Ангиографические данные	
Количество обструктивных стенозов, n (%)	69 (69,7%)
Поражение коронарных артерий, n (%)	
— Однососудистое поражение	21 (21,2%)
— Двухсосудистое поражение	25 (25,3%)
— Трех и более сосудистое поражение	23 (23,2%)
Количество необструктивных стенозов ($<50\%$ просвета артерий), n (%)	30 (30,3%)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс.

в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ("Cloude-Clone Corp.", США). Концентрации VEGF, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α в сыворотке крови определяли с применением наборов Вектор-БЕСТ (Россия). Количественное содержание BDNF, TrkB оценивали в нг/мл, VEGF — в мЕ/мл, цитокинов — в пг/мл.

КАГ проводилась по стандартной методике с использованием ангиографической установки "Philips Allura Xper FD 20". Анализ ангиограмм выполнялся с помощью программного обеспечения "Xcelera" (Philips, Нидерланды). Обструктивными стенозами считали сужение диаметра $\geq 50\%$ просвета основных артерий и/или ствола левой КА, в противном случае стенозы считались необструктивными.

Количественная оценка коронарного атеросклероза проводилась с помощью ангиографической шкалы Gensini (GS).

Статистическая обработка материалов проведена с помощью программного обеспечения IBM SPSS

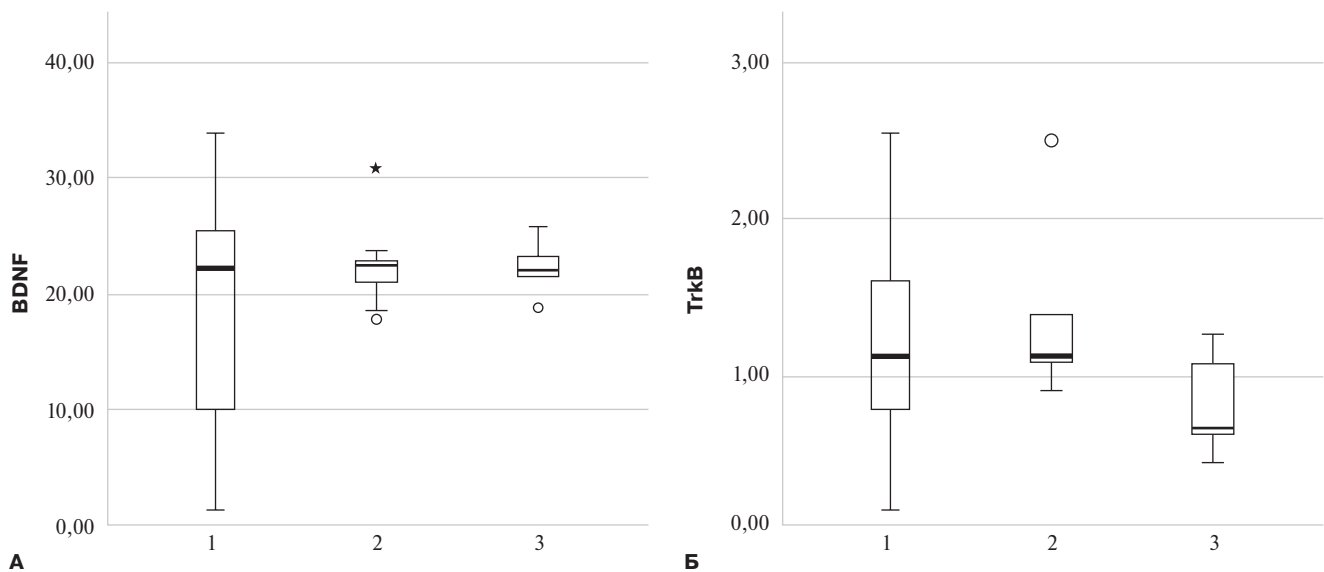


Рис. 1. Диаграмма размаха уровней BDNF (А) и TrkB (Б) у обследуемых.

Примечание: 1 — больные с обструктивным поражением, 2 — с необструктивным поражением артерий, 3 — контроль.

Сокращения: BDNF — нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor), TrkB — тропомиозинный тирозинкиназный рецептор В (Tropomyosin receptor kinase B).

Statistics 26,0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в тексте как Ме (Q_1 ; Q_3) где Ме — медиана, Q_1 — нижний квартиль, Q_3 — верхний квартиль, т.к. большинство параметров имели распределение, отличное от нормального. Номинальные (качественные) значения указаны в абсолютных числах (n) и процентах (%). Для сравнения параметров между группами использовался тест Краскела-Уоллиса с последующим сравнением между отдельными группами (тест Манна-Уитни) с поправкой Бонферрони. Различия между качественными признаками проводилось по критерию χ^2 Пирсона. Кластерный анализ методом k-средних использовался для определения однородности групп по количественным переменным: BDNF и TrkB. Связь между изучаемыми параметрами оценивалась путем расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмена и линейного анализа (множественный линейный регрессионный анализ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам КАГ у больных ИБС с обструктивным стенозом ($n=69$) индекс GS варьировал от 8 до 198 баллов, Ме составила 40,00 (23,0; 84,0) баллов. С учетом медианного значения идентифицированы пациенты с умеренным ($GS < 40$, $n=37$) и тяжелым поражением КА ($GS \geq 40$, $n=32$). У больных с необструктивным поражением КА ($n=30$) Ме индекса GS равнялась 2,0 (1,0; 3,0) баллов.

Оценка уровней BDNF не выявила значимых различий между группами больных с обструктивным (Ме 22,33 нг/мл) и необструктивным (Ме 22,35 нг/мл) поражением КА, а также с контролем (Ме 22,01 нг/мл; $p=0,665$) (рис. 1 А). Концентрация TrkB у больных с умеренным и тяжелым атеросклерозом по сравнению с контролем была выше (1,27 и 1,1 vs 0,61 нг/мл; $p < 0,001$ и $p=0,008$, соответственно). У больных с необструктивным поражением артерий уровень рецепторов TrkB также превышал контрольные значения (1,18 vs 0,61 нг/мл; $p < 0,001$) (рис. 1 Б).

Отмечен значительный разброс уровня BDNF у больных ИБС. Так, при обструктивном поражении КА значение BDNF варьировало от 1,2 до 33,92 нг/мл, размах вариации R ($X_{\max} - X_{\min}$) — 32,72 нг/мл. Коэффициент вариации (V) составил 50,78%, что свидетельствует о неоднородной совокупности данных. У пациентов без обструктивного поражения сосудов размах вариации BDNF был меньше — от 17,8 до 30,83 нг/мл ($R=13,03$ нг/мл), $V=10,52\%$. В контрольной группе значения BDNF варьировали от 18,78 до 25,75 нг/мл ($R=6,97$), коэффициент вариации указывал на однородность совокупности данных ($V=9,45\%$).

Учитывая широкий диапазон содержания BDNF и TrkB у индивидуумов, для выделения наиболее часто встречающихся их сочетаний у больных ИБС проведена классификация объектов методом k-средних кластерного анализа. Число кластеров выбрано априорно и определялось в процессе разделения множества на группы по их схожести. Классифицировано 99 объектов. Получено 3 кластера, в каждый кластер вошли наиболее однородные

Таблица 2

Варианты состояния BDNF/TrkB, цитокинового статуса и уровень VEGF по результатам кластерного анализа

Показатели	Кластеры			Контроль	Критерий Краскела Уоллиса, p	Критерий Манна-Уитни, p
	1, n=55	2, n=22	3, n=22	4, n=30		
BDNF, нг/мл	22,35 (21,02; 23,12)	6,0 (2,67; 8,84)	26,95 (25,84; 29,65)	22,01 (21,47; 23,25)	<0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₃ <0,001
TrkB, нг/мл	1,18 (0,92; 1,47)	1,52 (1,04; 2,09)	0,96 (0,81; 1,48)	0,61 (0,55; 1,05)	<0,001	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001
VEGF, мЕ/мл	136,8 (108,35; 189,24)	97,24 (61,46; 152,61)	282,53 (206,19; 353,79)	140,65 (112,92; 204,88)	<0,001	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ =0,039 p ₃₋₄ =0,008
ИЛ-2, пг/мл	2,21 (1,82; 2,31)	2,21 (2,11; 2,31)	2,29 (1,83; 2,29)	2,54 (2,49; 2,64)	<0,001	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
ИЛ-4, пг/мл	1,89 (1,82; 2,31)	1,93 (1,8; 2,07)	2,02 (1,83; 2,29)	2,6 (2,4; 2,65)	<0,001	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
ИЛ-6, пг/мл	4,64 (4,48; 5,74)	6,77 (4,94; 7,43)	4,47 (4,18; 5,34)	4,91 (4,2; 4,99)	<0,001	p ₂₋₁ =0,004 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =0,001
ИЛ-10, пг/мл	4,96 (4,35; 5,76)	4,94 (4,46; 5,76)	4,64 (4,3; 5,42)	5,15 (4,66; 6,28)	0,231	
ФНО-α, пг/мл	2,91 (2,52; 3,4)	2,99 (2,79; 3,56)	2,92 (2,69; 3,46)	2,16 (2,04; 2,8)	<0,001	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,005

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, BDNF — нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor), TrkB — тропомиозинный тирозинкиназный рецептор В (Tropomyosin receptor kinase B), VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor).

объекты. Первый кластер K1 составили 55 больных ИБС, у которых уровень BDNF соответствовал контрольным значениям, а содержание рецепторов TrkB почти в 2 раза превышало контроль (табл. 2). Для пациентов второго кластера K2 (n=22) характерным явилось резкое снижение (в 3,7 раза) содержание BDNF и повышение в 2,5 раза уровня TrkB. В третьем кластере K3 у больных (n=22) наблюдалась увеличенная экспрессия BDNF (22,4%), при этом уровень рецепторов TrkB статистически значимо не отличался от контрольных значений.

Оценка клинко-ангиографических данных показала, что кластер K1 составили больные как с необструктивными (52,7%), так и обструктивными стенозами, преимущественно с умеренным атеросклеротическим поражением КА (табл. 3). Медиана индекса GS составила 8 баллов. По количеству пораженных артерий, степени стенозов, индексу GS пациенты кластера K1 значимо отличались от кластеров K2 и K3. Обращало внимание, что такие факторы риска (ФР), как гиподинамия, тревожно-депрессивные состояния, у больных кластера K1 выявлялись значительно реже, чем в других кластерах.

В кластер K2 вошли пациенты только с обструктивными стенозами (Me GS 45,0), при этом количество пациентов с умеренным и тяжелым коро-

нарным атеросклерозом были почти в одинаковом соотношении (табл. 3). Характерным для данного кластера явились большая частота встречаемости тревожно-депрессивных расстройств (72,7% случаев). Тревожные расстройства у больных K2 наблюдались чаще, чем в K1 в 3,8 раза (p=0,003), депрессия — в 3,5 раза (p=0,012). По сравнению с K3 тревожно-депрессивная симптоматика у пациентов, составивших кластер K2, встречалась в 1,8 раз чаще.

Кластер K3 составили также больные с обструктивными стенозами, из них большинство (63,6%) имели тяжелый коронарный атеросклероз (Me GS 46,0) (табл. 3). По количеству пораженных артерий и степени стенозов сосудов значимых различий между K2 и K3 не выявлено (p=0,643, p=0,385, соответственно). Среди ФР отличительным явилась частота встречаемости гиподинамии, которая в кластере K3 была максимальной и составила 77,3%. В кластере K3 по сравнению с K1 тревожно-депрессивные состояния встречались в 2 раза чаще (40,9% и 20%, соответственно), но статистической значимости эти отличия не имели.

По распространенности ожирения статистически значимых различий между кластерами не выявлено. **Тем не менее частота встречаемости данного ФР была выше среди пациентов K2 и K3 по сравнению с K1.**

Таблица 3

**Ангиографическая характеристика и факторы кардиоваскулярного риска у больных ИБС
в зависимости от уровней BDNF/TrkB**

Показатели	Кластеры			Уровень значимости, р
	1, n=55	2, n=22	3, n=22	
Ангиографические показатели				
Группы GS, n (%)				
GS <40	16 (29,1%)	9 (40,9%)	7 (31,8%)	p ₁₋₂ <0,001
GS ≥40	10 (18,2%)	13 (59,1%)	14 (63,6%)	p ₁₋₃ <0,001
GS =2	29 (52,7%)	—	1 (4,5%)	p ₁₋₃ <0,001
GS, (баллы) Me (Q ₁ ; Q ₃)	8,0 (4,0; 29,0)	45,0 (23,0; 91,0)	46,0 (19,0; 112,0)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001
Факторы риска				
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	35 (63,6%)	17 (77,3%)	17 (77,3%)	p>0,05
Ожирение, ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	12 (21,8%)	9 (40,9%)	8 (36,4%)	p>0,05
Курение, n (%)	10 (18,5%)	5 (22,7%)	6 (27,3%)	p>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	47 (85,5%)	20 (90,9%)	20 (90,9%)	p>0,05
Гиподинамия, n (%)	14 (25,5%)	14 (63,6%)	17 (77,3%)	p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ <0,001
Сахарный диабет, n (%)	11 (20,0%)	6 (27,3%)	5 (22,7%)	p>0,05
Тревожность, n (%)	6 (10,9%)	9 (40,9%)	6 (27,2%)	p ₁₋₂ =0,003
Депрессия, n (%)	5 (9,1%)	7 (31,8%)	3 (13,6%)	p ₁₋₂ =0,012
ОХС, ммоль/л	4,65 (3,4; 5,7)	4,33 (3,54; 5,9)	4,54 (3,88; 5,68)	p>0,05

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, GS — индекс Gensini.

При анализе параметров системного воспаления и ангиогенеза выявлены общие закономерности и определенные особенности при каждой оси BDNF/TrkB (табл. 2). Для пациентов в трех кластерах общими признаками явились: низкий уровень ИЛ-2 (p<0,001), ИЛ-4 (p<0,001) и повышенное содержание ФНО-α (p<0,001) по сравнению с контролем. Пациентов кластера K2 отличало повышение провоспалительного цитокина ИЛ-6.

Содержание VEGF значимо отличалось во всех кластерах. Так, у пациентов кластера K1 уровень VEGF соответствовал контролю. У пациентов K2 установлено снижение VEGF относительно контроля на 30,8% (p=0,039). В данном кластере медиана VEGF была значимо ниже относительно значений в кластерах K1 и K3 (p<0,001). Высокое содержание VEGF выявлено в кластере K3, которое в 2 раза превышало значения контрольной группы и кластера K1 (p=0,008, p<0,001, соответственно), и в 3 раза — по сравнению с показателем кластера K2 (p<0,001) (табл. 2).

Таким образом, кластерным анализом по заданным переменным BDNF-TrkB выделены три группы больных ИБС, отличающиеся степенью атеросклеротического поражения КА, частотой встречаемости ФР, состоянием цитокинового статуса и уровнем VEGF.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил обратную связь BDNF с TrkB (r=-0,301, p=0,019) и ИЛ-6 (r=-0,306, p=0,002), а также прямую ассоци-

ацию BDNF с VEGF (r=0,536, p<0,001). Выявлена также прямая связь между уровнем TrkB и ФНО-α (r=0,403, p=0,001). Установлена прямая ассоциация VEGF с индексом GS (r=0,302, p=0,002).

С целью определения влияния различных переменных на уровень BDNF проведен множественный пошаговый регрессионный анализ. Определены три предиктора, влияющие на экспрессию BDNF: TrkB (β=-0,237, p=0,009), VEGF (β=0,490, p<0,001), ИЛ-6 (β=-0,339, p<0,001). Множественный коэффициент корреляции R=0,734 показал сильную связь между предикторами и BDNF. Коэффициент детерминации R²=0,539 указывает, что доля влияния предикторов на BDNF составляет 53,9%, а остальная часть, 46,1% — неучтенные (неизвестные) факторы в модели. Качество регрессионной модели оценивали с помощью средней ошибки аппроксимации $\bar{A}$. Допустимый предел значений для адекватной модели составляет $\bar{A}<10\%$. Средняя ошибка аппроксимации $\bar{A}$ составила 6,54%. Полученное значение свидетельствует о высоком качестве данной математической модели. Таким образом, повышение циркулирующего в сыворотке крови BDNF ассоциируется со снижением рецепторов TrkB, провоспалительного цитокина ИЛ-6 и увеличением уровня VEGF.

Обсуждение

В настоящее время все больше исследований показывают, что ось BDNF-TrkB играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой систе-

мы. У обследованных больных со стабильной ИБС в сыворотке крови наблюдался широкий диапазон концентрации BDNF на фоне повышенного уровня TrkB. Считается, что активация TrkB отражает активность BDNF. Резкое или постепенное повышение внеклеточных концентраций BDNF вызывает, соответственно, временную или устойчивую активацию рецептора TrkB и его последующую передачу сигналов, что приводит к различиям в молекулярных и клеточных функциях. Существенное варьирование концентрации BDNF в сыворотке крови у индивидуумов отмечали и другие авторы [10]. Использование в работе кластерного анализа позволило идентифицировать три варианта соотношения BDNF-TrkB у больных ИБС. Пациенты, составившие кластеры, отличались тяжестью коронарного атеросклероза, частотой встречаемости некоторых ФР, проявлением системной воспалительной реакции и интенсивностью ангиогенеза.

У пациентов с начальными признаками атеросклероза и умеренным поражением отмечалось увеличение концентрации рецепторов TrkB, при этом уровень BDNF был сравним с контролем. Сдвиг оси BDNF-TrkB в сторону увеличения содержания TrkB был сопряжен со снижением регуляторного ИЛ-2, противовоспалительного ИЛ-4 и повышением провоспалительного ФНО- α , что свидетельствует об изменении цитокинового баланса уже на начальных этапах развития ИБС и связи рецепторов TrkB с воспалением. Пациенты с данным вектором оси BDNF-TrkB в отличие от других больных ИБС вели более активный образ жизни. По сравнению с больными ИБС, имеющими другие векторы оси BDNF-TrkB, гиподинамия выявлялась в 2,5 и 3 раза реже. Работы разных авторов свидетельствуют о положительной связи между физическими упражнениями и уровнем BDNF [11]. В настоящем исследовании достаточная двигательная активность сопровождалась сохранением BDNF на уровне контроля. Повышение TrkB на начальных этапах атерогенеза можно рассматривать как протективный фактор. Об этом свидетельствовали экспериментальные исследования, доказавшие, что рецепторы TrkB поддерживают целостность эндотелия при атерогенезе и играют защитную роль при развитии ИБС [12].

У больных с умеренным и тяжелым поражением КА выявлено два противоположных вектора оси BDNF-TrkB: значительное снижение BDNF (3,7 раза) на фоне увеличения TrkB (2,5 раза) и повышение BDNF на фоне нормального уровня TrkB.

У больных с резко сниженным уровнем BDNF выявлена высокая распространенность тревожно-депрессивной симптоматики, что могло повлиять на его уровень. К настоящему времени накоплен большой объем данных, свидетельствующих о связи дефицита BDNF и депрессии [13]. В проведенном ис-

следовании низкий уровень BDNF ассоциировался с пониженной концентрацией VEGF и активацией продукции ИЛ-6. Согласно некоторым исследованиям, низкие уровни VEGF определялись у пациентов с плохо развитыми коллатеральными сосудами сердца у больных с хронической ИБС, что было связано с неблагоприятным исходом [14]. Высокий уровень ИЛ-6 у больных стабильной стенокардией наблюдается при прогрессировании заболевания [15]. Полученные авторами данные согласуются с результатами исследования Sustar A, et al. (2019), доказавших, что пониженные уровни BDNF ассоциируются с увеличенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности [7].

Смещение оси BDNF-TrkB в сторону увеличения BDNF было характерно для больных с более тяжелым поражением КА (Me GS 46 баллов). Известно, что содержание BDNF в сыворотке крови возрастает в ответ на ишемическое повреждение ткани. К тому же у пациентов данного кластера выявлена высокая концентрация VEGF. По литературным данным, у больных с обструктивными поражениями КА гипоксия миокарда инициирует повышенную экспрессию VEGF, что ведет к неоваскуляризации атеросклеротической бляшки либо ее нестабильности [14]. По результатам оптической когерентной томографии высокие уровни BDNF были связаны с уязвимой бляшкой как у больных стабильной стенокардией, так и у пациентов с острым инфарктом миокарда [6].

В проведенном исследовании на фоне повышенного содержания BDNF (кластер K3) цитокиновый дисбаланс, характерный для больных ИБС, был менее выражен. На отрицательную связь BDNF с воспалением указывается и в работах других авторов. Предполагается, что BDNF может участвовать в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов посредством модуляции TLR4/NF- κ B p65 сигнализации [9]. Выявленные взаимосвязи BDNF с VEGF и ИЛ-6, TrkB и ФНО- α подтверждают роль BDNF-TrkB-сигналинга в регуляции воспаления и ангиогенеза при стабильной ИБС.

Заключение

У больных стабильной ИБС установлены разные уровни экспрессии BDNF-TrkB. Вектор оси BDNF-TrkB ассоциируется со степенью поражения КА, физической активностью, тревожно-депрессивными состояниями. Сигнальные пути, активируемые BDNF, регулируют воспалительную реакцию, процессы ангиогенеза для повышения выживаемости клеток при ишемии. Пониженный уровень BDNF сопряжен с активацией синтеза провоспалительного цитокина ИЛ-6, биомаркера прогрессирования атеросклероза. Повышение экспрессии BDNF сопровождается увеличением VEGF, свидетельствующим об

активной неоваскуляризации в атеросклеротических поражениях, что может приводить к нестабильности бляшки и неблагоприятным сердечно-сосудистым осложнениям. Учитывая важное значение BDNF-TrkB-сигналинга в патогенезе ИБС, необходимо дальнейшее изучение факторов, влияющих на сы-

вороточную экспрессию и прогностическую значимость BDNF-TrkB-сигналинга при ИБС.

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

Литература/References

1. Milutinović A, Šuput D, Zorc-Plesković R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):21-30. doi:10.17305/bjbm.2019.4320.
2. Plus-Sadowska E, Machaliński B. BDNF-A key player in cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;110:54-60. doi:10.1016/j.jmcc.2017.07.007.
3. Mori A, Nishioka Y, Yamada M, et al. Brain-derived neurotrophic factor induces angiogenic secretion and nuclear translocation in human umbilical vein endothelial cells. *Pathol Res Pract.* 2018;214:521-6. doi:10.1016/j.prp.2018.02.013.
4. Usui T, Naruo A, Okada M, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes angiogenic tube formation through generation of oxidative stress in human vascular endothelial cells. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;211(2):385-94. doi:10.1111/apha.12249.
5. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Denisenko YK, et al. Brain-derived neurotrophic factor and coronary artery disease. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11(2):e0202. (In Russ.) Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. и др. Нейротрофический фактор головного мозга и ишемическая болезнь сердца. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11(2):e0202. doi:10.15275/rusomj.2022.0202.
6. Amadio P, Cosentino N, Eligini S, et al. Potential Relation between Plasma BDNF Levels and Human Coronary Plaque Morphology. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(6):1010. doi:10.3390/diagnostics11061010.
7. Sustar A, Perkovic MN, Erjavec GN, et al. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease. *Indian J Med Res.* 2019;150(1):43-9. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1566_17.
8. Kaess BM, Preis SR, Lieb W, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(3):e001544. doi:10.1161/JAHA.114.001544.
9. Xia F, Zeng Q, Chen J. Circulating brain-derived neurotrophic factor dysregulation and its linkage with lipid level, stenosis degree, and inflammatory cytokines in coronary heart disease. *J Clin Lab Anal.* 2022;36:e24546. doi:10.1002/jcla.24546.
10. Shvaikovskaya AA, Zhanaeva SY, Evsyukova AV, et al. Brain neurotrophic factor (BDNF) and its diagnostic significance when measured in blood: analytical review. *Yakut Medical Journal.* 2020;3(71):105-10. (In Russ.) Швайковская А.А., Жанаева С.Я., Евсюкова А.В. и др. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) и его диагностическая значимость при измерении в крови: аналитический обзор. *Якутский медицинский журнал.* 2020;3(71):105-10. doi:10.25789/YMJ.2020.71.27.
11. Ribeiro D, Petrigna L, Pereira FC, et al. The Impact of Physical Exercise on the Circulating Levels of BDNF and NT 4/5: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8814. doi:10.3390/ijms22168814.
12. Jiang H, Huang S, Li X, et al. Endothelial tyrosine kinase receptor B prevents VE-cadherin cleavage and protects against atherosclerotic lesion development in ApoE^{-/-} mice. *Oncotarget.* 2015;6(31):30640-9. doi:10.18632/oncotarget.5855.
13. Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, et al. Brain-derived neurotrophic factor, depressive symptoms and somatic comorbidity in patients with coronary heart disease. *Acta Neuropsychiatr.* 2021;33(1):22-30. doi:10.1017/neu.2020.31.
14. Huang A, Qi X, Cui Y, et al. Serum VEGF: Diagnostic Value of Acute Coronary Syndrome from Stable Angina Pectoris and Prognostic Value of Coronary Artery Disease. *Cardiol Res Pract.* 2020;2020:6786302. doi:10.1155/2020/6786302.
15. Atamas OV, Antonyuk MV. Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(2):114-21. (In Russ.) Атамас О.В., Антонюк М.В. Цитокиновый статус у больных с обструктивным коронарным атеросклерозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;38(2):114-21. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121.

Особенности инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при наличии метаболически-ассоциированной жировой болезни печени

Третьякова В. А.¹, Ермилов О. В.^{2,3}, Алферов П. К.^{2,3}, Чернявская В. Ю.³, Писанкина Д. И.², Третьяков А. Ю.²

Цель. Оценка особенностей инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) при наличии и отсутствии метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП).

Материал и методы. 144 пациента с ИМнST при наличии МС, поступившие для выполнения первичной коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), из них 71 с МАЗБП (1 группа, возраст 62,9 (59,9;66,0) лет, женщин 17 человек), контрольная группа (73 человека без МАЗБП, возраст 63,2 (59,1;66,8) лет, женщин 17 человек) формировалась по правилу наибольшего уравнивания 1 группы по критериям МС. В программу обследования входило проведение фиброэластографии печени, определение кардиоспецифичного тропонина I (сTnI) при поступлении (сTnI-1) и через 24 ч (сTnI-24), среднего объема тромбоцитов (MPV), трансаминаз, гаммаглутамилтрансферазы, концентрации фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18).

Результаты. Больных ИМнST в сочетании с МАЗБП отличает преобладание высокой тромботической нагрузки (TIMI thrombus grade 5, $p=0,048$), требующей проведения двухэтапного ЧКВ ($p=0,018$), рост числа тромбоцитов и показателя MPV, снижение степени разрешения элевации ST после первичного ЧКВ, высокий уровень трансаминаземии и маркеров печеночной дисфункции; главным условием данных различий служит стеатогепатит, определяющий значительную тропонинемию ($p<0,01$) и являющийся предиктором высокой тромботической нагрузки ($p=0,016$), повышенного MPV ($p=0,044$) и фактором неблагоприятных событий в ближайшие 18 мес. после развития острого коронарного синдрома ($p=0,00035$). Включение в многомерную модель критерия ФЦК-18 позволяет улучшить качество исходной клинической модели прогноза последующих коронарных событий в случае сочетания ИМнST-МАЗБП с увеличением площади под кривой ROC с 0,788 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,69-0,89) до 0,648 (95% ДИ: 0,52-0,78), тест DeLong's, $p=0,044$.

Заключение. МАЗБП у больных с ИМнST сочетается с увеличением выраженности коронарного тромбоза и сложности в проведении первичного ЧКВ, главным условием которых, как и неблагоприятных событий после острого коронарного синдрома, является стеатогепатит.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, стеатогепатит, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; ²ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; ³ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород, Россия.

Третьякова В. А. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева Медицинского

института, ORCID: 0009-0009-9519-9430, Ермилов О. В.* — ассистент, кафедра госпитальной терапии, Медицинский институт; врач-пульмонолог, пульмонологическое отделение, ORCID: 0000-0001-8489-3851, Алферов П. К. — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной терапии, Медицинский институт; врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением № 1, ORCID: 0000-0003-4336-0017, Чернявская В. Ю. — врач-кардиолог, кардиологическое отделение № 1, ORCID: 0009-0009-1198-5275, Писанкина Д. И. — студентка 6 курса Медицинского института, ORCID: 0000-0002-3106-8900, Третьяков А. Ю. — д. м. н., профессор, кафедра семейной медицины, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-1691-9439.

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

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БСП — бригада скорой помощи, ГГТ — гаммаглутамилтрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИОА — инфаркт-ответственная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МАЗБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, МС — метаболический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ПП — плотность печени, РПС-ST — разрешение подъема сегмента ST, С — стеатоз, СГ — стеатогепатит, СП — стеатоз печени, Ф — фиброз, ФЦК-18 — фрагменты цитокератина-18, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, сTnI — кардиоспецифичный тропонин I, при поступлении (сTnI-1), через 24 ч (сTnI-24), MPV — средний объем тромбоцитов, Se — чувствительность, Sp — специфичность, TTG — шкала TIMI thrombus grade.

Рукопись получена 02.08.2023

Рецензия получена 02.09.2023

Принята к публикации 02.10.2023



Для цитирования: Третьякова В. А., Ермилов О. В., Алферов П. К., Чернявская В. Ю., Писанкина Д. И., Третьяков А. Ю. Особенности инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при наличии метаболически-ассоциированной жировой болезни печени. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5552. doi:10.15829/1560-4071-2023-5552. EDN UOQYSP

ST-segment elevation myocardial infarction in the presence of metabolic-associated fatty liver disease

Tretyakova V. A.¹, Ermilov O. V.^{2,3}, Alferov P. K.^{2,3}, Chernyavskaya V. Yu.³, Pisankina D. I.², Tretyakov A. Yu.²

Aim. To assess the characteristics of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in patients with metabolic syndrome (MS) in the presence and absence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD).

Material and methods. A total of 144 patients with STEMI and MS, admitted for primary coronary angiography and percutaneous intervention (PCI): 71 patients with MAFLD (group 1, age 62,9 (59,9;66,0) years, 17 women); 73 patients without MAFLD (control group, age 63,2 (59,1;66,8) years, 17 women). The examination program included transient hepatic elastography, determination of cardiac troponin I (сTnI) upon admission (сTnI-1) and after 24 hours (сTnI-24), mean platelet

volume (MPV), transaminases, gamma-glutamyl transferase, concentration of cytokeratin-18 (CK-18) fragments.

Results. Patients with STEMI in combination with MAFLD are characterized by the predominance of a high thrombotic load (TIMI thrombus grade 5, $p=0,048$), requiring two-stage PCI ($p=0,018$), an increase in the platelet count and MPV, a decrease in the resolution of ST elevation after primary PCI, a higher transaminase and liver dysfunction markers' level. The main condition for these differences is steatohepatitis, which determines significant troponin elevation ($p<0,01$) and is a predictor of high thrombus load ($p=0,016$), increased MPV ($p=0,044$) and a factor

of adverse events during 18 months after acute coronary syndrome ($p=0,00035$). The inclusion of the CK-18 criterion in the multivariate model makes it possible to improve the quality of the initial clinical model for predicting subsequent coronary events in the case of STEMI-MAFLD combination with an increase in the area under the ROC curve from 0,788 (95% confidence interval (CI), 0,69-0,89) to 0,648 (95% CI, 0,52-0,78) (DeLong test, $p=0,044$).

Conclusion. MAFLD in patients with STEMI is combined with an increase in the severity of coronary thrombosis and difficulties in primary PCI, the main condition of which, as well as adverse events after acute coronary syndrome, is steatohepatitis.

Keywords: fatty liver disease, steatohepatitis, myocardial infarction.

Relationships and Activities: none.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²Belgorod National Research University, Belgorod; ³Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia.

Tretyakova V.A. ORCID: 0009-0009-9519-9430, Ermilov O.V.* ORCID: 0000-0001-8489-3851, Alferov P.K. ORCID: 0000-0003-4336-0017, Chernyavskaya V.Yu. ORCID: 0009-0009-1198-5275, Pisankina D.I. ORCID: 0000-0002-3106-8900, Tretyakov A.Yu. ORCID: 0000-0002-1691-9439.

*Corresponding author:
neglect@mail.ru

Received: 02.08.2023 **Revision Received:** 02.09.2023 **Accepted:** 02.10.2023

For citation: Tretyakova V.A., Ermilov O.V., Alferov P.K., Chernyavskaya V.Yu., Pisankina D.I., Tretyakov A.Yu. ST-segment elevation myocardial infarction in the presence of metabolic-associated fatty liver disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5552. doi:10.15829/1560-4071-2023-5552. EDN UOQYSP

Ключевые моменты

- Больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени отличает преобладание высокой тромботической нагрузки, больший уровень трансаминаземии и маркеров печеночной дисфункции.
- Главным условием данных различий служит стеатогепатит, определяющий значительную тропонинемию и являющийся предиктором высокой тромботической нагрузки.

Key messages

- Patients with ST-segment elevation myocardial infarction in combination with metabolic-associated fatty liver disease are characterized by a predominance of a high thrombotic load, a higher level of transaminase and liver dysfunction markers.
- The main condition for these differences is steatohepatitis, which determines high troponin level and is a predictor of a high thrombotic load.

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), прежде обозначаемая как неалкогольная жировая болезнь, относится к независимым факторам риска сердечно-сосудистой патологии [1-5]. По данным метаанализа, распространенность ишемической болезни сердца при МАЗБП составляет 44,6%, возрастая по мере увеличения тяжести стеатоза (С) [6].

Среди больных с острым коронарным синдромом (ОКС) МАЗБП диагностируется у 60%, сочетается с более значительным поражением коронарных артерий, повышает риск осложнений инфаркта миокарда (ИМ) и внутригоспитальную летальность [7-10].

Критериями диагностики МАЗБП является наличие стеатоза печени (СП), подтвержденного с помощью одной из визуализационных методик или гистологического исследования при отсутствии значительного потребления алкоголя (30 г/сут. этанола для мужчин и 20 г/сут. для женщин) и конкурирующих причин СП, включая сопутствующие хронические заболевания печени [11, 12].

Цель исследования состояла в оценке клинических особенностей ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) у пациентов, поступивших для проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), страдающих МАЗБП.

Материал и методы

В работу включены 144 больных с ИМпСТ в сочетании с метаболическим синдромом (МС), поступившие для выполнения первичной коронароангиографии (лучевой доступ) и ЧКВ, из них 71 с МАЗБП (1 группа, возраст 62,9 (59,9;66,0) лет, женщин 17 человек, 23,9%). МАЗБП диагностировалась в соответствии с критериями AASLD и EASL: 1) наличие СП, подтвержденного с помощью одной из визуализационных методик (в нашей работе фиброэластометрии печени) или гистологического исследования, 2) отсутствие значительного потребления алкоголя (30 г/сут. этанола для мужчин и 20 г/сут. для женщин), 3) отсутствие конкурирующих причин СП и сопутствующих хронических заболеваний печени [11, 12]. Алкогольный генез заболевания исключали на основании нормальных значений уровня гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), отсутствия стигм хронической алкогольной интоксикации, сообщения самим больным или его родственниками об отсутствии факта избыточного употребления алкоголя, отрицательного результата опросника CAGE. Дополнительными критериями исключения являлись асцит, отечный синдром, в т.ч. на фоне хронической сердечной недостаточности, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, злокачественные образования. Остальные больные без патологии печени (73 чело-

век) составили контрольную группу, 63,2 (59,1;66,8) лет (женщин 17 человек, 23,3%), формирование которой осуществлялось таким образом, чтобы не только уравновесить демографические характеристики 1 группы, но как можно больше соответствовать ей по критериям МС — величине индекса массы тела, окружности талии, степени артериальной гипертензии, уровню дислипидемии и гипергликемии [13].

До поступления в стационар все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту 300 мг, клопидогрел 600 мг, нефракционированный гепарин (60-70 Ед/кг), анальгетическую терапию. Инфаркт-ответственной артерией (ИОА) считался сосуд с острой тромботической (полной или субтотальной) окклюзией. У 133 человек (62 пациента основной, 87,3% и 69 контрольной группы, 94,5%) выполнено экстренное стентирование (стент "Калипсо"). У 11 больных с массивным тромбозом (7,6%), имеющих высокую вероятность развития феномена "no-reflow", проведено первичное двухэтапное ЧКВ: в начале осуществлялось восстановление кровотока способом механической реканализации проводником в сочетании с баллонной дилатацией, дополненной или независимо исполненной аспирацией тромба, после чего назначалась инфузия блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов; далее при сохранении гемодинамически значимого ($\geq 75\%$) стеноза в ИОА через 5 сут. имплантировался стент.

Для описания сосудистых поражений в прогнозировании успеха и осложнений коронарной ангиопластики использована шкала SYNTAX. Ангиографическая оценка коронарного тромбоза проведена по шкале TIMI trombus grade (TTG) [14]. Рассчитывался процент разрешения подъема сегмента ST (РПС-ST): отношение разницы суммарного значения подъема точки J во всех отведениях с элевацией ST до и через 90 мин после ЧКВ к сумме исходной величины ее подъема в этих отведениях $\times 100$ ($\text{РПС-ST} = \frac{\sum J[\text{до}] - \sum J[\text{после}]}{\sum J[\text{до}]} \times 100$). Всем больным проведена фиброэластометрия печени (Fibroscan FS-502 Touch, Echosens, Франция) с функцией CAP (Controlled Attenuation Parameter). Показатель плотности печени (ПП), характеризуемый килопаскалями (кПа), определялся как среднее значение всех измерений. Фиброз (Ф) устанавливали при значениях $> 5,9$ кПа, стадии Ф определялись согласно шкале METAVIR: Ф0 $\leq 5,8$ кПа — отсутствие Ф печени; Ф1 — 5,9-7,2 кПа — начальный Ф; Ф2 — 7,3-9,5 кПа — умеренный Ф; Ф3 — 9,6-12,5 кПа — выраженный Ф; Ф4 — $\geq 12,6$ кПа — цирроз печени. Для оценки выраженности С применяли параметр затухания ультразвуковой волны, измеряемый в децибелах/метр (дБ/м), коррелирующий со степенью С: С0 — нет С — < 215 дБ/м; С1 — минимальный С ($\leq 5\%$ гепатоцитов со С) — 215-251 дБ/м; С2 — умеренный С (6-32% гепатоцитов со С) — 252-295 дБ/м; С3 — выраженный

С (33-100% гепатоцитов со С) — ≥ 296 дБ/м. Для исключения конгестивного фактора в повышении ПП при градации Killip $\geq \text{II}$ острой сердечной недостаточности суждение об истинных значениях ПП выносили спустя 72 ч после ее купирования.

Кардиоспецифичный тропонин I (сTnI ELISA, США) определяли при поступлении (сTnI-1) и через 24 ч (сTnI-24). В программу обследования входила оценка уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), ГГТ, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы натощак, билирубина, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по Кокрофту-Голту. Для неинвазивной оценки стеатогепатита (СГ) использовали тест, включающий изучение уровня фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18, TPS ELISA, Biotech, Швеция) в сочетании с показателем ПП $> 8,5$ кПа и концентрацией АСТ > 40 Ед/л [15]. В общем анализе крови определяли уровень тромбоцитов и их средний объем (MPV).

Различия между двумя группами для непрерывных переменных, выраженных медианой, 25 и 75 квартилем, рассчитаны по U-критерию Манна-Уитни, при сравнении трех групп использован критерий Н (Крускала-Уоллиса), категориальные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 . В связи с выполнением ЧКВ несколькими операторами рассчитывались значения каппы (к) Коэна для всех ангиографических показателей. Для изучения влияния переменных на формирование особенностей и неблагоприятного прогноза ИМпСТ при МАЖБП использовались однофакторные и многофакторные модели логистической регрессии (результаты выражались в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ)). Переменные с $p < 0,150$ в одномерном анализе были введены как ковариаты в многомерный анализ. Для получения пороговых значений концентрации ФЦК-18 при ИМпСТ в сочетании с МАЖБП использован метод логистической регрессии с построением ROC-кривой. Аналогичное построение далее выполнено для оценки результативности прогнозирования неблагоприятного течения ИМ при наличии СГ в многофакторной модели с учетом клинических данных возраста, концентрации АСТ (непрерывные переменные) параметра ПП: $> 8,5$ или $\leq 8,5$ кПа (категориальная переменная). На втором этапе проведена проверка возможности повышения качества этой модели путем внесения в нее дополнительной характеристики — концентрации ФЦК-18 в крови (непрерывная переменная); площади под ROC-кривой исходной и улучшенной модели сравнены с применением теста Делонга. Оптимальное пороговое значение во всех случаях задано с условием баланса между чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp) — $Se \sim Sp$. Использовалась регрессионная модель Кокса наступления одного из неблаго-

Таблица 1

Структура тяжести С и Ф по данным эластометрии
печени при ИМпST в сочетании с МАЖБП

Тяжесть стеатоза	C0	C1	C2	C3
Общее количество	—	7 (9,9%)	17 (23,9%)	47 (66,2%)
Женщины	—	4 (5,6%)	—	11 (15,5%)
Мужчины	—	3 (4,2%)	17 (23,9%)	36 (50,7%)
Тяжесть фиброза	Ф0	Ф1	Ф2	Ф3
Общее количество	1 (1,4%)	32 (45,1%)	27 (38,0%)	11 (15,5%)
Женщины	—	7 (9,9%)	6 (8,5%)	2 (2,8%)
Мужчины	1 (1,4%)	25 (35,2%)	21 (29,6%)	9 (12,7%)

Сокращения: С — стеатоз, Ф — фиброз.

приятных событий в течение 18 мес. с коррекцией на исходное наличие СГ у пациентов: повторный ИМ, повторное ЧКВ, стенокардии. Статистический анализ выполнен с программным обеспечением RStudio 4.3.0 и Statistica 12.0 для Windows.

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

Все участники дали информированное согласие.

Результаты

Структура тяжести С и Ф по данным эластометрии печени при ИМпST у пациентов с МАЖБП представлена в таблице 1.

Основным клиническим проявлением ИМ в опытной и контрольной группах являлся ангинозный синдром: 63 человека (88,7%) с МАЖБП, из них у 54,9% (39 человек) появившийся первично, у остальных ставший условием к обращению в силу увеличения интенсивности (15 человек, 21,1%), длительности (7 человек, 9,9%) или появления дополнительных симптомов (2 человека, 2%); у 8 пациентов (11,3%) причинами вызова бригады скорой помощи (БСП) являлось сердцебиение, изменение артериального давления или слабость. В контроле ангинозный приступ имелся у 64 больных (87,7%): первично возник у 42 пациентов (57,5%), увеличил интенсивность — у 18 человек (24,7%), длительность — у 4 (5,5%); еще у 5 больных (6,8%) причиной вызова БСП была тошнота или рвота, изменения артериального давления (3 случая, 4,1%) и слабость (1 человек, 1,4%).

Средние значения времени от появления симптомов до решения о вызове БСП, как и общее время от возникновения симптомов до поступления в стационар, не имели межгрупповых различий и составляли для пациентов с МАЖБП соответственно 60 (40;120) и 155 (100;210) мин (в контроле — 60 (40;90) и 150 (100;180) мин, $p>0,05$). Тактика терапии ИМ на догоспитальном этапе между группами также совпадала. Исключением явилось более частое использова-

ние при МАЖБП метоклопрамида в связи тошнотой или рвотой после внутривенного введения наркотических анальгетиков (9 человек, $\chi^2=4,68$; $p=0,031$), а амбулаторное лечение, практикуемое до развития ИМ, здесь отличалось большим числом пациентов, использовавших "гепатопротекторы" (12 человек, $\chi^2=7,21$; $p=0,007$).

Преобладающей локализацией ИМ являлась передняя стенка левого желудочка (ЛЖ) (47,9% в 1-й и 49,3% во 2 группе), включая вариант новой/предположительно новой блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с электрокардиографической (ЭКГ) картиной Sgarbossa E, et al. (1996) [16] либо в дополнении критериями Smith S, et al. (2012) [17] с вариантом дискордантной элевации ST в V1-3 или симптомами Hands M, et al. (1988) [18] (табл. 2).

При наличии картины повреждения нижней стенки ЛЖ на момент госпитализации (особенно с элевацией ST III>II) всегда проводился целенаправленный поиск признаков повреждения правого желудочка с обязательной регистрацией дополнительных правых грудных отведений, что позволило у 2 пациентов с МАЖБП (2,8%) и в 1 случае контроля (1,4%) установить данный вид патологии ($p>0,05$). Следует отметить, что клинически показательной гемодинамической нестабильности или брадикардии здесь зафиксировано не было, а у 1 пациента с МАЖБП на повторной ЭКГ, выполненной до проведения ЧКВ, элевация ST в V4R больше не обнаружена. ЭКГ-дебют ОКС с полной БЛНПГ регистрировался одинаково часто у пациентов с наличием и отсутствием МАЖБП ($p>0,05$).

Известно, что TnI является суррогатным маркером степени распространенности некроза миокарда. Для ИМ при МАЖБП тропонинемия фиксировалась на значительно большем уровне, чем в группе сравнения на момент госпитализации (в среднем на 26,7%) и через 24 ч (в среднем на 22,6%) ($p<0,05$).

В связи с выполнением ЧКВ несколькими операторами рассчитывались значения к Cohen's, которые для всех ангиографических показателей составляли от 0,68 до 0,79. Во всех случаях ИМ преобладало поражение левой коронарной артерии. Для группы с МАЖБП таких было 40 человек, 56,3% (из них с проксимальной локализацией в левой нисходящей артерии или огибающей артерии 57,1%), а в контроле 46 человек, 63,0% (из них в проксимальном отделе левой нисходящей артерии и огибающей артерии — 52,8%). У 14 человек (19,7%) 1 группы и 18 человек без патологии печени (24,6%) окклюзия была неполной (TIMI I или II, $p>0,05$). Сравнительный анализ характеристик рентгеноморфологии бляшки и иных сосудистых нарушений (извитость, кальциноз, признаки коллатерального кровотока) не позволил выявить существенных различий среди пациентов с наличием и отсутствием МАЖБП; потому итоговые значения шкалы Syntax также совпадали. Наоборот,

Таблица 2

Основные клинические, инструментальные и лабораторные характеристики ИМпСТ при наличии и отсутствии МАЖБП

Показатели		ИМ+МАЖБП, n=71	ИМ, n=73	p
ИМТ, кг/м ²		27,4 (25,7;31,2)	27,7 (25,3;31,6)	0,861
ОТ, см		95 (82;97)	96 (81;97)	0,950
АГ в анамнезе, n (%)		42 (59,2)	39 (53,4)	0,820
САД, мм рт.ст.		136 (128;148)	134 (120;150)	0,382
ДАД, мм рт.ст.		80 (76;80)	76 (70;80)	0,103
ЧСС, уд./мин		78 (67;82)	75 (65;82)	0,563
Сахарный диабет, n (%)		14 (19,7)	18 (24,7)	0,708
Глюкоза, ммоль/л		5,1 (4,9;5,4)	5,3 (4,6;5,5)	0,813
ХС ЛВП, ммоль/л		0,96 (0,93;0,98)	0,97 (0,92;0,99)	0,917
ТГ, ммоль/л		1,80 (1,77;1,82)	1,78 (1,76;1,84)	0,796
СКФ, мл/мин		84,9 (77,2;89,3)	85,3 (76,5;90,1)	0,897
сТnI-1, нг/мл		4,09 (3,99;6,05)	3,0 (2,02;4,01)	0,028
сТnI-24 ч, нг/мл		32,3 (30,01;34,11)	25,0 (21,31;26,79)	0,008
Тромбоциты, ×10 ³ /мкл		279 (262;313)	261 (209;282)	0,003
MPV, фл		10,01 (9,4;11,1)	9,3 (8,3;9,9)	0,005
АЛТ, Ед/л		72,4 (66,9;78,2)	36,1 (28,0;48,2)	<0,001
АСТ, Ед/л		59,0 (50,2;63,1)	55,3 (40,9;59,1)	<0,001
ГГТ, Ед/л		38,8 (22,3;43,3)	15,0 (7,0;22,6)	<0,001
Билирубин (общ.), мкмоль/л		11,9 (8,2;13,4)	8,8 (6,8;12,1)	0,006
БЛНПГ в дебюте, n (%)		7 (9,9)	8 (10,9)	0,962
Инфаркт-ответственная артерия	ЛНА, n (%)	34 (47,9)	36 (49,3)	0,967
	Огибающая, n (%)	6 (8,5)	10 (13,7)	0,527
	ПКА, n (%)	31 (43,7)	27 (36,9)	0,706
TTG 1, n (%)		19 (26,8)	24 (22,9)	0,678
TTG 2, n (%)		23 (32,4)	27 (36,9)	0,811
TTG 3, n (%)		11 (15,5)	14 (19,2)	0,786
TTG 4, n (%)		10 (14,1)	7 (9,6)	0,627
TTG 5, n (%)		8 (11,3)	1 (1,4)	0,048
Двухэтапное ЧКВ, n (%)		10 (14,1)	1 (1,4)	0,019
SYNTAX, балл, Ме (Q1;Q3)		13,25 (10;19,5)	14,0 (7;18,5)	0,859

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ГГТ — гаммаглутамилтрансфераза, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛНА — левая нисходящая артерия, МАЖБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, ОТ — окружность талии, ПКА — правая коронарная артерия, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, сТnI — кардиоспецифичный тропонин I, при поступлении (сТnI-1), через 24 ч (сТnI-24), MPV — средний объем тромбоцитов, TTG — шкала TIMI thrombus grade.

по критерию TTG 5 у пациентов с МАЖБП зафиксировано преобладающее число клинических ситуаций, требовавших отсроченного стентирования для недопущения развития феномена "no-reflow" ($p<0,05$). Данные ангиографические нарушения сочетались у этих больных с ростом на 5,4% уровня тромбоцитов и на 7,1% MPV ($p<0,05$).

В ходе оценки уровня печеночных трансаминаз отмечено, что не всегда присутствие эластометрических маркеров С и Ф дополняется повышением уровня АЛТ. Таких примеров в группе с МАЖБП было 12,7% (9 человек). В контрольной группе подобные случаи встречались закономерно чаще (52 человека, $\chi^2=17,27$; $p<0,001$), однако и здесь не исключались ситуации превышения пороговой величины для данно-

го показателя. Наоборот, по характеристике частоты встречаемости нормальных значений АСТ подобная межгрупповая разница отсутствовала. При парном сравнении значений АЛТ отмечен прогнозируемый (почти двукратный) рост ферментемии у пациентов с патологией печени ($p<0,001$). Аналогичная картина отмечена и для АСТ: у пациентов с ИМ без МАЖБП медиана показателя была ниже на 6,6%.

Подобным образом формировались различия по критериям концентрации ГГТ и общего билирубина, где у пациентов с МАЖБП соответствующие значения на 61,3% и 26,1% превосходили данные в контрольной группе.

Результативность ЧКВ при ИМпСТ по критерию восстановления потока в ИОА в двух группах

Таблица 3

Ангиографические и лабораторные характеристики ИМ в зависимости от наличия СГ или СП у пациентов с МАЖБП и в контрольной группе

Показатели	ИМ+МАЖБП, n=71		ИМ, n=73
	СГ, n=27	СП, n=44	
SYNTAX, балл	15,5 (13,0;20,0)	13,5 (9,5;16,5)	14,0 (7;18,5)
TTG ≥3, n (%)	22 (77,8) [#]	7 (11,4)	22 (31,5)
сТnI-1 ч, нг/мл	4,10 (4,01;5,07)*	3,61 (1,02;4,01)	3,88 (2,11;4,02)
сТnI-24 ч, нг/мл	27,90 (24,10;32,11)*	23,8 (20,35;28,95)	24,11 (19,42;27,80)
ФЦК-18, Ед/л	397,1 (316,0;441,3)**	179,4 (64,6;241,8)	107,6 (65,1;283,7)
АЛТ, Ед/л	77,5 (73,4;81,5)**	69,1 (54,9;73,6)	36,1 (28,0;48,2)
АСТ, Ед/л	60,5 (53,7;63,8)**	53,6 (45,9;61,3)	55,3 (40,9;59,1)
MPV, фл	10,4 (9,8;11,8)*	9,9 (9,3;10,7)	9,3 (8,3;9,9)

Примечание: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$, # — $\chi^2 = 8,41$, $p = 0,015$.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМ — инфаркт миокарда, МАЖБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, СГ — стеатогепатит, СП — стеатоз печени, ФЦК-18 — фрагменты цитокератина-18, сТnI — кардиоспецифичный тропонин I, при поступлении (сТnI-1), через 24 ч (сТnI-24), MPV — средний объем тромбоцитов, TTG — шкала TIMI thrombus grade.

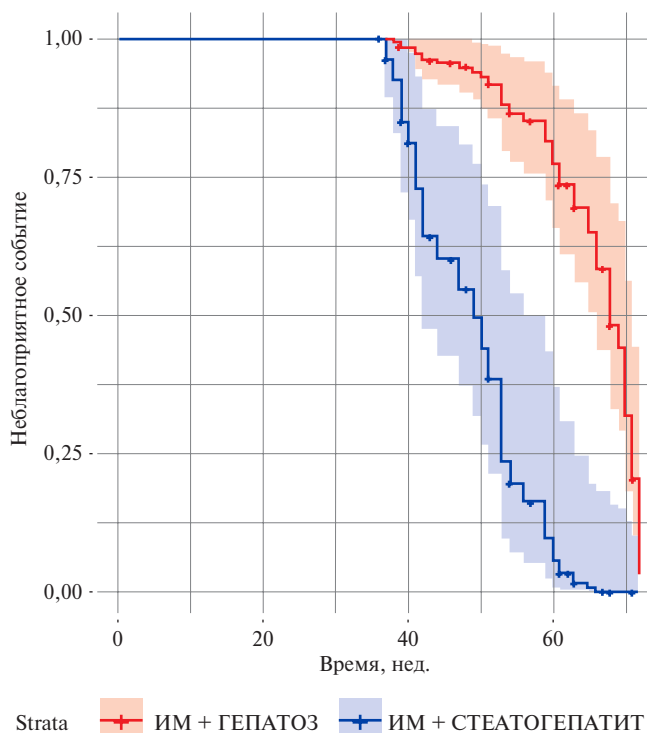


Рис. 1. Кривые регрессионной модели Кокса для пациентов с ИМnST при наличии и отсутствии СГ.

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

оказалась различной в связи с преобладанием при МАЖБП случаев с отсроченной постановкой стента. В итоге степень РПС-ST при исключении ситуаций ИМ с БЛНПГ среди пациентов с МАЖБП для инфаркта передней (1), нижней (2) и боковой (3) стенки ЛЖ составляла, соответственно, 54 (40;63), 63 (10;78) и 43 (10;50), отличаясь от показателей контрольной группы на 8,3 ($p_1 = 0,021$), 13,7 ($p_2 = 0,009$) и 3,3% ($p_3 = 0,144$).

МАЖБП объединяет СП и СГ, являющихся градациями тяжести болезни. Золотым стандартом диа-

гностики СГ служит гистологическая оценка, однако в клинике (особенно при ОКС) чаще используются неинвазивные валидированные методы. Потому отдельно рассмотрены случаи ИМ при МАЖБП с высокой вероятностью СГ, где главным критерием считалось значение ПП $> 8,5$ кПа в сочетании с уровнем АСТ > 40 Ед/л (Konerman MA, et al. 2017). Таких в работе было 27 человек. Оказалось, что СГ ассоциирован с высокой тромботической нагрузкой (TTG 5, однофакторное ОШ 0,07, 95% ДИ: 0,01-0,59; $p = 0,016$). Наоборот, СП был связан с существенно меньшей градацией тромбоза — TTG 1 (ОШ 18,0 (95% ДИ: 2,15-150,42), $p = 0,008$) и TTG 2 (ОШ 4,37 (95% ДИ: 1,26-15,09), $p = 0,02$). В этой связи здесь зафиксирован лишь один случай двухэтапного ЧКВ, тогда как при СГ оно требовалось 8 больным (29,6%, $\chi^2 = 8,40$; $p = 0,0038$).

Дополнительно прослежена связь наличия СГ и величины MPV (ОШ 0,66 (95% ДИ: 0,44-0,99), $p = 0,044$), а уровень сТnI-1 и сТnI-24 существенно превышал не только контрольные значения, но и величину среди пациентов со С (табл. 3). Аналогичная разница при ИМ со СГ установлена и для показателя трансаминаземии.

Хроническое воспаление с гибелью гепатоцитов в результате апоптоза определяет рост концентрации второго маркера СГ — ФЦК-18. Медиана и межквартильный интервал показателя при ИМ с наличием и отсутствием МАЖБП составляли 242,6 (100,2;358,6) и 107,6 (65,1;283,7) Ед/л, $p = 0,004$, причем наибольший уровень ФЦК-18 регистрировался среди больных СГ (критерий $H = 40,03$).

Изучен 18-мес. катамнез больных. При использовании регрессионной модели Кокса с коррекцией на исходное наличие СГ установлено повышение в 8,52 раза риска наступления одного из неблагоприятных событий в этот срок у таких пациентов (рис. 1).

Таблица 4

Предикторы неблагоприятного прогноза ИМпСТ при МАЖБП в однофакторной и многофакторной логистической регрессии

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст >65 лет	1,71	1,03-3,92	0,144	—	—	—
Курение	11,16	2,72-99,14	0,136	—	—	—
Синдром апноэ во сне	2,17	0,77-42,93	0,117	—	—	—
ПП >8,5 кПа	4,17	2,02-7,16	0,005	2,43	1,12-4,06	0,029
ФЦК-18 ≥427 Ед/л	6,41	3,77-9,81	0,0039	4,81	2,08-6,17	0,01
SYNTAX ≥23 балл	2,29	4,31-10,22	0,130	—	—	—
TTG ≥3	22,16	6,20-79,23	0,00007	—	—	—
Сахарный диабет	48,0	3,86-96,96	0,001	—	—	—
Персистирующая форма ФП	11,73	1,04-17,32	0,076	—	—	—

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПП — плотность печени, ФП — фибрилляция предсердий, ФЦК-18 — фрагменты цитокератина-18, TTG — шкала TIMI thrombus grade.

Построение ROC-кривой было выполнено для определения наилучшего порогового значения показателя ФЦК-18 при сочетании МАЖБП и ИМ. Установлено, что наилучшее значение отсечения при ИМпСТ в случае сопутствующего СГ составляет 427 Ед/л с характеристикой Se этого отсечения 81,7% (95% ДИ: 79,0-96,3), Sp — 44,2% (95% ДИ: 41,9-95,1), положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность и значение точности (ассигасу), соответственно, равнялись 86,0% (95% ДИ: 79,1-98,1), 95,0% (95% ДИ: 88,3-100) и 91,0% (95% ДИ: 87,0-98,0) с площадью под кривой ROC 94,5 (95% ДИ: 88,7-99,5).

Результаты однофакторной и многофакторной логистической регрессии, анализирующие предикторы неблагоприятного прогноза ИМ, представлены в таблице 4.

При однофакторном анализе показало, что возраст >65 лет, курение, синдром апноэ во сне, балл SYNTAX ≥23, персистирующая форма фибрилляции предсердий в анамнезе, TTG ≥3, ПП >8,5 кПа, ФЦК-18 ≥427 Ед/л и сахарный диабет были связаны с ростом вероятности наступления неблагоприятного события за 18-мес. период наблюдения. В многофакторном анализе роль независимых предикторов при сочетании ИМ-МАЖБП после поправки на другие переменные имели показатели ПП >8,5 кПа и ФЦК-18 ≥427 Ед/л.

Для прогнозирования высокой вероятности неблагоприятных событий в ближайшие 18 мес. у пациентов с ИМ на фоне МАЖБП использована клиническая модель, включающая показатель возраста, АСТ и ПП и вариант с введением дополнительно

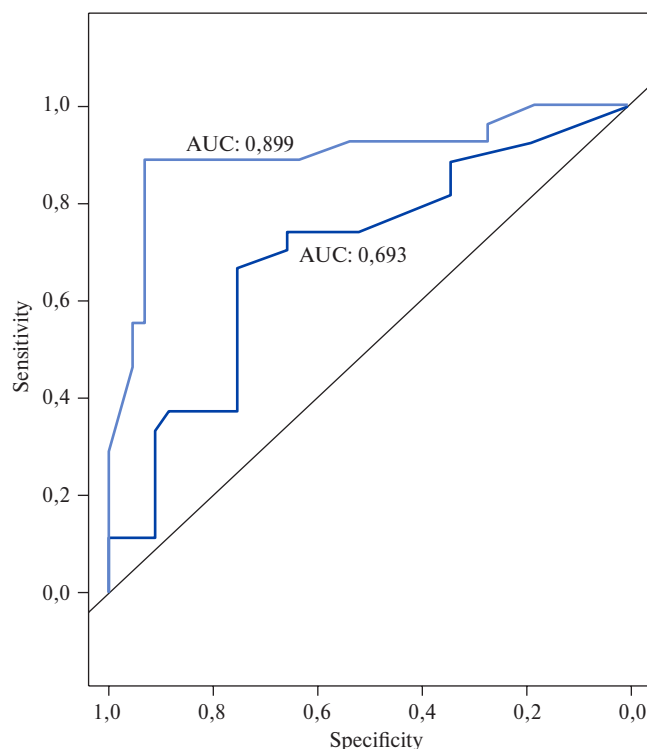


Рис. 2. Точность прогнозирования неблагоприятных коронарных событий после ОКС при сочетании ИМ и СГ в клинической модели (синяя ROC-кривая) и при интеграции в нее показателя ФЦК-18 (голубая ROC-кривая).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

показателя ФЦК-18. Кривые ROC исходной и улучшенной модели в данном прогнозировании представлены на рисунке 2.

Привнесение в модель критерия ФЦК-18 существенно улучшает дискриминационные значения указанного прогнозирования: площадь под кривой 89,9 (95% ДИ: 81,0-98,3) в сравнении с 69,3 (95% ДИ: 56,2-82,0), тест DeLong's — z-показатель = -3,4, p = 0,0007.

Обсуждение

МАЖБП редко встречается у лиц с нормальным индексом массы тела, преимущественно становясь дополнением неразрывного процесса метаболической дисфункции организма и предполагаемого условия повышения сердечно-сосудистого риска [19-22]. Для уточнения такой роли МАЖБП был использован подход оценки особенностей ИМпСТ при МС, когда в структуре последнего обнаруживается либо отсутствует названная патология печени. В свою очередь, точность диагностики данной малосимптомной нозологии, — часто исключающей выполнение гистологического анализа, особенно при ОКС, — во многом зависит от разрешающей возможности неинвазивного метода. К наиболее совершенным из них

сейчас относятся эластометрия печени и магнитно-резонансная томография, при том что эластометрия более проста в использовании в практике кардиологических стационаров, включая отделения неотложной кардиологии. Кроме того, оперируя показателями ПП и уровня ФЦК-18, появляется возможность различать морфологические формы МАЖБП — СП и СГ [23, 24]. Цитокератин-18 является промежуточным филаментным белком I типа, на его долю приходится 5% от общего белка гепатоцитов и холангиоцитов; хроническое воспаление с апоптотической гибелью этих клеток повышает концентрацию расщепляемых каспазой фрагментов цитокератина-18, коррелирующих с тяжестью СГ [25, 26].

Установлено, что при ИМпСТ с МС и МАЖБП фиксируется более высокий уровень сТnI-1. Причем, если повышение относительно групп без МАЖБП значений сТnI-24 можно трактовать в т.ч. и в связи с более частым отказом здесь от выполнения стентирования в первые 24 ч по причине массивного коронарного тромбоза, то факт преимущественного увеличения сТnI-1 только у больных со СГ требует анализа возможных механизмов тромботической нагрузки. Действительно, сТnI является суррогатным маркером распространенности некроза миокарда. Сохранение ишемии вследствие двухэтапного ЧКВ с отсроченным стентированием среди пациентов с МАЖБП закономерно увеличивает средние цифры сТnI-24. Но, как установлено в работе, лишь СГ выступает в качестве предиктора ТТГ 5, тогда как у больных со СП ТТГ 5 встречается существенно реже ($\chi^2=7,18$; $p=0,0074$). СП, наоборот, служит предиктором наименьшей в данном исследовании градации тромбоза — ТТГ 1 и 2 ($p<0,05$). Именно с этим, вероятно, связано, что концентрация сТnI-1 при СГ превосходит не только значения у лиц без МАЖБП, но и уровень у больных со СП.

Более выраженный коронарный тромбоз при МАЖБП в отличие от контрольной группы сопровождается ростом количества тромбоцитов и их среднего объема, что согласуется с данными других исследований [27, 28]. В дополнение следует указать на факт, установленный в нашей работе, — преимущественный рост MPV регистрируется только при СГ. Итогом высокой тромботической нагрузки с двухэтапным ЧКВ является меньшая степень разрешения элевации ST в основной группе. Ранее показано, что причиной повышенной тромботической реакции при МАЖБП служит еще системная гиперкоагуляция и нарушение фибринолиза [29, 30]. Нами не были выявлены различия между группами с наличием и отсутствием МАЖБП по остальным традиционным ангиографическим критериям. В то же время в предыдущих работах обращается внимание на преобладание при МАЖБП/неалкогольной жировой болезни печени многососудистого поражения и кальцификации ко-

ронарных артерий [10, 31], что противоречит иным результатам, где МАЖБП достоверно коррелировала, наоборот, с некальцифицированными и смешанными бляшками, а количество пораженных сосудов оказывалось сопоставимым с картиной ОКС без патологии печени [9, 32]. Такие расхождения обусловлены несколькими причинами, среди которых главными следует считать, по-видимому, рассмотрение в названных исследованиях МАЖБП как однородной патологии с отсутствием детализации различных форм болезни — СГ и СП при ОКС. Кроме того, заключение строилось на основе традиционной коронароангиографической методики, уступающей в точности регистрации кальциноза, к примеру, методом мультиспиральной компьютерной томографии.

Исследования последних лет свидетельствуют о самостоятельной патогенетической роли МАЖБП в отношении ОКС и ИМ. Доказано, что для развития неалкогольного СГ достоверно больше факторов риска атеросклероза и ИМ [33], а причина дестабилизации бляшки заключается в высокой концентрации медиаторов воспаления и активности эффекторных клеток звена врожденного иммунитета: хроническая гибель гепатоцитов, перегруженных каплями триглицеридов, вызывает высвобождение продуктов группы DAMP (Damage-associated molecular patterns, молекулярные паттерны, связанные с повреждением), которые запускают активацию макрофагов, увеличение количества последних, включая клетки Купфера, приводит к росту циркулирующих системных маркеров воспаления (интерлейкинов-1, -6 и -20), потенцируя атерогенез [32, 34]. Клиническим итогом этого служит преобладание в группе МАЖБП случаев осложнений в острый период ИМ и рост внутригоспитальной летальности [35].

Следует подчеркнуть важность отдельного рассмотрения составляющих МАЖБП при ИМ. Именно больных со СГ, как показано в настоящей работе, отличает высокий риск неблагоприятных событий в ближайшие 18 мес. Для чего рационально не только выделять пациентов с высокой вероятностью СГ на основании значений показателя ПП ($>8,5$ кПа) и цифр АСТ, но и по возможности повышать точность диагностики гепатита, включая оценку уровня ФЦК-18.

Заключение

Больных с ИМпСТ на фоне МС в сочетании с МАЖБП отличает преобладание значительного тромбоза (ТТГ5) и случаев, требующих двухэтапного ЧКВ, рост числа тромбоцитов и показателя MPV, снижение степени РПС-ST после первичного ЧКВ и закономерно больший уровень трансаминаземии и маркеров печеночной дисфункции (билирубина и ГГТ). Условием высокой тромботической нагрузки и фактором неблагоприятных событий после ОКС в ближайшие 18 мес. наблюдения является СГ. В его диагностике при соче-

тании ИМпСТ с МАЖБП целесообразно выполнение эластометрии печени с дополнением оценки концентрации ФЦК-18.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):424-9. (In Russ.) Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):424-9. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429.
2. Drapkina OM, Yafarova AA. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: scientific problem state. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):645-50. (In Russ.) Драпкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени с сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(5):645-50. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650.
3. Nelidova AV, Livzan MA, Nikolaev NA, et al. Cardiovascular Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Relationship and Pathogenetic Aspects of Pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):880-8. (In Russ.) Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(6):880-8. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-14.
4. Gerasimenko ON, Sergeeva YaS, Gorbunova AM. Metabolic and nutritional aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2022;18(2):180-5. (In Russ.) Герасименко О.Н., Сергеева Я.С., Горбунова А.М. Метаболические и нутритивные аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Атеросклероз*. 2022;18(2):180-5. doi:10.52727/2078-256X-2022-18-2-180-185.
5. Soares Sturzeneker MC, Montemezzo M, Precoma DB, et al. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and acute coronary syndrome severity: is non-alcoholic fatty liver disease a risk marker of coronary atherosclerotic disease? *European Heart Journal*. 2021;42(1):ehab724-1449. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.1449.
6. Toh J, Pan X, Tay P, et al. A Meta-Analysis on the Global Prevalence, Risk factors and Screening of Coronary Heart Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20:2462-73. doi:10.1016/j.cgh.2021.09.021.
7. Montemezzo M, Turki A, Stahlschmidt F, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Artery Disease: Big Brothers in Patients with Acute Coronary Syndrome. *The Scientific World Journal*. 2020;1-5. doi:10.1155/2020/8489238.
8. Belaya IE. Optimization of treatment of patients with myocardial infarction combined with non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;11(1):47-55. (In Russ.) Белая И.Е. Оптимизация лечения больных с инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени. *Российский кардиологический журнал*. 2017;11(1):47-55. doi:10.15829/1560-4071-2017-11-47-55.
9. Noda T, Kamiya K, Hamazaki N, et al. The prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and its association with physical function and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *J. Clin. Med*. 2022;11(7):1847. doi:10.3390/jcm11071847.
10. Ismaiel A, Popa SL, Dumitrascu DL. Acute coronary syndromes and nonalcoholic fatty liver disease: "Un Affaire de Coeur". *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2020;8825615. doi:10.1155/2020/8825615.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. doi:10.1002/hep.29367.
12. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.
13. Belenkov YuN, Privalova EV, Kaplunova VYu, et al. Metabolic Syndrome: Development of the Issue, Main Diagnostic Criteria. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):757-64. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. и др. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):757-64. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.
14. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination Therapy With Abciximab Reduces Angiographically Evident Thrombus in Acute Myocardial Infarction. A TIMI 14 Substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550-4. doi:10.1161/01.cir.103.21.2550.
15. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *Journal of Hepatology*. 2018;68(2):362-75. doi:10.1016/j.jhep.2017.10.015.
16. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(8):481-7. doi:10.1056/NEJM199602233340801.
17. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, et al. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Annals of emergency medicine*. 2012;60(6):766-76. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.07.119.
18. Hands ME, Cook EF, Stone PH, et al. Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction in the presence of complete left bundle branch block. *American heart journal*. 1988;116(1):23-31. doi:10.1016/0002-8703(88)90245-1.
19. Olubamwo OO, Virtanen JK, Voutilainen A, et al. Association of fatty liver index with the risk of incident cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;30(9):1047-54. doi:10.1097/MEG.0000000000001183.
20. Labenz C, Huber Y, Michel M, et al. Impact of NAFLD on the Incidence of Cardiovascular Diseases in a Primary Care Population in Germany. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65:2112-9. doi:10.1007/s10620-019-05986-9.
21. Kim JH, Moon JS, Byun SJ, et al. Fatty liver index and development of cardiovascular disease in Koreans without pre-existing myocardial infarction and ischemic stroke: a large population-based study. *Cardiovascular Diabetology*. 2020;19(1):1-9. doi:10.1186/s12933-020-01025-4.
22. Tsutsumi T, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD better predicts the progression of atherosclerotic cardiovascular risk than NAFLD: generalized estimating equation approach. *Hepatology Research*. 2021;51(11):1115-28. doi:10.1111/hepr.13685.
23. Tada T, Saibara T, Ono M, et al. Predictive value of cytokeratin-18 fragment levels for diagnosing steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020;33(11):1451-8. doi:10.1097/MEG.0000000000002176.
24. Wu G, Li H, Fang Q, et al. Complementary Role of Fibroblast Growth Factor 21 and Cytokeratin 18 in Monitoring the Different Stages of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep*. 2017;7:5095. doi:10.1038/s41598-017-05257-5.
25. Tajima S, Yamamoto N, Masuda S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy. *Biochemical Pharmacology*. 2019;170:113664. doi:10.1016/j.bcp.2019.113664.
26. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419. doi:10.1126/science.1260419.
27. Chao YL, Wu PY, Huang JC, et al. Hepatic steatosis is associated with high white blood cell and platelet counts. *Biomedicine*. 2022;10(4):892. doi:10.3390/biomedicine10040892.
28. Alkhouri N, Kistangari G, Campbell C, et al. Mean platelet volume as a marker of increased cardiovascular risk in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;55(1):331. doi:10.1002/hep.24721.
29. Tripodi A, Lombardi R, Primignani M, et al. Hypercoagulability in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): causes and consequences. *Biomedicine*. 2022;10(2):249. doi:10.3390/biomedicine10020249.
30. Eriksen PL, Thomsen KL, Sørensen M, et al. Impaired fibrinolysis without hypercoagulability characterises patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Thrombosis Research*. 2022;213:9-15. doi:10.1016/j.thromres.2022.02.023.
31. Park HE, Kwak MS, Kim D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification development: a longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(8):3134-43. doi:10.1210/je.2016-1525.
32. Zhang Z, Zheng M, Lei H, et al. A clinical study of the correlation between metabolic-associated fatty liver disease and coronary plaque pattern. *Scientific Reports*. 2023;13(1):7224. doi:10.1038/s41598-023-34462-8.
33. Lin SY, Lin CL, Lin CC, et al. Risk of acute coronary syndrome and peripheral arterial disease in chronic liver disease and cirrhosis: a nationwide population-based study. *Atherosclerosis*. 2018;270:154-9.
34. Alisi A, Carsetti R, Nobili V. Pathogen- or damage-associated molecular patterns during nonalcoholic fatty liver disease development. *Hepatology*. 2011;54(5):1500-2. doi:10.1002/hep.24611.
35. Khokhlov L, Thapa U, Hussain F, et al. Patients admitted with acute coronary syndrome and a history of non-alcoholic fatty liver disease have greater risk of mortality and worse clinical outcomes. *J. Am. Coll. Cardio*. 2023;81(8):1238. doi:10.1016/S0735-1097(23)01682-0.



Связь типов структурного ремоделирования левого желудочка с дефицитом фибронектина у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий

Мингалимова А. Р.¹, Гуманова Н. Г.¹, Бикбова Н. М.², Джиева О. Н.¹, Покровская М. С.¹, Ефимова И. А.¹, Серебрянская З. З.¹, Богданова Н. Л.¹, Борисова А. Л.¹, Драпкина О. М.¹

Цель. Оценить сывороточный уровень фибронектина у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и выявить связь уровня фибронектина с фибрилляцией предсердий (ФП), развившейся на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования (КШ), и типами структурного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Проспективное наблюдательное исследование 80 пациентов, которым в плановом порядке была проведена операция КШ на базе Кардиохирургического отделения № 1 ГБУЗ "НИИ С.П.И. Н.В. Склизосовского ДЗМ" в период с октября 2020 г. по май 2022 г. Группы были разделены в зависимости от развития ФП после операции КШ (19 больных с развившейся ФП на госпитальном этапе после операции КШ (до 10 сут.), 61 пациент — группа контроля). Всем пациентам провели общеклиническое обследование и трансторакальную эхокардиографию, с расчетом типа ремоделирования ЛЖ, определяли уровень фибронектина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа реактивом Fibronectin (Technozym, Австрия).

Результаты. По результатам проведенного иммуноферментного анализа медиана значений фибронектина в группе с ФП составила 110,10 [86,86; 134,00] мкг/мл vs 120,90 [92,01; 161,50] мкг/мл группы сравнения, $p=0,19$. У обследованной выборки пациентов с ФП наблюдались следующие геометрические модели ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ) — у 1 пациента (5,26%), концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) — у 3 пациентов (15,79%), концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) — у 10 пациентов (52,63%), эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ) — у 5 пациентов (26,32%). В группе без ФП у 25 пациентов (40,98%) выявлена НГЛЖ, у 26 пациентов (42,62%) — КРЛЖ, у 6,56% ($n=4$) диагностирована КГЛЖ, ЭГЛЖ — у 6 пациентов (9,84%). Различия по типам геометрии между группами оказались статистически значимыми ($p<0,0001$). После выполнения многофакторного анализа с поправкой на пол, возраст, длительность использования ИК предсказательная ценность сохранилась для КГЛЖ — отношение шансов (ОШ) 15,83 (95% доверительный интервал (ДИ): 4,082-1,442,00; $p=0,0001$) и ЭГЛЖ — ОШ 5,17 (95% ДИ: 1,365-19,573; $p=0,015$). В ходе дальнейшего исследования показано, что концентрация фибронектина $<116,496$ мкг/мл с чувствительностью 78% и специфичностью 53% ассоциирована с КГЛЖ ($p=0,006$) у пациентов обеих групп.

Заключение. Фибронектин в концентрации $<116,496$ мкг/мл ассоциирован с ремоделированием миокарда по типу КГЛЖ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (чувствительность 78%, специфичность 53%; $p=0,006$).

Ключевые слова: внеклеточный матрикс сердца, послеоперационная фибрилляция предсердий, фибронектин, ремоделирование миокарда, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ НИИ С.П.И. Н.В. Склизосовского ДЗМ, Москва, Россия.

Мингалимова А. Р.* — врач-кардиолог, н.с. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2379-9631, Гуманова Н. Г. — к.б.н., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-6108-3538, Бикбова Н. М. — врач ультразвуковой диагностики, н.с. отделения неотложной коронарной хирургии, ORCID: 0000-0002-3037-3292, Джиева О. Н. — д.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Покровская М. С. — в.н.с., руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0001-6985-7131, Ефимова И. А. — ведущий эксперт лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-3081-8415, Серебрянская З. З. — лаборант лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0002-8691-1395, Богданова Н. Л. — м.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-3124-5655, Борисова А. Л. — ведущий инженер лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0003-4020-6647, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

ВКМ — внеклеточный матрикс, ДИ — доверительный интервал, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка, ОШ — отношение шансов, ППТ — площадь поверхности тела, ФП — фибрилляция предсердий, ХКС — хронический коронарный синдром, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 18.07.2023

Рецензия получена 04.08.2023

Принята к публикации 30.09.2023



Для цитирования: Мингалимова А. Р., Гуманова Н. Г., Бикбова Н. М., Джиева О. Н., Покровская М. С., Ефимова И. А., Серебрянская З. З., Богданова Н. Л., Борисова А. Л., Драпкина О. М. Связь типов структурного ремоделирования левого желудочка с дефицитом фибронектина у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5532. doi:10.15829/1560-4071-2023-5532. EDN EXONNW

Association of left ventricular structural remodeling types with fibronectin deficiency in patients with multivessel coronary artery disease

Mingalimova A. R.¹, Gumanova N. G.¹, Bikbova N. M.², Dzhioeva O. N.¹, Pokrovskaya M. S.¹, Efimova I. A.¹, Serebryanskaya Z. Z.¹, Bogdanova N. L.¹, Borisova A. L.¹, Drapkina O. M.¹

Aim. To evaluate the serum fibronectin level in patients with multivessel coronary artery disease, and to identify the relationship of fibronectin level with atrial fibrillation (AF) developed in the hospital after coronary artery bypass grafting (CABG) and types of left ventricular (LV) structural remodeling.

Material and methods. This prospective observational study of 80 patients after elective CABG at the Cardiac Surgery Department № 1 of the N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine from October 2020 to May 2022. The groups were divided depending on the development of AF after CABG surgery (19 patients with AF developed in the hospital after CABG (up to 10 days), 61 patients — control group). All patients underwent a general clinical examination and transthoracic echocardiography, with estimation of left ventricular remodeling type. Serum fibronectin level was determined by enzyme immunoassay using the Fibronectin agent (Technozym, Austria).

Results. The median fibronectin values in the group with AF was 110,10 [86,86; 134,00] mcg/ml versus 120,90 [92,01; 161,50] mcg/ml of the comparison group ($p=0,19$). The following LV patterns were observed: normal LV geometry (NLVG) — in 1 patient (5,26%), concentric LV remodeling (CLVR) — in 3 patients (15,79%), concentric LV hypertrophy (CLVH) — in 10 patients (52,63%), eccentric LV hypertrophy (ELVH) — in 5 patients (26,32%). In the group without AF, 25 patients (40,98%) were diagnosed with NLVG, 26 patients (42,62%) — CLVR, 6,56% ($n=4$) — CLVH, while ELVH was diagnosed in 6 patients (9,84%). Differences in geometry types between groups were significant ($p<0,0001$). Multivariate analysis adjusted for gender, age, cardiopulmonary bypass time, the predictive value remained for CLVH — odds ratio 15,83 (95% confidence interval, 4,082–1,442,00; $p=0,0001$) and ELVH — odds ratio 5,17 (95% confidence interval, 1,365–19,573; $p=0,015$). A further study showed that fibronectin $<116,496$ mcg/ml with a sensitivity of 78% and specificity of 53% is associated with CLVH ($p=0,006$) in patients of both groups.

Conclusion. Fibronectin $<116,496$ mcg/ml is associated with CLVH in patients with multivessel coronary artery disease (sensitivity 78%, specificity 53%; $p=0,006$).

Keywords: cardiac extracellular matrix, postoperative atrial fibrillation, fibronectin, myocardial remodeling, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia.

Mingalimova A. R.* ORCID: 0000-0002-2379-9631, Gumanova N. G. ORCID: 0000-0002-6108-3538, Bikbova N. M. ORCID: 0000-0002-3037-3292, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Pokrovskaya M. S. ORCID: 0000-0001-6985-7131, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Serebryanskaya Z. Z. ORCID: 0000-0002-8691-1395, Bogdanova N. L. ORCID: 0000-0002-3124-5655, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: alfia.ravisovna@mail.ru

Received: 18.07.2023 **Revision Received:** 04.08.2023 **Accepted:** 30.09.2023

For citation: Mingalimova A. R., Gumanova N. G., Bikbova N. M., Dzhioeva O. N., Pokrovskaya M. S., Efimova I. A., Serebryanskaya Z. Z., Bogdanova N. L., Borisova A. L., Drapkina O. M. Association of left ventricular structural remodeling types with fibronectin deficiency in patients with multivessel coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5532. doi:10.15829/1560-4071-2023-5532. EDN EXONNW

Ключевые моменты

- Послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым осложнением после операции коронарного шунтирования (КШ).
- Патогенетические механизмы возникновения и развития послеоперационной ФП имеют сложный характер и до сих пор до конца не изучены.
- Изучение компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) поможет расширить представление о характере и выраженности ремоделирования миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и оценить взаимосвязь протеинов ВКМ и ФП после операции КШ.

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым осложнением операции коронарного шунтирования (КШ), развивается в 18-50% случаев и сопряжена с высоким риском

Key messages

- Postoperative atrial fibrillation (AF) is the most common complication after coronary artery bypass grafting (CABG) surgery.
- The pathogenetic mechanisms of the occurrence and development of postoperative AF are complex and are still not fully understood.
- Studying the extracellular matrix (ECM) components will help expand understanding of the nature and severity of myocardial remodeling in patients with multivessel coronary artery disease and evaluate the relationship between ECM proteins and AF after CABG.

развития различных осложнений, увеличением продолжительности госпитализации и, что самое важное, летальности [1]. Патогенетические механизмы возникновения и развития послеоперационной ФП имеют сложный характер и до сих пор до конца не изучены, однако в ряде исследований по выявлению возможных предикторов возникновения аритмии

отмечено, что причины периоперационных нарушений ритма носят полиэтиологический характер, а их влияние на возникновение ФП является противоречивым и неоднозначным [2].

Различные патофизиологические процессы потенциально могут быть вовлечены в аритмогенез ФП, включая миокардиальное ремоделирование и ишемию, фиброз, нейрогуморальную активацию, электролитный и гормональный дисбаланс [3]. Интенсивность ремоделирования сердца зависит от реактивности соединительнотканного компонента сердца — внеклеточного матрикса (ВКМ).

Фибронектин как главный адгезивный гликопротеин фибробласта и ВКМ участвует в процессе гемостаза и репарации тканей [4], что позволяет предположить чрезвычайно большое значение этого гликопротеина в процессе ремоделирования как сосудистой стенки, так и миокарда у пациентов с хроническим коронарным синдромом (ХКС). Также с возрастом изменяется количественный и качественный состав ВКМ сердца: увеличивается содержание коллагенов и фибронектина, и снижается — протеогликанов/гликозаминогликанов и матрицеллюлярных белков, что способствует развитию интерстициального фиброза [5].

В литературе представлены лишь немногочисленные сведения о связи сывороточного уровня фибронектина с ФП, не ассоциированной с хирургическим вмешательством [6, 7]. Однако работ, описывающих ассоциацию сывороточной концентрации фибронектина с риском развития послеоперационной ФП, в современной литературе не представлено. Потому актуальным направлением является изучение компонентов ВКМ, результаты которого помогут расширить представление о характере и выраженности ремоделирования миокарда у пациентов с ХКС и оценить взаимосвязь протеинов ВКМ и ФП после операции КШ.

Цель: оценить сывороточный уровень фибронектина у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, выявить связь уровня фибронектина с ФП, развившейся на госпитальном этапе после операции КШ, и типами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

Исследование носило наблюдательный проспективный характер. Были включены 80 пациентов (71 мужчина) с многососудистым поражением коронарного русла, перенесших операцию КШ на фоне клинической картины стенокардии напряжения 3-4 функционального класса в кардиохирургическом отделении № 1 НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с декабря 2020г по май 2022г.

Критерии включения в исследование: клиническая картина стенокардии напряжения 2-3 функцио-

нального класса, возраст старше 18 лет, выполнение операции КШ в плановом порядке.

В исследование не включали пациентов с заболеваниями щитовидной железы, любой формой ФП в анамнезе, клинической или инструментально-лабораторной картиной острого коронарного синдрома и хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), с сахарным диабетом 2 типа.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики, протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России № 02-04/20 от 19.03.2020. При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное согласие на лечение и участие в исследовании.

В рамках предоперационной подготовки всем пациентам выполнялся стандартный объем предоперационных инструментальных и лабораторных обследований, включающий электрокардиографию (ЭКГ) (WelchAllyn CP 200, США), ЭхоКГ с применением ультразвукового сканера Vivid E9 (США) с секторным датчиком 3,5 МГц в положении лежа на левом боку (количественно оценивались размеры камер сердца, масса и функция желудочков).

Тип геометрии ЛЖ определялся на основании расчетов отношения массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) к площади поверхности тела (ППТ) и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ, в зависимости от пола. Расчет ОТС ЛЖ производили по формуле: $2 \times \text{толщина задней стенки ЛЖ (мм)} / \text{конечный диастолический размер ЛЖ (мм)}$. Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ): нормальное отношение ММЛЖ/ППТ ($\leq 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $\leq 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин) и ОТС $\leq 0,42$; концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ): нормальное отношение ММЛЖ/ППТ и ОТС $> 0,42$; концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ): увеличение отношения ММЛЖ/ППТ ($> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин) и ОТС $> 0,42$; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ): увеличение отношения ММЛЖ/ППТ и ОТС $\leq 0,42$ [8].

Забор венозной крови из периферической вены, с целью биобанкирования и последующего иммуноферментного анализа, также производился в ходе предоперационной подготовки. Для количественного определения интактного (не расщепленного) фибронектина (составляющего 2/3 общего фибронектина плазмы) в цитратной плазме пациентов обеих групп был использован набор реактивов Fibronectin (Technozym, Австрия) с диапазоном измерений от 0,13 до 2 мкг/мл и заявленной чувствительностью 0,1 мкг/мл.

Операция КШ во всех случаях выполнялась по общепринятой методике.

Таблица 1

Основные характеристики изучаемых пациентов

Показатели	Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
Возраст, лет	67,00 [61,00; 72,75]	62,00 [57,25; 67,00]	0,03
Мужчины, n (%)	18 (94,74%)	54 (88,52%)	0,84
Индекс массы тела, кг/м ²	26,90±2,77	29,00±3,96	0,04
Степень артериальной гипертензии, n (%)	0-1	0 (0%)	0,34
	2	5 (25,00%)	
	3	15 (75,00%)	
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	4 (20,00%)	3 (5,00%)	0,03
Биохимический анализ крови			
Триглицериды, ммоль/л	1,42 [0,98; 2,20]	1,46 [0,99; 1,94]	0,77
Глюкоза, ммоль/л	5,35 [4,81; 6,35]	5,40 [4,83; 5,79]	0,76
Общий холестерин, ммоль/л	3,96 [3,12; 5,07]	4,12 [3,47; 4,77]	0,52
Общий холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,37 [1,87; 3,22]	2,44 [1,88; 3,03]	0,87
Общий холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0,99 [0,86; 1,20]	1,07 [0,95; 1,27]	0,30
Креатинин, мкмоль/л	97,85 [90,24; 106,50]	90,90 [84,25; 103,40]	0,04
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	68,10±15,53	76,00±18,07	0,11
Иммуноферментный анализ			
Фибронектин, мкг/мл	110,10 [86,86; 134,00]	120,90 [92,01; 161,50]	0,19

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 2

Характеристика ЭхоКГ перед операцией КШ у пациентов с ФП и без ФП

Показатели	Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
Фракция выброса ЛЖ, %	60,00 [48,00; 62,00]	58,00 [51,00; 61,00]	0,53
Конечный систолический объем ЛЖ, мл	41,00 [38,00; 59,75]	45,00 [38,00; 52,00]	0,97
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	11,00 [10,25; 12,00]	10,00 [10,00; 11,00]	0,006
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	12,00 [11,00; 17,50]	11,50 [10,63; 12,00]	0,02
Размер ЛП, мм	38,50 [36,00; 42,00]	38,00 [36,00; 40,00]	0,27
Объем ЛП, мл	65,00 [60,00; 75,00]	60,00 [54,00; 69,50]	0,07
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	35,00 [30,56; 40,48]	29,85 [26,73; 34,40]	0,008
ММЛЖ, г	220,00 [189,50; 307,75]	194,00 [160,25; 222,25]	0,01
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	121,00 [102,50; 157,50]	97,00 [78,75; 112,75]	0,0006
Тип геометрии ЛЖ, n (%)	НГЛЖ	1 (5,26%)	<0,0001
	КРЛЖ	3 (15,79%)	
	КГЛЖ	10 (52,63%)	
	ЭГЛЖ	5 (26,32%)	

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, ФП — фибрилляция предсердий, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

Диагноз ФП после операции КШ выставлялся при диагностике пароксизма ФП, продолжающегося не менее 30 сек, зарегистрированного в условиях кардиохирургической реанимации (1-2 сут. после операции КШ) на прикроватном кардиомониторе; на участке записи ЭКГ при появлении клинических симптомов ФП (до 10 сут. после операции); на 24-ч мониторингировании ЭКГ на 7-10 сут. после операции КШ (с целью диагностики бессимптомной ФП).

Статистический анализ проводили с помощью прикладных программ Excel 2016 ("Microsoft", США) и MedCalc statistical software. Минимальный объем

выборки оценивался по формуле Лера (при использовании стандартного отклонения показателя фибронектина минимальный объем выборки составил 30 человек). Для описания количественных показателей с нормальным распределением использовались показатели среднего значения и стандартного отклонения в формате "M±SD", для описания показателей с ненормальным распределением — медиана и межквартильный размах "Me [Q25%; Q75%]". Для качественных показателей определялась частота выявления признака (%). Достоверность различий между изучаемыми группами для непрерывных

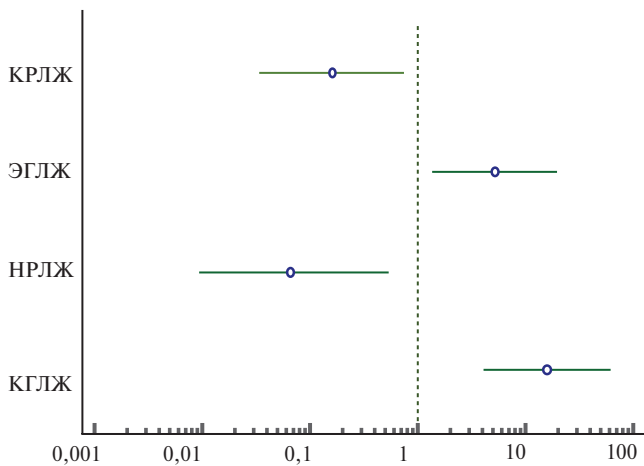


Рис. 1. Однофакторный анализ ассоциации типов геометрии ЛЖ с ФП, развившейся на госпитальном этапе после операции КШ.

Сокращения: КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, НРЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

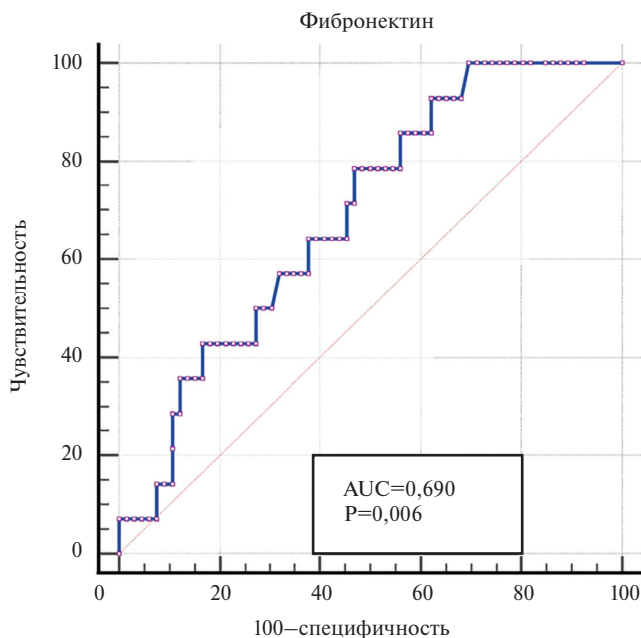


Рис. 2. Характеристическая кривая зависимости КГЛЖ от уровня фибриногена в сыворотке крови. Площадь под ROC-кривой = 0,690 с 95% ДИ: 0,521-0,743.

переменных определялась с помощью критерия У Манна-Уитни, для качественных показателей — критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера для малых выборок.

Для изучения возможной связи между определенными факторами и наличием признаков был использован анализ в модели бинарной логистической регрессии. Для оценки качества прогностической модели, определения отрезных точек был проведен

ROC-анализ. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно ее отвергнуть не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Основные характеристики пациентов в изучаемых группах представлены в таблице 1. В основную группу вошли 19 пациентов, ранний послеоперационный период которых осложнился развитием ФП, в среднем на 2,0 [2,0; 3,6] сут. Группу сравнения составил 61 пациент, ранний послеоперационный период которых не осложнился развитием ФП.

Пациенты в группе с ФП были значимо старше ($p = 0,03$) и меньшим индексом массы тела ($p = 0,04$). В анамнезе у пациентов основной группы чаще встречалась хроническая обструктивная болезнь легких ($p = 0,03$). Концентрация фибриногена в сыворотке крови в группе с ФП и группе без ФП была эквивалентна ($p = 0,19$) и не ассоциировалась с развитием аритмии в послеоперационном периоде.

В таблице 2 представлены результаты сравнения показателей ЭхоКГ до операции КШ у пациентов обеих групп. Отмечено, что в группе с ФП чаще регистрировалась дилатация левого предсердия (ЛП), согласно значениям отношения объема ЛП/ППТ ($p = 0,008$) и гипертрофия ЛЖ, в соответствии с расчетными показателями ММЛЖ ($p = 0,01$) и отношением ММЛЖ/ППТ ($p = 0,0006$). По типам структурно-функционального ремоделирования ЛЖ группы распределились следующим образом: в основной группе у пациентов чаще фиксировались гипертрофические формы ремоделирования ЛЖ (КГЛЖ и ЭГЛЖ), в то время как в группе без ФП большинство пациентов (83,60%) имели НРЛЖ и КРЛЖ.

После проведения однофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии, типами ремоделирования ЛЖ, увеличивающими шансы развития ФП на госпитальном этапе после операции КШ, стали КГЛЖ — отношение шансов (ОШ) 15,83 (95% доверительный интервал (ДИ): 4,08-61,44, $p = 0,0001$) и ЭГЛЖ — ОШ 5,17 (95% ДИ: 1,36-19,57, $p = 0,015$).

Для НРЛЖ ОШ составило 0,074 (95% ДИ: 0,009-0,58, $p = 0,01$), для КРЛЖ — ОШ 0,15 (95% ДИ: 0,03-0,74, $p = 0,02$), рисунок 1.

После проведения многофакторного анализа (с поправкой на пол, возраст и время искусственного кровообращения), структурное ремоделирование миокарда ЛЖ по типу концентрической гипертрофии стало независимым предиктором, увеличивающим шансы развития ФП в 21,58 раз (95% ДИ: 3,39-171,23, $p = 0,003$).

Следующим этапом был проведен ROC-анализ, по результатам которого отмечено, что концентрация фибриногена $< 116,49$ мг/мл с чувствительностью 78% и специфичностью 53% ассоциирована с КГЛЖ ($p = 0,006$), рисунок 2.

Обсуждение

В результате проведенного обследования, у 80 больных с многососудистым поражением коронарных артерий концентрация фибронектина составила 110,10 [86,86; 134,00] мкг/мл в основной группе vs 120,90 [92,01; 161,50] мкг/мл в группе контроля, и не ассоциировалась с ФП, зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ ($p=0,19$).

В настоящее время имеются лишь немногочисленные сведения об ассоциации уровня сывороточного фибронектина с риском возникновения ФП. В исследовании Canpolat U, et al. были представлены данные о том, что содержание плазменной формы фибронектина статистически значимо выше у пациентов с пароксизмальной формой ФП, чем у здоровых лиц (331,90 [213,40; 504,70] пг/мл vs 182,10 [144,10; 214,30] пг/мл в группе без ФП, $p<0,001$) и коррелировало с отношением объема ЛП/ППТ, мл/м², согласно результатам однофакторного регрессионного анализа — ОШ 1,003 (95% ДИ: 1,001-1,005, $p=0,03$). Высказано предположение, что фибронектин является предиктором структурного ремоделирования ЛП [6].

В экспериментальном исследовании с монокроталин-индуцированным фиброзом миокарда предсердий уровень фибронектина был статистически значимо выше в основной группе, частота развития ФП также была выше в группе животных с индуцированным фиброзом миокарда предсердий [7].

Относительно ассоциации фибронектина и ХКС исследования сообщают о противоречивых результатах. Так, в двух отдельных небольших исследованиях [9, 10] сообщалось, что сывороточная концентрация фибронектина была повышена у пациентов с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца, однако в самом крупном исследовании Zhang Y, et al. [11] с участием 232 человек отмечено, что уровень фибронектина был значительно ниже у пациентов с ХКС.

Следует полагать, что концентрация плазменного фибронектина у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий может быть связана с повышенным расходом компонентов ВКМ в фазу позднего постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ, в связи с чем по результатам ROC-анализа концентрация фибронектина $<116,49$ мкг/мл с чувствительностью 78% и специфичностью 53% ассоциировалась с КГЛЖ ($p=0,006$) у пациентов обеих групп.

Структурное ремоделирование ЛЖ по типу КГЛЖ, в свою очередь, стало независимым предиктором развития ФП в госпитальном периоде после операции КШ, увеличивающим шансы развития аритмии в 15,83 раз (95% ДИ: 4,08-61,44, $p=0,0001$). Сопоставимые результаты были получены в исследовании Гаджиевой Л.Х. и др., в котором при анализе нарушений ритма у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от типов ремоделирования ЛЖ также выявлено преобладание частоты встречаемости наджелудочковой, желудочковой экстрасистолы и ФП среди пациентов с КГЛЖ ($p<0,001$) [12].

В то время как в работе Гизатулиной Т.П. и др. структурное ремоделирование ЛЖ по типу эксцентрической гипертрофии стало независимым предиктором выраженного ($>35\%$) фиброза ЛП у пациентов с неклапанной ФП [13].

В заключение стоит отметить, исследование молекулярных основ структурно-функциональной реорганизации ВКМ сердца может позволить составить целостное представление о механизмах ремоделирования миокарда при ХКС, и в т.ч. помочь верифицировать пациентов с повышенным риском развития ФП после операции КШ, требующих своевременной пред- и интраоперационной профилактики аритмии.

Результаты нашего исследования показали, что уровень фибронектина в сыворотке крови обладает достаточно высокой чувствительностью (78%) в отношении развития КГЛЖ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, что может быть основой для дальнейших научных изысканий в этом направлении.

Заключение

Таким образом, различий в уровне фибронектина в плазме крови между пациентами с послеоперационной ФП и пациентами с синусовым ритмом выявлено не было. Фибронектин в концентрации $<116,496$ мкг/мл ассоциирован с ремоделированием миокарда по типу КГЛЖ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (чувствительность 78%, специфичность 53%; $p=0,006$).

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

Литература/References

1. Kadyrova M, Stepanova YuA, Grinberg MS, et al. Predictors of postoperative atrial fibrillation. Medical Visualization. 2021;25(1):94-116. (In Russ.) Кадырова М., Степанова Ю.А., Гринберг М.С. и др. Предикторы возникновения послеоперационной фибрилляции предсердий. Медицинская визуализация. 2021;25(1):94-116. doi:10.24835/1607-0763-937.
2. Revishvili ASH, Popov VA, Korostelev AN, et al. Predictors for the development of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Bulletin of Arrhythmology. 2018;94:11-6. (In Russ.) Ревিশвили А.Ш., Попов В.А., Коростелев А.Н. и др. Предикторы развития
3. Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2018;(9):71-6. (In Russ.) Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Адамян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. Российский кардиологический журнал. 2018;(9):71-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.
4. Vasiliev SA, Gorgidze LA, Efremov EE, et al. Fibronectin: structure, functions, clinical significance (review). Atherothrombosis. 2022;12(1):138-58. (In Russ.) Васильев С.А.,

фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования. Вестник аритмологии. 2018;94:11-6. doi:10.25760/VA-2018-94-11-16.

5. Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Myocardial fibrosis and atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2018;(9):71-6. (In Russ.) Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Адамян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. Российский кардиологический журнал. 2018;(9):71-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76.

6. Vasiliev SA, Gorgidze LA, Efremov EE, et al. Fibronectin: structure, functions, clinical significance (review). Atherothrombosis. 2022;12(1):138-58. (In Russ.) Васильев С.А.,

- Горгидзе Л. А., Ефремов Е. Е. и др. Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость (обзор). *Атеротромбоз*. 2022;12(1):138-58. doi:10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158.
5. Putyatina AN, Kim LB. Extracellular matrix of the heart and postinfarction reparative fibrosis (part 1). *Journal of Biomedical Research*. 2016;4. (In Russ.) Путькина А. Н., Ким Л. Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1). *Журнал медико-биологических исследований*. 2016;4. doi:10.17238/issn2308-3174.2016.4.54.
6. Canpolat U. Association of Plasma Fibronectin Level with Left Atrial Electrical and Structural Remodelling in Lone Paroxysmal Atrial Fibrillation: A cross-sectional study. *Turk Kardiyol. Dernegi Arsivi-Arch. Turk. Soc. Cardiol*. 2015;43(3):32-8. doi:10.5543/tkda.2015.83893.
7. Hiram R, Naud P, Xiong F, et al. Right Atrial Mechanisms of Atrial Fibrillation in a Rat Model of Right Heart Disease. *J.Am. Coll. Cardiol*. 2019;74(10):1332-47. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.066.
8. Guidelines for quantifying 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.
9. Orem C, Durmuş İ, Kiliç K, et al. Plasma fibronectin level and its association with coronary artery disease and carotid intima-media thickness. *Coronary Artery Disease*. 2003;14(3):219-24. doi:10.1097/01.mca.0000066454.28270.fb.
10. Ekmekci H, Ekmekci OB, Sonmez H, et al. Evaluation of fibronectin, vitronectin, and leptin levels in coronary artery disease: impacts on thrombosis and thrombolysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2005;11(1):63-70. doi:10.1177/107602960501100107.
11. Zhang Y, Zhou X, Krepinsky JC, et al. Association study between fibronectin and coronary heart disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2006;44(1):37-42. doi:10.1515/CCLM.2006.008.
12. Gadzhieva LKh, Masuev KA, Ibragimova MI. Types of left ventricular remodeling in elderly and senile hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(1):70-4. (In Russ.) Гаджиева Л. Х., Масуев К. А., Ибрагимова М. И. Типы ремоделирования левого желудочка у больных гипертонической болезнью пожилого и старческого возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(1):70-4. doi:10.15829/1560-4071-2013-1-70-74.
13. Gizatulina TP, Martyanova LU, Pavlov AV, et al. Predictors of Left Atrial Severe Fibrosis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Kardiologiya* 2020;60(2):47-53. (In Russ.) Гизатулина Т. П., Мартянова Л. У., Павлов А. В. и др. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(2):47-53. doi:10.18087/cardio.2020.2.n850.

Продольная деформация миокарда левого желудочка у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и аритмией

Логинова Е. Н.¹, Нечаева Г. И.¹, Дакуко А. Н.¹, Богатырев И. В.¹, Потапов В. В.^{1,2}, Шарун И. В.³

Цель. Оценить продольную деформацию миокарда левого желудочка у пациентов с аритмическим синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Материал и методы. В одномоментное сравнительное исследование включены пациенты молодого возраста с аритмическим синдромом на фоне НДСТ (43 мужчины и 84 женщины, средний возраст 30,82±8,17 года (группа 1, n=127)). В группу контроля включены добровольцы с единичными фенотипическими признаками НДСТ, сопоставимые по возрасту и полу: 9 мужчин и 21 женщина, средний возраст 34,13±6,87 года (группа 2, n=30). Выполнено стандартное клиническое обследование, 72-часовое мониторирование электрокардиограммы, speckle-tracking эхокардиография.

Результаты. Пациенты 1 группы характеризовались более низкими показателями глобальной продольной систолической деформации миокарда по сравнению с контрольной группой: -22,96% [-24,56%; -21,50%] в группе 1 vs -24,73% [-25,25%; -23,84%] в группе 2 (p=0,016). Локальное снижение продольной деформации миокарда (в ≥2 сегментах) отмечено у 62,2% пациентов группы 1 и 13,3% пациентов группы 2 (p=0,025). В группе 1 выявлена взаимосвязь между желудочковой экстрасистолой (ЖЭС) I класса и снижением продольной деформации в срединном переднем (r₁=0,253, p=0,004) и в апикальном переднем (r₁=0,253, p=0,004) сегментах; между ЖЭС V класса и ухудшением деформационных характеристик в базальном нижнем (r₁=0,215, p=0,021) и срединном переднем (r₁=0,211, p=0,023) сегментах. Кроме того, отмечена умеренная корреляция между пролапсом митрального клапана (ПМК) и снижением продольного систолического стрейна в базальном нижне-боковом (r₁=0,405, p=0,041) и базальном переднем (r₁=0,519, p=0,003) сегментах.

Заключение. Наличие локального снижения продольной систолической деформации левого желудочка во взаимосвязи с аритмией и ПМК у пациентов с НДСТ позволяет рекомендовать speckle-tracking эхокардиографию для ранней неинвазивной оценки ремоделирования миокарда в данной когорте больных.

Ключевые слова: speckle-tracking эхокардиография, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, аритмия.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20100 "Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Омске и Омской области" <https://rscf.ru/project/22-25-20100/>.

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; ²БУЗОО Клинический диагностический центр, Омск; ³ФГАОУ ВО Омский государственный технический университет, Омск, Россия.

Логинова Е. Н.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-0601-7044, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-2255-128X, Дакуко А. Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО, ORCID: 0000-0001-8390-343X, Богатырев И. В. — студент 615 группы лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-4016-2023, Потапов В. В. — к.м.н., зав. отделом функциональных методов исследований; доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-3823-7367, Шарун И. В. — старший преподаватель кафедры "Прикладная математика и фундаментальная информатика" факультета информационных технологий и компьютерных систем, ORCID: 0000-0002-3643-560X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ekaterina.n.loginova@yandex.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ПМК — пролапс митрального клапана, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, STE — speckle-tracking эхокардиография.

Рукопись получена 27.10.2023

Рецензия получена 06.11.2023

Принята к публикации 15.11.2023



Для цитирования: Логинова Е. Н., Нечаева Г. И., Дакуко А. Н., Богатырев И. В., Потапов В. В., Шарун И. В. Продольная деформация миокарда левого желудочка у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и аритмией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5665. doi:10.15829/1560-4071-2023-5665. EDN MGBUSC

Left ventricular longitudinal strain in patients with undifferentiated connective tissue disease and arrhythmia

Loginova E. N.¹, Nechaeva G. I.¹, Dakuko A. N.¹, Bogatyrev I. V.¹, Potapov V. V.^{1,2}, Sharun I. V.³

Aim. To evaluate the left ventricular longitudinal strain in patients with arrhythmia and undifferentiated connective tissue disease (UCTD).

Material and methods. This cross-sectional comparative study included young patients with arrhythmia and UCTD (43 men and 84 women; mean age, 30,82±8,17 years (group 1, n=127)). The control group included volunteers with single phenotypic characteristics of UCTD, comparable in age and sex (9 men and 21 women, mean age, 34,13±6,87 years (group 2, n=30)). A standard clinical examination, 72-hour electrocardiographic monitoring, and speckle-tracking echocardiography were performed.

Results. Patients of group 1 were characterized by lower global systolic longitudinal myocardial strain compared to the control group: -22,96% [-24,56%; -21,50%] in group 1 vs -24,73% [-25,25%; -23,84%] in group 2 (p=0,016). A local decrease in longitudinal myocardial strain (in two or more segments) was noted in

62,2% of patients in group 1 and 13,3% of patients in group 2 (p=0,025). In group 1, a relationship was revealed between class I premature ventricular contractions (PVCs) and a longitudinal strain decrease in the medial anterior (r₁=0,253, p=0,004) and apical anterior (r₁=0,253, p=0,004) segments, as well as between class V PVCs and strain decrease in the basal lower (r₁=0,215, p=0,021) and middle anterior (r₁=0,211, p=0,023) segments. In addition, there was a moderate correlation between mitral valve prolapse (MVP) and a decrease in longitudinal systolic strain in the basal inferolateral (r₁=0,405, p=0,041) and basal anterior (r₁=0,519, p=0,003) segments.

Conclusion. Local decrease in left ventricular longitudinal systolic strain in association with arrhythmia and MVP in patients with UCTD makes it possible to recommend speckle-tracking echocardiography for early non-invasive assessment of myocardial remodeling in this cohort of patients.

Keywords: speckle-tracking echocardiography, undifferentiated connective tissue disease, arrhythmia.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-20100 "Assessment of structural and functional myocardial changes in patients with undifferentiated connective tissue disease living in Omsk and the Omsk Oblast" <https://rscf.ru/project/22-25-20100/>.

¹Omsk State Medical University, Omsk; ²Clinical Diagnostic Center, Omsk; ³Omsk State Technical University, Omsk, Russia.

Loginova E. N.* ORCID: 0000-0002-0601-7044, Nechaeva G. I. ORCID: 0000-0002-2255-128X, Dakuko A. N. ORCID: 0000-0001-8390-343X, Bogatyrev I. V.

ORCID: 0000-0003-4016-2023, Potapov V. V. ORCID: 0000-0002-3823-7367, Sharun I. V. ORCID: 0000-0002-3643-560X.

*Corresponding author:
ekaterina.n.loginova@yandex.ru

Received: 27.10.2023 **Revision Received:** 06.11.2023 **Accepted:** 15.11.2023

For citation: Loginova E. N., Nechaeva G. I., Dakuko A. N., Bogatyrev I. V., Potapov V. V., Sharun I. V. Left ventricular longitudinal strain in patients with undifferentiated connective tissue disease and arrhythmia. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5665. doi:10.15829/1560-4071-2023-5665. EDN MGBUSC

Ключевые моменты

- Аритмический синдром на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) характеризуется преобладанием наджелудочковых и желудочковых экстрасистол.
- У молодых пациентов с аритмией на фоне НДСТ при проведении speckle-tracking эхокардиографии выявлено локальное снижение продольной деформации левого желудочка, подтверждающее структурные изменения миокарда при сохраненной фракции выброса левого желудочка.
- Взаимосвязь продольного систолического стрейна с желудочковой экстрасистол и пролапсом митрального клапана требует дальнейшего углубленного изучения в когорте пациентов с НДСТ для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Патология сердечно-сосудистой системы широко распространена при дисплазиях соединительной ткани [1-3]. Одним из наиболее частых и грозных осложнений наследственных нарушений соединительной ткани, не связанных с патологией аорты, является аритмия, в т.ч. на фоне кардиомиопатии, подтвержденной в ряде исследований результатами магнитно-резонансной томографии сердца [3-5]. В структуре причин внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) аритмический синдром также занимает лидирующие позиции [1]. Морфологические изменения миокарда, выявленные при аутопсии жертв ВСС аритмического генеза на фоне НДСТ, представлены периваскулярным разрастанием рыхлой соединительной ткани, что косвенно может свидетельствовать о наличии фиброза миокарда [6]. На сегодняшний день информативным исследованием, позволяющим выявить структурные изменения и фиброз в миокарде на ранней, доклинической стадии и оценить

Key messages

- Arrhythmia against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) is characterized by a predominance of premature supraventricular and ventricular contractions.
- In young patients with arrhythmia due to UCTD, speckle-tracking echocardiography revealed a local decrease in left ventricle longitudinal strain, confirming structural myocardial changes with preserved left ventricular ejection fraction.
- The relationship of systolic longitudinal strain with premature ventricular contractions and mitral valve prolapse requires further in-depth study in a cohort of patients with UCTD to optimize treatment and preventive measures.

систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), является 2D speckle-tracking эхокардиография (STE) [7]. Немногочисленные отечественные работы свидетельствуют о снижении продольной систолической деформации (стрейна) миокарда у пациентов с НДСТ [8-10]. Зарубежных исследований, посвященных оценке миокардиального стрейна при НДСТ, нет. Таким образом, по-прежнему актуальным является поиск доступных в клинической практике диагностических подходов, позволяющих выявить структурные изменения в миокарде на фоне НДСТ, как основу развития жизнеугрожающих аритмий в этой когорте больных.

Цель исследования — оценить продольную деформацию миокарда ЛЖ у пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ.

Материал и методы

Данное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование всеми участниками подписано Информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого

одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Протокол № 7 от 06 апреля 2022г).

В одномоментное сравнительное исследование в течение 2022г включены 127 пациентов молодого возраста с аритмическим синдромом на фоне НДСТ, наблюдавшихся амбулаторно в университетской клинике ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (группа 1, средний возраст $30,82 \pm 8,17$, 84/66% женщин и 43/34% мужчин). Группу контроля составили 30 добровольцев с отдельными проявлениями НДСТ, сопоставимые по возрасту и полу (группа 2, средний возраст $34,13 \pm 6,87$, 21/70% женщин и 9/30% мужчин). Критерии включения: указание на наличие аритмического синдрома в анамнезе; возраст 18–44 года; наличие признаков НДСТ с показателем прогноза течения НДСТ >17 баллов [11]; добровольное информированное согласие пациента на участие в проведении исследования. Критерии не включения: наличие дифференцированных, наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани (синдром Марфана, Элерса-Данло и т.д.); деформации скелета в результате травматических повреждений; наличие острых или обострение хронических соматических заболеваний; наличие заболеваний, способных оказать влияние на результаты исследования (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность (в т.ч. с сохраненной фракцией выброса ЛЖ), пороки сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет, ожирение); алкоголизм, наркомания, использование лекарственных препаратов, которые могут повлиять на результат исследования (кардиотоксические, антиаритмические лекарственные средства); беременность и лактация; невыполнение пациентом протокола исследования.

Клинико-инструментальное обследование, помимо стандартных методов (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование с определением индекса массы тела и индекса Варге), включало электрокардиографию (ЭКГ) и 72-часовое мониторирование ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) и диагностического порога НДСТ [11]. Кроме того, всем участникам исследования в условиях нормосистолии проведена STE с определением изменений продольной деформации миокарда ЛЖ на ультразвуковом сканере экспертного класса EPIQ 7 ELITE (Philips, Нидерланды). Во время исследования производилась запись на DVD-R диск с целью последующего просмотра и кадрового анализа параметров миокарда. Учитывалось, что продольная деформация в систолу имеет отрицательное значение и выражается в процентах от исходной длины волокна. Измерение продольной деформации миокарда проводилось в трех апикальных позициях (апикальной четырехкамерной, апикальной двухкамерной позициях и позиции

Таблица 1

Частота встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца по результатам 72-ч мониторирования ЭКГ

Параметры, ед.	Группа 1 (n=127)	Группа 2 (n=30)	p
ЖЭС I класса, n (%)	59 (46,50%)	7 (23,3%)	$p_{1-2}=0,038$
ЖЭС II класса, n (%)	36 (28,30%)	0 (0%)	$p_{1-2}=0,002$
ЖЭС III класса, n (%)	12 (9,50%)	0 (0%)	$p_{1-2}=0,171$
ЖЭС IVa класса, n (%)	19 (14,90%)	0 (0%)	$p_{1-2}=0,051$
ЖЭС IVb класса, n (%)	3 (2,40%)	0 (0%)	$p_{1-2}=0,914$
ЖЭС V класса, n (%)	2 (1,60%)	0 (0%)	$p_{1-2}=1,0$
НЖЭС, n (%)	127 (100%)	24 (80,00%)	$p_{1-2}=0,0$
Парная НЖЭС, n (%)	16 (12,60%)	0 (0%)	$p_{1-2}=1,0$
Паузы >2 мс, n (%)	7 (5,50%)	1 (3,30%)	$p_{1-2}=0,979$
QT >450 мс, n (%)	4 (3,10%)	1 (3,30%)	$p_{1-2}=1,0$
СА-блокада II ст., n (%)	1 (0,80%)	0 (0%)	$p_{1-2}=1,0$
AB-блокада I ст., n (%)	5 (3,90%)	0 (0%)	$p_{1-2}=0,599$
WPW синдром, n (%)	1 (0,80%)	0 (0%)	$p_{1-2}=1,0$

Примечание: данные в таблице указаны как n (%); p — статистическая значимость межгрупповых различий; желудочковая экстрасистолия (согласно классификации (B. Lown и M. Wolf (1971), в модификации Ryan M, et al. (1975)).

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, СА — сино-атриальная, WPW синдром — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

длинной оси ЛЖ) согласно рекомендациям ASE [12]. Показатели глобального продольного 2D Strain были проанализированы по 18-сегментной модели (6 базальных, 6 средних и 6 апикальных сегментов). Глобальную продольную деформацию определяли путем вычисления среднего значения перечисленных параметров по 18 сегментам ЛЖ.

Результаты исследования подвергнуты обработке с использованием статистических пакетов Python: SciPy, Pandas, Pyplot и Seaborn. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) значения и стандартного отклонения средней (SD); при отсутствии нормальности распределения указывались значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Статистическую значимость различий определяли с использованием параметрического критерия t Стьюдента в случае нормального распределения признака, при несоблюдении последнего — критерия Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Корреляционный анализ непрерывных признаков производился с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Для корреляционного анализа качественных показателей использовался коэффициент Спирмена.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20100 "Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией

Таблица 2

ЭхоКГ показатели исследуемых групп

Параметры, ед.	Группа 1 (n=127)	Группа 2 (n=30)	p
Аорта, см	3,254±0,438	2,923±0,301	p ₁₋₂ =0,314
ЛП, см	2,887±0,371	3,01±0,393	p ₁₋₂ =0,446
Объем ЛП, мл	23,315±8,212	27,1±12,653	p ₁₋₂ =0,448
Индекс объема ЛП, мл/м ²	13,199±4,289	14,367±5,857	p ₁₋₂ =0,685
КДР, см	4,512±0,434	4,523±0,472	p ₁₋₂ =0,979
КСР, см	2,71±0,398	2,733±0,429	p ₁₋₂ =0,954
КСО, мл	27,254±10,614	29,963±10,606	p ₁₋₂ =0,543
КДО, мл	93,942±21,55	97,01±22,621	p ₁₋₂ =0,609
СИ, л/мин/м ²	2,537±0,531	2,836±0,698	p ₁₋₂ =0,365
ФВ ЛЖ, %	70,297±8,079	70,27±5,863	p ₁₋₂ =0,986
Относительная толщина стенок, см	0,325±0,052	0,37±0,042	p ₁₋₂ =0,367
ПЖ, см	1,942±0,388	2,367±1,97	p ₁₋₂ =0,267
Объем ПП, мл	29,254±11,691	32,267±15,781	p ₁₋₂ =0,796
Индекс объема ПП, мл/м ²	16,429±5,403	17,01±6,747	p ₁₋₂ =0,914
ИММЛЖ, гр/м ²	65,2±14,887	68,979±11,493	p ₁₋₂ =0,744
Е/А	1,514±0,374	1,307±0,302	p ₁₋₂ =0,581
ПМК, n (%)	55 (43%)	2 (7%)	p ₁₋₂ =0,000
Митральная регургитация, n (%)	55 (43%)	5 (17%)	p ₁₋₂ =0,007
Ложные сухожилия, n (%)	45 (35%)	7 (23%)	p ₁₋₂ =0,559

Примечание: данные в таблице указаны как среднее значение ± стандартное отклонение; p — статистическая значимость межгрупповых различий.

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПМК — пролапс митрального клапана, ПП — правое предсердие, СИ — сердечный индекс, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

ей соединительной ткани, проживающих в Омске и Омской области" <https://rscf.ru/project/22-25-20100/>.

Результаты

При анализе клинических характеристик в группе 1 выявлены более низкие показатели индекса Варге (1,57±0,15 в группе 1 vs 2,10±0,23 в группе 2 (p=0,001)), индекса массы тела (18,75±1,47 в группе 1 vs 21,42±1,96 в группе 2 (p=0,001)), что соответствовало более высокому значению диагностического порога НДСТ по сравнению с группой контроля (35,01±8,97 в группе 1 vs 15,29±1,45 в группе 2 (p=0,001)).

Показатели 72-ч мониторингирования ЭКГ представлены в таблице 1. У пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ наблюдалась, преимущественно, наджелудочковая (НЖЭС) и желудочковая экстрасистолия (ЖЭС). По данным ЭхоКГ-исследования пациенты первой группы характеризовались более высокой встречаемостью пролапса митрального клапана (ПМК), митральной регургитации, а также тенденцией к снижению конечного систолического и диастолического объемов (табл. 2).

Более низкие показатели глобальной продольной систолической деформации миокарда выявлены у пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ по сравнению с контрольной группой: -22,96% [-24,56%; -21,50%] в группе 1 vs -24,73%

[-25,25%; -23,84%] в группе 2 (p=0,016). Обращало на себя внимание наличие локального снижения продольной деформации миокарда (в ≥2 сегментах) у 62,2% пациентов группы 1 и 13,3% пациентов группы 2 (p=0,025). При сравнительном анализе систолического продольного стрейна получены статистически значимые отличия по базальному переднему, базальному ниже-боковому, срединному ниже-перегородочному и апикальному передне-перегородочному сегментам (рис. 1).

На рисунке 2 представлено локальное снижение продольного систолического укорочения ЛЖ с вовлечением ≥2 сегментов у пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ.

В ходе исследования у пациентов 1 группы выявлена прямая слабой степени зависимости статистически значимая взаимосвязь между парными НЖЭС и снижением локального продольного стрейна в срединном нижнем сегменте (r₁=0,239, p=0,007), в срединном передне-боковом сегменте (r₁=0,227, p=0,013), в апикальном передне-боковом сегменте (r₁=0,219, p=0,017); между ЖЭС I класса и снижением продольной деформации в срединном переднем (r₁=0,253, p=0,004) и в апикальном переднем (r₁=0,253, p=0,004) сегментах; между ЖЭС V класса и ухудшением деформационных характеристик в базальном нижнем (r₁=0,215, p=0,021) и срединном переднем (r₁=0,211, p=0,023) сегментах. Кроме

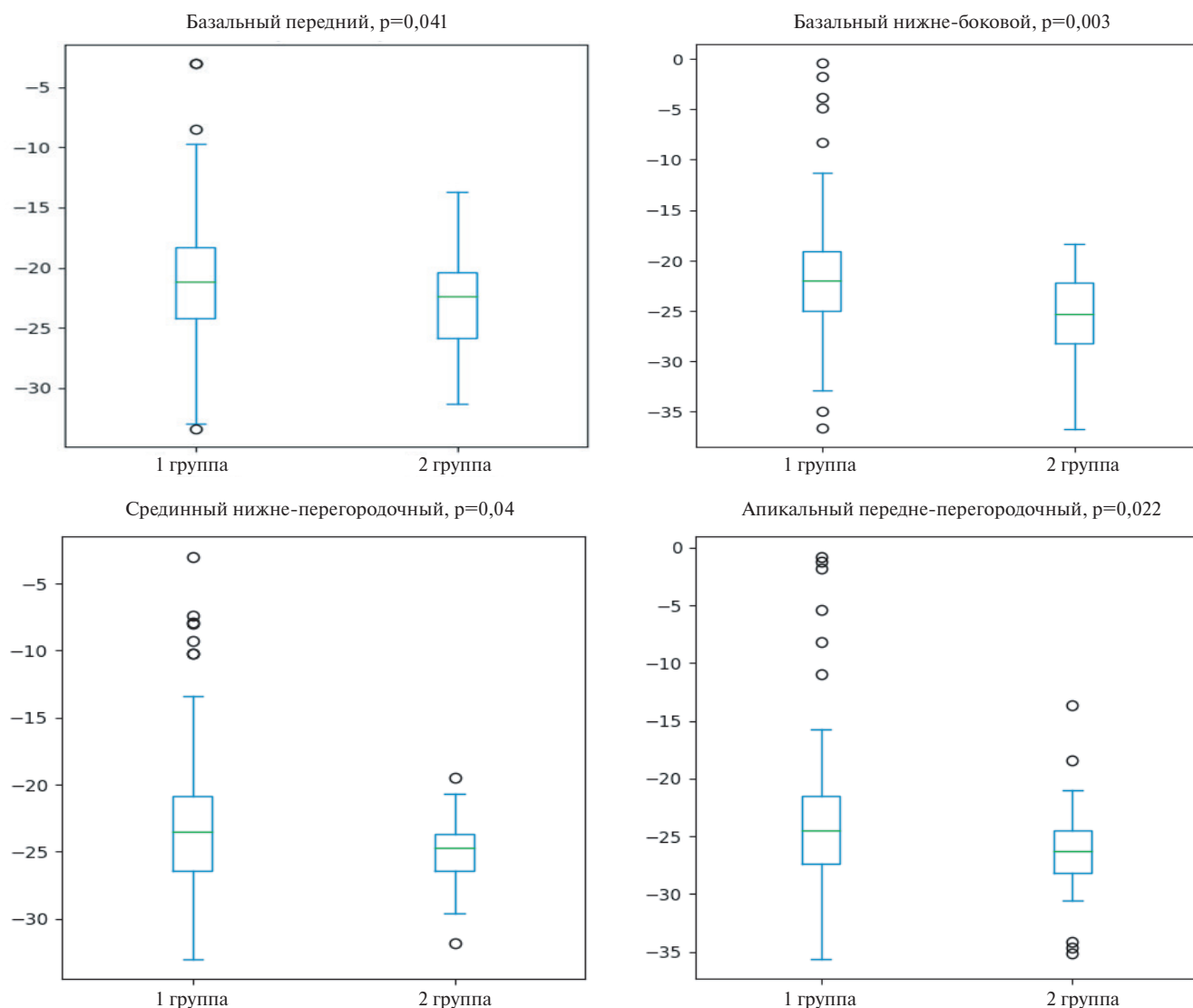


Рис. 1. Сравнение продольного систолического стрейна по ряду сегментов в исследуемых группах.

того, отмечена умеренная корреляция между ПМК и снижением продольного систолического стрейна в базальном ниже-боковом ($r_1=0,405$, $p=0,041$) и базальном переднем ($r_1=0,519$, $p=0,003$) сегментах.

Обсуждение

В связи с сохраняющейся высокой частотой ВСС среди лиц трудоспособного возраста, выявление ранних предикторов развития жизнеугрожающих аритмий является весьма актуальным [13]. В данном исследовании аритмический синдром на фоне НДСТ был представлен, главным образом, НЖЭС, ЖЭС I-V классов, в то время как фибрилляции предсердий, атриовентрикулярной блокады II-III степени и других жизнеугрожающих нарушений ритма не было выявлено. Полученные данные подтверждают результаты исследований с участием пациентов с НДСТ и наследственных нарушений соединительной ткани

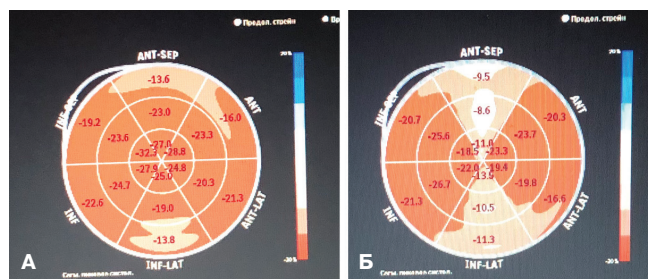


Рис. 2. Локальное снижение продольной систолической деформации на 18-сегментарной модели ЛЖ ("бычий глаз") пациентов группы 1. Снижение продольного стрейна в базальных сегментах (А). Снижение продольного стрейна в базальных, срединных, апикальных передне-перегородочных и ниже-боковых сегментах (Б).

[1, 3, 4], а также обусловлены, во многом, молодым возрастом участников исследования. При проведении ЭхоКГ у пациентов с аритмическим синдромом на фоне НДСТ отмечена более частая встречаемость

ПМК и митральной регургитации, что согласуется с данными Essayagh B, et al. (2023) и подтверждает роль пролабирования створок митрального клапана в аритмогенезе [14, 15].

При сравнительной оценке результатов STE в группе 1 получены статистически значимо более низкие показатели глобальной продольной систолической деформации миокарда ЛЖ, а также продольного стрейна в базальном переднем, базальном нижне-боковом, срединном нижне-перегородочном и апикальном передне-перегородочном сегментах, что косвенно подтверждает результаты исследования Сметанина М. Ю. и др. (2022), впервые продемонстрировавших локальное снижение продольной деформации миокарда ЛЖ у пациенток с НДСТ [9, 10]. При дисплазии соединительной ткани вовлечение в патологический процесс отдельных сегментов миокарда может отражать ранние стадии формирования фиброза при сохраненной фракции выброса ЛЖ [7, 8].

Выявленная у пациентов 1 группы взаимосвязь парных НЖЭС, ЖЭС I и V классов, а также ПМК с наличием ухудшения деформационных характеристик в отдельных сегментах ЛЖ также может свидетельствовать о наличии дефекта волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящего к ремоделированию и электрической гетерогенности миокарда [1, 7, 11, 13].

Литература/References

1. Nechaeva GI, Martynov AI. Modern approach in connective tissue dysplasia in cardiology: diagnosis and treatment: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media. 2023. p. 432. (In Russ.) Нецаева Г.И., Мартынов А.И. Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение: руководство для врачей. Москва: ГЕОТАР-Медиа. 2023. с. 432. ISBN: 978-5-9704-7325-2.
2. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnostics and treatment. Russian Journal of Cardiology. 2013;(1s1):5-32. (In Russ.) Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российский кардиологический журнал. 2013;(1s1):5-32. doi:10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32
3. Andersen NH, Groth KA, Berglund A, et al. Non-aortic cardiovascular disease in Marfan syndrome: a nationwide epidemiological study. Clin Res Cardiol. 2021;110(7):1106-15. doi:10.1007/s00392-021-01858-3.
4. Singh J, Wanjarl A. Cardiac Complications in Marfan Syndrome: A Review. Cureus. 2022;14(9):e29800. doi:10.7759/cureus.29800.
5. Winther S, Williams LK, Keir M, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Provides Evidence of Abnormal Myocardial Strain and Primary Cardiomyopathy in Marfan syndrome. J Comput Assist Tomogr. 2019;43(3):410-5. doi:10.1097/RCT.0000000000000863.
6. Shilova MA. Sudden cardiac death of persons of young age: risk factors, causes, morphological equivalents. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2015;3(6):25-34. (In Russ.) Шилова М.А. Внезапная сердечная смерть лиц молодого возраста: факторы риска, причины, морфологические эквиваленты. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2015;3(6):25-34. doi:10.18565/c Cardio.2015.778-83.
7. Lisi M, Cameli M, Mandoli GE, et al. Detection of myocardial fibrosis by speckle-tracking echocardiography: from prediction to clinical applications. Heart Fail Rev. 2022;27(5):1857-67. doi:10.1007/s10741-022-10214-0.
8. Smetanin MYu, Loginova EN. Dysplastic heart. Left ventricular myocardial deformation in undifferentiated connective tissue dysplasia (literature review). Practical medicine. 2022;20(5):13-8. (In Russ.) Сметанин М.Ю., Логинова Е.Н. Диспластическое сердце. Деформация миокарда левого желудочка при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Практическая медицина. 2022;20(5):13-8. doi:10.32000/2072-1757-2022-5-13-18.
9. Smetanin MYu. Indicators of global longitudinal strain of the left ventricular myocardium in young women with connective tissue dysplasia. Practical medicine. 2022;20(5):73-7. (In Russ.) Сметанин М.Ю. Показатели глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка у молодых женщин с дисплазией соединительной ткани. Практическая медицина. 2022;20(5):73-7. doi:10.32000/2072-1757-2022-5-73-77.
10. Smetanin MYu, Opolonskiy DV, Melnikov AV, et al. Features of left ventricular myocardial deformation in female patients of reproductive age with connective tissue dysplasia. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022;37(2):92-7. (In Russ.) Сметанин М.Ю., Ополонский Д.В., Мельников А.В. и др. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациенток репродуктивного возраста с дисплазией соединительной ткани. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(2):92-7. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-2-92-97.
11. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2018;13(12):137-209. (In Russ.) Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(12):137-209. doi:10.14300/mnnc.2018.13037.
12. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle-tracking echocardiography: Consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. J. Am. Soc Echocardiogr. 2015;28(2):183-93. doi:10.1016/j.echo.2014.11.003.
13. National recommendations on risk determination and prevention of sudden cardiac death (second edition). Moscow: Medpraktika-M Publishing House. 2018. p. 247. (In Russ.) Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). Москва: "Медпрактика-М". 2018. p. 247. ISBN: 978-5-98803-397-4.
14. Sabbag A, Essayagh B, Barrera JDR, et al. EHRA expert consensus statement on arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction complex in collaboration with the ESC Council on valvular heart disease and the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Heart Rhythm Society, by the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and by the Latin American Heart Rhythm Society. Europace. 2022;24(12):1981-2003. doi:10.1093/europace/euac125.
15. Essayagh B, Sabbag A, El-Am E, et al. Arrhythmic mitral valve prolapse and mitral annular disjunction: pathophysiology, risk stratification, and management. Eur Heart J. 2023;44(33):3121-35. doi:10.1093/eurheartj/ehad491.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют предположить, что оценка структуры и функции миокарда с использованием передовых ЭхоКГ методов, таких как STE, является более точной при обследовании пациентов с НДСТ и аритмией, чем традиционная трансторакальная ЭхоКГ.

Ограничения исследования. Одноцентровой характер исследования ограничивает экстраполяцию полученных данных на пациентов с НДСТ в целом. При ЭхоКГ не проводилось исключения дизъюнкции митрального кольца (в перспективе данное исследование запланировано).

Заключение

Наличие локального снижения продольной систолической деформации ЛЖ во взаимосвязи с аритмией и ПМК у пациентов с НДСТ позволяет рекомендовать STE для ранней неинвазивной оценки ремоделирования миокарда в данной когорте больных.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20100 "Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Омске и Омской области" <https://rscf.ru/project/22-25-20100/>.

Эффективность препарата буферной формы ацетилсалициловой кислоты по сравнению с другими препаратами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике: результаты наблюдательного ретроспективного исследования КАРДИНАЛ

Кобалава Ж.Д.¹, Толкачева В.В.¹, Кафтанов А.Н.², Гаврилов Д.В.²

Цель. Оценка эффективности препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) с целью вторичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) в реальной клинической практике, а также сравнительной эффективности препарата Кардиомагнил с другими препаратами АСК.

Материал и методы. В наблюдательное неинтервенционное ретроспективное исследование с использованием данных электронных медицинских карт пациентов (>18 млн) было включено 18199 пациентов с АССЗ, которые были разделены на 2 группы — пациенты, которые получали АСК 75-100 мг (n=9784), и пациенты, которые не получали АСК (n=8325). Оценивались частота назначения АСК, выбор первого препарата, продолжительность приема АСК, частота замены препарата АСК в процессе лечения, выбор второго препарата АСК при смене терапии. В связи с тем, что пациенты в вышеуказанных группах были достаточно разнородны по изучаемым параметрам, для оценки эффективности препаратов АСК по частоте клинических исходов была выполнена псевдорандомизация и были подобраны сопоставимые группы для оценки эффективности препаратов АСК 75-100 мг у пациентов с АССЗ (n=427) в сравнении с пациентами, не получающими АСК (n=427), и для оценки эффективности Кардиомагнила (буферной формы АСК) 75 мг (n=1308) в сравнении с кишечнорастворимыми препаратами АСК 100 мг (КРА) (n=1308) с учетом 24 параметров.

Результаты. Средняя доля пациентов с АССЗ, принимающих препараты АСК, составила 58%. 54% пациентов в ходе лечения производилась смена лекарственной терапии с одного препарата АСК на другой. Частота назначения Кардиомагнила в качестве препарата первого выбора составила 33%, в качестве второго препарата при смене терапии — 21%. Продолжительность приема Кардиомагнила была наибольшей по сравнению с другими препаратами АСК и составила 16,3 мес. Частота ишемического инсульта, инфаркта миокарда и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, которые получали АСК 75-100 мг, была достоверно ниже, чем у пациентов, которые не принимали препаратов АСК, и составила 4,7% vs 8,7%, 0,9% vs 3,3%, 5,6% vs 11,9%, соответственно. Продemonстрированы достоверно более низкая частота нестабильной стенокардии (0,8% vs 2,0%), инфаркта миокарда (1,5% vs 3,9%) и серьезных сердечно-сосудистых событий (5,4% vs 7,8%) в группе пациентов, которые получали Кардиомагнил 75 мг, в отличие от КРА.

Заключение. Выявлены достоверные преимущества буферной формы АСК (препарат Кардиомагнил) в сравнении с КРА в реальной клинической практике.

Ключевые слова: Кардиомагнил, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, реальная клиническая практика.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм". Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

¹ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Медицинский институт, Москва; ²ООО "К-Скай", Петрозаводск, Россия.

Кобалава Ж.Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Толкачева В.В.* — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0001-6847-8797, Кафтанов А.Н. — к.м.н., аналитик данных, ORCID: 0000-0001-6898-8009, Гаврилов Д.В. — руководитель медицинского направления, ORCID: 0000-0002-8745-857X.

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

АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КРА — кишечнорастворимая форма АСК 100 мг, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЭМК — электронная медицинская карта, MACE — крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события.

Рукопись получена 15.11.2023

Рецензия получена 30.11.2023

Принята к публикации 11.12.2023



Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Кафтанов А.Н., Гаврилов Д.В. Эффективность препарата буферной формы ацетилсалициловой кислоты по сравнению с другими препаратами у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике: результаты наблюдательного ретроспективного исследования КАРДИНАЛ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5709. doi:10.15829/1560-4071-2023-5709. EDN GYMZDF

Effectiveness of buffered acetylsalicylic acid compared to other drugs in diseases patients in clinical practice: results of the CARDINAL observational retrospective study

Kobalava Zh. D.¹, Tolkacheva V. V.¹, Kaftanov A. N.², Gavrilov D. V.²

Aim. To evaluate the effectiveness of acetylsalicylic acid (ASA) drugs for secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in clinical practice and compare the effectiveness of the Cardiomagnyl with other ASA drugs.

Material and methods. This observational, non-interventional, retrospective study included data from electronic medical records (>18 million) of 18199 patients with ASCVD who were divided into 2 following groups: patients who received ASA 75-100 mg (n=9784) and patients who did not receive ASA (n=8325). The prescription rate of ASA, the choice of the first drug, the duration of ASA therapy, the frequency of switching ASA during treatment, and the choice of the second ASA drug when changing therapy were assessed. Due to the heterogeneity of patients in the

above groups, to assess the clinical outcomes, propensity score matching was performed and comparable groups were selected to evaluate the effectiveness of ASA drugs 75-100 mg in patients with ASCVD (n= 427) in comparison with patients not receiving ASA (n=427) and to assess the effectiveness of Cardiomagnyl 75 mg (n=1308) in comparison with enterosoluble ASA 100 mg (CRA) (n=1308) taking into account 24 parameters.

Results. The average proportion of patients with ASCVD taking ASA drugs was 58%. During treatment, 54% of patients underwent a change in drug therapy from one ASA drug to another. The prescription rate of Cardiomagnyl as a first-choice drug was 33%, and as a second drug when changing therapy — 21%. The duration

of Cardiomagnyl therapy was the longest compared to other ASA drugs and amounted to 16,3 months. The incidence of ischemic stroke, myocardial infarction and major adverse cardiovascular events in the group of patients who received ACS 75-100 mg was significantly lower than in patients who did not take ASA drugs and amounted to 4,7% vs 8,7%, 0,9% vs 3,3%, 5,6% vs 11,9%, respectively. Significantly lower incidence of unstable angina (0,8% vs 2,0%), myocardial infarction (1,5% vs 3,9%) and major adverse cardiovascular events (5,4% vs 7,8%) in group of patients who received Cardiomagnyl 75 mg as opposed to enterosoluble ASA.

Conclusion. Significant advantages of buffered ASA (Cardiomagnyl) were revealed in comparison with enterosoluble ASA in clinical practice.

Keywords: Cardiomagnyl, atherosclerotic cardiovascular diseases, clinical practice.

Relationships and Activities. The article was supported by AO Nizhpharm. The author's views may not reflect those of the company.

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Moscow; ²ООО К-Скы, Petrozavodsk, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Tolkacheva V.V.* ORCID: 0000-0001-6847-8797, Kaftanov A. N. ORCID: 0000-0001-6898-8009, Gavrilov D. V. ORCID: 0000-0002-8745-857X.

*Corresponding author: tolkachevav@mail.ru

Received: 15.11.2023 **Revision Received:** 30.11.2023 **Accepted:** 11.12.2023

For citation: Kobalava Zh. D., Tolkacheva V.V., Kaftanov A. N., Gavrilov D. V. Effectiveness of buffered acetylsalicylic acid compared to other drugs in diseases patients in clinical practice: results of the CARDINAL observational retrospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5709. doi:10.15829/1560-4071-2023-5709. EDN GYMZDF

Исследования, проводимые в реальной клинической практике ("real-world studies"), приобретают все большее значение для получения дополнительных доказательств эффективности терапии по сравнению с данными, полученными в ходе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые являются "золотым стандартом" для оценки безопасности и эффективности новых лекарственных препаратов [1].

РКИ используют рандомизацию, при которой участвующие субъекты случайным образом распределяются либо в группу, получающую исследуемое вмешательство, либо в группу, получающую стандартное лечение (или лечение плацебо) в качестве контроля, и строгие критерии включения и исключения пациентов. Рандомизация позволяет исследователям определить эффекты вмешательства по сравнению с отсутствием вмешательства, в то время как другие переменные между группами остаются постоянными [2]. Однако это приводит к тому, что исследуемые популяции часто не являются репрезентативными и могут существенно отличаться от групп пациентов, наблюдаемых в повседневной клинической практике. Помимо этого, к основным недостаткам РКИ относят высокую стоимость, длительное время до завершения исследования и получения результатов [3].

Данные "реальных" исследований могут дать важное представление об эффектах лечения в более разнообразных клинических условиях, где многие пациенты имеют множественные сопутствующие заболевания [4, 5], оценивают долгосрочную безопасность и эффективность лекарственного средства у больших групп населения, его экономических показателей в естественных условиях, а также сравнивают эффективность препаратов с другими методами лечения.

В "реальных" исследованиях может использоваться информация из электронных баз данных о состоянии здоровья из различных источников или реестров, с участием разных групп пациентов за длительный период времени. Исследования могут быть наблюдательными или иметь "прагматический" дизайн. В на-

блюдательных исследованиях исследователь не контролирует изучаемое вмешательство. Для того, чтобы избежать влияния других вмешивающихся факторов, которые могут повлиять на результат, в наблюдательных исследованиях могут использовать эффективный статистический метод — псевдорандомизацию (propensity matching score — PMS).

В том случае, если исследования включают в себя проспективный рандомизированный дизайн, их называют исследованиями "прагматического" дизайна [1, 6]. Они предназначены для того, чтобы показать реальную эффективность вмешательства у большой группы пациентов [7], т.к. собирают данные о широком спектре исходов для здоровья в разнообразной и гетерогенной популяции (т.е. они согласуются с клинической практикой) [8, 9].

При низкой частоте конечных точек проведение исследований в реальной клинической практике может лучше чем РКИ выявлять редкие непредвиденные осложнения. Данные исследования также могут предоставить информацию о реальной приверженности пациента к лечению. Стоимость их намного меньше, чем стоимость РКИ (особенно если они проводятся длительный период времени), а ретроспективные исследования не представляют трудностей с набором участников: соответствующие субъекты уже есть в базе данных [10].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) необратимо подавляет активность циклооксигеназы-1 тромбоцитов, в результате чего блокируется синтез тромбоксана А₂ и подавляется агрегация тромбоцитов [11]. Благодаря своему ингибирующему действию на функцию тромбоцитов АСК широко используется в качестве антитромботического препарата для лечения острых коронарных синдромов, нарушений мозгового кровообращения, их вторичной профилактики, и остается в большинстве случаев основой моно- и комбинированной терапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Желудочно-кишечный дискомфорт, эрозии/язвления слизистой оболочки и кровотечения являются

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=18199)

Параметр	Пациенты, получали АСК 75-100 мг (n=9874)		Пациенты, не получали АСК (n=8325)	
	Исходно	Окончание наблюдения	Исходно	Окончание наблюдения
Клинико-демографические характеристики				
Пол (муж./жен.), n (%)	2912 (29,5%)/6962 (70,5%)		2652 (31,9%)/5673 (68,1%)	
Возраст, лет (M±SD)	48,0±6,9	48,9±6,7	45,0±9,2	48,3±8,4
Вес, кг (M±SD)	84,2±19,3	85,1±19,8	77,4±21,4	77,6±21,4
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	30,3±6,5	30,4±6,4	26,7±5,8	26,8±5,8
Ожирение, n (%)	6279 (63,6%)	6704 (67,9%)	6344 (76,2%)	6424 (77,2%)
Курение, n (%)	2814 (28,5%)	2775 (28,1%)	890 (10,7%)	876 (10,5%)
САД, мм рт.ст. (M±SD)	138,3±25,0	134,7±24,6	124,8±16,5	123,3±15,3
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	85,7±13,0	82,9±12,9	78,8±11,7	77,9±11,4
Анамнез				
Дислипидемия, n (%)	63 (0,64%)	1629 (16,5%)	52 (0,62%)	393 (4,7%)
Артериальная гипертензия, n (%)	1451 (14,7%)	8531 (86,4%)	1303 (15,7%)	2777 (33,4%)
Сахарный диабет, n (%)	33 (0,33%)	681 (6,9%)	51 (0,61%)	314 (3,8%)
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (0,01%)	198 (2,0%)	4 (0,05%)	51 (0,6%)
Лабораторные показатели				
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,3±1,8	5,4±2,4	5,2±1,5	5,2±1,4
ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,2±1,3	3,1±1,2	3,3±1,3	3,3±1,4
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	6,5±3,2	7,1±3,9	5,6±2,2	5,6±2,1
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	84,2±52,9	89,6±76,7	83,8±50,3	84,7±55,9
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	117,5±76,3	118,7±78,0	116,7±84,8	112,8±89,6
Медикаментозная терапия				
Бета-блокаторы, n (%)	408 (4,1%)	5026 (50,9%)	79 (0,95%)	539 (6,5%)
иАПФ, n (%)	442 (4,4%)	4888 (49,5%)	94 (1,13%)	572 (6,9%)
БРА, n (%)	188 (1,9%)	2854 (28,9%)	32 (0,38%)	347 (4,2%)
Диуретики, n (%)	298 (3,0%)	3930 (39,8%)	61 (0,73%)	447 (5,4%)
Гиполипидемические препараты, n (%)	218 (2,21%)	4601 (46,6%)	33 (0,4%)	412 (4,9%)
Сахароснижающие препараты, n (%)	2 (0,02%)	168 (1,7%)	2 (0,02%)	31 (0,4%)
Антиагреганты, n (%)	112 (1,13%)	1728 (17,5%)	4 (0,05%)	47 (0,6%)
Антикоагулянты, n (%)	12 (0,12%)	445 (4,5%)	28 (0,34%)	271 (3,3%)
Средняя продолжительность наблюдения, мес. (M±SD)	10,4 (10,2-10,6)		37,9 (37,4-38,3)	

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

частыми осложнениями хронического лечения. С целью снижения токсичности для желудочно-кишечного тракта были разработаны различные формы АСК, включая АСК с кишечнорастворимой оболочкой, которая устойчива к кислому содержимому желудка, но растворяется с высвобождением АСК в более щелочной среде двенадцатиперстной кишки [12], таблетки АСК с добавлением небольшой дозы антацида, например, гидроксида магния, карбоната кальция и других [13].

Исследование КАРДИНАЛ (КАРДИомагнил по сравнению с другими препаратами Ацетилсалициловой кислоты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России) — первое в Российской Федерации исследование эффективности препаратов АСК с целью вторичной профилактики АССЗ, а также сравнения клинических исходов разных

форм АСК — АСК с добавлением буферных агентов в составе таблетки Кардиомагнила и АСК с кишечнорастворимой оболочкой, выполненное в реальной клинической практике ("real-world study"). Данное исследование является наблюдательным неинтервенционным ретроспективным исследованием с использованием данных электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов.

Материал и методы

Основной целью исследования КАРДИНАЛ была оценка эффективности АСК с целью вторичной профилактики АССЗ по частоте сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Вторичными целями исследования была оценка эффективности Кардиомагнила 75 мг в сравнении с кишечнорастворимыми препаратами АСК 100 мг (КРА)

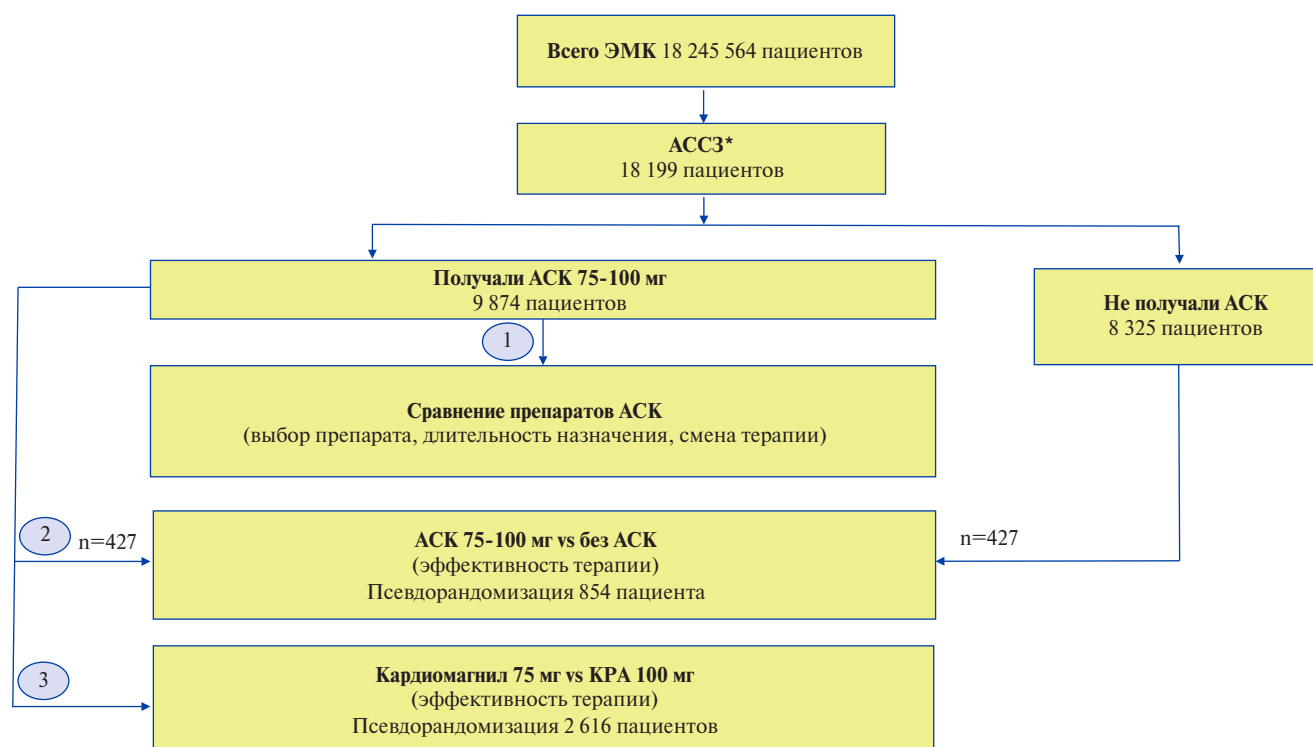


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание: * — соответствуют критериям включения/исключения; ** — число записей больше количества пациентов, т.к. пациенты в течение периода наблюдения могли получать разные препараты АСК.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, КРА — кишечнорастворимая форма АСК 100 мг, ЭМК — электронная медицинская карта.

по частоте ССО. К ССО или конечным точкам исследования относили острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию, сердечно-сосудистую смерть, крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события (МАСЕ) (острое нарушение мозгового кровообращения, острый ИМ, сердечно-сосудистая смерть), смерть.

Основными критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие любого АССЗ — ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, заболевание периферических артерий. Критерии исключения включали возраст до 18 лет и наличие фибрилляции предсердий. В исследование включали пациентов, у которых первая дата назначения АСК (у тех, кто получал данный препарат) была в интервале 01.01.2012 — 01.01.2022. Общая длительность исследования составила с 01.01.2012 по 23.03.2023.

Первоначально в исследование были включены деперсонифицированные данные ЭМК 18245564 пациентов, проходивших обследование и лечение более чем в 300 медицинских организациях 14 субъектов РФ (Карелия, Ямало-Ненецкий автономный округ, Кировская область, Бурятия, Якутия, Башкирия, Омская область и др.). Из них были отобраны

18199 пациентов, удовлетворяющих критериям включения, которые были разделены на 2 группы — пациенты, которые получали АСК 75-100 мг (n=9784), и пациентов, которые не получали АСК (n=8325). Датой начала наблюдения пациентов в группе, получающих АСК, считали дату назначения препарата АСК у пациента с уже имеющимся диагнозом АССЗ или дату впервые установленного диагноза АССЗ у пациента, уже принимающего АСК. Датой окончания наблюдения считали дату перехода на другой препарат АСК или другую дозу АСК, или дату смерти, в зависимости от того, что произошло раньше. Датой начала наблюдения пациентов, не получающих АСК, считали дату впервые установленного диагноза АССЗ у пациента, ранее не принимавшего АСК. Датой окончания наблюдения считали дату назначения препарата АСК или дату смерти, в зависимости от того, что произошло раньше. Для устранения систематических различий при анализе количественных исходов в сравниваемых группах применялась псевдорандомизация (propensity score matching) по 24 параметрам (длительность наблюдения, возраст, пол, статус курения, индекс массы тела (ИМТ), ожирение, систолическое артериальное давление (АД), диастолическое АД, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек,

глюкоза крови, сахарный диабет, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, дислипидемия, гиполипидемические, сахароснижающие препараты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, антиагреганты, антикоагулянты).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Исследование можно разделить на 3 основных этапа. Первый — изучение практики назначения препаратов АСК у 9784 пациентов с АССЗ на основании 32290 записей. Число записей больше количества пациентов, т.к. пациенты в течение периода наблюдения могли получать разные препараты АСК. Оценивались частота назначения АСК, выбор первого препарата, продолжительность приема АСК, частота замены препарата АСК в процессе лечения, выбор второго препарата АСК при смене терапии у пациентов с АССЗ. По данным ЭМК буферная форма АСК была представлена препаратом Кардиомагнил и его дженериками. В связи с тем, что частота приема дженериков составляла <1% от всех записей в ЭМК, для дальнейшей оценки был взят Кардиомагнил (буферная форма АСК 75 мг + магния гидроксид). Из КРА наиболее часто назначались Аспирин Кардио, Тромбо АСС и Ацекардол, которые и были взяты для дальнейшей оценки. Частота приема таких препаратов, как Кардиаск, Аспикор, Аспинат, АСК-кардио, Сановаск, составляла <3% от всех записей в ЭМК, поэтому для дальнейшего изучения на первом этапе не использовались.

Второй этап заключался в оценке эффективности препаратов АСК 75-100 мг у пациентов с АССЗ (n=427) в сравнении с пациентами, не получающими АСК (n=427). В связи с тем, что пациенты исходно в группах получающих АСК (n=9874) и не получающих АСК (n=8325) были достаточно разнородны по изучаемым параметрам (табл. 1), для оценки эффективности препаратов АСК по частоте клинических исходов была выполнена псевдорандомизация и были подобраны сопоставимые группы с учетом 24 параметров. Средний период наблюдения составил 38 мес.

В третьем этапе исследования производилась оценка эффективности Кардиомагнила (n=1308) в сравнении с КРА (n=1308). Группы были подобраны с учетом 24 параметров (псевдорандомизация). Средний период наблюдения составил 12 мес.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Python 3.9.0, Jupyter Notebook 6.5.4. Количественные переменные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего (рассчитанного на основе нормального распределения), стандартного отклонения,

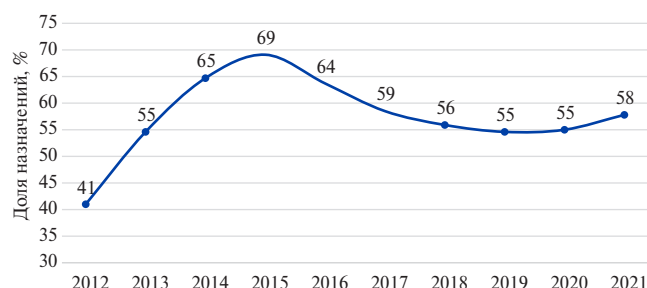


Рис. 2. Динамика назначений препаратов АСК с 2012 по 2021гг.

медианы, межквартильного диапазона, минимума и максимума. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню количественных ненормально распределенных признаков в зависимости от категории в независимых выборках использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, в зависимых выборках — Критерий Уилкоксона (Вилкоксона).

Для оценки значимости различий между количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы (оценка связи между категориальными признаками) использовался непараметрический тест хи-квадрат Пирсона. В случае значений ожидаемого явления <10 применялся точный критерий Фишера. Для определения наличия или отсутствия связи между двумя количественными показателями при нормальном их распределении использовался критерий корреляции Пирсона, при ненормальном — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Оценка практики назначения препаратов АСК

Динамика назначений препаратов АСК с 2012г по 2021г представлена на рисунке 2. Средняя доля пациентов, принимающих АСК, составила 58%. Обращало на себя внимание то, что частота назначения АСК пациентам с АССЗ меньше, чем должна была быть согласно клиническим рекомендациям, в которых отмечено, что АСК является базовым антиагрегантом для профилактики ССО.

На первое место по выбору первого препарата АСК у пациентов с АССЗ вышел Кардиомагнил (33,2%) (рис. 3), продолжительность приема которого была наибольшей по сравнению с другими препаратами АСК и составила 16,3 мес. (табл. 2), что может косвенно свидетельствовать в пользу его лучшей переносимости. Было показано, что 54% пациентов в ходе лечения производилась смена лекарственной терапии с одного препарата АСК на другой. Кардиомагнил разделил первое место с Ацекардолом при выборе второго препарата при замене в процессе



Рис. 3. Выбор первого препарата АСК и второго препарата АСК при смене терапии.

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

Выбор второго препарата АСК у пациентов, исходно получающих:



Рис. 4. Выбор второго препарата АСК у пациентов, исходно получающих АСК в кишечнорастворимой оболочке (Аспирин Кардио, Ацекардол, Тромбо АСС).

лечения (21% и 23%, соответственно). Перевод значительной части пациентов на Ацекардол может быть связан с тем, что препарат находится в списке льготного отпуска.

Таблица 2

Продолжительность приема препаратов АСК
у пациентов с АССЗ

Препарат	Количество назначений	Средняя длительность приема, мес.	95% ДИ, мес.
Кардиомагнил	6570	16,3	15,8-16,8
Тромбо АСС	2356	14,6	13,9-15,3
Аспирин Кардио	4108	13,7	13,1-14,3
Ацекардол	8179	7,6	7,3-7,9

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Кардиомагнил являлся препаратом выбора при необходимости смены лекарственной терапии с АСК в кишечнорастворимой оболочке (рис. 4). Препаратом, на который меняли Кардиомагнил, чаще всего являлся Ацекардол (28%), который находится в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, чем, по всей видимости, можно объяснить сопоставимые лидирующие позиции обоих препаратов, представленные на рисунке 3.

Таким образом, Кардиомагнил является не только препаратом выбора при первоначальном назначении медикаментозной терапии пациентам с АССЗ, но и препаратом выбора при необходимости смены терапии у пациентов, исходно получающих КРА (Аспирин Кардио, Ацекардол, Тромбо АСС), что свидетельствует в пользу его большей безопасности.

Таблица 3

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование по оценке эффективности препаратов АСК 75-100 мг у пациентов с АССЗ (n=854)

Параметр	Пациенты, получали АСК 75-100 мг (n=427)	Пациенты, не получали АСК (n=427)	p
Клинико-демографические характеристики			
Пол (муж./жен.), n (%)	110 (25,8%)/317 (74,2%)	111 (26,0%)/316 (74,0%)	1,000
Возраст, лет (M±SD)	44,3±6,9	42,7±8,1	0,005
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	27,6±5,8	26,8±5,5	0,037
Ожирение, n (%)	141 (16,5%)	117 (13,7%)	0,087
Курение, n (%)	135 (15,8%)	126 (14,8%)	0,552
САД, мм рт.ст. (M±SD)	129,0±20,8	125,3±16,6	0,020
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	81,9±11,0	80,0±9,3	0,071
Анамнез			
Дислипидемия, n (%)	6 (0,7%)	10 (1,2%)	0,449
Сахарный диабет, n (%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)	1,000
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (0,1%)	0	1,000
Лабораторные показатели			
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,6±1,6	5,4±1,4	0,052
ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,4±1,2	3,2±1,0	0,116
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	5,8±2,2	5,7±2,5	0,686
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	81,9±30,1	80,5±47,5	0,885
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	110,2±64,4	118,0±102,2	0,829
Медикаментозная терапия			
Бета-блокаторы, n (%)	20 (2,3%)	15 (1,8%)	0,490
иАПФ, n (%)	23 (2,7%)	18 (2,1%)	0,522
БРА, n (%)	5 (0,6%)	7 (0,8%)	0,771
Диуретики, n (%)	16 (1,9%)	14 (1,6%)	0,853
Гиполипидемические препараты, n (%)	7 (0,8%)	6 (0,7%)	1,000
Сахароснижающие препараты, n (%)	0	0	1,000
Антиагреганты, n (%)	4 (0,5%)	1 (0,1%)	0,370
Антикоагулянты, n (%)	0	5 (0,6%)	0,073
Средняя продолжительность наблюдения, мес. (M±SD)	38,4 (36,5-40,2)	37,5 (35,7-39,3)	0,900

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 4

Частота ССО на фоне терапии АСК 75-100 мг в сравнении с пациентами без АСК

Событие	Пациенты, получали АСК 75-100 мг (n=427)	Пациенты, не получали АСК (n=427)	95% ДИ	p
ОНМК по ишемическому типу, % (n)	4,7% (20)	8,7% (37)	0,54 (0,32-0,92)	0,028
Острый инфаркт миокарда, % (n)	0,9% (4)	3,3% (14)	0,27 (0,1-0,86)	0,029
Нестабильная стенокардия, % (n)	2,1% (9)	4,5% (19)	0,47 (0,22-1,0)	0,082
Сердечно-сосудистая смерть, % (n)	0	0	—	—
МАСЕ (ОНМК, острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть), % (n)	5,6% (24)	11,9% (51)	0,47 (0,3-0,75)	0,002
Смерть, % (n)	1,4% (6)	1,4% (6)	1,0 (0,32-3,1)	1,000

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, МАСЕ — крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события.

Таблица 5

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование по оценке эффективности Кардиомагнила в сравнении с КРА (n=2616)

Параметр	Кардиомагнил 75 мг (n=1308)	КРА (n=1308)	p
Клинико-демографические характеристики			
Пол (муж./жен.), n (%)	325 (24,8%)/983 (75,2%)	349 (26,7%)/959 (73,3%)	1,000
Возраст, лет (M±SD)	47,2±6,5	46,9±6,3	0,263
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	29,9±6,5	29,9±6,4	0,878
Ожирение, n (%)	617 (23,6%)	633 (24,2%)	0,557
Курение, n (%)	437 (16,7%)	474 (18,1%)	0,140
САД, мм рт.ст. (M±SD)	137,6±26,9	137,6±26,1	0,797
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	85,4±13,7	85,3±12,6	0,739
Анамнез			
Дислипидемия, n (%)	9 (0,3%)	11 (0,4%)	0,822
Сахарный диабет, n (%)	2 (0,1%)	2 (0,1%)	1,000
Хроническая болезнь почек, n (%)	0	0	1,000
Лабораторные показатели			
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,3±1,6	5,3±1,5	0,187
ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,3±1,3	3,3±1,4	0,910
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	6,6±3,7	6,4±3,2	0,841
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	80,3±40,3	79,2±23,0	0,582
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	117,7±62,2	119,4±87,8	0,114
Медикаментозная терапия			
Бета-блокаторы, n (%)	53 (2,0%)	50 (1,9%)	0,841
иАПФ, n (%)	65 (2,5%)	53 (2,0%)	0,300
БРА, n (%)	41 (1,6%)	33 (1,3%)	0,409
Диуретики, n (%)	35 (1,3%)	37 (1,4%)	0,905
Гиполипидемические препараты, n (%)	32 (1,2%)	28 (1,1%)	0,695
Сахароснижающие препараты, n (%)	0	0	1,000
Антиагреганты, n (%)	12 (0,5%)	14 (0,5%)	0,844
Антикоагулянты, n (%)	1 (0%)	2 (0,1%)	1,000
Средняя продолжительность наблюдения, мес. (M±SD)	12,6 (11,7-13,4)	12,3 (11,4-13,3)	0,041

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, КРА — кишечнорастворимая форма АСК 100 мг, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Оценка эффективности препаратов АСК 75-100 мг у пациентов с АССЗ

Далее была проведена сравнительная оценка эффективности препаратов АСК 75-100 мг у пациентов с АССЗ (n=427) в сравнении с пациентами, не получающими АСК (n=427). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 3. Группы достоверно не отличались по основным клинико-демографическим, лабораторным показателям, данным анамнеза и медикаментозной

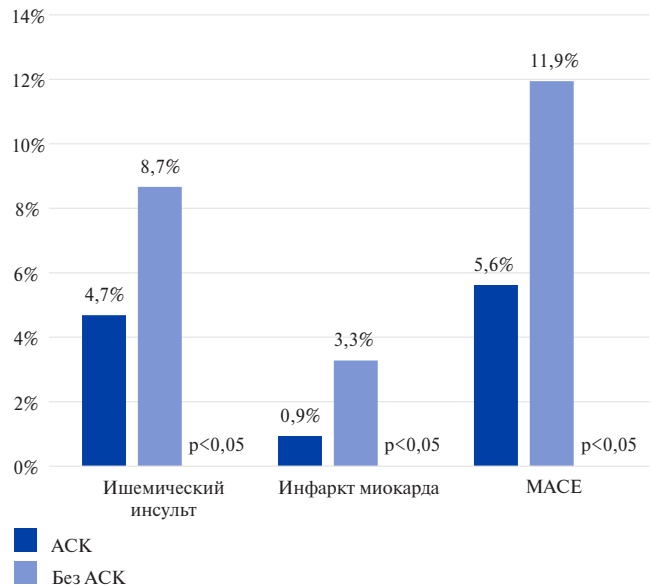


Рис. 5. Частота ССО на фоне терапии АСК 75-100 мг в сравнении с пациентами без АСК.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, MACE — крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события.

терапии. Выявленные различия по возрасту, ИМТ и уровню систолического АД не относятся к клинически значимым, т.к. пациенты обеих групп попадают под категорию молодого возраста, имеют избыточную массу тела, по уровню систолического АД относятся к категории нормального АД.

Частота ССО на фоне терапии АСК 75-100 мг в сравнении с пациентами без АСК представлена в таблице 4. Выявлены достоверно более низкие показатели ишемического инсульта, ИМ и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, которые получали АСК 75-100 мг (рис. 5).

Оценка эффективности Кардиомагнила в сравнении с КРА

Далее производилась оценка эффективности Кардиомагнила 75 мг (n=1308) в сравнении с КРА 100 мг (n=1308). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 5. Группы достоверно не отличались по основным клинико-демографическим, лабораторным показателям, данным анамнеза и медикаментозной терапии.

Частота ССО у пациентов, получающих Кардиомагнил 75 мг, в сравнении с пациентами, получающими КРА 100 мг, представлена в таблице 6. Выявлены достоверно более низкие показатели нестабильной стенокардии, ИМ и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, которые получали Кардиомагнил 75 мг в отличие от КРА 100 мг (рис. 6).

Обсуждение

АССЗ являются основной причиной заболеваемости и смертности. Для вторичной профилактики

Таблица 6

Частота ССО на фоне терапии Кардиомагнилом 75 мг в сравнении с пациентами, получающими КРА

Событие	Кардиомагнил 75 мг (n=1308)	КРА (n=1308)	95% ДИ	p
ОНМК по ишемическому типу, % (n)	3,9% (51)	4,0% (52)	0,98 (0,67-1,43)	1,0
Острый инфаркт миокарда, % (n)	1,5% (20)	3,9% (51)	0,39 (0,24-0,65)	0,0003
Нестабильная стенокардия, % (n)	0,8% (10)	2,0% (26)	0,39 (0,19-0,79)	0,01
Сердечно-сосудистая смерть, % (n)	0	0	—	1,0
MACE (ОНМК, острый инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть), % (n)	5,4% (71)	7,8% (102)	0,7 (0,52-0,93)	0,02
Смерть, % (n)	4,4% (58)	3,7% (49)	1,18 (0,82-1,72)	0,43

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, КРА — кишечнорастворимая форма АСК 100 мг, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, MACE — крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события.

сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется принимать АСК в дозе 75-100 мг в день (класс доказанности IA) [14]. Например, при стабильной ишемической болезни сердца АСК должна назначаться всем пациентам при отсутствии противопоказаний [15]. Клопидогрел в этой группе пациентов назначается в качестве альтернативного антиагреганта только при непереносимости АСК, которая встречается менее чем 1% населения [16]. В нашем исследовании средняя доля пациентов, принимающих препараты АСК в период с 2012 по 2021 гг, составила 58%, что свидетельствует о том, что в реальной клинической практике лечение согласно клиническим рекомендациям получают только половина пациентов.

Прием АСК у пациентов с АССЗ связан со значительным снижением MACE, включая инсульт, коронарные осложнения, и снижением общей смертности на 19% [17]. Это было подтверждено и в данном исследовании. Частота ишемического инсульта, ИМ и MACE в группе пациентов, которые получали АСК 75-100 мг, была достоверно ниже, чем у пациентов, которые не принимали препараты АСК и составили 4,7% vs 8,7%, 0,9% vs 3,3%, 5,6% vs 11,9%, соответственно. Преимущества от приема препаратов АСК перевешивают опасность от риска развития кровотечений. В метаанализе 24 РКИ риск желудочно-кишечного кровотечения при длительном применении (не <1 года) АСК в качестве антитромботического средства по сравнению с плацебо у 65987 участников составил 1,68 (95% ДИ: 1,51-1,88) [18]. В связи с тем, что развитие желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с ИМ ассоциировано с повышенным риском смерти (отношение рисков 2,54 (95% ДИ: 1,66-3,89)) [19], профилактика развития осложнений, связанных с его длительным приемом, имеет первостепенное значение. Более того, важно подчеркнуть, что хроническое употребление препаратов АСК связано не только с желудочными осложнениями, но и с различными поражениями тонкой кишки, включая множественные петехии, потерю ворсинок, эрозии и круглые, неправильной формы или перфорированные язвы [20]. В связи

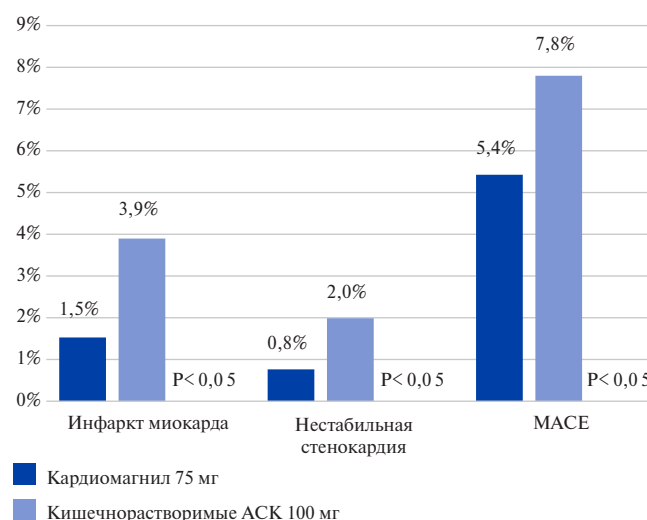


Рис. 6. Частота ССО на фоне терапии Кардиомагнилом 75 мг в сравнении с пациентами, получающими КРА.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, MACE — крупные (серьезные) сердечно-сосудистые события.

с этим были разработаны различные формы АСК, включая АСК с кишечнорастворимой оболочкой [12], АСК с добавлением буферных агентов [13].

АСК — слабая кислота, поэтому в желудке из-за низкого pH она находится в неизменной неионизированной форме (т.е. липофильной). В таком виде она легко всасывается путем пассивной диффузии через клеточную мембрану, состоящую из липидного бислоя. Покрывание таблеток предотвращает всасывание АСК в желудке, тем самым гипотетически снижая его токсичность для желудочно-кишечного тракта. При производстве кишечнорастворимой формы АСК в качестве оболочки используют компоненты, устойчивые к действию кислой среды с целью предотвращения разрушения таблетки в желудке. Однако в кишечнике с повышением уровня pH АСК диссоциирует на ионы — кислотный остаток и катион водорода (H^+). В такой гидрофильной форме она не может проникать через липидную мембрану, всасывание затрудняется [21]. Также

в кишечнике АСК деацетилируется эстеразами до салициловой кислоты, которая не может необратимо блокировать активность циклооксигеназы-1 тромбоцитов [22]. Таким образом, можно ожидать более низкой биодоступности кишечнорастворимых форм АСК по сравнению с АСК без оболочки, а также снижение антиагрегантного эффекта. Кроме того, в недавно опубликованном обзоре исследований, включающих 15621 пациента, было показано, что применение кишечнорастворимой формы АСК не является эффективным механизмом защиты желудочно-кишечного тракта [23].

В буферной форме к АСК добавлена небольшая доза антацида — гидроксида магния, карбоната кальция, карбоната магния и др. Это приводит к повышению растворимости АСК в желудке, что, в свою очередь, обуславливает ускорение и улучшение абсорбции. Таким образом, буферная форма АСК имеет сходные с простой формой фармакокинетические параметры [24–26]. Помимо этого, сокращение времени контакта АСК со слизистой желудка при использовании буферной формы снижает ее раздражение [25]. Лучшая безопасность буферной формы также связана с использованием меньшей дозы АСК 75 мг (большинство КРА имеют дозировку 100 мг) и отсутствием локального действия на дистальные отделы кишечника.

В исследовании КАРДИНАЛ выявлены достоверные преимущества буферной формы АСК Кардиомагнила в сравнении с кишечнорастворимыми формами АСК в реальной клинической практике. Продемонстрированы достоверно более низкая частота нестабильной стенокардии (0,8% vs 2,0%), ИМ (1,5% vs 3,9%) и МАСЕ (5,4% vs 7,8%) в группе пациентов, которые получали Кардиомагил 75 мг в отличие от КРА.

В качестве одного из важных подходов к оптимизации терапии отмечается необходимость использования лекарственных форм АСК с высокой и предсказуемой биодоступностью, а также биодоступностью, эквивалентной препаратам с немедленным высвобождением действующего вещества, т.е. простым формам АСК¹. В целом ряде исследований, проведенных в общей популяции, показано, что у некоторых категорий пациентов наблюдается слабый фармакологический ответ и недостаточная фармакологическая эффективность кишечнорастворимых форм АСК [22, 27–29]. Снижение биодоступности кишечнорастворимых форм АСК относят к одной из основных причин резистентности или нечувствительности пациентов к АСК и называют термином "псевдорезистентность". Особенно актуален выбор лекарственной формы АСК для пациентов с сахарным диабетом и ожирением, поскольку гиперглике-

мия, гиперлипидемия и избыточный вес считаются дополнительными факторами риска сниженной эффективности АСК [30]. Распространенность резистентности к АСК по данным литературы варьирует в достаточно широких пределах — от 4 до 56% [31–33]. Такой разброс во многом обусловлен отсутствием общепринятой методики, критериев оценки и даже единого общепринятого определения термина "резистентности" к АСК. Вместе с тем, при оценке резистентности, к ключевым ее причинам помимо использования АСК в оболочке относят низкую приверженность к терапии и избыточную массу тела/ИМТ [34].

В исследованиях показано, что желудочнорастворимые формы АСК значительно превосходят кишечнорастворимые по биодоступности, что обеспечивает лучший антиагрегантный эффект [21, 35]. Проблема низкой биодоступности кишечнорастворимых форм АСК и неполного ингибирования функции тромбоцитов, особенно, у пациентов с избыточным весом, нашла отражение в позиции экспертов Европейского общества кардиологов [36]. "В отсутствие убедительных доказательств преимущества кишечнорастворимых форм АСК по сравнению с ее простыми формами с точки зрения гастроинтестинальной безопасности, следует отдавать предпочтение простой АСК при назначении монотерапии пациентам с ИМТ >35 кг/м² или весом >120 кг. Целесообразно удваивать суточную дозу АСК или сокращать интервал дозирования (принимать препарат дважды в день) у пациентов с ИМТ ≥40 кг/м²". Для этих целей подойдет использование препаратов АСК в дозе 150 мг/сут. Также одной из целей терапии должно быть соблюдение долгосрочной приверженности терапии препаратами АСК в низких дозах, в особенности у пациентов с ожирением. Таким образом, у пациентов с АССЗ, особенно, имеющих сахарный диабет или ожирение, крайне желательно избегать назначения кишечнорастворимых форм АСК. Предпочтения следует отдавать препаратам простой или буферной АСК, частично всасывающихся в желудке и обладающих большей биодоступностью.

Это подтверждается результатами исследования КАРДИНАЛ, в котором большинство пациентов с АССЗ имели избыточный вес или вес более 70 кг. Сходные данные были получены в исследовании Sox D, et al., в котором эквивалентные дозы кишечнорастворимых форм АСК были менее эффективны, чем обычная АСК, в ингибировании образования ТхВ2 в сыворотке крови у 71 здорового субъекта в возрасте от 20 до 50 лет [22], причем неудовлетворительный фармакологический ответ на кишечнорастворимые формы АСК наблюдался чаще у пациентов с избыточной массой тела. Обратная зависимость между фармакологической реакцией на кишечнорастворимые формы АСК и массой тела была подтвержде-

¹ O'Donoghue ML, Navar AM, Gulati M, et al. Should You Stop (or Start) Aspirin? Ask Your Doctor — Clarifying the Continued Role of Aspirin in Secondary Prevention: A Town Hall. 2021. Available at: <https://clinicaltrialresults.org/should-you-stop-or-start-aspirin-ask-your-doctor/>.

КАРДИОМАГНИЛ

С ЗАБОТОЙ О СЕРДЦЕ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Ацетилсалициловая кислота должна быть
назначена ВСЕМ ПАЦИЕНТАМ со стабильной ИБС*

Для подтверждения диагноза
типичной стенокардии необходимо
НАЛИЧИЕ 3 ПРИЗНАКОВ

Дискомфорт в области
грудины (боль, тяжесть,
жжение), одышка

Возникает при физ.
нагрузке или стрессе

Прекращается после
их исчезновения



*При отсутствии противопоказаний POS-20251205-2017 Дата выпуска: декабрь 2023 г.

Адаптировано из материалов:

Акчурина Р.С., Алекаян Б. Г., Аронов Д. М. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал, 2020;25(11):4076

АО "НИЖФАРМ", 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7. Тел.: +7 8312788088, +7 800 250 50 00. E-mail: med@stada.ru

Алгоритм
диагностики
стабильной ИБС



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

на также в исследовании с участием 148 пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших длительное лечение АСК в дозе 75 мг перорально в течение как минимум трех месяцев [28].

В исследовании КАРДИНАЛ также было показано, что Кардиомагнил в реальной клинической практике является не только препаратом выбора при первоначальном назначении медикаментозной терапии пациентам с АССЗ, но и препаратом выбора при необходимости смены терапии у пациентов, исходно получающих АСК в кишечнорастворимой оболочке (Аспирин Кардио, Ацекардол, Тромбо АСС).

Заключение

В исследовании КАРДИНАЛ — первом в Российской Федерации исследовании эффективности препаратов АСК с целью вторичной профилактики АССЗ выявлены несомненные преимущества буферной формы АСК Кардиомагнила 75 мг в сравнении с кишечнорастворимыми формами АСК 100 мг в реальной клинической практике.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм". Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Литература/References

- Blonde L, Khunti K, Harris S, et al. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther*. 2018;35:1763-74. doi:10.1007/s12325-018-0805-y.
- Backmann M. What's in a gold standard? In defence of randomised controlled trials. *Med Health Care Philos*. 2017;20:513-23. doi:10.1007/s11019-017-9773-2.
- Krause JH, Saver RS. Real-world evidence in the real world: beyond the FDA. *Am J Law Med*. 2018;44:161-79. doi:10.1177/0098858818789423.
- Barnish MS, Turner S. The value of pragmatic and observational studies in health care and public health. *Pragmat Obs Res*. 2017;8:49-55. doi:10.2147/por.s137701.
- Fortin M, Dionne J, Pinho G, et al. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med*. 2006;4(2):104-8. doi:10.1370/afm.516.
- Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(5):499-505. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.01.012.
- Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med*. 2016;375:454-63. doi:10.1056/nejmra1510059.
- Sox HC, Lewis RJ. Pragmatic trials: practical answers to "real world" questions. *JAMA*. 2016;316:1205-6. doi:10.1001/jama.2016.11409.
- Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003;290:1624-32. doi:10.1001/jama.290.12.1624.
- Klonoff D. The Expanding Role of Real-World Evidence Trials in Health Care Decision Making. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020;14(1):174-9. doi:10.1177/1932296819832653.
- Patrino C, Garcia Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373-83. doi:10.1056/NEJMra052717.
- Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric-versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother*. 2002;36:163-6. doi:10.1345/aph.18325.
- Paul WD, Dryer RL, Routh JL. Effect of buffering agents on absorption of acetylsalicylic acid. *J Amer Pharm Assoc*. 1950;39:21-4. doi:10.1002/jps.3030390108.
- Visseren F, Mach F, Smulders Y, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Vorzheva II, Chernyak BA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: mechanisms of development, diagnostics and treatment. *Farmateka*. 2018;8:24-33. (in Russ.) Воржева И.И., Черняк Б.А. Аспирин-индуцированное респираторное заболевание: механизмы развития, диагностика и лечение. *Фарматека*. 2018;8:24-33. doi:10.18565/pharmateka.2018.8.24-33.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: Meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:1183-7. doi:10.1136/bmj.321.7270.1183.
- Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeffer MA, et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: The VALIANT Trial. *Eur Heart J*. 2009;30:2226-32. doi:10.1093/eurheartj/ehp256.
- Endo H, Sakai E, Kato T, et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol*. 2015;50:378-86. doi:10.1007/s00535-014-1028-x.
- Angiolillo DJ, Prats J, Deliargyris EN, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(4):465-79. doi:10.1007/s40262-021-01090-2.
- Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006;37:2153-8. doi:10.1161/01.STR.0000231683.43347.ec.
- Kedir HM, Sisay EA, Abiye AA. Enteric-Coated Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Side Effects: A Systematic Review. *Int J Gen Med*. 2021;14:4757-63. doi:10.2147/IJGM.S326929.
- Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med*. 1980;303(3):136-8. doi:10.1056/NEJM198007173030305.
- Feldman M, Cryer B. Aspirin absorption rates and platelet inhibition times with 325-mg buffered aspirin tablets (chewed or swallowed intact) and with buffered aspirin solution. *Am J Cardiol*. 1999;84:404-9. doi:10.1016/S0002-9149(99)00324-0.
- Clerici B, Cattaneo M. Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10:137. doi:10.3390/jcdd10040137.
- Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, et al. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1258-63. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.058.
- Peace A, McCall M, Tedesco T, et al. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2323-5. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03997.x.
- Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: Analysis of individual patient data from randomized trials. *Lancet*. 2018;392:387-99. doi:10.1016/S0140-6736(18)31133-4.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121. doi:10.1186/s12933-018-0763-3.
- Shpigelman J, Proshkina A, Daly MJ, Cox D. Personalized Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes: Striking a Balance Between Bleeding and Thrombosis. *Current Cardiology Reports*. 2023;25:693-710. doi:10.1007/s11886-023-01892-9.
- Macchi L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin Resistance: Definitions, Mechanisms, Prevalence, and Clinical Significance. *Current Pharmaceutical Design*. 2006;12(2):251-8. doi:10.2174/138161206775193064.
- Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *Journal of Vascular Surgery*. 2009;50:1500-10. doi:10.1016/j.jvs.2009.06.023.
- McCall M, Peace A, Tedesco AF, et al. Weight as an assay-independent predictor of poor response to enteric aspirin in cardiovascular patients. *Platelets*. 2020;31(4):530-5. doi:10.1080/09537104.2019.1667495.
- Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:603-12. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
- Rocca B, Fox KAA, Ajan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1672-86f. doi:10.1093/eurheartj/ehy066.



Обоснование проведения имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику

Усова Е. И., Алиева А. С., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В.

Опубликованные исследования демонстрируют недостаточную степень внедрения клинических рекомендаций в реальную клиническую практику. Успех применения основных принципов диагностики и лечения пациентов с нарушениями липидного обмена напрямую зависит от идентификации барьеров и использования стратегий для их преодоления, что является областью интересов имплементационной науки. Приводится обоснование запланированной дистанционной трехуровневой оценки действующей системы оказания медицинской помощи пациентам с дислипидемией (анкетирование с использованием уровня-специфичных структурированных опросников для практикующих врачей, руководителей медицинских организаций и главных внештатных специалистов) для выявления ключевых барьеров, стоящих на пути внедрения и соблюдения клинических рекомендаций. Данные, полученные в рамках использования ключевых подходов имплементационной науки, позволят сформировать стратегии, направленные на улучшение соблюдения рекомендаций по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена в реальной клинической практике.

Ключевые слова: липидология, клинические рекомендации, реальная клиническая практика, анкетирование, имплементационная наука.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при поддержке ООО "Новартис Фарма". Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования и содержание рукописи.

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

Усова Е. И.* — врач-кардиолог, м.н.с. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-0108-5996, Алиева А. С. — к.м.н., врач-кардиолог, зав. НИЛ

нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ "Центр персонализированной медицины", руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Звартау Н. Э. — к.м.н., доцент, зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист-кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): el.lenkin@yandex.ru

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, CFIR — консолидированная структура для исследований в области внедрения, ERIC — Expert Recommendation for Implementation Change, TDF — модель теоретических предметных областей.

Рукопись получена 28.11.2023

Рецензия получена 30.11.2023

Принята к публикации 11.12.2023



Для цитирования: Усова Е. И., Алиева А. С., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. Обоснование проведения имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5717. doi:10.15829/1560-4071-2023-5717. EDN ERCEO

Rationale for implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice

Usova E. I., Alieva A. S., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V.

Published studies demonstrate insufficient implementation of clinical guidelines into actual clinical practice. Successful implementation of diagnostic and treatment guidelines for patients with lipid metabolism disorders directly depends on the identification of barriers and timely application of strategies to overcome them. A three-level remote structural questionnaire of healthcare quality for patients with dyslipidemia involved practitioner, heads of outpatient medical organizations and chief outpatient specialists to identify key barriers to implementation and compliance with clinical guidelines in real world setting. The obtained data in combination with implementation science approaches will facilitate development of strategies aimed to improvement of compliance with the guidelines for the management of patients with lipid metabolism disorders in practice.

Keywords: lipidology, clinical guidelines, clinical practice, questionnaires, implementation science.

Relationships and Activities. The study was supported by Novartis Pharma LLC. The authors take full responsibility for the final version of paper. The final version

was approved by all authors. The conflict of interest did not influence the study results or the paper content.

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

Usova E. I.* ORCID: 0000-0002-0108-5996, Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: el.lenkin@yandex.ru

Received: 28.11.2023 **Revision Received:** 30.11.2023 **Accepted:** 11.12.2023

For citation: Usova E. I., Alieva A. S., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V. Rationale for implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5717. doi:10.15829/1560-4071-2023-5717. EDN ERCEO

Многочисленные исследования в области липидологии демонстрируют потенциальные преимущества профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Несмотря на достигнутый прогресс в диагностике и лечении пациентов с нарушениями липидного обмена, существует ряд проблем по внедрению ключевых позиций, изложенных в ведущих руководствах и актуальных клинических рекомендациях [1, 2], в рутинную практику. Свидетельством этого может служить недостаточная частота оценки сердечно-сосудистого риска [3], низкий уровень назначения гиполипидемической терапии: в Европе он составляет 54% [3], примерно так же и в России — 55% [4], а кроме того, низкая частота достижения целевых значений уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП): в Европе — 18% [5], в России — 16% [6]. Понимание путей внедрения в реальную практику эффективной терапии АССЗ может иметь потенциально больший эффект на исходы лечения, чем любой новый вид терапии, и является приоритетом в борьбе с глобальным бременем АССЗ [7].

Поиском подходов к внедрению ключевых позиций клинических рекомендаций в рутинную практику, выявлению и устранению барьеров на пути применения научно-обоснованных медицинских вмешательств занимается имплементационная наука. По определению это "научное изучение методов, способствующих систематическому внедрению результатов исследований и других научно-обоснованных практик в повседневную практику и, следовательно, повышению качества и эффективности медицинских услуг" [8]. Данная область представляется крайне актуальной, т.к. от 30 до 40% пациентов не получают лечения с доказанной эффективностью [9]. Лишь 14% результатов исследований транслируются в практическое здравоохранение, при этом средний период ожидания между открытием инновации и ее применением составляет около 17 лет [10]. Таким образом, имплементационные исследования направлены на устранение существующего разрыва между результатами исследований и клинической практикой.

Ценность использования имплементационной науки состоит в определении барьеров, влияющих на применение рекомендованных вмешательств в повседневной практике. Это способствует пониманию того, какой ряд необходимых действий следует предпринять, чтобы устранить выявленные проблемы в оказании медицинской помощи. Масштаб и экспоненциальный рост знаний в этой области привел к появлению множества инструментов и вмешательств не только на уровне пациентов, но и на уровне системы здравоохранения.

Принципы имплементационной науки могут быть применены в описательных (представление данных об имеющихся ресурсах, доступе медицинской помо-

щи, применении позиций клинических рекомендаций), аналитических (выявление барьеров, лежащих в основе недостаточного применения клинических рекомендаций) и интервенционных исследованиях (проверка потенциальных инструментов, обеспечивающих улучшение внедрения клинических рекомендаций в повседневную практику). Фокус действия имплементационной науки ориентирован на три ключевых звена:

- изучение и выявление барьеров;
- разработку индивидуальных концепций по устранению выявленных барьеров с заинтересованными сторонами;
- апробацию выбранных имплементационных стратегий для оценки успеха внедрения [7].

Первоначальным этапом реализации и ключевой частью методики имплементационного исследования является поиск проблемной ниши в выбранной области практического интереса. Простым, эффективным и наиболее распространенным инструментом изучения существующих барьеров является опрос. Основополагающим преимуществом опроса является возможность получения необходимого пула информации от значительного количества респондентов. Четко сформулированный порядок, суть и форма вопросов обеспечивает получение фактических данных о существующих проблемах, потребностях, ожиданиях и предложениях участников опроса.

После выявления барьеров рекомендовано использование определенных конструкций для адаптации стратегий внедрения. Наиболее широко применяются такие шаблоны, как консолидированная структура для исследований в области внедрения (CFIR — consolidated framework for implementation research) и модель теоретических предметных областей (TDF — theoretical domains framework).

CFIR — широко используемая структура, обеспечивающая многогранную оценку факторов, определяющих эффективность внедрения рекомендаций в практическую деятельность [11]. CFIR представляет собой огромный массив конструкций, объединенных в 5 основных доменов:

- Характеристики вмешательства — аспекты вмешательства, которые могут оказать влияние на успех внедрения (качество и сила доказательств, преимущества реализации вмешательства по сравнению с другими вариантами решения, адаптируемость, апробируемость, стоимость и др.);
- Внешние условия — влияние извне на реализацию вмешательства, в частности, потребности и ресурсы пациентов, давление со стороны конкурирующих организаций, а также элемент политической сферы жизни;
- Внутренние условия — внутриорганизационные особенности учреждения (формальные и неформальные коммуникации, ценности организации, общая

восприимчивость участвующих лиц к вмешательству, готовность к реализации, ресурсобеспеченность);

- Характеристики индивидуумов — знания и убеждения о вмешательстве, персональные качества, которые могут повлиять на реализацию;

- Процесс реализации — этапность реализации (планирование, внедрение и оценка), взаимодействие с заинтересованными лицами, включая лидеров общественного мнения.

Потенциал CFIR основан на возможности выбора конструкций, наиболее подходящих для конкретных условий исследуемой области практического интереса.

Другой комплексной моделью, используемой для изучения барьеров, является TDF [12]. Данная структура состоит из 14 доменов, которые были получены на основе 128 конструкций из 33 теорий поведения, имеющих отношение к детерминантам поведения всех участников практического здравоохранения. TDF описывает широкий спектр потенциальных медиаторов изменения поведения. Преимуществом данной модели является то, что основное внимание уделяется факторам индивидуального уровня, что позволяет точно определить барьеры и необходимый ряд вмешательств.

Известны случаи совместного применения CFIR и TDF [13], однако, принимая во внимание значительное сходство между этими моделями с точки зрения практического применения, использование нескольких структур может стать достаточно сложным и излишним, и не принести желаемого эффекта.

Существующий ряд стратегий, используемых для улучшения внедрения клинических рекомендаций в текущую медицинскую практику, подробно раскрыт в двух документах: "Expert Recommendation for Implementation Change" (ERIC) [14] и "Effective Practice and Organization of Care" (EPOC) [15]. Экспертами в области имплементационной науки предложено 73 стратегии, разделенных на 9 ключевых блоков (рис. 1), которые можно применить с учетом проблемной ниши.

Большинство стратегий ERIC (54 из 73) оцениваются исследователями как чрезвычайно важные и необходимые концепции для успешного внедрения позиций клинических рекомендаций в клиническую практику [16]. Такой результат оценивания может быть обусловлен вариабельностью существующих барьеров и невозможностью претворения части стратегий в локальных условиях. Отдельно стоит отметить, что механизм реализации стратегий имплементационной науки может иметь повторяющийся характер. При анализе того, как и почему часть стратегий работает, а другие неприменимы, могут быть выявлены новые барьеры, требующие иных решений для успешного претворения рекомендаций в рутинную практику. Успех внедрения разработанных подходов зависит от уровня взаимодействия и со-

трудничества заинтересованных сторон (пациентов, представителей здравоохранения и отдельных лиц и организаций, участвующих в системе здравоохранения). В целом разработанный перечень концепций ERIC является универсальным инструментом, учитывающим несколько уровней влияния на успех внедрения, содействующий принятию, реализации и устойчивости научно-обоснованных вмешательств в условиях реальной клинической практики.

Принимая во внимание ряд проблем, связанных с недостаточным проведением стратификации сердечно-сосудистого риска [17], низким уровнем выявления лиц с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) [18], недостижением целевого уровня ХС ЛНП [5, 6], отсутствием назначения оптимальной липид-снижающей терапии и её интенсификации [19, 20], преувеличением возможных побочных явлений терапии [21], и, конечно, низкой приверженности к лечению [22], также важным представляется изучение наличия диагностических возможностей исследования параметров липидного спектра, инструментальных методов верификации субклинического атеросклероза, доступности льготного лекарственного обеспечения, назначения фиксированных комбинаций, а также применения PCSK9-таргетной терапии в рутинной практике.

На основании комплекса барьеров, которые приводят к наблюдаемым ограничениям в реализации оптимальных подходов к диагностике и лечению пациентов с дислипидемией в рутинной клинической практике, инициирован проект по многоуровневой оценке системы оказания медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена среди практикующих врачей, руководителей медицинских организаций и главных внештатных специалистов. Проект основан на принципах имплементационного исследования с целью выявления барьеров, препятствующих применению ключевых позиций клинических рекомендаций в условиях реальной клинической практики с последующей разработкой стратегий, направленных на устранение выявленных барьеров (рис. 2).

Материал и методы

Экспертами ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" разработано три специализированных опросника по оказанию помощи пациентам с нарушениями липидного обмена для разных уровней системы здравоохранения (см. Приложение). С помощью опроса заинтересованных сторон в лице практикующих врачей, руководителей медицинских организаций и главных внештатных специалистов будут выявлены приоритетные области, в которых необходимо применение дополнительных мероприятий, направленных на соответствие практической деятельности принципам, изложенным в клинических рекомендациях.

Использование оценки и итерационных стратегий	Обеспечение интерактивной помощи	Адаптирование и приспособление к контексту	Развитие отношений с заинтересованными сторонами	Обучение и образование заинтересованных сторон
- Оценка готовности и определение барьеров и фасилитаторов - Аудит и предоставление обратной связи - Проведение циклических небольших испытаний перемен - Оценка удовлетворения местных потребностей - Разработка формального плана реализации - Разработка и внедрение инструментов для мониторинга качества - Разработка и организация системы мониторинга качества - Получение и использование обратной связи от пациентов и членов семьи - Целенаправленный пересмотр реализации - Поэтапная реализация с последующим масштабированием	- Централизованная техническая помощь - Фасилитация - Обеспечение клинической поддержки - Обеспечение местной технической помощи	- Способствование адаптации - Индивидуальные стратегии - Привлечение экспертов - Использование хранилища технических данных	- Формирование команды - Обмен знаниями - Проведение локальных обсуждений на основе консенсуса - Развитие академических партнерских отношений - Разработка глоссария по внедрению - Определение и подготовка лидеров - Определение первых последователей - Информирование местных лидеров общественного мнения - Вовлечение исполнителей внедрения - Моделирование и имитация изменений - Получение официальных обязательств - Организация клинических групп реализации - Продвижение сети качества - Набор, назначение и тренировка для лидерства - Использование консультационных советов и семинаров - Привлечение советника по реализации - Посещение других объектов	- Проведение образовательных мероприятий - Проведение образовательных выездных визитов - Проведение текущей подготовки - Создание образовательного сотрудничества - Разработка образовательных материалов - Распространение образовательных материалов - Создание регулярных тренингов - Обеспечение постоянной консультативной поддержки - Сотрудничество с экспертами - Использование функции обучения тренерским стратегиям - Работа с образовательными учреждениями
Поддержка клиницистов	Вовлечение потребителей	Использование финансовых стратегий	Изменение инфраструктуры	
- Создание новой клинической команды - Разработка соглашения о совместном использовании ресурсов - Содействие передаче клинических данных для провайдеров - Напоминания врачам - Пересмотр профессиональных ролей	- Увеличение спроса - Вовлечение пациентов или родственников для повышения приверженности - Вовлечение пациентов и членов семьи - Подготовка членов семьи быть активными участниками - Использование средств массовой информации	- Доступ к новому источнику финансирования - Изменение структуры поощрения - Изменение оплаты услуг - Развитие антистимулов - Контракт на клиническую инновацию - Упрощение выставления счетов - Включение нововведений в список платных услуг - Использование подушевой оплаты - Использование других платежных схем	- Изменение системы аккредитации - Изменение закона об ответственности - Изменение структуры и оборудования - Изменение системы записи - Изменение сайта обслуживания - Создание или изменение аккредитации и/или стандартов лицензирования - Изменение полномочий - Расширение организации	

Рис. 1. Перечень 73 стратегий по внедрению изменений (ERIC), объединенных в 9 тематических блоков.

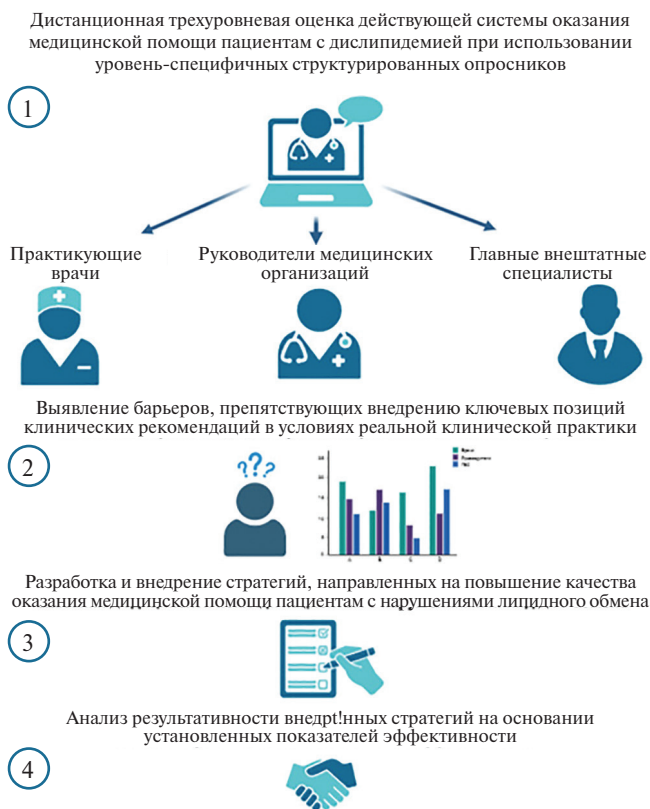


Рис. 2. Траектория реализации имплементационного исследования.

Исходя из того, что первостепенным шагом для реализации имплементационного исследования является максимальный охват наиболее существенных барьеров, в разработанных опросниках предусмотрено несколько блоков:

— общеинформационный блок, включающий сведения о специализации, рабочем стаже, типе лечебно-профилактического учреждения, в котором работают врачи, а также субъекте РФ, в котором все респонденты осуществляют свою деятельность;

— практический блок, содержащий сведения о доступности лабораторно-инструментальных методов обследования, частоте проведения стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, распределении пациентов в соответствии с категорией риска, частоте проведения скрининга пациентов на наличие гетерозиготной СГХС, частоте определения уровня ХС ЛНП и достижения целевых значений, частоте назначения оптимальной гиполипидемической терапии, в частности, в виде назначения фиксированных комбинаций, контроле печеночных ферментов и креатинфосфокиназы, развитии непереносимости терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), барьерах в регулярном приеме гиполипидемических препаратов, в т.ч. PCSK9-таргентной терапии;

— организационный блок, включающий сведения о необходимости создания и функционирования липидного кабинета/центра, в частности, для проведе-

ния углубленного обследования пациентов (генетический и каскадный скрининг), ведения регистров, возможностями телемедицинского взаимодействия с привлечением ведущих экспертов для оказания консультативной поддержки в сложных клинических ситуациях, а также каналах финансирования для получения гиполипидемической терапии и мнения о возможности включения инновационной терапии в программу льготного лекарственного обеспечения;

— образовательный блок, содержащий сведения о частоте проведения образовательных мероприятий для врачей и реализации обучающих программ для пациентов.

В завершении опроса всем респондентам представлена возможность отразить варианты оптимизации работы с пациентами с нарушениями липидного обмена.

Обсуждение

Действующие клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с нарушениями липидного обмена включают совокупность достижений в области липидологии и демонстрируют ряд позиций, основанных на клиническом опыте и большой доказательной базе данных. Тем не менее пробел в трансляции научно-обоснованных позиций в практическое здравоохранение является широко признанным явлением, которое может быть обусловлено многочисленными причинами [23]. Со стороны представителей медицинского сообщества это может быть связано с отсутствием достаточной информированности о регламентирующих работу документах, несогласием с предлагаемым протоколом ведения пациентов, отсутствием веры в эффективность рекомендаций и достижения желаемых результатов лечения, нехваткой необходимых ресурсов (времени, персонала, реактивов, оборудования, финансирования) или отсутствием внутренней мотивации [24]. Для решения данной проблемы существует возможность использования специальных методов, способствующих трансляции результатов научно-клинических исследований в рутинную практику. Их изучением занимается имплементационная наука.

Несмотря на то, что имплементационная наука — это достаточно новая область исследований, на сегодняшний день мы имеем большое количество литературных данных как о возможных барьерах, так и путях их преодоления [9, 25–27]. Ярким примером служит опубликованный литературный обзор, выполненный Jones LK, et al. [28], в котором продемонстрированы способы применения имплементационной науки для улучшения трансляции рекомендаций в клиническую практику. Выбор авторов пал на научные статьи, посвященные анализу низкого уровня следования позициям клинических рекомендаций в практической деятельности, применению имплементационной науки как инструмента улучшения

наблюдения за пациентом, а также статьям, в которых отражены примеры того, как имплементационная наука может быть внедрена в рекомендации.

Выбор необходимых вмешательств для преодоления обнаруженных пробелов должен соответствовать полному спектру выявленных барьеров, быть адаптирован к локальным условиям оказания медицинской помощи и включать представителей здравоохранения, непосредственно принимающих участие в оказании медицинской помощи. В связи с этим в иницируемом проекте разработаны три варианта опросника, обеспечивающих многоуровневый взгляд на проблемы внедрения основных принципов ведения пациентов с дислипидемией, с которыми сталкиваются практикующие врачи, руководители медицинских организаций и главные внештатные специалисты, что является первой ступенью реализации стратегий имплементационной науки. Полученные данные в трех фокус-группах позволяют выявить проблемные зоны и найти оптимальные варианты решения, сопоставив с известными стратегиями реализации, ранее изложенными ведущими экспертами (ERIC) [14].

Литература/References

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Evaluation of contemporary treatment of high- and very high-risk patients for the prevention of cardiovascular events in Europe — Methodology and rationale for the multinational observational SANTORINI study. *Atheroscler Plus*. 2021;43:24-30. doi:10.1016/j.athplu.2021.08.003.
- Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Challenges of Statin Therapy in Clinical Practice (According to Outpatient Register "PROFILE" Data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):73-8. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Проблемные вопросы терапии статинами в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(1):73-8. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-02.
- Ray KK, Molemans B, Schoonen WM. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;zwaa047. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
- Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):70-8. doi:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78.
- Galaviz KI, Barnes GD. Implementation Science Opportunities in Cardiovascular Medicine. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2021;14(7):e008109. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008109.
- Eccles MP, Mittman BS. Welcome to Implementation Science. *Implementation Sci*. 1. 1 (2006). doi:10.1186/1748-5908-1-1
- Fischer F, Lange K, Klose K, et al. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(3):36. doi:10.3390/healthcare4030036.
- Balas EA, Boren SA. Managing Clinical Knowledge for Health Care Improvement. *Yearb Med Inform*. 2000;(1):65-70.
- Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, et al. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci*. 2009;4:50. doi:10.1186/1748-5908-4-50.
- Atkins L, Francis J, Islam R, et al. A guide to using the Theoretical Domains Framework of behaviour change to investigate implementation problems. *Implement Sci*. 2017;12(1):77. doi:10.1186/s13012-017-0605-9.
- Birken SA, Powell BJ, Presseau J, et al. Combined use of the Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR) and the Theoretical Domains Framework (TDF): a systematic review. *Implement Sci*. 2017;12(1):2. doi:10.1186/s13012-016-0534-z.
- Powell BJ, Waltz TJ, Chinman MJ, et al. A refined compilation of implementation strategies: results from the Expert Recommendations for Implementing Change (ERIC) project. *Implement Sci*. 2015;10:21. doi:10.1186/s13012-015-0209-1.
- Mowatt G, Grimshaw JM, Davis DA, Mazmanian PE. Getting evidence into practice: the work of the Cochrane Effective Practice and Organization of care Group (EPoC). *J Contin Educ Health Prof*. 2001;21(1):55-60. doi:10.1002/chp.1340210109.
- Waltz TJ, Powell BJ, Matthieu MM, et al. Use of concept mapping to characterize relationships among implementation strategies and assess their feasibility and importance: results from the Expert Recommendations for Implementing Change (ERIC) study. *Implement Sci*. 2015;10:109. doi:10.1186/s13012-015-0295-0.
- Sposito AC, Ramires JA, Jukema JW, et al. Physicians' attitudes and adherence to use of risk scores for primary prevention of cardiovascular disease: cross-sectional survey in three world regions. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1171-8. doi:10.1185/03007990902846423.
- Jones LK, Sturm AC, Seaton TL, et al. Barriers, facilitators, and solutions to familial hypercholesterolemia treatment. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244193. doi:10.1371/journal.pone.0244193.
- Koskinas KC, Catapano AL, Baigent C, et al. Current perceptions and practices in lipid management: results of a European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;28(18):2030-7. doi:10.1093/eurjpc/zwaa156.
- Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, et al. Use of Lipid-Lowering Therapies Over 2 Years in GOULD, a Registry of Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the US [published online ahead of print, 2021 Jun 16]. *JAMA Cardiol*. 2021;e211810. doi:10.1001/jamacardio.2021.1810.
- Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(34):3213-23. doi:10.1093/eurheartj/ehac015.
- Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, et al. High-Intensity Statin Use Among Patients With Atherosclerosis in the U.S. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(18):1802-13. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.048.
- Uchmanowicz I, Hoes A, Perk J, et al. Optimising implementation of European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: what is needed? *Eur J Prev Cardiol*. 2020;2047487320926776. doi:10.1177/2047487320926776.
- Song Y, Ballesteros M, Li J, et al. Current practices and challenges in adaptation of clinical guidelines: a qualitative study based on semistructured interviews. *BMJ Open*. 2021;11(12):e0053587. doi:10.1136/bmjopen-2021-005358.
- Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362(9391):1225-30. doi:10.1016/S0140-6736(03)14546-1.

Заключение

Поиск барьеров и пробелов в знаниях является первым уровнем реализации концепций имплементационной науки. На основе разработанных опросников будут получены данные, которые предоставят более полное представление о проблемных областях внедрения клинических рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемией в условиях реальной клинической практики, что в последующем позволит разработать ряд стратегий, направленных на ликвидацию выявленных барьеров и улучшит соблюдение основных позиций клинических руководств по ведению пациентов с нарушениями липидного обмена.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при поддержке ООО "Новартис Фарма". Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования и содержание рукописи.

26. Lugtenberg M, Zegers-van Schaick JM, Westert GP, Burgers JS. Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. *Implement Sci.* 2009;4:54. doi:10.1186/1748-5908-4-54.
27. Gagliardi AR, Alhabib S; members of Guidelines International Network Implementation Working Group. Trends in guideline implementation: a scoping systematic review. *Implement Sci.* 2015;10:54. doi:10.1186/s13012-015-0247-8.
28. Jones LK, Sturm AC, Gionfriddo MR. Translating guidelines into practice via implementation science: an update in lipidology. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(6):336-41. doi:10.1097/MOL.0000000000000835.

Приложение. Объединенный перечень вопросов из трех уровень-специфических структурированных опросников
(знак "+" — вопрос предназначен для респондента, знак "-" — вопрос не предназначен для участника анкетирования)

№	Вопрос	Варианты ответа	Практикующие врачи	Руководители медицинских организаций	Главные внештатные специалисты
СКРИНЕР					
1	Какова Ваша основная специальность?	— Терапевт — Врач общей практики — Кардиолог — Другая	+	+	+
2	Каков Ваш стаж работы по специальности?	— Меньше 3 лет — От 3 лет до 10 лет — От 10 лет до 20 лет — Больше 20 лет	+	+	+
3	В каком типе лечебно-профилактических учреждений Вы работаете?	— Амбулаторные учреждения (амбулатория, поликлиника, консультативно-диагностический центр и т.д.) — Стационарные учреждения (больница, клиника, госпиталь и т.д.) — Частный медицинский центр — Совмещаю работу в частном и государственном учреждениях	+	+	+
4	В каком субъекте РФ Вы работаете?	Представлен выбор из субъектов РФ	+	+	+
ПРАКТИЧЕСКИЙ БЛОК					
5	В скольких учреждениях региона доступна оценка липидного профиля?	Указать количество	-	-	+
6	Как часто в клинической практике Вы располагаете лабораторными данными для оценки дислипидемии? (доля среди всех пациентов, %)	— ОХС: % _____ — ХС ЛНП: % _____ — ТГ: % _____ — ХС-нелВП: % _____ — липопротеид (а): % _____	+	-	-
7	Выполняется ли оценка липидного профиля в Вашем учреждении?	— Да — Нет, направляется по договору в другое учреждение, срок ожидания составляет <2 нед. — Нет, направляется по договору в другое учреждение, срок ожидания составляет >2 нед. — Нет возможности — Иное	+	-	-
8	Как часто Вы проводите верификацию/исключение субклинического атеросклероза при помощи неинвазивных инструментальных методов обследования? (доля среди всех пациентов, %)	— Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий/артерий нижних конечностей: % _____ — Количественная оценка индекса коронарного кальция: % _____ — КТ-ангиография коронарных артерий: % _____	+	+	+
9	Как часто Вы проводите скрининг на гетерозиготную СГХС при наличии ОХС ≥8 ммоль/л и/или ХС ЛНП ≥5 ммоль/л, раннем дебюте (у мужчин <55 лет, у женщин <60 лет) ССЗ атеросклеротического генеза? (доля среди всех пациентов, %)	% _____	+	-	-

10	Как часто для диагностики гетерозиготной СГХС Вы используете диагностические критерии Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) — шкалы Голландских липидных клиник или критерии Simon Broome Registry — Саймона Брума? (доля среди всех пациентов, %)	% _____	+	-	-
11	Какое количество пациентов с сердечно-сосудистой патологией приходило к Вам на консультативный прием за последний год?	Указать количество пациентов	+	-	-
12	Из этих (из 11 вопроса) пациентов, какому количеству проводилась стратификация ССР по шкале SCORE?	Указать количество пациентов	+	-	-
13	Как распределились (из 11 вопроса) пациенты с сердечно-сосудистой патологией по категориям ССР?	— Пациенты низкого ССР _____ — Пациенты умеренного ССР _____ — Пациенты высокого ССР _____ — Пациенты очень высокого ССР _____	+	-	-
14	Какое количество пациентов экстремально высокого ССР (наличие двух и более сердечно-сосудистых осложнений в течение 2 лет (необязательно в одном сосудистом бассейне), несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л) приходило к Вам на консультативный прием за последний год?	Указать количество пациентов	+	-	-
15	У какого количества пациентов, относящихся к соответствующим категориям риска, был определен уровень ХС ЛНП?	— Из пациентов низкого ССР _____ — Из пациентов умеренного ССР _____ — Из пациентов высокого ССР _____ — Из пациентов очень высокого ССР _____	+	-	-
16	У скольких пациентов, относящихся к соответствующим категориям риска, по результатам оценки липидограммы уровень ХС ЛНП был выше целевых значений?	— Из пациентов низкого ССР _____ — Из пациентов умеренного ССР _____ — Из пациентов высокого ССР _____ — Из пациентов очень высокого ССР _____	+	-	-
17	Из них по результатам лечения у скольких пациентов удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП?	— Из пациентов низкого ССР _____ — Из пациентов умеренного ССР _____ — Из пациентов высокого ССР _____ — Из пациентов очень высокого ССР _____	+	-	-
18	Как часто проводится контроль определения доли пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП в рамках диспансерного наблюдения (приказ 168-н) в Вашем учреждении?	— Ежемесячно — Один раз в квартал — Один раз в 6 мес. — Один раз в год — Иное _____	-	+	+
19	Как часто достигаются целевые значения ХС ЛНП у пациентов в Вашей медицинской организации?	— % _____	-	+	+
20	Как часто достигаются целевые значения ТГ?	— % _____	-	+	+

21	Какому количеству (из 11 вопроса) пациентов, которым проводилась стратификация ССР, Вы назначили ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)?	Указать количество пациентов	+	-	-
22	Какому количеству (из 11 вопроса) пациентов был дополнительно назначен эзетимиб?	Указать количество пациентов	+	-	-
23	Какому количеству (из 11 вопроса) пациентов при недостижении целевого уровня ХС ЛНП на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, был дополнительно назначен ингибитор PCSK9?	Указать количество пациентов	+	-	-
24	На основании Вашего опыта какой подход при первичном назначении статинов пациентам высокого и очень высокого риска Вы считаете наиболее целесообразным?	— Начинать с низко-умеренных доз из-за возможных проблем непереносимости — Начинать с низко-умеренных доз, т.к. возможно их будет достаточно для цели лечения — Стартовать с высокоинтенсивных доз статинов — Иное _____	+	-	-
25	Как часто проводится контроль назначения оптимальной гиполипидемической терапии в соответствии с клиническими рекомендациями?	— Ежемесячно — Один раз в квартал — Один раз в 6 мес. — Один раз в год — Иное _____	-	+	+
26	Если взять за 100% всех пациентов на терапии статинами, в каком проценте случаев Вы сталкиваетесь с явлениями непереносимости?	Указать долю среди всех пациентов, %	+	-	-
27	Как часто в практике Вы сталкиваетесь со следующими причинами непереносимости терапии статинами?	Предложенные варианты непереносимости терапии: — повышение АЛТ/АСТ более, чем в 3 раза от ВГН — повышение АЛТ/АСТ менее, чем в 3 раза от ВГН — повышение КФК более, чем в 4 раза от ВГН — повышение КФК менее, чем в 4 раза от ВГН, но при наличии жалоб на мышечные боли Варианты ответа: — никогда — редко — нечасто — часто — очень часто	+	-	-
28	Как часто Вы выполняете контроль АЛТ у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию?	— Только до инициации гиполипидемической терапии — До инициации и через 4-12 нед. после начала и смены медикаментозной терапии — Не оцениваю — Иное _____	+	-	-
29	Как часто Вы выполняете контроль КФК у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию?	— Только до инициации гиполипидемической терапии — Только до инициации гиполипидемической терапии и при появлении жалоб на мышечные боли — До инициации и через 4-12 нед. после начала и смены медикаментозной терапии — Не оцениваю — Иное _____	+	-	-
30	Насколько важной Вы считаете задачу коррекции уровня ТГ после того, как Ваш пациент достиг целевых значений ХС ЛНП?	— Не считаю важной, т.к. главная цель в коррекции дислипидемии достигнута — Считаю важной, однако опасаясь применения комбинированной терапии статинами и фибратами — Считаю важной и корректирую дозу/схему терапии в случае необходимости — Иное _____	+	-	-

31	Как Вы оцениваете значение появления фиксированной комбинированной терапии для коррекции нарушений липидного обмена?	— Положительно, т.к. пациентов, нуждающихся в такой терапии много, а фиксированная комбинация позволяет повышать приверженность и вероятность достижения целевых значений показателей — Положительно, однако барьером является отсутствие возможности получения данной терапии в рамках льготного лекарственного обеспечения — Положительно, однако есть потребность в комбинациях с различными дозировками, в т.ч. высокодозными — Положительно, т.к. фиксированная комбинация позволяет не прибегать к использованию высоких доз статинов — Отрицательно, т.к. опасаясь побочных эффектов — Не вижу необходимости их применения в своей клинической практике — Иное _____	+	+	+
32	Какие, на Ваш взгляд, наиболее частые барьеры для назначения PCSK9-таргетной терапии (алирокумаб, эволокумаб, инклисиран)? (возможен выбор нескольких ответов)	— Нет потребности в их применении, т.к. пациентам достаточно статинов и/или комбинации статинов и эзетимиба — Вопросы безопасности, риск развития неизвестных побочных явлений из-за сравнительно небольшого мирового опыта применения, инъекционной формы и длительного периода действия — Препараты подобного уровня требуют стационарного применения, а не амбулаторного назначения — Отсутствие осведомленности о том, что данные препараты можно выписывать по льготе — Сложность процесса оформления льготы в условиях высокой загрузки врача работой с пациентами — Риск отмены препарата из-за отсутствия уверенности в возможности бесперебойного его получения пациентом — Высокая стоимость — Не применяю, т.к. мало осведомлен(а) о данном варианте лечения — Иное _____	+	+	+
33	Какие, на Ваш взгляд, наиболее частые барьеры для регулярного приема гиполипидемической терапии и достижения целевых значений ХС ЛНП? (возможен выбор нескольких ответов)	— Отсутствие осознанной необходимости лечения дислипидемии у пациентов — Частая кратность применения гиполипидемической терапии — Побочные эффекты — Перебои в поставках лекарственных средств — Невозможность назначения комбинированной гиполипидемической терапии (статины+эзетимиб) в рамках льготного лекарственного обеспечения — Невозможность назначения PCSK9-таргетной терапии в рамках льготного лекарственного обеспечения — Недоступность медикаментозного лечения из-за высокой стоимости лечения (в первую очередь PCSK9-таргетной терапии) для пациента — Иное _____	+	+	+
34	Какая причина, на Ваш взгляд, чаще является барьером в регулярном приеме гиполипидемической терапии и достижении целевых значений ТГ?	— Отсутствие осознанной необходимости лечения гипертриглицеридемии у пациентов — Низкая информированность врачебного сообщества о важности проблемы — Побочные эффекты на фоне приема терапии — Перебои в поставках лекарственных средств — Невозможность назначения комбинированной гиполипидемической терапии в рамках льготного обеспечения — Иное _____	-	+	+

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ БЛОК					
35	Насколько важным Вы считаете создание и функционирование липидного кабинета/центра в учреждениях второго и третьего уровня?	— Не считаю важным — Считаю важным, однако отсутствуют соответствующие средства для формирования данной структуры — Считаю важным и обеспечиваю её существование — Иное _____	-	+	+
36	Насколько важным Вы считаете проведение углубленного обследования пациентов, включая генетический и каскадный скрининг, который является неотъемлемой частью ведения пациентов с дислипидемией?	— Не считаю важным — Считаю важным, однако отсутствуют необходимые возможности для проведения обследования — Считаю важным и обеспечиваю направление пациентов на генетический и каскадный скрининг — Иное _____	-	+	+
37	Считаете ли Вы необходимой консультативную поддержку в сложных клинических случаях, в т.ч. с применением телемедицинских технологий по типу врач-врач?	— Да, на регулярной основе — Нет, т.к. существуют организационные трудности — Нет, т.к. не считаю важным — Иное _____	-	+	+
38	Ведутся ли регистры пациентов в Вашей медицинской организации?	С наследственными формами нарушений липидного обмена: — ведутся — не доступна возможность — не считаю важным — иное _____ С доказанной непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов): — ведутся — не доступна возможность — не считаю важным — иное _____ Экстремально высокого ССР: — ведутся — не доступна возможность — не считаю важным — иное _____	-	+	+
39	Как часто привлекаются ведущие эксперты регионального и федерального уровня в липидологии к разбору сложных клинических случаев тяжелой дислипидемии?	— Еженедельно — Ежемесячно — Один раз в квартал — Один раз в 6 мес. — Один раз в год — Иное _____	-	+	+
40	Какое количество пациентов в Вашей организации получают льготную гиполипидемическую лекарственную терапию по решению врачебной комиссии?	— Указать количество пациентов	-	+	+
41	Какое количество пациентов получают инновационную гиполипидемическую терапию в рамках договоров пожертвований, научных и клинических протоколов?	— Указать количество пациентов	-	+	+
42	В рамках каких каналов финансирования Ваши пациенты чаще получают терапию ингибиторами PCSK9? (возможен выбор нескольких ответов)	— Региональные программы/региональная льгота — Федеральная льгота — КСГ — Из личных средств пациента — Иное _____	+	+	+
43	В рамках каких каналов финансирования Ваши пациенты будут получать терапию инклизумабом? (возможен выбор нескольких ответов)	— Региональные программы/региональная льгота — Федеральная льгота — КСГ — Из личных средств пациента — Не планируются к назначению — Иное _____	+	+	+
44	Улучшит ли ситуацию по достижению целевых значений ХС ЛНП включение инновационной терапии в программы льготного лекарственного обеспечения?	— Улучшит — Не окажет влияния — Иное _____	+	+	+

45	Как Вы оцениваете роль появления фиксированной комбинированной терапии в липидологии в коррекции нарушений липидного обмена?	— Положительно, т.к. пациентов, нуждающихся в такой терапии много, а фиксированная комбинация позволяет повышать приверженность — Положительно, однако сложностью является отсутствие возможности получения данной терапии в рамках льготного обеспечения — Положительно, однако есть потребность в комбинациях с различными дозировками, в т.ч. высокодозными — Положительно, т.к. фиксированная комбинация позволяет не прибегать к использованию высоких доз статинов — Отрицательно, т.к. опасаясь побочных эффектов — Не вижу необходимости их применения в своей клинической практике — Иное _____	+	+	+
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ БЛОК					
46	Как часто проводятся образовательные мероприятия для врачей с целью освещения актуальной информации о ключевых принципах диагностики и лечения нарушений липидного обмена?	— Еженедельно — Ежемесячно — Один раз в квартал — Один раз в 6 мес. — Один раз в год — Иное _____	-	+	+
47	Насколько важным Вы считаете разработку и внедрение обучающих программ для пациентов, которые направлены на повышение информированности и приверженности к гиполлипидемической терапии, являются неотъемлемой частью лечебного процесса?	— Не считаю важным, т.к. пациенты не заинтересованы в участии в данных программах — Считаю важным и обеспечиваю их существование — Иное _____	-	+	+
48	Ваши комментарии/предложения по оптимизации работы с пациентами с нарушениями липидного обмена	Указать возможные варианты	+	+	+

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, КСГ — клинико-статистические группы, КФК — креатинфосфокиназа, ОХС — общий холестерин, РФ — Российская Федерация, ТГ — триглицериды, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-нЛВП — холестерин не-липопротеидов высокой плотности.

Наблюдательное исследование эффективности лекарственного препарата инклисиран в московском здравоохранении

Сапина А. И.^{1,2}, Варламова Ю. Ю.³, Папырина М. Г.⁴, Безымянный А. С.⁵, Васильева Е. Ю.^{1,6}

Цель. Оценить эффективность PCSK9 таргетной терапии (алирокумаб, инклисиран и эволокумаб) у больных, страдающих атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и недостижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) за период 21 ноября 2022г — 31 декабря 2023г.

Материал и методы. Для проведения наблюдательного исследования было включено 50 пациентов в группу терапии препаратом инклисиран и 30 пациентов в контрольную группу (больные с АССЗ, получающие терапию ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, n=1; эволокумаб, n=29)). У всех участников исследования анализировались анамнестические данные, исходно проводилась инструментальная (электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и нижних конечностей), лабораторная диагностика (общий и биохимический анализы крови с расширенным липидным профилем). В исследовании принимают участие 3 медицинских организации государственной системы здравоохранения города Москвы.

Результаты. Представлены промежуточные данные по оценке эффективности PCSK9 таргетной терапии у больных АССЗ, полученные через 3 мес. от начала исследования. Группы сравнения были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. При анализе липидснижающего эффекта инклисирана у обследуемых больных АССЗ было установлено, что уровень ХС ЛНП достоверно снизился с $2,53 \pm 0,10$ ммоль/л до $1,10 \pm 0,08$ ммоль/л (на 56,5%), $p < 0,0001$, при этом целевое значение ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л достигли 77,5% обследуемых. Анализ липидснижающего эффекта алирокумаба/эволокумаба показал достоверное снижение уровня ХС ЛНП: с $2,48 \pm 0,16$ ммоль/л до $1,07 \pm 0,11$ ммоль/л (на 56,8%), $p < 0,0001$.

Заключение. Применение PCSK9 таргетной терапии (алирокумаб или инклисиран, или эволокумаб) у больных АССЗ в клинической практике московского здравоохранения уже к 3 мес. позволяет достигать целевых уровней ХС ЛНП, которые обозначены в клинических рекомендациях.

Ключевые слова: атеросклероз, инклисиран, ингибиторы PCSK9.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского, Москва; ²ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента

Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ), Москва; ³ГБУЗ ДКЦ № 1, Москва; ⁴ГБУЗ Городская поликлиника № 46, Москва; ⁵ГКУ города Москвы "Дирекция по координации деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения города Москвы", Москва; ⁶ФГБУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России. Москва, Россия.

Сапина А. И.* — к.м.н., зав. отделением кардиологии; зав. ОМО по кардиологии, ORCID: 0009-0006-5858-8902, Варламова Ю. Ю. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2925-3450, Папырина М. Г. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0003-2724-8284, Безымянный А. С. — директор, ORCID: 0000-0002-3685-9111, Васильева Е. Ю. — д.м.н., президент, профессор, главный внештатный кардиолог г. Москвы, ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): omo.gkb23@mail.ru

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 07.11.2023

Рецензия получена 16.11.2023

Принята к публикации 20.11.2023



Для цитирования: Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Безымянный А. С., Васильева Е. Ю. Наблюдательное исследование эффективности лекарственного препарата инклисиран в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5687. doi:10.15829/1560-4071-2023-5687. EDN QVNWVO

Observational study of inclisiran effectiveness in Moscow healthcare

Sapina A. I.^{1,2}, Varlamova Yu. Yu.³, Papyrina M. G.⁴, Bezmyanny A. S.⁵, Vasilyeva E. Yu.^{1,6}

Aim. To evaluate the effectiveness of PCSK9 inhibitors (alirocumab, inclisiran and evolocumab) in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and failure to achieve the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level for the period from November 21, 2022 to December 31, 2023.

Material and methods. For the observational study, 50 patients were included in the inclisiran therapy group and 30 patients in the control group (patients with ASCVD receiving PCSK9 inhibitors (alirocumab, n=1; evolocumab, n=29)). All study participants had their anamnestic data analyzed, and initially underwent electrocardiography, echocardiography, extracranial and lower limb Doppler ultrasound, and laboratory tests (complete blood count, biochemical blood tests, lipid profile). Three medical organizations of the Moscow State Healthcare System participate in the study.

Results. Interim data are presented to evaluate the effectiveness of PCSK9 targeted therapy in patients with ASCVD, obtained 3 months from the study start. The comparison groups were comparable in main clinical characteristics. When analyzing the lipid-lowering effect of inclisiran in the examined patients with ASCVD,

LDL-C level significantly decreased from $2,53 \pm 0,10$ mmol/l to $1,10 \pm 0,08$ mmol/l (by 56,5%), $p < 0,0001$, while the target LDL-C level $< 1,4$ mmol/l was achieved by 77,5% of the subjects. Analysis of the lipid-lowering effect of alicumab/evolocumab showed a significant LDL-C decrease from $2,48 \pm 0,16$ mmol/l to $1,07 \pm 0,11$ mmol/l (by 56,8%), $p < 0,0001$.

Conclusion. The use of PCSK9 targeted therapy (alirocumab or inclisiran or evolocumab) in patients with ASCVD in Moscow make it possible to achieve target LDL-C levels, which are indicated in clinical guidelines, by 3 months.

Keywords: atherosclerosis, inclisiran, PCSK9 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

¹ I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; ²Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow; ³Diagnostic and Clinical Center № 1, Moscow; ⁴City Clinic № 46, Moscow; ⁵Direc-

torate for coordination of activities of medical organizations of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow; ⁶A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.

Sapina A. I.* ORCID: 0009-0006-5858-8902, Varlamova Yu. Yu. ORCID: 0000-0003-2925-3450, Papyrina M. G. ORCID: 0009-0003-2724-8284, Bezmyanny A. S., ORCID: 0000-0002-3685-9111, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Corresponding author: omo.gkb23@mail.ru

Received: 07.11.2023 Revision Received: 16.11.2023 Accepted: 20.11.2023

For citation: Sapina A. I., Varlamova Yu. Yu., Papyrina M. G., Bezmyanny A. S., Vasilyeva E. Yu. Observational study of inclisiran effectiveness in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5687. doi:10.15829/1560-4071-2023-5687. EDN QVNYVO

В многочисленных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследованиях установлено, что повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является основным этиопатогенетическим фактором сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза (АССЗ) [1]. Данные исследования ЭССЕ-РФ показали, что 23% лиц из российской популяции имеют выраженное повышение уровня общего холестерина (ОХС) $>6,2$ ммоль/л, а выраженное повышение уровня ХС ЛНП $>4,2$ ммоль/л встречается в 20,6%, при этом у 7,7% лиц из популяции уровень ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л [2].

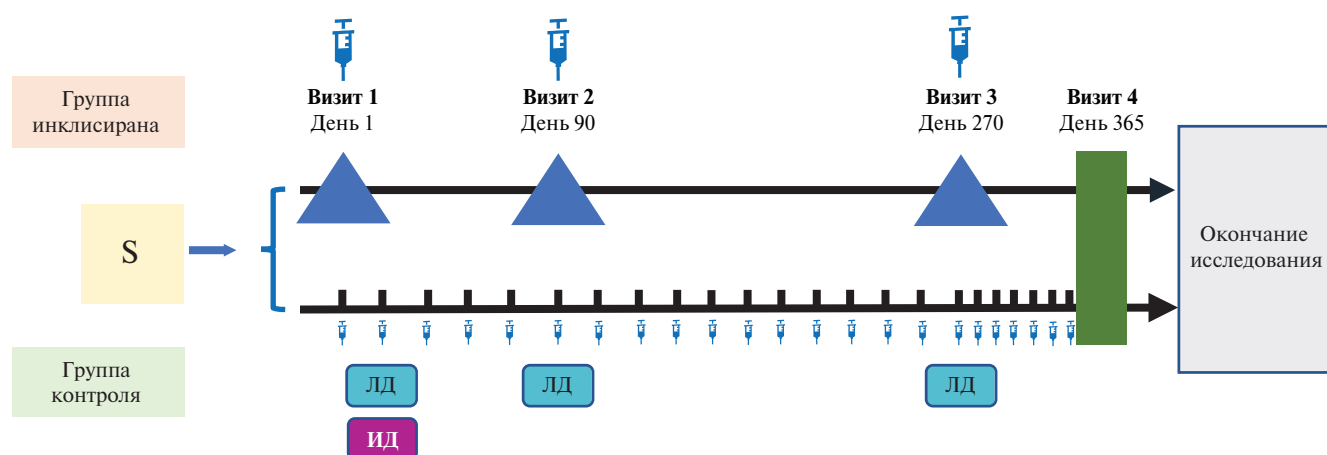
Большое внимание в европейских и российских клинических рекомендациях 2023г уделяется достижению и удержанию целевых уровней ХС ЛНП в зависимости от сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. Вместе с тем в исследованиях реальной клинической практики было установлено, что у большинства пациентов с очень высоким и высоким ССР на терапии статинами не происходит достижения целевых уровней ХС ЛНП [4-7]. Так, по данным Российского исследования АЙСБЕРГ, проведенного в 2019г и включившего 18849 пациентов различного ССР, превы-

шение уровня ОХС >5 ммоль/л было выявлено в 84% случаев несмотря на то, что часть больных находилась на гиполипидемической терапии [8]. Перечисленные обстоятельства обусловили необходимость поиска новых подходов к контролю за дислипидемией.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности PCSK9 таргетной терапии (алирокумаб, инклисиран и эволокумаб) у больных, страдающих АССЗ: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда (ИМ) любой локализации, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей и недостижением целевого уровня ХС ЛНП, за период 21 ноября 2022г — 31 декабря 2023г.

Материал и методы

Дизайн исследования. Для проведения наблюдательного исследования было включено 50 пациентов в группу терапии инклисираном и 30 пациентов в контрольную группу (больные с АССЗ, получающие терапию ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, $n=1$; эволокумаб, $n=29$)). Инклисиран вводился под-



S — с -14 до -1 дня
ЛД — 1, 3, 9, 12 мес.
ИД — исходно

Рис. 1. Дизайн наблюдательного исследования.

Сокращения: ИД — инструментальная диагностика, ЛД — лабораторная диагностика, S — скрининг пациентов.

Таблица 1

Критерии включения/невключения

Критерии включения	Критерии неключения
— Пациенты, имеющие место жительства в городе Москве в возрасте старше 18 лет, имеющие в соответствии с нормативно-правовыми актами города Москвы право на меры социальной поддержки по обеспечению лекарственными препаратами бесплатно, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда любой локализации на 7 сутки при выписке из стационара, нестабильная стенокардия, ЧКВ или аортокоронарное шунтирование, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий ног), не имеющие тяжелые сопутствующие заболевания (ожидаемая продолжительность жизни не менее 1 года). — Уровень ХС ЛНП на фоне принимаемой гиполипидемической терапии — >1,4 ммоль/л, для пациентов без гиполипидемической терапии, в частности, с непереносимостью статинов и/или эзетимиба — уровень ХС ЛНП >3 ммоль/л. — Подписание информированного согласия.	— Гиперчувствительность к препарату инклисиран или к любому из вспомогательных веществ (наличие у пациента медицинских показаний). — Несоблюдение пациентом условий участия в наблюдательном исследовании, включая нарушение им рекомендаций лечащего врача, периодичности посещения лечащего врача.

Сокращения: ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

можно после первичного осмотра пациента и его обследования (визит 1). После первой подкожной инъекции инклисиран вводили повторно через 3 мес. (визит 2), следующая инъекция запланирована через 6 мес. (визит 3). Препараты из контрольной группы (алирокумаб и эволокумаб) вводились 1 раз в 2 нед. на протяжении всего периода наблюдения. Период наблюдения составит 12 мес. (рис. 1).

У всех участников исследования анализировались анамнестические данные: наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, крупных сердечно-сосудистых событий в анамнезе, их количество, дата последнего ИМ, наличие в анамнезе реваскуляризации коронарных артерий (аортокоронарное шунтирование/ЧКВ) с указанием объема и сроков вмешательства.

Всем пациентам исходно проводилась инструментальная диагностика: электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая доплерография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и дуплексное сканирование артерий нижних конечностей при наличии клиники перемежающейся хромоты. Лабораторная диагностика (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмма с определением уровня ХС ЛНП, определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, гликированного гемоглобина, липопротеида (а), Апо (В)) проводится исходно и через 12 мес. Контроль уровня ОХС и ХС ЛНП, а также уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы через 3 и 9 мес. (перед повторными инъекциями инклисирана).

В исследовании принимают участие 3 медицинских организации государственной системы здравоохранения города Москвы:

1) Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Городская поликлиника № 46 Департамента здравоохранения города Москвы";

2) Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Диагностический кли-

нический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы";

3) Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница им И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы".

Критерии включения/не включения в исследование представлены в таблице 1.

Конечные точки в наблюдательном исследовании

Первичная:

— Абсолютное изменение уровня ХС ЛНП к 365 дню (12 мес.) исследования (ммоль/л) к исходному уровню.

Вторичные:

— % изменения уровня ХС ЛНП на фоне терапии препаратом инклисиран к 90 дню (3 мес.) исследования;

— Достижение целевых уровней ХС ЛНП;

— % изменение исходно и к 365 дню (12 мес.) по уровню ОХС, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС не ЛВП;

— Абсолютное изменение уровня ОХС, ХС ЛВП, ХС не ЛВП.

Необходимо отметить, что в данной публикации представлены промежуточные данные по оценке эффективности PCSK9 таргетной терапии у больных АССЗ, полученные через 3 мес. от начала исследования.

Результаты

При анализе клинических характеристик исследуемых групп установлено, что обе группы терапии были сопоставимы по возрасту, который составил $61,3 \pm 1,3$ года в группе инклисирана и $65,1 \pm 1,3$ лет в группе контроля (алирокумаб, эволокумаб), а также по исходным уровням ОХС и ХС ЛНП. Вместе с тем наблюдается и ряд различий, которые не носили статистически достоверного характера. Так, в группе инклисирана было несколько больше больных, пере-

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?



Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются основной причиной смерти, инвалидизации и расходов на медицинскую помощь в мире^{1,2}



Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и его долгосрочное воздействие имеют причинно-следственную связь с развитием АССЗ и сердечно-сосудистых событий (ССС)^{3,4,5}



Уровень ХС ЛНП является одним из модифицируемых факторов риска развития АССЗ и СССР^{3,4,5}



75% пациентов с АССЗ не достигают целевых уровней ХС ЛНП несмотря на доступность различных видов гиполипидемической терапии^{5,6}

АССЗ

без клинических проявлений – бессимптомное образование атеросклеротических бляшек и скрытое повышение уровня ХС ЛНП

Повышенный уровень ХС ЛНП выявлен – увеличение риска развития АССЗ

Уровень ХС ЛНП выше целевого – коррекция липидснижающей терапии

Уровень ХС ЛНП остается выше целевого – АССЗ прогрессирует

Острое СССР

Достижение целевого уровня ХС ЛНП

1,4 ммоль/л – очень высокий СС риск
1,8 ммоль/л – высокий СС риск

Артерия

Начало или интенсификация липидснижающей терапии – после развития СССР

Уровень ХС ЛНП выше целевого – коррекция липидснижающей терапии

ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, ишемия нижних конечностей), СССР – сердечно-сосудистое событие.

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2019;74(10):1376-1414. 2. Packard C, Chapman MJ, Sirtartie M et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. Heart 2021;0:1-7. doi:10.1136/heartjnl-2020-318760. 3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham N et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-1156. 4. Kotseva K, De Backer G, De Backer G et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2019;26(8):824-835. 5. Vrablik et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. Atherosclerosis. 2021;334:66-75. 6. Ray K et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28:1279-1289.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма».
125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68.
www.novartis.ru

699889/GENMED/DIG/0823/0

Таблица 2

Клиническая характеристика участников исследования

	Группа инклисирана (n=50)	Группа контроля (алирокумаб/эволокумаб) (n=30)
Возраст (лет)	61,3±1,3	65,1±1,3
Пол (м), n (%)	37 (74)	14 (46)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	32 (64)	16 (53)
ЧКВ, n (%)	39 (78)	20 (66)
АКШ, n (%)	9 (18)	5 (16)
АГ, n (%)	43 (86)	27 (90)
СД 2 типа, n (%)	10 (20)	6 (20)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, n (%)	36 (72)	25 (83)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	7 (19)	20 (66)
Прием статинов, n (%)	41 (82)	26 (86)
Прием эзетимиба, n (%)	42 (84)	28 (93)
ХС ЛНП (ммоль/л)	2,5±0,1	2,4±0,1
ОХС (ммоль/л)	4,4±0,1	4,5±0,2

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

несших ИМ в анамнезе (64%) и ЧКВ (78%), тогда как в группе контроля (алирокумаб и эволокумаб) было несколько больше больных с верифицированным атеросклерозом брахиоцефальных артерий (83%) и артерий нижних конечностей (66%). При анализе применения других классов липидснижающих препаратов установлено, что доля больных, принимающих статины, в группе инклисирана и контроля достоверно не различались (82% и 86%, соответственно), как и доля больных, принимающих эзетимиб (93% и 84%) (табл. 2).

При анализе липидснижающего эффекта инклисирана у обследуемых больных АССЗ было установлено достоверное снижение показателей липидного профиля уже к 3 мес. терапии. Так, уровень ОХС снизился с $4,4 \pm 0,1$ ммоль/л исходно до $2,8 \pm 0,1$ ммоль/л (на 36,4%), $p < 0,0001$, а уровень ХС ЛНП — с $2,53 \pm 0,10$ ммоль/л до $1,10 \pm 0,08$ ммоль/л (на 56,5%), $p < 0,0001$. Обращает на себя внимание, что уже к 3 мес. терапии инклисираном 85,7% больных АССЗ достигли целевых значений ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, при этом целевое значение ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л достигли 77,5% обследуемых.

Анализ липидснижающего эффекта алирокумаба/эволокумаба показал достоверное снижение как уровня ОХС: с $4,5 \pm 0,2$ ммоль/л до $2,6 \pm 0,1$ ммоль/л (на 57,8%), $p < 0,0001$, так и уровня ХС ЛНП: с $2,48 \pm 0,16$ ммоль/л до $1,07 \pm 0,11$ ммоль/л (на 56,8%), $p < 0,0001$. При этом обращает на себя внимание, что доля больных, достигших целевых уровней ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, была сопоставима с группой инкли-

сирана и составила 86,6%, тогда как доля больных, достигших целевых уровней ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л, составила 70% и была несколько меньшей (но не достоверно), чем в группе инклисирана.

Обсуждение

В 2019г Европейским обществом по атеросклерозу в рамках вторичной профилактики была сформулирована новая стратегия липидснижающей терапии по снижению уровней ХС ЛНП и достижению целевых значений "Чем ниже, тем лучше; чем быстрее, тем лучше; чем дольше, тем лучше" [9]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению больных острым коронарным синдромом, опубликованных в августе 2023г, у пациентов с повторными сердечно-сосудистыми событиями за последние 2 года рекомендуется целевой уровень ХС ЛНП $< 1,0$ ммоль/л [10].

В основе новой концепции Европейского общества по атеросклерозу лежит PCSK9 таргетная терапия и ранняя инициация комбинированной липидснижающей терапией, включая ингибиторы PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб) и новый представитель PCSK9 таргетной терапии — инклисиран. Потенциально это позволит снизить риск будущих сердечно-сосудистых событий и кардиальную смерть. Например, данные, полученные в рамках программы ORION, позволили экспертам Национальной системы здравоохранения Великобритании оценить эффект от применения инклисирана в течение 10 лет как 55 тыс. предотвращенных сердечно-сосудистых событий и 30 тыс. предотвращенных смертей [11].

Инклисиран является малой интерферирующей РНК, специфически связывающейся с матричной РНК, транскрибирующей последовательность гена, кодирующего PCSK9. Присоединенный GalNac обеспечивает чрезвычайно эффективный захват препарата гепатоцитами за счет высокого уровня экспрессии асиалогликопротеинового рецептора на их клеточной мембране [12, 13]. Соответственно, в отличие от ингибиторов PCSK9, инклисиран снижает как внеклеточную, так и внутриклеточную концентрацию этого белка. Удобно то, что инклисиран требует всего 3 подкожных инъекции в первый год и 2 во второй и последующие года¹, что и обуславливает достаточно высокую приверженность к лечению у пациентов.

Мы рассмотрели предварительные результаты наблюдательного исследования об оценке эффективности PCSK9 таргетной терапии у больных АССЗ, которые лечатся в системе московского здравоохра-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сибрава ЛП-№(000689)-(ПГ-РУ), https://grls.rosminzdrav.ru/Grils_View_v2.aspx?routingGuid=f6288960-8c95-4b90-904d-69bb8322b4a5 [Электронный ресурс], 08.10.2023г.

нения. Полученные результаты по эффективности терапии инклисираном у больных АССЗ в виде снижения уровня ХС ЛНП к 90 дню на 56,5% полностью согласуются с данными крупного международного рандомизированного клинического исследования ORION-10, в котором снижение уровня ХС ЛНП у аналогичной категории больных к 510 дню составило 52,3% [14]. Также обращает на себя внимание крайне высокая доля больных АССЗ, достигших снижения уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, которая составила 77,5% (т.е., приблизительно, 8 из 10 человек).

Заключение

Таким образом, уже к 3 мес. применение PCSK9 таргетной терапии (алирокумаб или инклисиран, или эволокумаб) в клинической практике московского здравоохранения позволяет достигать целевых уровней ХС ЛНП у больных АССЗ, которые обозначены в клинических рекомендациях.

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

Литература/References

- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al., Group ESD. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
- Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009;120:28-34.
- Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis*. 2016;255:200-9.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158:526-34.
- Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):7-13. (In Russ.) Ежов М.В., Близнак С.А., Тмоян Н.Ф. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (ПЕНЕСАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Leng G. Radical or not, NICE makes evidence-based recommendations *BMJ*. 2021;375:n2831. doi:10.1136/bmj.n2831.
- Huang X, Leroux JC, Castagner B. Well-defined multivalent ligands for hepatocytes targeting via asialoglycoprotein receptor. *Bioconjug Chem*. 2017;28(2):283-95.
- Wang N, Tall AR, New A Approach to PCSK9 Therapeutics. *Circ Res*. 2020;120(7):1063-1065. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310610.
- KK Ray, Wright RS, Kallend D, et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.

Смертность при разных штаммах COVID-19 в отдаленном периоде: 18-месячное наблюдение

Лакман И. А.¹, Гареева Д. Ф.^{1,2}, Садикова Л. Ф.¹, Агапитов А. А.¹, Давтян П. А.², Каюмова В. Л.², Тимирьянова В. М.¹, Загидуллин Н. Ш.^{1,2}

Вирусная инфекция и пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризовалась не только высокой заболеваемостью и госпитальной смертностью, но и повышением смертности пациентов в популяции после выписки из стационара. При этом отмечались различия в частоте госпитализации, количестве осложнений и смертности пациентов и количестве летальных исходов между разными волнами пандемии с 2020 по 2023 гг.

Цель. Сравнить уровень постгоспитальной смертности пациентов между тремя штаммами COVID-19 — "Альфа", "Дельта" и "Омикрон" в 18-мес. отдаленном наблюдении.

Материал и методы. В проспективном одноцентровом нерандомизированном сплошном исследовании было проанализировано 2400 историй болезни больных с вариантом вируса "Альфа" (2020г), 1826 — с вариантом "Дельта" (2021г) и 997 историй болезни пациентов с вариантом "Омикрон" (2022г). Конечной точкой была общая смертность в течение периода наблюдения.

Результаты. Показаны различия между клинико-демографическими показателями в разрезе штаммов COVID-19: при "Дельта" и "Омикрон" госпитализировалось больше женщин, в волну "Омикрон" пациенты были старше. Также коморбидные пациенты чаще встречались при штаммах "Дельта" и "Омикрон", чем при "Альфа" (для случаев хронической обструктивной болезни лёгких, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности), но хроническая болезнь почек — чаще при "Альфа" и "Омикрон". Группы достоверно различались между собой по смертности, причем максимальная была при Дельте, а минимальная — при "Омикрон", причем максимальная смертность при Дельте отмечалась в первые 90 дней после выписки. В период с 12 по 18 мес. оценка выживаемости сильнее всего снизилась для пациентов, госпитализированных в волну "Дельта", что определяется риском долгосрочных сердечно-сосудистых последствий.

Заключение. Клинико-демографические различия между пациентами при разных штаммах COVID-19, а также достоверная разница в уровне смертности пациентов различных волн подчеркивают важность персонализированного подхода к лечению и отдаленному наблюдению пациентов на постгоспитальном этапе.

Ключевые слова: смертность, COVID-19, Альфа, Дельта, Омикрон, отдаленное наблюдение, постгоспитальный период.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке грантом РНФ 22-18-20123.

¹ФГБОУ ВО Уфимский университет науки и технологий, Уфа; ²ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия.

Лакман И. А. — к.т.н., доцент, доцент кафедры биомедицинской инженерии, зав. лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Гареева Д. Ф. — к.м.н., с.н.с. управления научно-исследовательских работ, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1874-8661, Садикова Л. Ф. — стажер-исследователь управления научно-исследовательских работ, ORCID: 0000-0001-9250-5548, Агапитов А. А. — стажер-исследователь управления научно-исследовательских работ, ORCID: 0000-0002-3618-2657, Давтян П. А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5972-6418, Каюмова В. Л. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0009-0004-9006-6536, Тимирьянова В. М.* — д.э.н., доцент, г.н.с. лаборатории исследования социально-экономических проблем регионов, ORCID: 0000-0002-1004-0722, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, в.н.с. управления научно-исследовательских работ, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 0.mail@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 31.10.2023

Рецензия получена 15.11.2023

Принята к публикации 20.11.2023



Для цитирования: Лакман И. А., Гареева Д. Ф., Садикова Л. Ф., Агапитов А. А., Давтян П. А., Каюмова В. Л., Тимирьянова В. М., Загидуллин Н. Ш. Смертность при разных штаммах COVID-19 в отдаленном периоде: 18-месячное наблюдение. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5672. doi:10.15829/1560-4071-2023-5672. EDN DJMEOQ

Long-term mortality in different COVID-19 variants: 18-month follow-up

Lakman I. A.¹, Gareeva D. F.^{1,2}, Sadikova L. F.¹, Agapitov A. A.¹, Davtyan P. A.², Kayumova V. L.², Timiryanova V. M.¹, Zagidullin N. Sh.^{1,2}

The viral infection and pandemic of coronavirus infection 2019 (COVID-19) was characterized not only by high morbidity and in-hospital mortality, but also by an increase in the mortality of patients after hospital discharge. At the same time, differences were noted in hospitalization rate, the number of complications and mortality of patients, and mortality rate between different pandemic waves from 2020 to 2023.

Aim. To compare the 18-month post-hospital mortality rate of patients between three COVID-19 variants (Alpha, Delta and Omicron).

Material and methods. In this prospective, single-center, non-randomized continuous study, 2400 medical records of patients with the Alpha variant (2020), 1826 with the Delta variant (2021) and 997 with the Omicron variant (2022) were analyzed. The end point was all-cause mortality during the follow-up period.

Results. There were following differences in clinical and demographic characteristics in the context of COVID-19 strains: more women were hospitalized

in the Delta and Omicron waves; in the Omicron wave, patients were older. Also, comorbid patients were more common with the Delta and Omicron variants than with the Alpha (in chronic obstructive pulmonary disease, hypertension and heart failure), but chronic kidney disease was more common with the Alpha and Omicron variants. The groups differed significantly in mortality, with the maximum being with Delta and the minimum with Omicron, and the maximum mortality with Delta was observed in the first 90 days after discharge. Between 12 and 18 months, survival estimates decreased most for patients hospitalized in the Delta wave, which is determined by the risk of long-term cardiovascular consequences.

Conclusion. Clinical and demographic differences between patients with different COVID-19 variants, as well as a significant difference in the mortality rate of patients of different waves, emphasize the importance of a personalized approach to treatment and long-term post-hospital monitoring.

Keywords: mortality, COVID-19, Alpha, Delta, Omicron, long-term follow-up, post-hospital period.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Russian Science Foundation grant 22-18-20123.

¹Ufa University of Science and Technology, Ufa; ²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Lakman I. A., ORCID: 0000-0001-9876-9202, Gareeva D. F., ORCID: 0000-0002-1874-8661, Sadikova L. F., ORCID: 0000-0001-9250-5548, Agapitov A. A., ORCID: 0000-0002-3618-2657, Davtyan P. A., ORCID: 0000-0002-5972-6418,

Kayumova V. L., ORCID: 0009-0004-9006-6536, Timiryanova V. M. *, ORCID: 0000-0002-1004-0722, Zagidullin N. Sh., ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
O.mail@mail.ru

Received: 31.10.2023 **Revision Received:** 15.11.2023 **Accepted:** 20.11.2023

For citation: Lakman I. A., Gareeva D. F., Sadikova L. F., Agapitov A. A., Davtyan P. A., Kayumova V. L., Timiryanova V. M., Zagidullin N. Sh. Long-term mortality in different COVID-19 variants: 18-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5672. doi:10.15829/1560-4071-2023-5672. EDN DJMEOQ

Ключевые моменты

- При разных штаммах COVID-19 имелось различие клинико-демографических показателей и коморбидности пациентов.
- При разных штаммах COVID-19 в долгосрочном периоде (18 мес.) после перенесенной госпитализации наблюдалась различная частота смертельных исходов.

Key messages

- With different COVID-19 variants, there were differences in clinical and demographic parameters and comorbidities of patients.
- With different COVID-19 variants, different mortality rates were observed in the long-term (18 months) after hospitalization.

Несмотря на то, что Всемирная организация здравоохранения официально объявила 5 мая 2023г об окончании пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), новые варианты субштаммов вируса по-прежнему являются причиной заболеваемости населения. При этом, с одной стороны, острота проблемы спадает, т.к. отмечается, что последствия для здоровья при инфицировании новыми вариантами штаммов и субштаммов вируса не являются такими же грозными, как при самой первой волне распространения инфекции. С другой стороны, не стихает интерес медицинского научного сообщества к остающимся до конца неизученным долгосрочным последствиям для здоровья населения от перенесенной COVID-19 в среднетяжелой и тяжелых формах, потребовавших повторной госпитализации больных, в силу продолжающейся регистрации последствий спустя несколько лет.

Имеется множество публикаций, посвященных наблюдению увеличения частоты смертей и развития тяжелых последствий для здоровья в постковидный период [1, 2]. Так, анализ выживаемости, проведенный для проспективной когорты из 7584 пациентов, показал, что у переболевших COVID-19 в период с 16 марта 2020г по 30 ноября 2020г в течение 18 мес. сохранялся значительно более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (отношение рисков (ОР) =1,4; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,2-1,8) и смерти от всех причин (ОР =5,0; 95% ДИ: 4,3-5,8) по сравнению с неинфицированными индивидуумами [3]. Эти же выводы были подтверждены широким исследованием

>4 млн выживших больных после перенесенной COVID-19 в США: риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в период до 12 мес. после перенесенного заболевания (ОР =1,9; 95% ДИ: 1,8-1,9) был выше в группе выживших после COVID-19, а вероятность их выживания резко снизилась по всем сердечно-сосудистым исходам [4]. Однако в более поздних работах отмечается, что у вариантов SARS-CoV-2 "Альфа", "Дельта" и "Омикрон" могут быть различные механизмы, способствующие ССЗ у больных, перенесших инфекцию в постковидный период [5]. В частности, в обзоре [6] на основе анализа 430 источников доказывалось, что распространенность так называемого длинного COVID (long-COVID) была выше у лиц, инфицированных вариантами "Альфа" и "Дельта", по сравнению с лицами, инфицированными вариантом "Омикрон". В другом исследовании "случай-контроль" показано, что у лиц, имевших long-COVID-19, чаще наблюдались неблагоприятные события и, в частности, смертельный исход в течение одного года после госпитализации [7]. Таким образом, можно предположить, что при различных вариантах вируса ("Альфа", "Дельта" и "Омикрон") в долгосрочном периоде после перенесенной госпитализации по поводу COVID-19 может наблюдаться различная частота смертельных исходов.

Целью исследования являлась оценка различия в выживаемости выписанных из ковидного госпиталя больных с пневмонией с различными вариантами COVID-19 ("Альфа", "Дельта" и "Омикрон") в период до 18 мес.

Материал и методы

В ретроспективном обсервационном неконтролируемом исследовании включались выписанные из ковидных госпиталей г. Уфы (ГКБ № 3 и Клиника БГМУ) пациенты, госпитализированные в связи с COVID-19-ассоциированной пневмонией в период с 2020 по апрель 2022гг. Были проанализированы 2400 электронных историй болезни больных с вариантом вируса "Альфа", госпитализированных в период с апреля по декабрь 2020г, 1826 историй болезни пациентов с вариантом "Дельта", госпитализированных в период с января по декабрь 2021г, и 997 историй болезни пациентов с вариантом "Омикрон", госпитализированных в период с января по апрель 2022г. В стационар госпитализировались пациенты старше 18 лет с диагнозом COVID-19 (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител к вирусу SARS-CoV-2 и типичная картина по данным компьютерной томографии).

Критериями включения был возраст старше 18 лет и подтвержденный, согласно действующим в Российской Федерации рекомендациям, диагноз COVID-19-ассоциированной пневмонии, установленный на основе результатов клинического осмотра, лабораторных тестов и методов визуализации. Лечение пациентов также проводилось в соответствии с актуальной на тот момент времени версией рекомендаций Минздрава России по лечению COVID-19. Критериями исключения были хроническая почечная недостаточность 3Б-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/м²) и применение программного гемодиализа, а также сахарный диабет 1 типа.

После удаления выбывших по причине госпитальной смерти, дубликатов и неполной информации осталось 4856 записей о пациентах, удовлетворяющих цели проводимого исследования: 2251 выписанный больной с вариантом вируса "Альфа", 1719 выписанных больных с вариантом вируса "Дельта" и 886 выписанных больных с вариантом вируса "Омикрон". Отдаленное наблюдение проводилось в течение 18 мес. (547 дней) после выписки из ковидного госпиталя. В качестве конечной точки исследования была выбрана смерть пациента от всех причин, которая отслеживалась на основе анализа электронной истории болезни в Республиканской медицинской информационно-аналитической системе Республики Башкортостан.

Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом по БГМУ по клиническим дисциплинам № 17 от декабря 2021г.

Для оценки распределения признаков в трех группах пациентов, сформированных в зависимости от варианта штамма вируса, рассчитывались медиана (Me) и квартили (Q₁, Q₃) или частоты в абсолют-

ных и процентных соотношениях. Для сравнения клинико-демографических признаков пациентов в трех группах был применен критерий Краскела-Уоллиса (для признаков возраста и индекса массы тела, причем в случае наличия различия проводились парные сравнения согласно критерию Манна-Уитни), и парный критерий "хи-квадрат". В качестве р-уровня статистической значимости различий был принят p=0,05.

Для выявления различий в постгоспитальной выживаемости в период до 18 мес. $\hat{S}(t)$ использованы множительные оценки Каплана-Майера, рассчитан-

$$\hat{S}(t) = \prod_{i=1}^T \frac{R_i - D_i}{D_i},$$

где R_i — количество выживших к моменту времени t_i , D_i — количество умерших к моменту времени t_i , T — период наблюдения в днях (547 дней).

Для определения ДИ оценок выживаемости, рассчитанных по методу Каплана-Майера, использована формула Гринвуда:

$$|S(t)| < \hat{S}(t) \left(1 - \Phi_p \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^T \frac{D_i}{(R_i - D_i)R_i}} \right),$$

где Φ_p — значение функции Лапласа в точке p (уровне значимости, принятом 0,05).

Также для оценки различий в выживаемости в трех группах применен логранговый критерий с нулевой гипотезой об отсутствии различий. Для статистического анализа использована среда R.

Результаты и обсуждение

Анализ различий клинико-демографических характеристик для выживших госпитализированных пациентов трех волн COVID-19 показал, что среди пациентов волны "Дельта" и "Омикрон" было значимо меньше мужчин, чем среди пациентов волны "Альфа" ($p < 0,001$); в волну "Омикрон" госпитализировались пациенты более старшего возраста ($p < 0,001$) (возраст 64 (Q₁=45; Q₃=73) года против 58,5 (Q₁=48; Q₃=62) и 59 (Q₁=49; Q₃=69) лет в волны "Альфа" и "Дельта", соответственно) — таблица 1. Данный факт может быть объяснен, например, тем, что в волны "Дельта" и "Омикрон" госпитализировали больных более старшего возраста, а среди них больше женщин [8]. Значимых различий в индексе массы тела пациентов различных волн не наблюдалось ($p > 0,2$). Артериальная гипертензия (АГ) значимо чаще встречалась у госпитализированных пациентов в волну "Дельта" и "Омикрон", по сравнению с пациентами в волну "Альфа" ($p < 0,001$). Также значимо чаще у пациентов, выписанных после перенесенной COVID-19 в волны "Дельта" и "Омикрон",

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика выписанных пациентов при 3-х штаммах COVID-19

Признаки	Вариант "Альфа", n=2251	Вариант "Дельта", n=1719	Вариант "Омикрон", n=886	p-уровень сравнения
Возраст, лет	58,5 (48; 62)	59 (49; 69)	64 (45; 73)	$p<0,001^{***}$; $p_{12}<0,001^{***}$; $p_{23}<0,001^{***}$; $p_{13}<0,001^{***}$
ИМТ	28 (25; 31)	28 (24; 31)	27 (24; 31)	$p=0,102$
Пол мужской, %	954 (42,4%)	581 (33,8%)	306 (34,5%)	$p_{12}<0,001^{***}$; $p_{23}=0,707$; $p_{13}<0,001^{***}$
АГ, %	879 (39%)	968 (56,3%)	496 (56%)	$p_{12}<0,001^{***}$; $p_{23}=0,873$; $p_{13}<0,001^{***}$
СД 2 типа, %	268 (11,9%)	232 (13,5%)	134 (15,1%)	$p_{12}=0,135$; $p_{23}=0,258$; $p_{13}=0,016^*$
ХБП, %	84 (3,7%)	15 (0,9%)	29 (3,3%)	$p_{12}<0,001^{***}$; $p_{23}<0,001^{***}$; $p_{13}=0,535$
ХСН, %	188 (8,4%)	99 (5,8%)	44 (5%)	$p_{12}=0,002^{**}$; $p_{23}=0,400$; $p_{13}=0,002^{**}$
ХОБЛ, %	75 (3,3%)	99 (5,8%)	59 (6,7%)	$p_{12}<0,001^{***}$; $p_{23}=0,362$; $p_{13}<0,001^{***}$

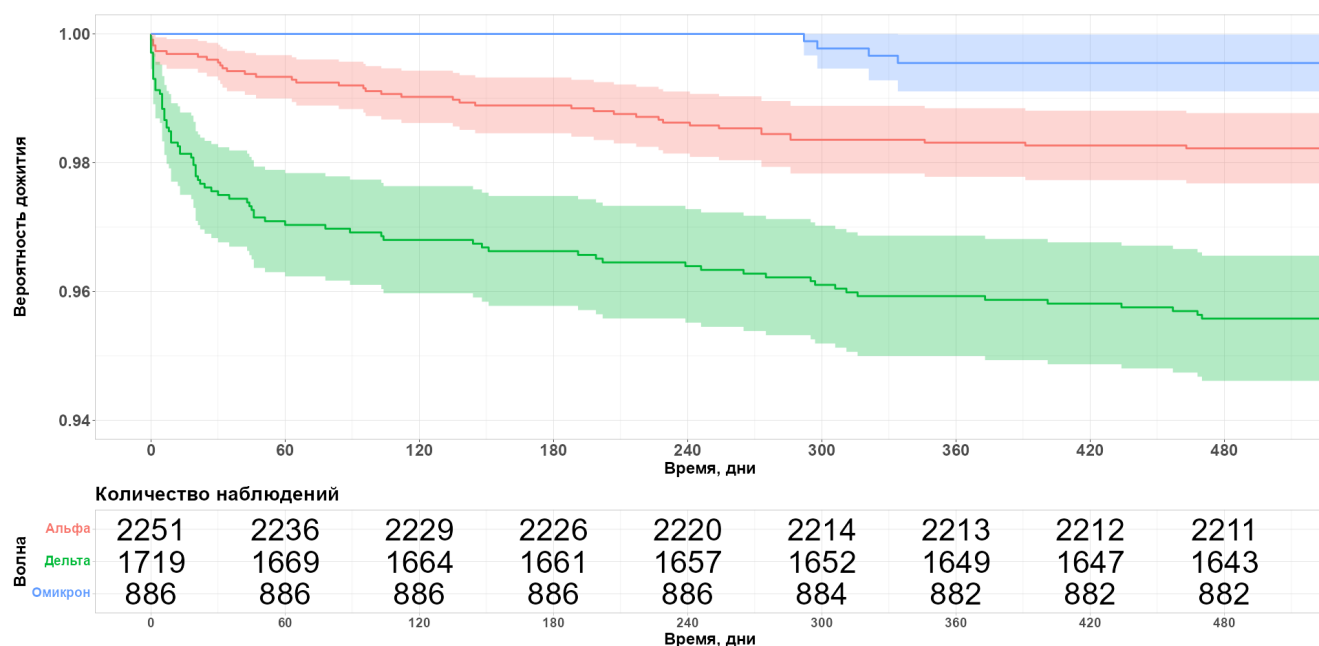
Примечание: p_{12} — различия между группой "Альфа" и группой "Дельта", p_{23} — различия между группой "Дельта" и группой "Омикрон", p_{13} — различия между группой "Альфа" и группой "Омикрон". *, **, *** — различия значимы при уровне $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

встречалась хроническая сердечная недостаточность ($p<0,01$) и хроническая обструктивная болезнь легких ($p<0,001$), по сравнению с пациентами в волну "Альфа". Такие различия можно объяснить следующими причинами. В волну "Альфа" критерии госпитализации не были выработаны, и она носила зачатую сплошной характер, тогда как в волну "Дельта" одним из критериев необходимости госпитализации были пациенты с отягощённым, в т.ч. сердечно-сосудистым анамнезом [8]. Такую закономерность в госпитализации отмечают многие исследователи, так, например, в работе [9] на основе обсервационного обследования выявлено, что в первой волне

было 35,5% пациентов с тяжелым/критическим заболеванием, а во второй — 60,7%.

Хроническая болезнь почек (ХБП) значительно чаще преобладала у пациентов, госпитализированных и выживших в волну "Альфа" и "Омикрон", по сравнению с пациентами, госпитализированными в волну "Дельта" ($p<0,001$). Объяснения таким различиям могут быть разнонаправленными: при волне "Альфа" инфицированных COVID-19 больных с наличием ХБП старались госпитализировать несмотря на тяжесть заболевания, т.к. опасались серьезных последствий для здоровья пациентов [10], а при волне "Омикрон" госпитализированные больные были



Волна — Альфа — Дельта — Омикрон

Рис. 1. Кривые выживаемости, полученные методом Каплана-Мейера с ДИ Гринвуда, в постгоспитальном периоде при разных штаммах COVID-19 ("Альфа", "Дельта" и "Омикрон") при 18-мес. отдаленном наблюдении.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 2

Оценка выживаемости и ДИ по формуле Гринвуда при уровне доверия 95%, полученные методом Каплана-Майера

Период наблюдения	Вариант "Альфа", n=2251	Вариант "Дельта", n=1719	Вариант "Омикрон", n=886
1 месяц	0,997 (0,993-1,000)	0,984 (0,968-1,000)	—
2 месяц	0,994 (0,989-0,998)	0,973 (0,962-0,982)	—
3 месяц	0,993 (0,988-0,997)	0,970 (0,961-0,979)	—
4 месяц	0,991 (0,986-0,996)	0,969 (0,960-0,978)	—
5 месяц	0,990 (0,985-0,995)	0,968 (0,959-0,977)	—
6 месяц	0,989 (0,984-0,993)	0,967 (0,957-0,976)	—
7 месяц	0,987 (0,983-0,993)	0,966 (0,956-0,975)	—
8 месяц	0,986 (0,982-0,992)	0,965 (0,955-0,973)	—
9 месяц	0,985 (0,980-0,991)	0,964 (0,954-0,972)	0,999 (0,997-1,0)
10 месяц	0,985 (0,979-0,990)	0,962 (0,953-0,971)	0,998 (0,995-1,0)
11 месяц	0,984 (0,978-0,989)	0,960 (0,952-0,970)	0,997 (0,993-1,0)
12 месяц	0,984 (0,978-0,989)	0,960 (0,950-0,969)	0,995 (0,991-1,0)
13 месяц	0,984 (0,978-0,989)	0,959 (0,948-0,969)	0,995 (0,991-1,0)
14 месяц	0,984 (0,977-0,989)	0,958 (0,948-0,968)	0,995 (0,991-1,0)
15 месяц	0,983 (0,977-0,988)	0,958 (0,948-0,968)	0,995 (0,991-1,0)
16 месяц	0,983 (0,977-0,988)	0,957 (0,947-0,967)	0,995 (0,991-1,0)
17 месяц	0,983 (0,977-0,988)	0,957 (0,947-0,967)	0,995 (0,991-1,0)
18 месяц	0,982 (0,977-0,988)	0,956 (0,946-0,966)	0,995 (0,991-1,0)

значимо старше, соответственно, ХБП у них встречалась чаще. Повышенную частоту встречаемости сахарного диабета 2 типа у больных с вариантом "Омикрона" ($p < 0,05$) также можно объяснить тем, что в данный период чаще госпитализировались лица более старшего возраста (64 (45; 73) лет), по сравнению с "Альфа" и "Дельта".

Среди госпитализированных 2251 пациента с вариантом вируса "Альфа" до госпитализации вакцинированных не было, а после госпитализации вакцинировалось в изучаемый отдаленный период — 252 (11,2%) человека. Среди госпитализированных 1719 пациентов с вариантом вируса "Дельта", по которым отслеживали смертность в период до 18 мес., до госпитализации было вакцинировано 178 (10,4%) человек, после госпитализации — 168 (9,8%). Среди 886 пациентов с вариантом вируса "Омикрон" было вакцинированных от COVID-19 211 человек до госпитализации (23,8%), и 30 человек (3,4%) вакцинировались после госпитализации.

Результаты сравнения выживаемости в постгоспитальном периоде при разных штаммах COVID-19 при 18-мес. отдаленном наблюдении показали наличие статистически значимых различий между волнами ($\chi^2=47,3$, $p < 0,001$, согласно логранговому критерию). Наглядно различия в выживаемости видны на основании анализа кривых выживаемости, полученных методом Каплана-Майера с ДИ Гринвуда (рис. 1).

В таблице 2 представлены ДИ по формуле Гринвуда при уровне доверия 95% оценок выживаемости, полученных методом Каплана-Майера, в ежемесячной динамике на протяжении 18 мес. после госпитализации пациентов при различных вариантах COVID-19.

Проведенный анализ выживаемости в постковидный период больных, регоспитализированных по поводу последствий COVID-19, показал, что существует повышенный риск смерти в первые 1,5 года у пациентов в волны "Альфа" и "Дельта". Многие исследователи отмечают повышение таких рисков, в первую очередь связывая их с синдромом long-COVID [11] и повышенным риском развития ССЗ [12]. В нашем исследовании мы не исследовали наличие симптомов long-COVID, определяемое как сохранение COVID-ассоциированных симптомов через более чем 3 мес. после перенесенной инфекции, т.к. наличие осложнений вирусной инфекции в отдаленном периоде не всегда сопровождалось персистенцией соответствующих симптомов.

В результате анализа выживаемости в постковидный период больных, первично госпитализированных при различных штаммах вируса COVID-19, можно сделать вывод, что в волну "Дельта" в первые 90 дней наблюдается наибольшее число смертей. Похожий результат был получен на основании сравнения 208061 амбулаторного больного против 1037423 здоровых, и показал, что самый высокий риск смерти был от 0 до 90 дней от начала заболевания (ОР=6,36), который значительно снижался в период с 91 по 180 (ОР=1,18) [13]. В нашем исследовании на основе таблиц частот видно, что преобладание высокого риска смерти в первые 90 дней характерно именно для пациентов, госпитализированных в волну "Дельта", для пациентов волны "Альфа" такой риск сохранялся в течение года. Похожий результат для пациентов волны "Альфа" отмечается в исследовании Ramzi ZS [14]: смертность от всех причин

после выписки в течение 90 дней и одного года были 7,63% (95% ДИ: 4,73-10,53) и 7,51% (95% ДИ: 5,30-9,72), соответственно. По данным регистра АКТИВ, который преимущественно проводился в 2020г в период штамма "Альфа", 63% пациентов, перенесших COVID-19, длительно сохраняются беспокоящие их симптомы (до 1 года). Частота повторных госпитализаций среди выписанных пациентов в первые 3 мес. составила от 10-12% [2].

В нашем исследовании было показано, что наименьшее число смертей наблюдалось у пациентов, госпитализированных при варианте "Омикрон": в первые 9 мес. после госпитализации у пациентов не наблюдалось летальных исходов, затем на протяжении еще 9 мес. наблюдения отмечались единичные случаи. Такая смертность от всех причин характерна для обычной популяционной смертности. Также возможно, что последствия данного варианта успешно корректировались, в т.ч. при повторных госпитализациях. Похожие результаты были получены и другими исследователями. Так, например, Doll MK, et al. [15] делается вывод о том, что у лиц, инфицированных во время волны "Омикрон", по сравнению с лицами, инфицированными во время волны "Дельта", наблюдалось снижение частоты симптомов после выписки в течение 45 дней на 79% ($p < 0,001$). В отечественном исследовании [16] также утверждается о низкой смертности больных в волну "Омикрон". Причиной такого различия снижения смертности больных с вариантом вируса "Омикрон" в постгоспитальный период по сравнению с пациентами с вариантами "Альфа" и "Дельта", возможно, могла быть широкая вакцинопрофилактика COVID-19, а также успешное внедрение схем лечения пациентов.

Проведенный нами анализ выживаемости больных в постгоспитальный период показал, что для пациентов волны "Альфа" по истечении года наблюдения смертность практически не отличается от популяционной: с 12 по 18 мес. изменение оценки выживаемости произошло с 0,984 (95% ДИ: 0,978-0,989) до 0,982 (95% ДИ: 0,977-0,988), в то время как для пациентов, госпитализированных в волну "Дельта", риск смерти оставался повышенным: с 12 по 18 мес. изменение в оценке выживаемости снизилось с 0,960 (95% ДИ: 0,950-0,969) до 0,956 (95% ДИ: 0,946-0,966). Возможно, это объясняется фактором риска долго-

срочных неблагоприятных последствий, характерных для волны "Дельта" [17].

Ограничения исследования. 1) Не проводился анализ повторных заболеваний COVID-19 в отдаленном периоде. 2) Не проводился анализ причин смертельных исходов, только исследовалась общая смертность. 3) Вакцинация против COVID-19 не включалась в анализ факторов риска, т.к. группы находились в неравных условиях по темпам вакцинации. 4) Терапия COVID-19 постоянно менялась в 2020-2022гг в соответствии с актуальными версиями рекомендаций Минздрава России, что могло оказать влияние в т.ч. и на отдаленные результаты.

Заключение

В проспективном нерандомизированном неконтролируемом сплошном исследовании в постгоспитальном периоде COVID-19 были показаны различия между клинико-демографическими показателями в разрезе штаммов COVID-19: в волны "Дельта" и "Омикрон" госпитализировалось больше женщин, чем мужчин, а в волну "Омикрон" — пациенты были старше. Также коморбидные пациенты чаще встречались при штаммах "Дельта" и "Омикрон", чем при "Альфа" (хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), но ХБП — чаще при "Альфа" и "Омикрон". Группы достоверно различались между собой по смертности, причем максимальная была при Дельте, а минимальная — при "Омикрон", причем максимальная смертность при Дельте отмечалась в первые 90 дней после выписки, т.е. в постковидном периоде. В период с 12 по 18 мес. выживаемости сильнее всего снизилась для пациентов, госпитализированных в волну "Дельта", что определяет необходимость более глубокого исследования его постковидных осложнений. Учитывая непрекращающуюся циркуляцию штаммов COVID-19 в популяции, при идентификации штамма в постгоспитальный период возможна оценка рисков смерти каждого пациента с учетом ожидаемых уровней в разрезе штаммов в рамках персонализированной медицины.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке грантом РНФ 22-18-20123.

Литература/References

1. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (АКТИВ SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
2. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5270. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". (12 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5270. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270.
3. Wan EYF, Mathur S, Zhang R, et al. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort in UK Biobank. Cardiovasc Res. 2023;119(8):1718-27. doi:10.1093/cvr/cvac195.

4. Wang W, Wang CY, Wang SI, Wei JC. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *E Clinical Medicine*. 2022;53:101619. doi:10.1016/j.eclinm.2022.10161.
5. Vishwakarma N, Goud RB, Tirupattur MP, Katwa LC. The eye of the storm: investigating the long-term cardiovascular effects of COVID-19 and variants. *Cells*. 2023;12(17):2154. doi:10.3390/cells12172154.
6. Fernández-de-Las-Peñas C, Notarte KI, Peligro PJ, et al. Long-COVID symptoms in individuals infected with different SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review of the literature. *Viruses*. 2022;14(12):2629. doi:10.3390/v14122629.
7. Rosenberg K. Increased Morbidity, Mortality in people with post-COVID-19 condition. *Am J Nurs*. 2023;123(7):61. doi:10.1097/01.NAJ.0000944944.13148.d7.
8. Quaresima V, Scarpazza C, Sottini A, et al. Sex differences in a cohort of COVID-19 Italian patients hospitalized during the first and second pandemic waves. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):45. doi:10.1186/s13293-021-00386-z.
9. Sargin Altunok E, Satıcı C, Dinc V, et al. Comparison of demographic and clinical characteristics of hospitalized COVID-19 patients with severe/critical illness in the first wave versus the second wave. *J Med Virol*. 2022;94(1):291-7. doi:10.1002/jmv.27319.
10. Garazhayeve LSh, Gaipov AE, Kaulysheva AA. Chronic kidney disease and COVID-19: a systematic review of the literature. *Pharmacy of Kazakhstan*. 2023;(4):83-92. (In Russ.) Гаражаева Л. Ш., Гаипов А. Э., Каулышева А. А. Хроническая болезнь почек и COVID-19: систематический обзор литературы. *Фармация Казахстана*. 2023;(4):83-92. doi:10.53511/PHARMKAZ.2023.32.81.012.
11. Gottlieb M, Wang RC, Yu H, et al. Severe fatigue and persistent symptoms at 3 months following severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infections during the Pre-Delta, Delta, and Omicron time periods: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2023;76(11):1930-41. doi:10.1093/cid/ciad045.
12. Tereshchenko LG, Bishop A, Fisher-Campbell N, et al. Risk of Cardiovascular Events After COVID-19. *Am J Cardiol*. 2022;179:102-9. doi:10.1016/j.amjcard.2022.06.023.
13. Iwashyna TJ, Seelye S, Berkowitz TS, et al. Late Mortality After COVID-19 Infection Among US Veterans vs Risk-Matched Comparators: A 2-Year Cohort Analysis. *JAMA Intern Med*. 2023;183(10):1111-9. doi:10.1001/jamainternmed.2023.3587.
14. Ramzi ZS. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022;51:267-79. doi:10.1016/j.ajem.2021.10.059.
15. Doll MK, Waghmare A, Heit A, et al. Acute and postacute COVID-19 outcomes among immunologically naive adults during delta vs omicron waves. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e231181. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.1181.
16. Karpova LS, Komissarov AB, Stolyarov KA, et al. Features of the COVID-19 Epidemic Process in Each of the Five Waves of Morbidity in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2):23-36. (In Russ.) Карпова Л. С., Комиссаров А. Б., Столяров К. А. и др. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023;22(2):23-36. doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36.
17. Parhizgar P, Yazdankhah N, Rzepka AM, et al. Beyond acute COVID-19: a review of long-term cardiovascular outcomes. *Can J Cardiol*. 2023;39(6):726-40. doi:10.1016/j.cjca.2023.01.031.



БРИЛИНТА®

ПРЕДОТВРАТИЛА БОЛЬШЕ*
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ

ИМ В АНАМНЕЗЕ^{1,2,4-7}



*Тикагрелор 90 мг в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) vs клопидогрел в составе ДАТ у пациентов с ОКС¹ или тикагрелор 60 мг в составе ДАТ vs монотерапия аспирином у пациентов со стабильной ИБС и высоким ишемическим риском^{4,5,6}

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**

 **Брилинта®**
Тикагрелор

1. Wallentin L et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 60 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-003779 от 12.08.2016 г. (переоформлено 24.02.2021). 3. Государственный реестр лекарственных средств. Электронный ресурс: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 23.03.2021). 4. Bonaca MP, Bhatt DL, et al. N Engl J Med. 2015 May 7;372(19):1791-800. 5. Steg PG et al. N Engl J Med. 2019;381:1309-1320. 6. Bhatt DL, Steg PG, et al. Lancet. 2019 Sep 28;394(10204):1169-1180. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011 г. (переоформлено 11.06.2020). 8. Приказ Минздрава России от 09.01.2020 N1н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний" (Зарегистрировано в Минюсте России 24.01.2020 N57272).

Инструкция Брилинта® 90 мг



Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»,
Россия 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд дом 21. стр. 1.
Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru
BRI RU-17606. Дата одобрения: 24.07.2023. Дата истечения: 24.07.2025

 AstraZeneca

Инструкция Брилинта® 60 мг



Прогнозирование неблагоприятных исходов в течение 12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда с учетом наличия синдрома старческой астении

Айдумова О. Ю., Щукин Ю. В., Рубаненко А. О.

Цель. Разработать прогностическую модель риска развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. с учетом наличия синдрома старческой астении у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование 92 пациентов старше 70 лет с ИМ, проходивших лечение в кардиологических отделениях Клиник СамГМУ с 2020 по 2021 гг. Уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2) определялись в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на 5-е сут. госпитализации. Синдром старческой астении выявляли по анкете "Возраст не помеха" на 5-е сут. госпитализации. Период наблюдения составил 12 мес. За конечную точку выбрано наступление неблагоприятного события (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения). Применялись статистические непараметрические методы, корреляционный анализ, ROC-анализ, логистическая регрессия.

Результаты. Статистически значимыми предикторами неблагоприятного исхода в течение 12 мес. у пациентов старше 70 лет с ИМ являются: возраст старше 80 лет (отношение шансов (ОШ) 5,57, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,07-14,96, при $p=0,001$), перенесенный ИМ в анамнезе (ОШ 3,96, 95% ДИ: 1,36-10,26, при $p<0,05$), скорость клубочковой фильтрации <55 мл мин/1,73 м² по СКД-EPI (ОШ 4,05, 95% ДИ: 1,55-10,57, при $p=0,004$), систолическое давление в легочной артерии >38 мм рт.ст. (ОШ 4,5, 95% ДИ: 1,69-11,96, при $p=0,003$), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону $<45\%$ (ОШ 12,21, 95% ДИ: 4,2-35,57, при $p<0,001$), а также ≥ 3 баллов по анкете "Возраст не помеха" (ОШ 9,62, 95% ДИ: 2,96-31,25, при $p<0,001$), ≥ 6 баллов по индексу коморбидности Чарлсона (ОШ 10,4, 95% ДИ: 2,84-38,12, при $p<0,001$), концентрация NT-proBNP ≥ 1400 пг/мл (ОШ 7,09, 95% ДИ: 2,53-19,89, при $p<0,001$) и уровень ST2 $\geq 8,2$ нг/мл (ОШ 9,13, 95% ДИ: 2,79-29,89, при $p<0,001$). Проведение же чрескожного коронарного вмешательства в текущую госпитализацию снижало риск неблагоприятных исходов (ОШ 0,24, 95% ДИ: 0,09-0,69, при $p=0,015$).

Прогностическая модель оценки риска наступления неблагоприятного исхода в течение 12 мес. для пациентов старше 70 лет с ИМ на основе количества баллов по анкете "Возраст не помеха", уровня ST2 в сыворотке крови в нг/мл и ФВ ЛЖ в % при ROC-анализе имеет площадь под кривой 0,87 (95% ДИ: 0,79-0,95), чувствительность — 86%, специфичность — 71%, при $p<0,001$.

Заключение. Прогнозирование неблагоприятного исхода на основе количества баллов по анкете "Возраст не помеха", ФВ ЛЖ в % по Симпсону, а также концентрации ST2 способно улучшить стратификацию риска развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. у пациентов старше 70 лет с ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, пожилые пациенты, неблагоприятный исход, синдром старческой астении, NT-proBNP, ST2.

Отношения и деятельность: нет.

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

Айдумова О. Ю.* — ассистент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, аспирант 3-го года обучения по специальности "Кардиология", ORCID: 0000-0001-5673-7958, Щукин Ю. В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, заслуженный работник высшей школы РФ, ORCID: 0000-0003-0387-8356, Рубаненко А. О. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-3996-4689.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

volga.rassvet@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССА — синдром старческой астении, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 01.07.2023

Рецензия получена 07.08.2023

Принята к публикации 22.09.2023



Для цитирования: Айдумова О. Ю., Щукин Ю. В., Рубаненко А. О. Прогнозирование неблагоприятных исходов в течение 12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда с учетом наличия синдрома старческой астении. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5502. doi:10.15829/1560-4071-2023-5502. EDN DBLUPJ

Prediction of adverse outcomes within 12 months after myocardial infarction in patients over 70 years of age with frailty syndrome

Aidumova O. Yu., Shchukin Yu. V., Rubanenko A. O.

Aim. To develop a predictive model of the risk of adverse outcomes within 12 months after myocardial infarction (MI) in patients over 70 years of age with frailty syndrome.

Material and methods. This prospective observational study included 92 patients over 70 years of age with MI who were treated in the cardiology departments of Samara State Medical University Clinics from 2020 to 2021. Levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and growth stimulation expressed gene 2 (ST2) were determined in serum by enzyme-linked immunosorbent assay on day 5 of hospitalization. Frailty syndrome was identified 5th day of hospitalization using "Age is not a hindrance" questionnaire. The observation period was 12 months.

The end point was the adverse event occurrence (all-cause death, cardiovascular death, recurrent MI, cerebrovascular accident). Statistical nonparametric methods, correlation analysis, ROC analysis, and logistic regression were used.

Results. There are following significant predictors of unfavorable outcome within 12 months after MI in patients over 70 years: age over 80 years (odds ratio (OR) 5.57, 95% confidence interval (CI) 2.07-14.96, with $p=0,001$), history of MI (OR 3.96, 95% CI 1.36-10.26, at $p<0,05$), CKD-EPI glomerular filtration rate <55 ml min/1.73 m² (OR 4.05, 95% CI 1.55-10.57, with $p=0,004$), pulmonary artery systolic pressure above 38 mm Hg (OR 4.5, 95% CI 1.69-11.96, with $p=0,003$), Simpson's left ventricular ejection fraction $<45\%$ (OR 12.21, 95% CI 4.2-35.57,

with $p < 0,001$), as well as "Age is not a hindrance" questionnaire score ≥ 3 (OR 9,62, 95% CI 2,96-31,25, with $p < 0,001$), Charlson Comorbidity Index score ≥ 6 (OR 10,4, 95% CI 2,84-38,12, with $p < 0,001$), NT-proBNP ≥ 1400 pg/ml (OR 7,09, 95% CI 2,53-19,89, with $p < 0,001$) and ST2 $\geq 8,2$ ng/ml (OR 9,13, 95% CI 2,79-29,89, $p < 0,001$). Percutaneous coronary intervention during the current hospitalization reduced the risk of adverse outcomes (OR 0,24, 95% CI 0,09-0,69, $p = 0,015$).

Predictive model for unfavorable outcome within 12 months after MI for patients over 70 years of age based on the "Age is not a hindrance" questionnaire score, serum ST2 level in ng/ml and left ventricular ejection fraction in % in ROC analysis has an area under the curve of 0,87 (95% CI 0,79-0,95), sensitivity — 86%, specificity — 71% ($p < 0,001$).

Conclusion. Prediction of an unfavorable outcome based on the "Age is not a hindrance" questionnaire score, Simpson's left ventricular ejection fraction in %, and ST2 concentration can improve risk stratification for adverse outcomes within 12 months after MI in patients over 70 years.

Keywords: myocardial infarction, elderly patients, unfavorable outcome, frailty syndrome, NT-proBNP, ST2.

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, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689.

*Corresponding author: volga.rassvet@mail.ru

Received: 01.07.2023 **Revision Received:** 07.08.2023 **Accepted:** 22.09.2023

For citation: Aidumova O. Yu., Shchukin Yu. V., Rubanenko A. O. Prediction of adverse outcomes within 12 months after myocardial infarction in patients over 70 years of age with frailty syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5502. doi:10.15829/1560-4071-2023-5502. EDN DBLUPJ

Ключевые моменты

- Пациентам старше 70 лет с инфарктом миокарда (ИМ) в стационаре рекомендуется проводить диагностику синдрома старческой астении с использованием скрининговых опросников.
- Определены предикторы неблагоприятного прогноза в течение 12 мес. после ИМ у лиц старше 70 лет.
- Выполнение чрескожного коронарного вмешательства в текущую госпитализацию снижало риск неблагоприятных исходов в течение 12 мес. после перенесенного ИМ у пациентов старше 70 лет.

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда (ИМ) занимают одну из ведущих позиций в структуре смертности населения. При этом самые высокие показатели смертности от ИМ приходятся на возрастную группу 70-90 лет [1]. Несмотря на увеличение возраста пациентов с данной патологией, большинство современных клинических рекомендаций были разработаны с исключением лиц пожилого и старческого возраста, что затрудняет ведение этой группы [2].

Среди лиц пожилого и старческого возраста выявлены различные варианты старения, что обуславливает неоднородность группы и необходимость изучения гериатрического статуса для оценки его влияния на течение, прогноз, а также тактику ведения пациентов с ИМ. Синдром старческой астении (ССА) — гериатрический синдром, являющийся неблагоприятным вариантом старения и характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблаго-

Key messages

- Patients over 70 years of age with myocardial infarction (MI) in hospital are recommended to be diagnosed with frailty syndrome using screening questionnaires.
- Predictors of poor prognosis within 12 months after MI in people over 70 years of age were identified.
- Percutaneous coronary intervention during the current hospitalization reduced the risk of adverse outcomes within 12 months after MI in patients over 70 years of age.

приятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Диагностика ССА проводится на основании комплексной гериатрической оценки, проведение которой противопоказано при наличии острых заболеваний и состояний, в т.ч. при ИМ. В этом случае применяются скрининговые опросники на возможное наличие ССА. Самым распространенным отечественным опросником является анкета "Возраст не помеха" [3, 4]. По данным литературы, ССА ("хрупкость") это независимый предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ИМ [5].

N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) является концевым фрагментом прогормона BNP (Brain Natriuretic Peptide), отражающим выраженность миокардиального стресса у лиц с ИМ, острой и хронической сердечной недостаточностью (CH) [6]. Концентрация NT-proBNP увеличивается в крови пациентов с ИМ и рассматривается как предиктор неблагоприятного прогноза заболевания [7]. Однако NT-proBNP довольно изменчив и зависит от возраста, массы тела, почечной функции.

Более чувствительным и менее вариабельным показателем течения госпитального периода ИМ является концентрация стимулирующего фактора роста,

экспрессируемого геном 2 (ST2). Так, нарастание в первые сутки ST2 как биомаркера фиброза и неблагоприятного ремоделирования миокарда ассоциировано с ухудшением прогноза госпитального периода ИМ, развитием прогрессирующей стенокардии, нарушений ритма сердца, рецидивами ИМ, клиническими проявлениями острой СН [8]. В то же время остается малоизученным вопрос о прогностических уровнях данных биомаркеров у лиц пожилого и старческого возраста.

Прогнозирование течения и исходов ИМ является одной из приоритетных задач современной кардиологии.

Цель — разработать прогностическую модель риска развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. с учетом наличия ССА у пациентов старше 70 лет с ИМ.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование 92 пациентов старше 70 лет с ИМ, проходивших лечение в кардиологических отделениях Клиник СамГМУ с 2020 по 2021 гг. Критериями включения являлись возраст 70 лет и старше, наличие ИМ в текущую госпитализацию, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: эндокринная патология (кроме сахарного диабета 2 типа); онкологические заболевания; анамнестические данные о наследственной патологии системы гемостаза, выраженная печеночная недостаточность (наличие цирроза печени, повышение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы более чем в 5 раз), выраженная почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² по формуле CKD-EPI). Оценивали данные анамнеза, клинико-лабораторные показатели, результаты электрокардиографии, эхокардиографии (на аппарате Philips Affiniti 50 (Нидерланды)) и коронарной ангиографии (ангиограф General Electric Innova 3100IQ). Уровни NT-proBNP и ST2 определялись в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на 5-е сут. госпитализации. ССА оценивали по анкете "Возраст не помеха" на 5-е сут. госпитализации, а коморбидность — по индексу Чарлсона. Для оценки тяжести состояния пациентов, а также прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий использовали следующие шкалы: GRACE (для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST), TIMI (для пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST), CRUSADE, а также учитывали длительность настоящей госпитализации. Период наблюдения составил 12 мес. За конечную точку принято наступление неблагоприятного события — сердечно-сосудистая смерть (смерть от ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), декомпенсации хронической СН), несердечно-сосудистая смерть, по-

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика исследуемой группы пациентов

Данные анамнеза	%	N
Перенесенный ИМ	39,13	36
ИМ с зубцом Q в текущую госпитализацию	34,8	32
ССА по "Возраст не помеха" (≥ 5 баллов)	17,4	16
Преастения по "Возраст не помеха" (3-4 балла)	32,6	30
Фибрилляция предсердий	28,26	26
Острое нарушение мозгового кровообращения	15,22	14
Хроническая сердечная недостаточность IIA ст. и выше	84,8	78
Гипертоническая болезнь	100	92
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	6,52	6
Сахарный диабет, 2 тип	39,1	36
— Инсулинопотребный	8,7	8
Хроническая обструктивная болезнь легких	6,52	6
Атеросклероз периферических артерий	41,3	38
ХБП	100	92
— ХБП С2	57,61	53
— ХБП С3а	28,26	26
— ХБП С3б	14,13	13
Средний возраст — 77,3 $\pm$ 2,4 года		

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ССА — синдром старческой астении, ХБП — хроническая болезнь почек.

вторный не летальный ИМ, повторное не летальное ОНМК. Спустя 12 мес. пациенты были разделены на 2 группы: группа А — пациенты без неблагоприятных событий; группа В — пациенты с неблагоприятным исходом. Применялись статистические непараметрические методы, корреляционный анализ, ROC-анализ, однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. За уровень статистической достоверности принято $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов в исследуемой когорте составил 77,3 $\pm$ 2,4 года. Мужчин было 47,8% (n=44). В анамнезе 36 пациентов имели перенесенный ранее ИМ (39,13%), 26 (28,26%) — фибрилляцию предсердий, 14 (15,22%) — ОНМК, 75 (81,53%) — хроническую СН II-IV функционального класса по NYHA и все пациенты — гипертоническую болезнь. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в анамнезе было лишь у 6,52% пациентов (n=6). Сахарный диабет 2 типа сопутствовал в 38,04% случаев (n=35), при этом в 8,7% случаев (n=8) — инсулинопотребный, хроническая обструктивная болезнь легких — 6,52% (n=6), атеросклероз периферических артерий выявлен у 41,3% пациентов (n=38). Хроническая болезнь почек (ХБП) диагностирована у всех пациентов, при этом ХБП С2 у 57,61% (n=53), ХБП С3а — 28,26% (n=26), ХБП С3б — 14,13% (n=13). Исходная клиническая характеристика пациентов в исследуемой когорте представлена в таблице 1.

Таблица 2

Клинические и лабораторные показатели пациентов по группам в зависимости от исхода

Параметр	Группа А (без неблагоприятного исхода) n=66, Ме (Q1-Q3)	Группа В (неблагоприятный исход) n=26, Ме (Q1-Q3)	P
Возраст, лет	74,00 (71,00-80,00)	82,50 (76,50-85,25)	<0,001
Длительность госпитализации, дни	10,00 (8,00-11,25)	10,00 (8,50-12,50)	0,353
Шкала CRUSADE, баллы	37,50 (26,75-46,25)	49,00 (38,75-56,50)	0,001
Шкала GRACE, баллы	154,50 (143,75-175,00)	179,00 (166,00-201,00)	<0,001
Шкала TIMI при остром коронарном синдроме, баллы	4,00 (3,00-5,00)	6,00 (5,50-8,50)	<0,001
Гемоглобин, г/л	135,50 (125,75-144,25)	121,50 (108,75-134,50)	0,011
Мочевина, ммоль/л	6,30 (4,80-7,90)	9,35 (7,00-13,50)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	83,00 (71,00-100,80)	107,80 (74,20-129,35)	0,023
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	66,36 (52,00-79,25)	52,00 (39,75-63,75)	0,001
Вч-Тропонин Т, пг/мл	1536,50 (349,28-3367,00)	817,95 (461,95-3289,00)	0,618
Анкета "Возраст не помеха", баллы	1,50 (0,00-4,00)	4,00 (3,00-5,00)	<0,001
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	5,00 (4,75-6,00)	7,00 (6,00-8,00)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	550,49 (116,13-1158,24)	1634,04 (871,32-2152,34)	<0,001
ST2, нг/мл	7,28 (4,94-10,90)	12,41 (9,13-14,60)	<0,001
Данные анамнеза	Группа А (n=66), N (%)	Группа В (n=26), N (%)	P
Перенесенный инфаркт миокарда	19 (29)	16 (62)	0,007
Хроническая сердечная недостаточность IIA-IIБ ст.	52 (79)	26 (100)	0,026
Сахарный диабет, 2 тип	14 (21)	12 (46)	0,017

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Таблица 3

Различия по клиническим и инструментальным параметрам у пациентов в зависимости от исхода

Показатели эхокардиографии	Группа А (без неблагоприятного исхода) n=66, Ме (Q1-Q3)	Группа В (неблагоприятный исход) n=26, Ме (Q1-Q3)	P
ФВ по Симпсону, %	53,00 (47,75-57,00)	41,00 (35,00-47,25)	<0,001
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ	1,40 (1,18-1,60)	1,75 (1,50-2,23)	<0,001
Диаметр нижней полой вены, мм	19,00 (18,00-20,00)	20,00 (18,75-21,25)	0,040
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	34,50 (31,40-41,00)	41,00 (36,05-59,95)	0,002
Регургитация на митральном клапане	Группа А (n=66), N (%)	Группа В (n=26), N (%)	P
0	13 (20)	1 (4)	0,004
1 степени	47 (71)	15 (58)	
2 степени	6 (9)	9 (35)	
3 степени	0	1 (4)	
Данные электрокардиографии	Группа А (n=66), N (%)	Группа В (n=26), N (%)	P
БЛНПГ на ЭКГ при поступлении	4 (6)	8 (27)	0,006
— Была ранее	2 (3)	5 (19)	
— Впервые возникшая	2 (3)	3 (12)	
ИМ с з. Q в текущую госпитализацию	24 (36)	8 (31)	0,792
ИМ с подъемом ST в текущую госпитализацию	25 (38)	5 (19)	0,141
Данные коронарной ангиографии	Группа А (n=66), N (%)	Группа В (n=26), N (%)	P
ЧКВ в текущую госпитализацию	42 (65)	7 (30)	0,005
Причина отказа от ЧКВ	Группа А (n=24), N (%)	Группа В (n=19), N (%)	P
Диффузное трехсосудистое поражение	7 (29)	7 (37)	0,196
Техническая невозможность	13 (54)	9 (47)	
Пациент направлен на АКШ	4 (17)	1 (5)	
Отказ пациента	0 (0)	2 (11)	

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 4

Достоверно значимые предикторы неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с ИМ

Предиктор	Пороговый уровень	Se, %	Sp, %	ОШ (95% ДИ)	AUC	95% ДИ	p
NT-proBNP, пг/мл	1400	60	83	7,09 (2,53-19,89)	0,81	0,72-0,91	<0,001
ST2, нг/мл	8,2	84	64	9,13 (2,79-29,89)	0,76	0,66-0,87	<0,001
Анкета "Возраст не помеха", баллы	≥3 баллов	85	64	9,62 (2,96-31,25)	0,78	0,69-0,87	<0,001
Индекс Чарлсона, баллы	≥6 баллов	89	58	10,40 (2,84-38,12)	0,82	0,73-0,91	<0,001
Возраст, лет	80	65	79	5,57 (2,07-14,96)	0,77	0,66-0,88	0,001
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	45	73	82	12,21 (4,20-35,57)	0,82	0,7-0,9	<0,001
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	38	69	67	4,50 (1,69-11,96)	0,71	0,58-0,84	0,003
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	55	65	68	4,05 (1,55-10,57)	0,73	0,61-0,84	0,004
Перенесенный ИМ	да vs нет	62	71	3,96 (1,53-10,26)	0,66	0,54-0,79	<0,05
ЧКВ в текущую госпитализацию	да vs нет	70	65	0,24 (0,09-0,67)	0,67	0,54-0,80	0,015

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Спустя 12 мес. конечной точки достигли 26 (28,26%) пациентов. В общей когорте пациентов в структуре исходов сердечно-сосудистая смерть составила 20,65% (n=19), повторный не летальный ИМ — 3,26% (n=3) и несердечно-сосудистая смерть — 4,38% (n=4). ОНМК за период наблюдения не были зарегистрированы. В соответствии с исходом все пациенты были разделены на 2 группы. Группу А составили 66 пациентов (71,74%) без неблагоприятных событий, группу В — 26 пациентов (28,26%), достигших комбинированной конечной точки в течение 12 мес. наблюдения.

При сравнении групп пациентов в зависимости от исхода по клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам, которые представлены в таблице 2 и таблице 3, получены следующие достоверные различия. Пациенты с неблагоприятным исходом были старше, чаще имели в анамнезе перенесенный ИМ и сахарный диабет. При поступлении у лиц с неблагоприятным событием на электрокардиограмме (ЭКГ) чаще регистрировалась блокада левой ножки пучка Гиса. Также пациенты из группы В имели достоверно более низкие уровни гемоглобина и СКФ. При этом по длительности госпитализации, наличию подъема сегмента ST на ЭКГ при поступлении, частоте формирования ИМ с зубцом Q и уровню тропонина Т, а также показателям липидного профиля достоверных различий между группами получено не было.

По результатам опроса по анкете "Возраст не помеха" в общей когорте доля пациентов без ССА составила 50% (n=46), у 32,6% (n=30) пациентов была диагностирована преаестения и у 17,4% (n=16) — ССА, при этом в группе с неблагоприятным исходом нами зарегистрирован достоверно более высокий балл по анкете "Возраст не помеха". Индекс коморбидности Чарлсона, риск внутригоспитальных не-

благоприятных исходов, а также риск кровотечений оказался достоверно выше у пациентов из группы В. Необходимо отметить, что ЧКВ в группе пациентов с неблагоприятным исходом выполнялось достоверно реже. Наиболее частыми причинами отказа от ЧКВ в обеих группах явились наличие трехсосудистого диффузного поражения, а также техническая невозможность выполнения ЧКВ, при этом статистически значимых различий не получено.

По данным эхокардиографии в группе с неблагоприятным событием отмечалась достоверно более низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону. Так, медианы (25%; 75% квартиль) ФВ ЛЖ в группах А и В составили 53% (47-57) и 41% (35-47), соответственно, при p<0,001. Медиана (25%; 75% квартиль) величины систолического давления в легочной артерии в группах А и В, соответственно, — 34,50 (33,40-41) мм рт.ст. и 41 (36,05-59,95) мм рт.ст.; индекса нарушения локальной сократимости 1,40 (1,18-1,60) и 1,75 (1,5-2,23) (различия между группами достоверны).

По уровням биомаркеров миокардиального стресса (NT-proBNP) и фиброза (ST2) также были получены значимые различия (p<0,001). Так, медиана (25%; 75% квартиль) концентрации в сыворотке крови NT-proBNP по группам составила, соответственно: 550,49 (116,13-1158,24) пг/мл и 1634,04 (871,32-2152,34) пг/мл; ST2 — 7,28 (4,94-10,90) нг/мл и 12,41 (9,13-14,60) нг/мл.

При анализе корреляционных взаимосвязей исследуемых биомаркеров в общей когорте пациентов были выявлены следующие достоверные взаимосвязи. Коэффициент корреляции Спирмена (r) и уровень достоверности (p) указаны в скобках. Так, уровень NT-proBNP достоверно коррелировал со следующими клиническими и лабораторными параметрами: возрастом пациентов (r=0,535; p<0,001);

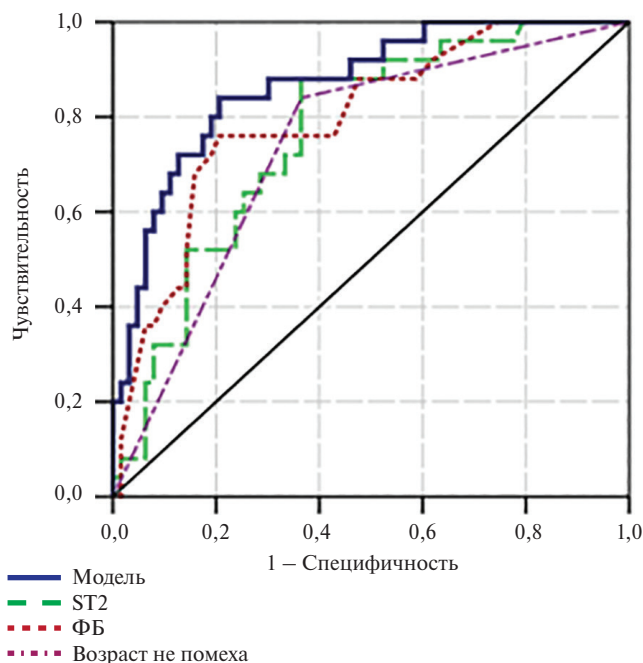


Рис. 1. Сравнение ROC-кривых прогностической модели и отдельных предикторов, входящих в модель.

Сокращения: ФВ — фракция выброса, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

СКФ по СКД-EPI ($r=-0,324$; $p=0,002$), ФВ ЛЖ по Симпсону ($r=-0,469$; $p<0,001$); индексом объема левого предсердия ($r=0,449$; $p<0,001$); индексом нарушения локальной сократимости ($r=0,400$; $p<0,001$); величиной систолического давления в легочной артерии ($r=0,455$; $p=0,001$), количеством баллов по анкете "Возраст не помеха" ($r=0,547$; $p<0,001$). Концентрация ST2 достоверно коррелировала со следующими параметрами: возрастом пациентов ($r=0,336$; $p=0,001$); СКФ по СКД-EPI ($r=-0,311$; $p=0,003$); ФВ ЛЖ по Симпсону ($r=-0,262$; $p=0,014$) и количеством баллов по анкете "Возраст не помеха" ($r=0,463$; $p<0,001$).

Изучение предикторов достижения конечной точки у пациентов старше 70 лет с ИМ проводилось на

основании однофакторного регрессионного анализа с расчетом отношения шансов развития неблагоприятного клинического исхода. Пороговые уровни предикторов для наступления неблагоприятного исхода рассчитывались методом ROC-анализа. Учитывались как количественные, так и качественные признаки. Значимые предикторы наступления конечной точки представлены в таблице 4.

Так, среди достоверных предикторов неблагоприятного исхода оказались: возраст старше 80 лет, перенесенный ИМ в анамнезе, отсутствие ЧКВ в текущую госпитализацию, СКФ <55 мл/мин/1,73 м² по СКД-EPI, систолическое давление в легочной артерии >38 мм рт.ст., ФВ ЛЖ по Симпсону $<45\%$, а также ≥ 3 баллов по анкете "Возраст не помеха", ≥ 6 баллов по индексу коморбидности Чарлсона, концентрация NT-proBNP >1400 пг/мл и уровень ST2 $>8,2$ нг/мл.

Для предсказания вероятности наступления неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с ИМ в течение 12 мес., была построена многомерная логистическая регрессионная модель с включением всех выявленных предикторов и дальнейшим их пошаговым исключением.

В прогностическую модель для оценки риска наступления неблагоприятного исхода в течение 12 мес. для пациентов старше 70 лет с ИМ вошли 3 признака: количество баллов по анкете "Возраст не помеха" равное ≥ 3 баллам, уровень ST2 в сыворотке крови в нг/мл, ФВ ЛЖ по Симпсону в %. Для полученной прогностической модели рассчитывались объединенные статистические критерии: $\chi^2=32,6$ ($p<0,001$), $-2 \log$ правдоподобие =64,1. При ROC-анализе площадь под кривой для логистической регрессионной модели составила 0,87 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,79-0,95), $p<0,001$.

При сравнении ROC-кривой полученной модели с отдельными предикторами, входящими в модель, прогностическая ценность модели оказалась достоверно выше (рис. 1, табл. 5).

По данным ROC-анализа при пороговом значении для вероятности неблагоприятного исхода равном 0,2 чувствительность и специфичность полученной модели составили 86% и 71%, соответственно. Таким образом, при вероятности $\geq 0,2$ риск развития неблагоприятного исхода у пациентов старше 70 лет с ИМ в течение 12 мес. можно считать высоким, прогноз — неблагоприятным; при вероятности $<0,2$ риск неблагоприятного исхода оценивается как невысокий, прогноз — благоприятный.

На основании полученной математической модели была создана программа ЭВМ "Калькулятор оценки риска наступления неблагоприятных исходов в течение 12 мес. у пациентов старше 70 лет с ИМ с учетом ССА" и получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2023663676 от 27.06.2023г.

Таблица 5

Сравнение параметров ROC-кривых для изучаемых предикторов и логистической регрессионной модели

Тестируемый признак	AUC	SE AUC	P	95% ДИ	
Модель	0,87	0,04	$<0,001$	0,79	0,95
ST2, нг/мл	0,76	0,05	$<0,001$	0,66	0,87
ФВ ЛЖ по Симпсону, %	0,80	0,05	$<0,001$	0,70	0,90
Количество баллов по анкете "Возраст не помеха" ≥ 3	0,74	0,06	0,001	0,63	0,85

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

В настоящее время осуществляется набор группы пациентов для валидации полученной модели.

Обсуждение

В исследуемой когорте пациентов распространенность ССА составляла 17,4% (n=16), преастении — 32,61% (n=30). Для пациентов с ССА был характерен высокий уровень коморбидности, что ассоциировалось с неблагоприятным исходом в течение 12 мес. у пациентов старше 70 лет с ИМ. Также у этих пациентов были достоверно выше уровни биомаркеров миокардиального стресса и фиброза. Наличие ≥ 3 баллов по анкете "Возраст не помеха" у пациента является не только важной клинической характеристикой, но и независимым предиктором неблагоприятного исхода в течение 12 мес. после перенесенного ИМ.

Биомаркеры миокардиального стресса (NT-proBNP) и фиброза (ST2) у пациентов старше 70 лет с ИМ обладают прогностической ценностью. Это согласуется с данными других исследований [9, 10]. Нами были определены прогностически значимые уровни биомаркеров для наступления неблагоприятного события в течение 12 мес. у пациентов старше 70 лет с ИМ: концентрация NT-proBNP >1400 пг/мл и ST2 $>8,2$ нг/мл.

Зависимость NT-proBNP от пола, возраста, индекса массы тела, наличия сопутствующей патологии (заболевания почек или инфекционной патологии) [11], а также высокий уровень взаимосвязи с ФВ и количеством баллов по анкете "Возраст не помеха" обусловил исключение данного показателя из прогностической модели. Концентрация ST2 не зависит от возраста, пола, индекса массы тела, наличия почечной дисфункции и других сопутствующих заболеваний [12] и имеет меньшую взаимосвязь с ФВ и количеством баллов по анкете "Возраст не помеха". Прогностическая ценность биомаркеров по полученным данным сопоставима. Недостатком ST2 является его относительная дороговизна. В литературе описаны различные варианты прогностических моделей для оценки неблагоприятных исходов в течение года после перенесенного ИМ. Однако большинство моделей не адаптировано к лицам старше 70 лет и построено либо на оценке только биомаркерного профиля, либо эхокардиографических данных [13-15]. Имеются сведения о прогностических

моделях оценки риска наступления неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ с включением коморбидного статуса, однако в них не отражен гериатрический профиль [14]. Таким образом, в литературе недостаточно данных о прогнозировании течения постгоспитального периода ИМ у лиц старше 70 лет, предложенные модели не учитывают наличие ССА. Полученная нами прогностическая модель обладает хорошей прогностической ценностью, учитывает как гериатрическую составляющую, отражающую уровень коморбидности, так и наиболее значимые лабораторные и инструментальные параметры и может применяться при оценке прогноза развития неблагоприятных исходов у пациентов старше 70 лет с ИМ. Разработанная программа ЭВМ может применяться практическими врачами как стационарного, так и амбулаторного звена. Однако необходима дальнейшая валидация модели.

Заключение

Достоверными предикторами неблагоприятного исхода в течение 12 мес. у пациентов старше 70 лет с ИМ являются: возраст старше 80 лет, перенесенный ИМ в анамнезе, отсутствие ЧКВ в текущую госпитализацию, СКФ <55 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ, систолическое давление в легочной артерии >38 мм рт.ст., ФВ по Симпсону $<45\%$, а также ≥ 3 баллов по анкете "Возраст не помеха", ≥ 6 баллов по индексу коморбидности Чарлсона, концентрация NT-proBNP >1400 пг/мл и уровень ST2 $>8,2$ нг/мл.

В прогностическую модель для оценки риска наступления неблагоприятного исхода в течение 12 мес. для пациентов старше 70 лет с ИМ вошли 3 признака: количество баллов по анкете "Возраст не помеха" равное ≥ 3 баллам, уровень ST2 в сыворотке крови в нг/мл, ФВ ЛЖ по Симпсону в %. Для полученной прогностической модели рассчитывались объединенные статистические критерии: $\chi^2=32,6$ ($p<0,001$), $-2 \log$ правдоподобие =64,1. При ROC-анализе площадь под кривой для логистической регрессионной модели составила 0,87 (95% ДИ: 0,79-0,95), чувствительность — 86%, специфичность — 71%, при $p<0,001$.

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

Литература/References

- Samorodskaya IV, Chernyavskaya TK, Kakorina EP, Semyonov VYu. Ischemic heart disease: medical certificate of cause of death analysis. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1):4637. (In Russ.) Самородская И.В., Чернявская Т.К., Какорина Е.П., Семенов В.Ю. Ишемические болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4637. doi:10.15829/1560-4071-2022-4637.
- Ryzhkova YuD, Kanareykina EV, Atabegashvili MR, et al. Acute coronary syndrome in elderly: aspects of patient management. The Clinician. 2019;13(1-2):19-26. (In Russ.) Рыжкова Ю.Д., Канарейкина Е.В., Атабегашвили М.Р. и др. Острый коронарный синдром у пожилых: особенности ведения пациентов. Клиницист. 2019;13(1-2):19-26. doi:10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-19-26.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines 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.
- 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.
5. Alonso Salinas GL, Sanmartin M, Pascualzco M, et al. Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2017;40:925-31. doi:10.1002/clc.22749.
 6. Edvinsson ML, Ahnstedt H, Edvinsson L, Andersson SE. Characterization of Relaxant Responses to Natriuretic Peptides in the Human Microcirculation In Vitro and In Vivo. *Microcirculation.* 2016;23(6):438-46. doi:10.1111/micc.12290.
 7. Dyleva YuA, Gruzdeva OV, Uchashova EG, Kashtalap VV. Stimulating growth factor ST2 — a new marker of risk stratification of hospital complication of myocardial infarction. *Practical Medicine.* 2018;16(9):87-91. (In Russ.) Дылева Ю.А., Груздева О.В., Учасова Е.Г., Кашталап В.В. Стимулирующий фактор роста ST-2 — новый маркер стратификации риска госпитальных осложнений инфаркта миокарда. *Практическая медицина.* 2018;16(9):87-91. doi:10.32000/2072-1757-2018-9-87-91.
 8. Yu J, Oh PC, Kim M. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP. *PloS ONE.* 2017;12(8):e0182829. doi:10.1371/journal.pone.0182829.
 9. Mzoughi K, Chouaieb S, Zairi I, et al. Prognostic value of ST2 in myocardial infarction. *La Tunisie Medicale.* 2019;97(02):335-43.
 10. Niccoli G, Conte M, Marchitti S, et al. NT-proANP and NT-proBNP circulating levels as predictors of cardiovascular outcome following coronary stent implantation. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* 2016;17:162-8. doi:10.1016/j.carrev.2016.02.012.
 11. Khorolets EV, Khaisheva LA, Shlyk SV. Indicators NY-proBNP and ST-2 in patients with acute myocardial infarction with st-segment elevation. *Atherosclerosis.* 2017;13(4):17-24. (In Russ.) Хоролец Е.В., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Показатели NT-proBNP и ST2 у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз.* 2017;13(4):17-23. doi:10.15372/ATER20170403.
 12. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:1936-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728022.
 13. Shishkina EA, Khlynova OV, Cheremnykh AB. Post-hospital Mortality Forecast in Young and Middle-Aged Patients with Myocardial Infarction. *Doctor.Ru.* 2020;19(5):24-9. (In Russ.) Шишкина О.В., Хлынова О.В., Черемных А.Б. Прогнозирование постгоспитальной летальности у больных с инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. *Доктор.Ру.* 2020;19(5):24-9. doi:10.31550/1727-2378-2020-19-5-24-29.
 14. Zikov MV, Dyachenko NV, Barbarash OL. Role of comorbidity in assessment of long-term prognosis after myocardial infarction. *Medical alphabet.* 2021;1(29):28-32. (In Russ.) Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Барбараш О.Л. Роль коморбидности в оценке долгосрочного прогноза после инфаркта миокарда. *Медицинский алфавит.* 2021;1(29):28-32. doi:10.33667/2078-5631-2021-29-28-32.
 15. Khamitova AF, Lakman IA, Akhmetvaleev RR, et al. Multifactor Predictive Model in Patients With Myocardial Infarction Based on Modern Biomarkers. *Kardiologiya.* 2020;60(3):14-20. (In Russ.) Хамитова А.Ф., Лакман И.А., Ахметвалеев Р.Р. и др. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров. *Кардиология.* 2020;60(3):14-20. doi:10.18087/cardio.2020.3.2593.

Динамика сосудистой жесткости и центрального артериального давления после эндоваскулярной изоляции аневризмы аорты у пациентов с артериальной гипертензией. Результаты годичного наблюдения

Гуревич А. П., Емельянов И. В., Ионов М. В., Ванюркин А. Г., Чернявский М. А., Конради А. О.

Цель. Оценка динамики артериальной жесткости, центрального артериального давления (ЦАД) и определение потенциально влияющих на них факторов у пациентов с аневризмой нисходящего грудного и брюшного отделов аорты, в сочетании с артериальной гипертензией, через год после эндоваскулярной изоляции аневризмы аорты ((T)EVAR).

Материал и методы. Включались пациенты ≥ 18 лет без клинически значимых нарушений ритма сердца. До операции и через год выполнялось обследование: определение периферического артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЦАД, индекса аугментации (Alx), давления в точке максимума подъема прямой пульсовой волны (PT1h), времени возврата отраженной волны (Tr) и каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ).

Результаты. Включено 50 пациентов (средний возраст 68 ± 9 лет, 41 мужчина, 16 — с аневризмой нисходящего грудного отдела аорты, 34 — с аневризмой брюшного отдела аорты), обследовано повторно 23 пациента. После (T)EVAR выявлено увеличение кфСРПВ ($+2,6$ м/с, $p < 0,001$), PT1h ($+5$ мм рт.ст., $p = 0,026$), периферического пульсового давления ($+7$ мм рт.ст., $p = 0,039$), ЧСС ($+5$ уд./мин, $p = 0,025$). Показатели ЦАД и Alx не изменились. Найдена зависимость снижения Tr от длины стент-графта ($\beta = 0,42$) и снижения ЧСС ($\beta = -0,52$). За год зарегистрировано 6 сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение. Имплантация эндопротеза сопровождается повышением кфСРПВ вне зависимости от локализации аневризмы. Повышение PT1h через год после (T)EVAR может отражать снижение растяжимости аорты, ухудшение демпфирующей функции. Отсутствие динамики ЦАД, Alx, вероятно, объясняется особенностями отраженной волны после операции. Предикторы увеличения Tr — снижение ЧСС и имплантация более протяженных стент-графтов.

Ключевые слова: аневризма аорты, артериальная гипертензия, сосудистая жесткость, скорость распространения пульсовой волны, центральное артериальное давление, эндопротезирование аорты.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (соглашение № 23-25-00272 от 12.01.2023).

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

Гуревич А. П. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела "Артериальная гипертензия", ORCID: 0000-0002-1489-3618, Емельянов И. В. —

к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела "Артериальная гипертензия", ORCID: 0000-0002-3176-0606, Ионов М. В. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела "Артериальная гипертензия", ORCID: 0000-0002-3664-5383, Ванюркин А. Г. — н.с. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-8209-9993, Чернявский М. А. — д.м.н., зав. научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0003-1214-0150, Конради А. О. — д.м.н., академик Российской академии наук, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

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

АА — аневризма аорты, АБА — аневризма брюшного отдела аорты, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АНГА — аневризма нисходящего грудного отдела аорты, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, кфСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, САД — систолическое артериальное давление, ЦАД — центральное артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, Alx — индекс аугментации, PT1h — давление в точке максимума подъема прямой пульсовой волны центрального артериального давления, (T)EVAR — эндоваскулярная изоляция (грудной) аневризмы аорты стент-графтом ((thoracic) endovascular aneurysm repair), Tr — время возврата отраженной волны.

Рукопись получена 13.10.2023

Рецензия получена 08.11.2023

Принята к публикации 15.11.2023



Для цитирования: Гуревич А. П., Емельянов И. В., Ионов М. В., Ванюркин А. Г., Чернявский М. А., Конради А. О. Динамика сосудистой жесткости и центрального артериального давления после эндоваскулярной изоляции аневризмы аорты у пациентов с артериальной гипертензией. Результаты годичного наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5645. doi:10.15829/1560-4071-2023-5645. EDN TQNPFC

Changes of vascular stiffness and central blood pressure after endovascular aneurysm repair in patients with hypertension. Results of one-year follow-up

Gurevich A. P., Emelyanov I. V., Ionov M. V., Vanyurkin A. G., Chernyavsky M. A., Conradi A. O.

Aim. To assess the changes of arterial stiffness, central blood pressure (CBP), and determine the factors potentially influencing them in patients with descending thoracic and abdominal aortic aneurysm, in combination with hypertension, one year after endovascular aneurysm repair ((T)EVAR).

Material and methods. Patients ≥ 18 years of age without clinically significant cardiac arrhythmias were included. Before surgery and a year later, we determined peripheral blood pressure, heart rate (HR), CBP, augmentation index (Alx), pressure at the point of maximum rise of the direct pulse wave (PT1h), time to return of the reflected pressure wave (Tr) and carotid femoral pulse wave velocity (cfPWV).

Results. Fifty patients were included (mean age, 68 ± 9 years; 41 men; 16 with descending thoracic aortic aneurysm, 34 with abdominal aortic aneurysm), 23 patients were reexamined. After (T)EVAR, an increase in cfPWV ($+2,6$ m/s, $p < 0,001$), PT1h ($+5$ mm Hg, $p = 0,026$), peripheral pulse pressure ($+7$ mm Hg, $p = 0,039$), heart rate ($+5$ beats/min, $p = 0,025$). The CBP and Alx values have not changed. The dependence of Tr decrease on the stent-graft length ($\beta = 0,42$) and the decrease in heart rate ($\beta = -0,52$) was found. During the year, 6 cardiovascular events were registered.

Conclusion. Graft implantation is accompanied by an increase in cfPWV, regardless of aneurysm location. An increase in PT1h one year after (T)EVAR may reflect

a decrease in aortic distensibility and worsening damping function. No changes of CBP and Alx is probably explained by reflected wave characteristics after surgery. Predictors of Tr are — increase in heart rate and implantation of longer stent grafts.

Keywords: aortic aneurysm, hypertension, vascular stiffness, pulse wave velocity, central blood pressure, endovascular aortic repair.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (agreement № 23-25-00272 dated January 12, 2023).

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

Gurevich A. P.* ORCID: 0000-0002-1489-3618, Emelyanov I. V. ORCID: 0000-0002-3176-0606, Ionov M. V. ORCID: 0000-0002-3664-5383, Vanyurkin A. G.

ORCID: 0000-0002-8209-9993, Chernyavsky M. A. ORCID: 0000-0003-1214-0150, Conradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Corresponding author:
alexandra.gurevich@mail.ru

Received: 13.10.2023 **Revision Received:** 08.11.2023 **Accepted:** 15.11.2023

For citation: Gurevich A. P., Emelyanov I. V., Ionov M. V., Vanyurkin A. G., Chernyavsky M. A., Conradi A. O. Changes of vascular stiffness and central blood pressure after endovascular aneurysm repair in patients with hypertension. Results of one-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5645. doi:10.15829/1560-4071-2023-5645. EDN TQNPFC

Ключевые моменты

- У пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой аорты после выполнения эндоваскулярной изоляции аневризмы аорты вне зависимости от ее локализации значительно увеличивается каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны.
- После выполнения эндопротезирования аорты изменяется форма центральной пульсовой волны, отражая снижение растяжимости стенки аорты и ухудшение функции демпфирования.
- Имплантация более протяженных стент-графтов, а также более низкая частота сердечных сокращений после операции приводит к увеличению времени возврата отраженной пульсовой волны.

На сегодняшний день из всех инвазивных методов лечения аневризм нисходящего грудного (АНГА) и брюшного отделов аорты (АБА) все чаще отдается предпочтение эндоваскулярной изоляции аневризмы аорты ((thoracic) endovascular aneurysm repair, (T) EVAR), а не открытому типу вмешательства [1]. Это связано с малой травматичностью, низким периоперационным риском на фоне совершенствующихся технологий доставки графтов и их материалов [2, 3]. Среди различных групп пациентов у (T)EVAR наиболее высокий класс доказательств у пожилых, больных с высоким сердечно-сосудистым риском и коморбидностью [4]. Расширяется доказательная база (T)EVAR и для пациентов относительно молодого возраста [5]. На современном этапе развития подобные процедуры выгодно отличаются от открытых за счет высокой краткосрочной результативности [1].

Судя по опубликованным данным, изначальные преимущества (T)EVAR с течением времени частично утрачиваются, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) сохраняется [4]. Причины снижения отдаленной эффективности (T)EVAR не

Key messages

- In patients with hypertension and aortic aneurysm, after endovascular aneurysm repair, regardless of its location, the carotid-femoral pulse wave velocity significantly increases.
- After aortic repair, the central pulse wave shape changes, reflecting a decrease in aortic distensibility and a deterioration in the damping function.
- Implantation of longer stent grafts, as well as a lower heart rate after surgery, leads to an increase in the time to return of the reflected pressure wave.

вполне ясны. Были предложены различные объяснения: у большинства пациентов с аневризмой аорты (АА) часто выявляются ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания, продолжается экспозиция значимых факторов сердечно-сосудистого риска [6]. Одними из ключевых таких факторов у данной когорты пациентов считаются артериальная жесткость и артериальная гипертензия (АГ).

Неинвазивная оценка каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ), а также систолического центрального артериального давления (ЦАД), центрального пульсового давления, индекса аугментации (Alx) вполне доступна, методики воспроизводимы и широко используются если не в рутинной, то исследовательской работе. Известно, что повышенная артериальная жесткость (оцениваемая по показателю кфСРПВ) является независимым предиктором ССО [7]. Предполагается, что изменения биомеханических свойств аорты и уменьшение ее податливости после (T)EVAR непосредственно влияют на гемодинамику в аорте [8]. Однако доказательная база воздействия (T)EVAR на морфологию центральной пульсовой волны ограничена небольшим количеством исследований с весьма противоречивыми результатами. Неоднозначны и данные об изменениях изначально

повышенных значений кфСРПВ после выполнения (T)EVAR в долгосрочной перспективе [9-14]. Особое внимание исследователей уделяется жесткости стенки аорты и особенностям отраженной волны как модуляторам изменения структуры и функции миокарда левого желудочка у пациентов после (T)EVAR [15].

Таким образом, представляется актуальной динамическая оценка изменений ключевых показателей центральной гемодинамики и их взаимосвязи с параметрами глобальной артериальной жесткости после имплантации эндопротеза.

Цель исследования состояла в оценке динамики показателей артериальной жесткости и ЦАД, и определении потенциально влияющих на нее факторов у пациентов с АНГА/АБА, в сочетании с АГ, через 1 год после эндоваскулярной изоляции аневризмы.

Материал и методы

Исследование было наблюдательным, проспективным в одной группе на базе ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России. Проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениями Хельсинкской декларации (2013г пересмотра). Протокол исследования, индивидуальная регистрационная карта пациента, информационный листок и форма информированного согласия пациента были одобрены локальным этическим комитетом (протокол № 7/22 от 11.07.2022).

Критерии включения:

- пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет и старше;
- установленный диагноз эссенциальной АГ;
- установленный диагноз АА.

Всем пациентам выполнялась мультиспиральная компьютерная ангиография с применением контрастного вещества (йопромид).

Показания для выполнения (T)EVAR соответствовали клиническим рекомендациям профильных сообществ:

- диаметр АНГА от ≥ 55 мм;
- диаметр АБА ≥ 45 -50 мм у женщин и ≥ 50 -55 мм у мужчин, в зависимости от степени риска периперационных осложнений; прогрессирующий рост бессимптомной АА > 10 мм в год;
- при мешотчатой АА — вне зависимости от ее диаметра [16].

Критерии не включения:

- анамнез значимых сердечно-сосудистых и внесердечных заболеваний в острой и подострой форме (> 6 мес. от возникновения или последнего рецидива/обострения);
- наличие клинически значимых нарушений ритма сердца и проводимости;
- наличие имплантированных внутрисердечных устройств;

- ранее проведенные вмешательства (открытого типа или эндоваскулярные) на любом участке аорты;
- хроническая болезнь почек С4 стадии и выше;
- системные заболевания соединительной ткани.

С пациентами через 12 мес. проводился телефонный или очный контакт. Оценку периферического артериального давления (АД) и ЦАД, артериальной жесткости проводили пациентам перед оперативным лечением, а также при контрольном очном осмотре через 12 мес.

Измерение периферического АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили в положении пациента сидя после пятиминутного отдыха осциллометрическим автоматическим тонометром AND UA-651 BLE (AND, Япония) с плечевой манжетой, соответствующей окружности плеча. Выполняли 3 последовательных измерения на доминантной руке с интервалом в 1-2 мин, рассчитывали средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС из двух последних измерений.

Для оценки артериальной жесткости и ЦАД использовался метод аппланационной тонометрии (SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия)), валидированный для популяции пациентов с АА [17]. Исследование проводилось в положении пациента сидя. Регистрация пульсовой волны на лучевой артерии осуществлялась с помощью высокоточного пьезоэлектрического датчика Миллара (Millar Instruments, США) в течение ~ 10 сек после получения изображения сфигмограммы с постоянной формой. Определялись также: индекс аугментации (AIx, соотношение амплитуд прямой и отраженной пульсовой волн по отношению к пульсовому давлению в аорте, выраженное в %), скорректированный по стандартной ЧСС 75 уд./мин; давление в точке максимума подъема прямой пульсовой волны ЦАД (PT1h); время возврата отраженной волны (Tr); давление аугментации; амплификация САД (модуль разности периферического САД и центрального САД).

Далее определялась кфСРПВ: в положении пациента лежа на спине последовательно регистрировалась пульсовая волна на правой сонной и бедренной артериях. Сфигмограмма была синхронизирована с зубцом R на поверхностной электрокардиограмме, расчет показателя основывался на времени, необходимом для прохождения прямой волны кровотока между точками ее регистрации [7].

Статистический анализ. Количественные переменные представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения (M (SD)), 95% доверительного интервала (ДИ), или же медианы (Me) и межквартильного размаха (IQR). Проверка согласия распределения количественных показателей с Гауссовым проводилась при помощи критерия Шапиро-Уилка.

В случае соответствия данных нормальному распределению значимость различий между переменными

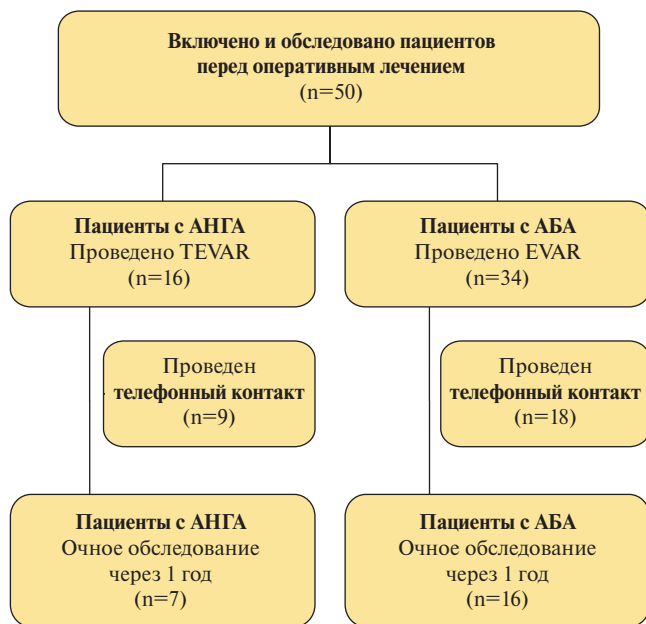


Рис. 1. Ход исследования.

Сокращения: АБА — аневризма брюшной аорты, АНГА — аневризма нисходящей грудной аорты, EVAR — эндоваскулярная изоляция брюшной аорты стент-графтом, TEVAR — эндоваскулярная изоляция грудной аорты стент-графтом.

осуществлялась согласно критерию t-Стюдента, в противном случае — по критериям U-Манна-Уитни или Уилкоксона. Сравнения категориальных переменных выполнялись с использованием χ^2 -теста и теста Мак-Немара (для связанных выборок). Пропущенные данные исключались попарно.

Для оценки степени и значимости корреляционной связи между количественными переменными вычислялся двусторонний линейный коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена (в зависимости от типа распределения данных). Для оценки зависимостей друг от друга некоторых количественных переменных, представляющих практический интерес, проводился линейный регрессионный анализ. С учетом размера выборки в модель включалось не более трех независимых переменных при учете отсутствия коллинеарности между ними. Переменные включались на основании анализа литературных источников, априорных логических предположений, патофизиологии изучаемых процессов, пошаговым способом с расчетом наилучшего значения R^2 модели.

Различия показателей считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Все этапы статистической обработки данных были проведены с использованием программного пакета SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Corp., США).

Результаты

Общий дизайн исследования представлен на рисунке 1. Изначально было включено 50 пациентов

(средний возраст 68 ± 9 лет, 41 мужчина) с длительным анамнезом АГ (медиана 10 (IQR (6; 15) лет)) и ранее диагностированной АА, госпитализированных для плановой (Т)EVAR в клинику ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России в период 2017-2021 гг. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

По результатам измерения АД на плечевой артерии врачом, контроль АГ (АД < 140 и < 90 мм рт.ст.) при включении был достигнут у 23 пациентов, — изолированная систолическая АГ была выявлена у 12 пациентов, изолированное повышение ДАД — у одного больного, и стабильно систоло-диастолическая АГ — у 14 пациентов.

Всем пациентам выполнено (Т)EVAR стандартным пункционным доступом к общим бедренным артериям. Непосредственным техническим успехом считалось оптимальное позиционирование модулей графта и полная изоляция АА, оцениваемое при

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика включенных пациентов (n=50)

Показатели, n (%); M $\pm$ SD; Me (Q 25%; 75%)	Значения
Возраст, годы	68 $\pm$ 9
Пол: мужчины, n (%)	41 (82)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 (25,4; 31,3)
Курение, n (%)	26 (52)
Длительность анамнеза АГ, годы	10 (6; 15)
ИБС, n (%)	36 (72)
ИМ, n (%)	10 (20)
ОНМК, n (%)	5 (10)
Сахарный диабет тип 2, n (%)	9 (18)
ХБП, n (%)	2 (4)
Медикаментозная терапия	
Бета-адреноблокаторы, n (%)	38 (76)
иАПФ или БРАII, n (%)	44 (88)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	14 (28)
Диуретики, n (%)	5 (10)
Моно-/комбинированная антигипертензивная терапия, n (%)	12 (24)/38 (76)
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), n (%)	47 (94)
АСК, n (%)	49 (98)
Характеристика и количество выполненных операций в зависимости от локализации аневризмы	
Эндопротезирование нисходящей грудной аорты	16 (32)
Эндопротезирование брюшной аорты	34 (68)
Длина стент-графта, мм	148 $\pm$ 49

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСК — препараты ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке, БРАII — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек.

контрольной ангиографии. Среднее время наблюдения пациентов после выписки из стационара составило 12 ± 1 мес. Из 50 включенных спустя 1 год после (T)EVAR у 23 больных был проведен очный визит. Пациенты группы очного наблюдения не отличались от общей группы по клинико-демографическим характеристикам.

Показатели гемодинамики и сосудистой жесткости исходно и через год после (T)EVAR представлены в таблице 2. Было выявлено увеличение кфСРПВ через 1 год после выполнения (T)EVAR по сравнению с исходными показателями. Разность средних составила 2,6 м/с (95% ДИ: 1,3–3,3, $p < 0,001$) независимо от локализации эндопротеза: 2,9 м/с (95% ДИ: -0,1–5,8, $p < 0,05$) в подгруппе TEVAR и 2,0 м/с (95% ДИ: 0,8–3,2, $p = 0,002$) в подгруппе EVAR ($p_{\text{межгрупповая}} = 0,504$). После операции повышение кфСРПВ, по сравнению с возрастными референсными значениями [7], зафиксировано у 20 больных. Выявлено повышение давления в РТ1h через 1 год после операции ($+5$ мм рт.ст. (95% ДИ: 1–10, $p = 0,026$). Через год после вмешательства наблюдалось небольшое, но значимое повышение ЧСС по сравнению с исходной: разность средних составила 5 уд./мин (95% ДИ: 1–9, $p = 0,025$).

Наблюдалось значимое повышение периферического пульсового давления ($\Delta +7$ мм рт.ст., $p = 0,039$), но не центрального пульсового давления ($p = 0,08$). Ни периферическое САД, ни центральное САД после операции, проанализированные по отдельности, значимо не изменились. Но к концу наблюдения различия между периферическим и центральным САД были значимо выше по сравнению с исходными показателями ($\Delta +3$ мм рт.ст., $p = 0,026$). Ни периферическое ДАД, ни центральное ДАД не изменились после имплантации стент-графта. Статистически значимых различий давления аугментации по сравнению с исходным выявлено не было ($p = 0,484$).

Учитывая отсутствие значимых изменений AIx , по сравнению с исходными значениями, но широкую его вариабельность (исходно медиана AIx 27% (IQR (16%; 35%)), через 12 мес. медиана 25% (IQR (18%; 31%)) в общей группе, были проанализированы особенности отраженной волны, в зависимости от локализации АА. Изначально медианы AIx у пациентов с АНГА и с АБА существенно различались (8% (IQR (4; 14)) у пациентов с АНГА vs 32% (IQR (26; 36)) у пациентов с АБА; $p < 0,001$). Однако не было выявлено значимой динамики показателя AIx ($p = 0,9$) через год, и повторно определенные значения также не различались в подгруппах пациентов АНГА и АБА ($p = 0,1$ и $p = 0,3$, соответственно). Тем не менее разность финальных и исходных показателей AIx между группами TEVAR и EVAR достигла статистической значимости ($p = 0,043$), оказалась положительной и более выраженной в группе пациентов с АНГА ($+4\%$ vs -2% — при АБА).

Таблица 2

Динамика показателей периферического и ЦАД, артериальной жесткости после эндоваскулярной изоляции АА (n=23)

Показатели, М±SD; Ме (Q 25%; 75%)	Исходно	1 год после (T) EVAR	Значение p
Периферическое САД, мм рт.ст.	140±16	147±17	0,191
Периферическое ДАД, мм рт.ст.	81±10	80±12	0,721
Периферическое пульсовое давление, мм рт.ст.	60±11	67±13	0,039
Центральное САД, мм рт.ст.	130±16	135±16	0,299
Центральное ДАД, мм рт.ст.	81±11	81±12	0,937
Центральное пульсовое давление, мм рт.ст.	49±12	54±14	0,084
РТ1h, мм рт.ст.	34±7	39±8	0,026
Амплификация САД, мм рт.ст.	8 (6; 13)	11 (8; 15)	0,026
Давление аугментации, мм рт.ст.	15±9	16±9	0,484
Индекс аугментации, стандартизированный по ЧСС в 75 уд./мин, %	27 (16; 35)	25 (18; 31)	0,922
Время возврата отраженной волны, мсек	140 (131; 145)	138 (133; 149)	0,588
кфСРПВ, м/с	11,1±2,1	13,4±2,5	<0,001
ЧСС, уд./мин	64±9	68±11	0,025

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ЧСС — частота сердечных сокращений, РТ1h — величина давления в точке максимального подъема центральной пульсовой волны, (T)EVAR — эндоваскулярная изоляция аорты стент-графтом, Tr — время возврата отраженной волны.

Средняя длина стент-графта при АНГА значительно превышала таковую у больных с АБА (201 ± 38 мм vs 124 ± 33 мм; $p = 0,001$). С учетом ранее описанного эффекта по изменению формы пульсовой волны и времени возникновения отдельных ее составляющих после хирургического лечения АА [18], зависимой переменной в регрессионном анализе стала разность времени возврата пульсовой волны (ΔTr), определенного исходно и через год после вмешательства. Регрессионный анализ выявил, что кроме разности ЧСС между финальным и исходным обследованиями ($\beta = -0,52$), длина имплантированного графта ($\beta = 0,42$) в значительной степени определяет изменение переменной ΔTr ($R^2 = 0,53$, $p = 0,004$).

Была выявлена средней силы положительная взаимосвязь между амплитудой изменений периферического САД, систолического ЦАД и кфСРПВ ($r = 0,658$; $p = 0,002$ и $r = 0,634$; $p = 0,004$, соответственно). Взаимосвязи между изменениями ЧСС и динамикой кфСРПВ не выявлено ($p = 0,488$).

Через 12 мес. ото всех пациентов ($n = 50$) получена информация относительно случившихся ССО. В течение 1 года после (T)EVAR у 6 участников исследования наступили осложнения. Один пациент

скончался (сердечная смерть), у 5 случились нефатальные ССО: инфаркт миокарда у одного пациента, нестабильная стенокардия — у одного, острое нарушение мозгового кровообращения — у одного, острая декомпенсированная сердечная недостаточность — у одного, и фибрилляция предсердий *de novo* также у одного включенного больного.

Обсуждение

Было показано, что в отдаленном послеоперационном периоде повышаются периферическое пульсовое давление, ЧСС и кфСРПВ по сравнению с исходными значениями. Однако ЦАД и АІх значимо не изменились. Найдена зависимость разности финальных и исходных показателей Тг от длины имплантированного стент-графта, а также более длительный возврат пульсовой волны определялся у пациентов с более низкой конечной, нежели предоперационной, ЧСС.

До операции у 21 пациента кфСРПВ уже была выше референсных значений [7], практически у половины пациентов отсутствовал контроль АГ. При обследовании через 1 год после (Т)ЕVAR кфСРПВ сохранялась повышенной по сравнению с исходными значениями, что соответствует результатам других исследований [9–14]. Ранее было показано увеличение кфСРПВ через 6 мес. после TEVAR на небольшой выборке пациентов с АНГА [9]. Что касается АБА, то по данным Lantelme P, et al. (2009) [10] и Lee CW, et al. (2013) [11] было выявлено повышение кфСРПВ через 1 мес. после EVAR. Исследовательская группа Kadoglou NPE выявила долгосрочное повышение данного показателя через 6–12 мес. после операции [12, 13].

До настоящего времени окончательно невыясненным остается вопрос о том, что влияет на повышение кфСРПВ: установка более жестких эндоваскулярных конструкций, заметное уменьшение объема расширенного участка аорты после его изоляции из кровотока, или их сочетание. Повышение жесткости аорты и нарушение растяжимости ее стенки после эндопротезирования может способствовать снижению демпфирующей функции, поскольку ни один из используемых в настоящее время стент-графтов не обладает способностью к продольному расширению. Это может вызывать дисбаланс в растяжимости стентированного и интактного отделов аорты по данным экспериментальных исследований [19], что приводит к усилению продольной деформации, увеличению напряжения в стенке аорты и повышению АД проксимальнее изолированной зоны.

В настоящей работе также установили нарушение демпфирования пульсовой волны у пациентов после (Т)ЕVAR, что подтверждается повышением уровня РТ1h спустя 12 мес. после операции. Мы предполагаем, что выявленное изменение формы центральной пульсовой волны может способствовать дальнейшему ремоделированию аорты, объяснять выявленное

в клинических исследованиях возрастание постнагрузки на миокард левого желудочка при искусственном снижении эластичности аорты [5, 15].

В некоторых исследованиях высказывалось предположение, что (Т)ЕVAR приведет к тому, что отраженная пульсовая волна будет возвращаться к сердцу раньше и с увеличенной амплитудой из-за возникновения дополнительной точки ее отражения в непосредственной близости от сердца, повышая и ЦАД, и АІх. Хотя эта гипотеза и подтвердилась на компьютерных моделях, при переходе от экспериментов к клиническим исследованиям значимых изменений АІх после операции не обнаружилось [14]. Мы также исследовали динамику АІх у пациентов в отдаленном периоде после (Т)ЕVAR и показали отсутствие изменений показателя в общей группе пациентов. Однако наблюдались статистически значимые различия Δ АІх между подгруппами TEVAR и EVAR: у пациентов с АНГА показатель АІх возрос, а у пациентов с АБА оказался чуть ниже исходных значений. Наши результаты не позволяют полностью исключить вышеуказанную гипотезу из научной повестки, однако необходимы дальнейшие исследования с более крупными выборками больных.

В настоящей работе установлено, что имплантация более длинного стент-графта сопровождается увеличением времени возврата отраженной волны. Вероятнее всего это происходит в результате уменьшения скорости и амплитуды отраженной волны, и, следовательно, снижения их влияния на суммирующую пульсовую волну, что было ранее продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях [18, 20]. Повышение скорости потока крови в аорте при изоляции аневризмы более длинным стент-графтом, возможно, приводит к компенсаторной вазодилатации периферических артерий, вызывающей снижение амплитуды и/или скорости отраженной волны. Изменения Тг следует рассматривать в тесной связи с другими параметрами гемодинамики, прежде всего, АД и ЧСС. Включив все 3 показателя в регрессионную модель, лишь более низкие показатели ЧСС к году послеоперационного наблюдения и протяженность стент-графта оказывали наибольший эффект на увеличение времени возврата отраженной пульсовой волны. Факт сильной зависимости Тг от снижения ЧСС может иметь важное значение для оценки эффективности медикаментозного лечения после (Т)ЕVAR в отношении артериальной жесткости, однако в данной работе мы не проводили подробного анализа влияния медикаментозной терапии (в частности, приема бета-адреноблокаторов и их дозировок) на Тг.

При исследовании динамики АД после (Т)ЕVAR мы показали, что рост периферического пульсового давления через 1 год после операции реализовывался преимущественно за счет более отчетливого по-

вышения периферического САД в динамике. Однако динамики абсолютных значений периферического САД до операции и спустя 1 год не наблюдалось, т.е. можно говорить лишь о тенденции. Существенного увеличения систолического и пульсового ЦАД в отдаленном послеоперационном периоде не произошло, что также соответствует данным литературы [14]. Известно, что пульсовая волна, распространяясь дистальнее аорты по магистральным артериям, амплифицируется. Поэтому не вызывает удивления наблюдаемое нами более выраженное повышение периферического нежели центрального пульсового давления после операции.

Нами также была показана положительная корреляция между магнитудой изменений кФСРПВ, периферического и центрального САД в отдаленном периоде после операции в общей группе пациентов, что говорит о тесной взаимосвязи увеличения глобальной артериальной жесткости и повышения САД при АГ.

Частота развития ССО у больных через год после (Т)ЕVAR была невысокой — 6 из 50 (12%), из них 1 (2%) — фатальное. Sharples L, et al. в 2022г опубликовали результаты 12-мес. наблюдения 150 пациентов после TEVAR, летальность составила 17,5% [21]. Оценить связи ССО с показателями центральной гемодинамики, сосудистой жесткости в нашем исследовании затруднительно в связи с его ограничениями.

Ограничения исследования. Исследование носит наблюдательный характер, нет группы сравнения, а выборка пациентов — небольшая. Объективный осмотр удалось провести менее чем у половины включенных пациентов. Длительность наблюдения ограничена 12 мес., поэтому долгосрочную прогностическую значимость динамики кФСРПВ и АД оценить невозможно.

Заключение

Имплантация эндопротеза в аорту сопровождается повышением кФСРПВ вне зависимости от локализации аневризмы в течение 1 года. Морфологические изменения центральной волны давления после изоляции АА, обусловленные повышением РТ1h, потенциально могут отражать снижение растяжимости аорты и ухудшение ее демпфирующей функции. Отсутствие значимой динамики ЦАД и А1х, вероятно, объясняется особенностями отраженной волны. Предиктором увеличения времени возврата отраженной волны после (Т)ЕVAR является урежение ЧСС и имплантация более протяженных стент-графтов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (соглашение № 23-25-00272 от 12.01.2023).

Литература/References

- Shlomin VV, Bondarenko PB, Gusinsky AV, et al. Twenty-year experience in off-pump surgery for thoracic and thoracoabdominal aorta aneurysms and dissections. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(4):266-75. (In Russ.) Шломин В.В., Бондаренко П.Б., Гусинский А.В. и др. Двадцатилетний опыт лечения аневризм и расслоений грудной и торакеоабдоминальной аорты без использования искусственного кровообращения. *Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия*. 2021;14(4):266-75. doi:10.17116/kardio202114041266.
- Chernyavsky MA, Zherdev NN, Chernova DV, et al. A clinical case of hybrid surgical treatment of aortic arch saccular aneurysm in a patient with newly diagnosed aortic coarctation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1(1):130-2. (In Russ.) Чернявский М.А., Жердев Н.Н., Чернова Д.В. и др. Случай гибридного хирургического лечения мешотчатой аневризмы дуги аорты у пациента с впервые выявленной коарктацией аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1(1):130-2. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-130-132.
- Sveinsson M, Sonesson B, Kristmundsson T, et al. Long-term outcomes after fenestrated endovascular aortic repair for juxtarenal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2022;75:1164-70. doi:10.1016/j.jvs.2021.11.050.
- Patel R, Powell JT, Sweeting MJ, et al. The UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) randomised controlled trials: long-term follow-up and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2018;22:1-132. doi:10.3310/hta22050.
- Kamenskiy A, Aylward P, Desyatova A, et al. Endovascular Repair of Blunt Thoracic Aortic Trauma is Associated With Increased Left Ventricular Mass, Hypertension, and Off-target Aortic Remodeling. *Ann Surg*. 2021;274:1089-98. doi:10.1097/SLA.0000000000003768.
- Kessler V, Klopff J, Eilenberg W, et al. AAA Revisited: A Comprehensive Review of Risk Factors, Management, and Hallmarks of Pathogenesis. *Biomedicine*. 2022;10:94. doi:10.3390/biomedicine10010094.
- Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "establishing normal and reference values". *Eur Heart J*. 2010;31:2338-50. doi:10.1093/eurheartj/ehq165.
- Rovas G, Bikia V, Stergiopoulos N. Design and computational optimization of compliance-matching aortic grafts. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1179174. doi:10.3389/fbioe.2023.1179174.
- Moulakakis KG, Kadoglou NPE, Antonopoulos CN, et al. Changes in Arterial Stiffness and N-terminal pro-brain natriuretic peptide Levels after Endovascular Repair of Descending Thoracic Aorta. *Ann Vasc Surg*. 2017;38:220-6. doi:10.1016/j.avsg.2016.04.025.
- Lantelme P, Dzudie A, Milon H, et al. Effect of abdominal aortic grafts on aortic stiffness and central hemodynamics. *J Hypertens*. 2009;27:1268-76. doi:10.1097/HJH.0b013e3283299b22.
- Lee CW, Sung SH, Chen CK, et al. Measures of carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index are not reliable in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Hypertens*. 2013;31:1853-60. doi:10.1097/HJH.0b013e328362360a.
- Kadoglou NPE, Moulakakis KG, Papadakis I, et al. Changes in Aortic Pulse Wave Velocity of Patients Undergoing Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *J Endovasc Ther*. 2012;19:661-6. doi:10.1583/JEVT-12-3916MR.1.
- Kadoglou NPE, Moulakakis KG, Papadakis I, et al. Differential effects of stent-graft fabrics on arterial stiffness in patients undergoing endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2014;21:850-8. doi:10.1583/14-4772MR.1.
- Holewijn S, Vermeulen JJM, van Helvert M, et al. Changes in Noninvasive Arterial Stiffness and Central Blood Pressure After Endovascular Abdominal Aneurysm Repair. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2021;28:434-41. doi:10.1177/15266028211007460.
- van Bakel TMJ, Arthurs CJ, Nauta FJH, et al. Cardiac remodelling following thoracic endovascular aortic repair for descending aortic aneurysms. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2019;55:1061-70. doi:10.1093/ejcts/ezy399.
- Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;S0022-5223(23)00347-1. doi:10.1016/j.jtcvs.2023.04.023.
- Holewijn S, Vermeulen JJM, van Helvert M, et al. Validation of Central Pressure Estimation in Patients with an Aortic Aneurysm Before and After Endovascular Repair. *Cardiovasc Eng Technol*. 2022;13:265-78. doi:10.1007/s13239-021-00574-3.
- Takano T, Iwai-Takano M, Tsuboko Y, et al. Reflected wave intensity increases based on aortic diameter after endovascular aortic therapy in a goat model. *Sci Rep*. 2021;11:3830. doi:10.1038/s41598-020-80920-y.
- Bianchi D, Conti M, Bissacco D, et al. Impact of thoracic endovascular aortic repair on aortic biomechanics: Integration of in silico and ex vivo analysis using porcine model. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2023;39(4):e3594. doi:10.1002/cnm.3594.
- Salvi L, Alfonsi J, Grillo A, et al. Postoperative and mid-term hemodynamic changes after replacement of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163:1283-92. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.05.031.
- Sharples L, Sastry P, Freeman C, et al. Endovascular stent grafting and open surgical replacement for chronic thoracic aortic aneurysms: a systematic review and prospective cohort study. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2022;26:1-166. doi:10.3310/ABUT7744.

Отдаленные исходы полного бимаммарного и традиционного шунтирования у пациентов с многососудистым коронарным поражением

Мурадов А. Г.¹, Гринштейн Ю. И.², Дробот Д. Б.², Сакович В. А.^{1,2}

Цель. Оценить отдаленные результаты полного бимаммарного и традиционного коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

Материал и методы. С июня 2018 г по декабрь 2021 г в ФЦССХ (г. Красноярск) проведено 646 операций КШ у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарных артерий. Пациентов, которым для полной реваскуляризации миокарда использовали обе внутренние грудные артерии, было 178 человек, с применением традиционной методики реваскуляризации — 468. После псевдорандомизации было отобрано 356 пациентов, из них 99 пациентов с применением методики бимаммарного КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) (группа 1), 178 пациентов с применением традиционной методики реваскуляризации, все в условиях ИК (группа 2) и 79 пациентов, у которых бимаммарная реваскуляризация выполнена на работающем сердце (группа 3). В группах преобладали пациенты мужского пола ($p=0,143$ и $p=0,547$), группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,343$ и $p=0,104$), индексу массы тела ($p=0,532$ и $p=0,759$), сахарному диабету ($p=0,705$ и $p=0,667$), количеству гемодинамически значимых поражений коронарных артерий ($p=0,370$ и $p=0,595$).

Результаты. Период наблюдения составил $32,8 \pm 8,52$ мес. Выживаемость пациентов в отдаленном периоде составила 83,9% в группе 2, 93% в группе 1 ($p=0,041$) и 94% в группе 3 ($p=0,039$). Свобода от кардиальной летальности составила 100% в обеих группах бимаммарного КШ и 92,5% в группе 2 ($p=0,001$ и $p=0,039$), свобода от больших сердечно-сосудистых событий составила 94,2% в группе 1, 85,1% в группе 2 и 98,5% в группе 3 ($p=0,032$ и $p=0,03$).

Заключение. Бимаммарное КШ современный эффективный и безопасный метод хирургической реваскуляризации миокарда как в условиях ИК, так и на работающем сердце. В сроке до 33 мес. бимаммарная реваскуляризация миокарда ассоциировалась со значимо лучшей выживаемостью пациентов, полной свободой от кардиальной летальности и меньшей частотой развития больших сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, бимаммарное шунтирование, выживаемость пациентов.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск; ²ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Мурадов А. Г.* — врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0003-4096-0375, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ORCID: 0000-0001-8847-235X, Дробот Д. Б. — д.м.н., профессор кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-9003-4818, Сакович В. А. — д.м.н., профессор, главный врач; зав. кафедрой и клиники сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-7743-8770.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ranjer1986@mail.ru

БиМКШ — бимаммарное коронарное шунтирование, ВГА — внутренняя грудная артерия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, МАССЕ — большие сердечно-сосудистые события, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ПР — повторная реваскуляризация, РС — работающее сердце, СН — сердечная недостаточность, ТКШ — традиционное коронарное шунтирование, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 11.09.2023

Рецензия получена 22.09.2023

Принята к публикации 04.10.2023



Для цитирования: Мурадов А. Г., Гринштейн Ю. И., Дробот Д. Б., Сакович В. А. Отдаленные исходы полного бимаммарного и традиционного шунтирования у пациентов с многососудистым коронарным поражением. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5613. doi:10.15829/1560-4071-2023-5613. EDN UMPICS

Long-term outcomes of complete bilateral internal thoracic artery grafting and traditional coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary artery disease

Muradov A. G.¹, Grinshtein Yu. I.², Drobot D. B.², Sakovich V. A.^{1,2}

Aim. To evaluate the long-term results of complete bilateral internal thoracic artery (BITA) grafting and traditional coronary bypass grafting (CABG) in patients with multivessel CAD.

Material and methods. From June 2018 to December 2021, 646 CABG operations were performed in patients with multivessel CAD at the Federal Center for Cardiovascular Surgery (Krasnoyarsk). There were 178 patients receiving BITA grafting and 468 — traditional revascularization technique. After propensity score matching, 356 patients were selected, of which 99 had on-pump BITA (group 1), 178 — on-pump traditional revascularization (group 2), and 79 — off-pump BITA (group 3). There were more males ($p=0,143$ and $p=0,547$). The groups were comparable in age ($p=0,343$ and $p=0,104$), body mass index ($p=0,532$ and $p=0,759$), diabetes ($p=0,705$ and $p=0,667$), the number of hemodynamically significant coronary stenoses ($p=0,370$ and $p=0,595$).

Results. The follow-up period lasted $32,8 \pm 8,52$ months. Long-term patient survival was 83,9% in group 2, 93% in group 1 ($p=0,041$) and 94% in group 3 ($p=0,039$). Freedom from cardiovascular mortality was 100% in both groups of BITA grafting and 92,5% in group 2 ($p=0,001$ and $p=0,039$), freedom from major cardiovascular events was 94,2% in group 1, 85,1% in group 2 and 98,5% in group 3 ($p=0,032$ and $p=0,03$).

Conclusion. BITA grafting is a modern effective and safe method of surgical myocardial revascularization both on- and off-pump. Up to 33 months. BITA grafting was associated with significantly better patient survival, complete freedom from cardiovascular mortality and a lower incidence of major cardiovascular events.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, bilateral internal thoracic artery grafting, patient survival.

Relationships and Activities: none.

Received: 11.09.2023 **Revision Received:** 22.09.2023 **Accepted:** 04.10.2023

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ²V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Muradov A. G.* ORCID: 0000-0003-4096-0375, Grinshtein Yu. I. ORCID: 0000-0001-8847-235X, Drobot D. B. ORCID: 0000-0001-9003-4818, Sakovich V. A. ORCID: 0000-0001-7743-8770.

*Corresponding author: ranjer1986@mail.ru

For citation: Muradov A. G., Grinshtein Yu. I., Drobot D. B., Sakovich V. A. Long-term outcomes of complete bilateral inthoracic artery grafting and traditional coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5613. doi:10.15829/1560-4071-2023-5613. EDN UMPICS

Ключевые моменты

- Вопрос о выборе метода, способного обеспечить высокую эффективность в отдаленном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым коронарным поражением, остается до конца не решенным.
- Бимаммарное шунтирование в периоде наблюдения до 33 мес. ассоциировалось со значимо лучшей выживаемостью пациентов и меньшим количеством развития больших сердечно-сосудистых событий.
- Возраст пациентов старше 58 лет, индекс массы тела свыше 30,72 и фракция изгнания левого желудочка <48% являются независимыми предикторами более высокой вероятности наступления летального исхода в отдаленном периоде.
- Фибрилляция предсердий увеличивает риск смертельного исхода в отдаленном периоде от носительно пациентов с синусовым ритмом в 4,7 раз.

Использование левой внутренней грудной артерии (ВГА), ввиду своих свойств в качестве кондуита для реваскуляризации миокарда, продемонстрировало высокую проходимость трансплантата и связанные с этим хорошие отдаленные клинические результаты по сравнению с использованием других аутографтов [1]. Наряду с данными, демонстрирующими превосходство артериального трансплантата, это подтолкнуло к возможности использования и правой ВГА с целью улучшения эффективности хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Тем не менее гипотеза о превосходстве бимаммарного коронарного шунтирования (КШ) (БиМКШ) над традиционной методикой все еще остается спорной: ряд обсервационных исследований показали преимущества в пользу БиМКШ, в то время как единственное многоцентровое рандомизированное исследование продемонстрировало сопоставимые исходы между двумя методиками [3, 4].

Key messages

- The choice of a method with high long-term effectiveness in patients with multivessel coronary artery disease remains debatable.
- Bilateral inthoracic artery grafting was associated with significantly better patient survival and fewer major cardiovascular events during 33-month follow-up.
- Patient age over 58 years, body mass index over 30,72 and left ventricular ejection fraction <48% are independent predictors of a higher long-term death risk.
- Atrial fibrillation increases the long-term death risk in relative to patients with sinus rhythm by 4,7 times.

Таким образом, на сегодняшний день вопрос об оптимальном выборе метода хирургической реваскуляризации миокарда, который может обеспечить высокую эффективность в отдаленном периоде у пациентов с ИБС и многососудистым коронарным поражением, остается до конца не решенным.

Целью исследования было оценить результаты БиМКШ и традиционного КШ (ТКШ) у пациентов с ИБС и многососудистым коронарным поражением в отдаленном периоде.

Материал и методы

Представлен анализ результатов хирургического лечения ИБС у 646 пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, которым за период с 2018 по 2021гг в ФЦССХ г. Красноярск выполнено изолированное КШ, 178 пациентов прооперированы с использованием методики БиМКШ, а 468 методикой ТКШ. Показания к хирургическому вмешательству соответствовали рекомендациям ESC/EACTS (European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery) по реваскуляризации миокарда 2018г [5]: реваскуляризация эпикардиальных сосудов диаметром не <1,5 мм и стенозированием просвета в области поражения ≥50%. При диффузном атеросклерозе коронарных артерий (КА) дистальный анастомоз формировался в наименее изме-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Группа 1 (n=99)	p	Группа 2 (n=178)	p	Группа 3 (n=79)
Возраст (m±sd), Ме [Q1; Q3]	60,24±7,438, 61 [56; 65]	0,343	61,19±7,217, 61,5 [57; 66]	0,104	62,42±7,16, 64 [59,5; 67]
<44 лет, n (%)	3 (3)		2 (1,1)		2 (2,5)
>75 лет, n (%)	0 (0)		0 (0)		1 (1,3)
Мужской пол, n (%)	83 (83,8)	0,143	160 (89,9)	0,547	69 (87,3)
ИМТ (m±sd), Ме [Q1; Q3]	29,97±4,936, 30,1 [26,38; 32,2]	0,532	29,77±5,464, 29 [26,23; 32,9]	0,759	30,05±5,125, 29,5 [26,3; 32,39]
Ожирение (ИМТ >30), n (%)	53 (53,5)	0,069	75 (42,1)	0,148	41 (51,9)
Табакокурение, n (%)	29 (29,3)	0,352	43 (24,2)	0,211	25 (31,6)
ХБП (C2-C4), n (%)	73 (73,7)	0,057	110 (61,8)	0,418	53 (67,1)
C2, n (%)	45 (61,6)		59 (53,6)		45 (61,6)
C3, n (%)	27 (37)		49 (44,5)		29 (54,7)
C4, n (%)	1 (1,4)		2 (1,8)		1 (1,9)
Сахарный диабет, n (%):	23 (23,2)	0,705	45 (25,3)	0,667	22 (27,8)
ИЗСД, n (%)	6 (6,1)		6 (3,4)		5 (6,3)
ИНСД, n (%)	17 (17,2)		39 (21,9)		17 (21,5)
ХОБЛ, n (%)	2 (2)	0,392	7 (3,9)	0,961	3 (3,8)
Стенокардия ФК II, n (%)	48 (48,5)		86 (48,3)		35 (44,3)
Стенокардия ФК III, n (%)	41 (41,4)		82 (46,1)		39 (49,4)
Стенокардия ФК IV, n (%)	10 (10,1)		10 (5,6)		4 (5,1)
ХСН NYHA II ФК, n (%)	59 (59,6)		102 (57,3)		45 (57)
ХСН NYHA III ФК, n (%)	38 (38,4)		73 (41)		32 (40,5)
ХСН NYHA IV ФК, n (%)	1 (1)		0 (0)		1 (1,3)
Атеросклероз БЦА (стеноз >60%), n (%)	13 (13,1)	0,092	38 (21,3)	0,056	26 (32,9)
Атеросклероз артерий нижних конечностей (стеноз >60%), n (%)	11 (11,1)	0,976	20 (11,2)	0,250	13 (16,5)
Кальциноз восходящего отдела аорты, n (%)	12 (12,1)	0,002	5 (2,8)	<0,001	23 (29,1)
Количество пораженных КА, n (%)	2,7±0,61	0,370	2,7±0,69	0,595	2,7±0,71
Поражение ствола ЛКА, n (%)	23 (23,3)	0,248	29 (16,3)	0,554	16 (20,3)
ФВ ЛЖ (m±sd), Ме [Q1; Q3]	52,53±8,09, 53 [49,5; 58]	0,964	52,38±8,53, 54 [46,25; 58]	0,232	51,24±10,42, 53 [45,5; 56,5]
EuroSCORE II (m±sd), Ме [Q1; Q3]	2,28±1,24, 1,9 [1,53; 2,64]	0,631	2,33±1,04, 1,9 [1,62; 2,72]	0,213	2,37±1,15, 2,3 [1,73; 2,64]

Сокращения: БЦА — брахиоцефальные артерии, ИМТ — индекс массы тела, ИЗСД — инсулинозависимый сахарный диабет, ИНСД — инсулиннезависимый сахарный диабет, КА — коронарные артерии, ЛКА — левая коронарная артерия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ненном участке. Исследование выполнено как ретроспективное. Для анализа неравных групп пациентов с целью исключения систематических ошибок проведен метод псевдорандомизации. Сформированы две группы: БиМКШ (n=178) (исследуемая группа) составили пациенты, которым реваскуляризация миокарда проводилась с использованием обеих ВГА, группу ТКШ (n=178) (контрольная) — пациенты, которым применялась методика ТКШ: наложение анастомоза между левой ВГА и передней нисходящей артерии, остальные пораженные КА шунтировались кондуитом большой подкожной вены. Учитывая то, что в группе БиМКШ хирургические вмешательства проводились как на работающем сердце (РС), так и в условиях искусственного кровообращения (ИК), а в группе ТКШ — только в условиях ИК, мы разделили группу БиМКШ на две подгруппы (группа 1 — в условиях ИК и группа 3 — в условиях РС) и выполнили сравнительный анализ каждой из них с группой ТКШ (группа 2).

Критерием включения в исследование были пациенты в возрасте от 35 до 80 лет со стенокардией напряжения II и выше функционального класса (ФК) (CCS), имеющие гемодинамически значимые поражения двух и более КА и/или изолированное поражение ствола левой КА >50%.

Критерии исключения: возраст пациентов старше 80 лет, сопутствующая патология сердца либо аорты, требующая одномоментной коррекции, однососудистое поражение, подходящее для стентирования, предшествующие хирургические вмешательства на сердце.

Первичные точки исследования — летальность, инфаркт миокарда (ИМ), инсульты в отдаленном послеоперационном периоде. Вторичные конечные точки исследования — сохраняющаяся картина стенокардии, сердечная недостаточность (СН).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Дооперационная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

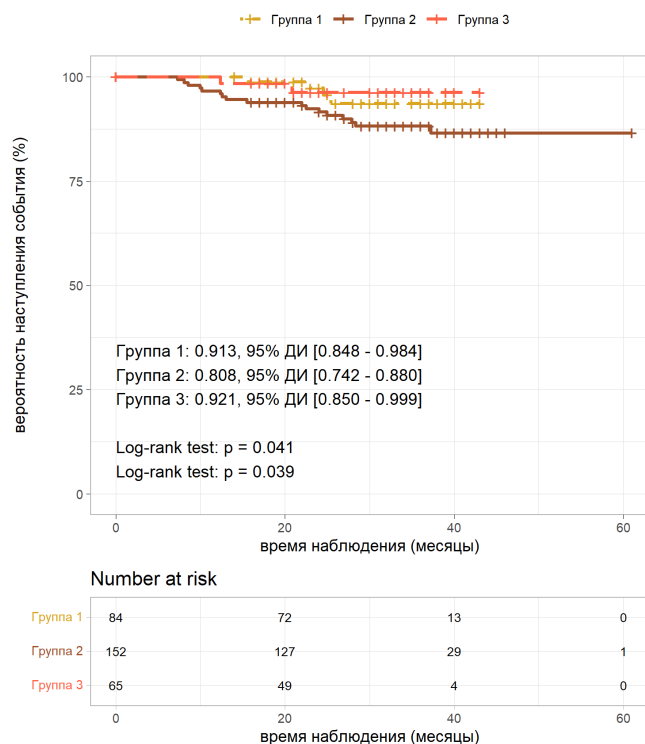


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера выживаемости между группами.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

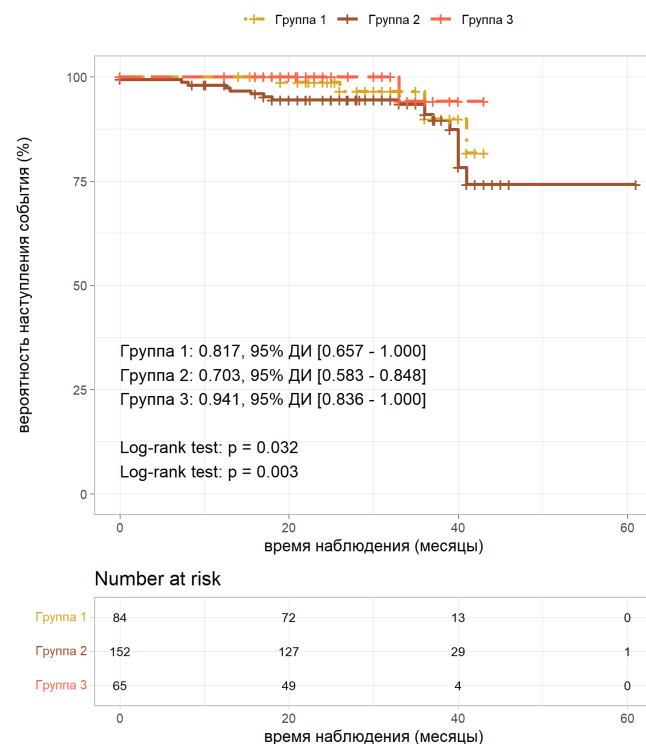


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера свободы от MACCE.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен биоэтическим комитетом ФЦССХ (г. Красноярск) (протокол № 3 от 06.07.2021г).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Выбор статистического метода основывался на проведении теста Колмогорова-Смирнова на нормальность распределения. Представление количественных данных осуществлялось двумя способами: в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего для нормально распределенных данных и в виде медианного значения с 25-м и 75-м квартильными значениями. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%. В качестве критериев проверки статистических гипотез использован непараметрический критерий Mann-Whitney. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью метода Kaplan-Meier. Для определения статистически достоверных значений точек отсечения исследуемых предикторов развития клинически значимых событий применялся метод логистического регрессионного анализа и ROC-анализ. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$. Результаты исследования проанализированы с помощью мето-

дов языка программирования для статистической обработки R (Auckland, New Zealand), реализованного в свободной среде разработки RStudio (RStudio Inc., США) версии 2023.03.1 (2023г).

Все операции проводились в плановом порядке, после полного обследования. Подавляющее большинство пациентов в группах было мужского пола ($p=0,143$ и $p=0,547$), сопоставимые по индексу массы тела (ИМТ) ($p=0,532$ и $p=0,759$). По сопутствующим заболеваниям не было достоверной разницы в исследуемых группах. Группы были сопоставимы по гемодинамически значимым ($>60\%$) стенозам брахиоцефальных артерий ($p>0,092$ и $p=0,056$), гемодинамически значимым ($>60\%$) поражениям артерий нижних конечностей ($p=0,976$ и $p=0,250$). Диагностика стенокардии напряжения проводилась согласно классификации Российского кардиологического общества [6]. Большинство пациентов в группах пребывали во II ФК и III ФК стенокардии напряжения, а также диагностировалась СН в основном II ФК и III ФК, согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Группы были сопоставимы по количеству целевых КА ($p=0,370$ и $p=0,595$). Выраженный кальциноз восходящего отдела аорты встречался чаще в группе 1 и 3 чем в группе 2 ($p=0,002$ и $p<0,001$), в связи с чем операции у данных пациентов, в большинстве случаев, выполнялись на РС, без пережатия аорты, с целью профилактики развития неврологиче-

ских осложнений в раннем послеоперационном периоде. Оценка сократительной функции левого желудочка не выявила статистических различий между изучаемыми группами ($p=0,964$ и $p=0,232$). Риск оперативного вмешательства по шкале "EuroSCORE II" (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) (www.euroscore.org) был сопоставим между группами ($p=0,631$ и $p=0,213$). Технические аспекты хирургической реваскуляризации миокарда с применением обеих ВГА изложены в нашей предыдущей публикации [7].

Результаты

Непосредственные результаты не выявили статистически значимых различий по госпитальным осложнениям [7].

Медиана периода наблюдения между группами составила 33 мес. (диапазон от 24 до 38 мес.). В отдаленном периоде обследовано 89,9% пациентов от общего количества. Нам не удалось отследить судьбу 10 пациентов (10,1%) из группы 1, 14 пациентов (7,9%) из группы 2 и 12 пациентов (15,2%) из группы 3.

Кривые Каплана-Мейера продемонстрировали 1-летнюю, 2-летнюю и 3-летнюю выживаемость при смертности от всех причин 100%, 95,5%, 93% в группе 1; 95,7%, 90,1%, 84,5% в группе 2 и 100%, 94%, 94% в группе 3. Анализ оценок по кривым Каплана-Мейера показал статистическую значимость в общей выживаемости между группами 2 и 1 ($p=0,041$) и 3 ($p=0,039$) (рис. 1). Согласно результатам исследования, в группах 1 и 3 свобода от кардиальной летальности составила 100%, а в группе 2 — 92,5% ($p=0,011$ и $p=0,039$).

В группах 1 и 3 свобода от нефатального ИМ в отдаленном периоде составила 97,7% и 100%, соответственно, в группе 2 — 96,3% ($p=0,432$ и $p=0,086$). Свобода от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) в группе 2 составила 98,1%, в группе 1 — 98,8%, в группе 3 — 100% ($p=0,603$ и $p=0,237$). Свобода от повторной реваскуляризации (ПР) в группе 2 составила 97,5%, в группе 1 — 96,5%, в группе 3 — 98,5% ($p=0,757$ и $p=0,569$). Свобода от возвратной стенокардии отмечена в 93,2% в группе 2, 91,9% в группе 1 и 89,6% в группе 3 ($p=0,936$ и $p=0,520$). В исследовании проведен комплексный анализ свободы от больших сердечно-сосудистых событий (МАССЕ) (смерть от кардиальных причин + свобода от ИМ + свобода от ОНМК + свобода от ПР) (рис. 2). Свобода от МАССЕ в группах 1 и 3 была статистически выше, чем в группе 2 ($p=0,032$ и $p=0,003$). В группе 1 свобода от МАССЕ составила 94,2%, в группе 3 — 98,5%, в группе 2 — 85,1%.

При оценке ФК СН (NYHA) в отдаленном периоде отмечалось значимое снижение ФК СН в каждой из групп: группа 1 ($p<0,001$), группа 2 ($p<0,001$), группа 3 ($p<0,001$).

Таблица 2

Одномерный регрессионный анализ Кокса

Показатель	Относительный риск и 95% доверительный интервал	p
Возраст (лет)	1,07 (1,00-1,14)	0,048
Фибрилляция предсердий в анамнезе	4,70 (1,85-11,98)	0,001

Таблица 3

ROC-анализ предикторов летального исхода

Показатель	Оптимальная точка отсечения по критерию Йодена	Площадь под кривой	sum_sens	sum_spec
Возраст (лет)	58	0,616	0,889	0,317
ИМТ	30,72	0,545	0,528	0,622
ФВ ЛЖ перед выпиской (%)	48	0,538	0,763	0,389

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, sum_sens — чувствительность метода, sum_spec — специфичность метода.

Одномерный регрессионный анализ Кокса показал, что риск наступления летального исхода в отдаленном периоде увеличивается на 7% при увеличении возраста пациента на момент проведения оперативного вмешательства на 1 год; при наличии у пациента фибрилляции предсердий риск смертельного исхода увеличивается в 4,7 раз относительно пациентов с синусовым ритмом (табл. 2). ROC-анализ выявил наилучшие показатели чувствительности и специфичности среди всех рассматриваемых в нашем исследовании предикторов летального исхода в отдаленном периоде (табл. 3). Выполнена оценка статистически значимой площади под кривой и определены оптимальные точки отсечения. Выявлено, что возраст пациента старше 58 лет, ИМТ $>30,72$ и фракция выброса левого желудочка $<48\%$ являются значимыми предикторами достоверно более высокой вероятности наступления летального исхода в отдаленном периоде.

Обсуждение

Применение методики БиМКШ вызывает споры в литературе, несмотря на то, что в целом данная стратегия показала тенденцию к лучшим результатам, а текущие руководства содержат рекомендации класса Па по использованию обеих ВГА у пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни [8, 9]. В сроке до 33 мес. данная методика ассоциировалась с более высокой выживаемостью пациентов в сравнении с традиционной ($p=0,041$ и $p=0,039$), что коррелирует с результатами работ ряда авторов. По мнению некоторых экспертов, преимущества

в выживаемости у пациентов после БиМКШ начинают проявляться после 7 лет наблюдения [10]. В нашем исследовании значимая разница в выживаемости пациентов в пользу БиМКШ выявлена на более коротком сроке — до 3 лет.

В работе Samadashvili Z, et al., в отдаленном периоде методика БиМКШ ассоциировалась с более низкой летальностью (12,3% vs 14,3% в группе ТКШ) (отношение рисков (ОР) 0,86 с 95% доверительным интервалом (ДИ): 0,79-0,93) ($p < 0,001$) [10]. В нашем исследовании в субгруппах БиМКШ частота развития МАССЕ событий была ниже, чем у пациентов из группы 2, что согласуется с результатами вышеупомянутого исследования: ОР 0,88 с 95% ДИ: 0,83-0,93 ($p < 0,001$), при этом мы не увидели разницы по ПР КА, в то время как в данном исследовании в бимаммарной группе их было значимо меньше: ОР 0,80 с 95% ДИ: 0,74-0,87 ($p < 0,001$). Авторы исследования не увидели разницы по частоте развития ОНМК ($p = 0,78$), что также было продемонстрировано и в нашей работе, но частота встречаемости ИМ была ниже в группе с применением обеих ВГА: ОР 0,85 с 95% ДИ: 0,75-0,85 ($p < 0,006$), что не согласуется с нашими результатами.

В исследовании "ART" оценивались 10-летние результаты операции традиционного и БиМКШ, не было выявлено различий по частоте развития острого нефатального ИМ (ОР 0,92 с 95% ДИ: 0,66-1,26), ОНМК (ОР 0,75 с 95% ДИ: 0,53-1,06), частоте ПР (ОР 1,02 с 95% ДИ: 0,83-1,26) [3]. Эти данные согласуются с нашими данными, но в отличие от наших результатов, в этом исследовании через 10 лет не было различий в смертности между двумя методиками: 20,3% vs 21,2%, ОР 0,96 с 95% ДИ: 0,82-1,12. Кроме того, не выявлено статистической разницы по МАССЕ событиям: 24,9% vs 27,3%, ОР: 0,90 с 95% ДИ: 0,79-1,03, что не совпадает с нашими данными. Апостериорный анализ выявил ряд причин, которые могли относиться к ключевым, искажающим отдаленные результаты данного исследования в пользу ТКШ [3].

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что применение методики БиМКШ у пациентов с ИБС и многососудистым коронарным поражением вне зависимости от условий проведения оперативного вмешательства улучшает выживаемость пациентов в отдаленном периоде, ассоциируется с полной свободой от кардиальной летальности и меньшим количеством развития больших сердечно-сосудистых событий.

Ограничения исследования. Исследование является одноцентровым с небольшой выборкой пациентов. Исследование ретроспективное и несмотря на то, что использовался современный статистический метод — псевдорандомизация, существует вероятность неучтенной систематической ошибки отбора, которая может повлиять на ожидаемые результаты.

Заключение

БиМКШ может являться подходящим вариантом для хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым коронарным поражением как на РС, так и в условиях ИК. В период до 33 мес. не обнаружено статистически значимой разницы в частоте развития острого нефатального ИМ, ОНМК, ПР, однако данная методика ассоциировалась с достоверно лучшей выживаемостью пациентов в отдаленном периоде, полной свободой от кардиальной летальности и меньшим количеством развития МАССЕ. Возраст пациентов старше 58 лет, ИМТ $> 30,72$ и фракция выброса левого желудочка $< 48\%$ значимые предикторы более высокой вероятности наступления летального исхода в отдаленном периоде, а наличие у пациента в анамнезе фибрилляции предсердий увеличивает в 4,7 раз риск смертельного исхода относительно пациентов с синусовым ритмом.

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

Литература/References

1. Krasopoulos G, D'Alessio A, Verdichizzo D, et al. Beyond patency: Functional assessment of adequacy using internal mammary artery grafting to the left anterior descending artery. *J Card Surg.* 2020;35(2):304-12. doi:10.1111/jocs.14366.
2. Al Smady MN, Zaki MN, Alatawy E, et al. Impact of Bilateral versus Single Internal Thoracic Artery Grafting on the Long-Term Survival in Adults: A Systematic Review. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:509-18. doi:10.2147/VHRM.S320848.
3. Taggart D, Benedetto U, Gerry S, et al. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts at 10 years. *N Engl J Med.* 2019;380(5):437-46. doi:10.1056/NEJMoa1808783.
4. Frolov AV, Zagorodnikov NI, Tarasov RS, et al. In-hospital outcomes of bilateral internal mammary artery grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(2):163-72. (In Russ.) Фролов А.В., Загородников Н.И., Тарасов Р.С. и др. Госпитальные результаты бимаммарного коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(2):163-72. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-2-163-1725.
5. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
6. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца.
7. Muradov AG, Drobot DB, Grinshtein Yul, et al. Immediate results of complete conventional and bimammary bypass grafting in patients with multivessel coronary disease. *Creative Cardiology.* 2022;16(3):355-69. (In Russ.) Мурадов А.Г., Дробот Д.Б., Гринштейн Ю.И. и др. Непосредственные результаты полного традиционного и бимаммарного шунтирования у пациентов с многососудистым коронарным поражением. *Креативная кардиология.* 2022;16(3):355-69. doi:10.24022/1997-3187-2022-16-3-355-369.
8. Ogawa S, Tsunekawa T, Hosoba S, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting: propensity analysis of the left internal thoracic artery versus the right internal thoracic artery as a bypass graft to the left anterior descending artery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;57(4):701-8. doi:10.1093/ejcts/ezz290.
9. Aldea GS, Bakaen FG, Pal J, et al. Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons Clinical Practice Guidelines on Arterial Conduits for Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):801-9. doi:10.1016/j.athoracsurg.2015.09.100.
10. Samadashvili Z, Sundt TM 3rd, Wechsler A, et al. Multiple Versus Single Arterial Coronary Bypass Graft Surgery for Multivessel Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):1275-85. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.067.



Оценка затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Журавлева М. В.^{1,2}, Терещенко С. Н.³, Палеев Ф. Н.⁴, Гагарина Ю. В.², Шабалина Е. А.²

Цель. Оценка затрат на достижение целевого показателя (ЦП) "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" (БСК) Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении лекарственных препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) всего спектра фракции выброса левого желудочка в 2023-2024 гг.

Материал и методы. В качестве целевой популяции рассматривались российские пациенты, перенесшие острое сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), имеющие подтвержденный диагноз ХСН и получающие льготные лекарственные препараты в рамках федерального проекта "Борьба с ССЗ". Для прогнозирования исхода "сердечно-сосудистая смерть" использовали параметрическое моделирование данных клинических исследований. Рассчитывалась в соответствующей сравнительной паре величина затрат на лекарственные препараты, необходимая для предотвращения одной сердечно-сосудистой смерти (ССС), а также для достижения 1% ЦП по снижению смертности от БСК при применении каждого из препаратов в целом по стране и отдельно в каждом регионе.

Результаты. Величина затрат в соответствующей сравнительной паре на лекарственные препараты за 1-й год терапии для предотвращения одной СССР в случае применения препарата валсартан+сакубитрил составила 11,80 млн руб., дапаглифлозина — 7,07 млн руб., эмпаглифлозина — 13,83 млн руб. Затраты, необходимые для достижения 1% ЦП по снижению смертности населения от БСК, составили для препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин:

- в 2023г, соответственно, 6534,0 млн руб., 3915,0 млн руб. и 7654,2 млн руб.;
- в 2024г, соответственно, 1100,6 млн руб., 659,5 млн руб. и 1289,7 млн руб.

Заключение. Применение дапаглифлозина в соответствующей сравнительной паре характеризуется наименьшими затратами на предотвращение одной СССР и достижения 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2024 гг.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, целевой показатель, смертность от болезней системы кровообращения, Государственная программа "Развитие здравоохранения", валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин, эмпаглифлозин.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Астразенка Фармасьютикалз, однако это не оказало влияние на ход исследования и полученные результаты. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

¹ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Журавлева М. В. — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Палеев Ф. Н. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-9481-9639, Гагарина Ю. В.* — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4459-3034, Шабалина Е. А. — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-6802-4602.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doc@pharmset.ru

БСК — болезни системы кровообращения, ГП — Государственная программа, ДИ — доверительный интервал, ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, ЛЖ — левый желудочек, РФ — Российская Федерация, ОР — отношение рисков, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СССР — сердечно-сосудистая смерть, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦП — целевой показатель, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 15.11.2023

Рецензия получена 27.11.2023

Принята к публикации 30.11.2023



Для цитирования: Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Палеев Ф. Н., Гагарина Ю. В., Шабалина Е. А. Оценка затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5711. doi:10.15829/1560-4071-2023-5711. EDN NIANGZ

Cost-effectiveness of valsartan+sakubitril, dapagliflozin and empagliflozin for prevention of cardiovascular death and reducing cardiovascular mortality within the State Program "Health Development" in patients with heart failure

Zhuravleva M. V.^{1,2}, Tereshchenko S. N.³, Paleev F. N.⁴, Gagarina Yu. V.², Shabalina E. A.²

Aim. To assess cost-effectiveness of valsartan+sakubitril, dapagliflozin and empagliflozin for prevention of cardiovascular death and achieving the target indicator "reduction of cardiovascular mortality" of the State Program "Health Development" in patients with heart failure (HF) of the entire profile of left ventricular ejection fraction in 2023-2024

Material and methods. The target population was Russian patients who had acute cardiovascular disease (CVD) and a verified diagnosis of HF and received subsidized drug coverage. Parametric modeling was used to predict cardiovascular mortality. In the corresponding comparative pair, the amount of drug costs required to prevent one cardiovascular death (CVD) was calculated, as well as to achieve a 1% target for reducing cardiovascular mortality in the whole country and separately in each region.

Results. To prevent one cardiovascular event, the costs of 1-year valsartan+sacubitril therapy was RUB11,80 million, dapagliflozin — RUB7,07 million, empagliflozin — RUB13,83 million. The costs required to achieve a 1% target for reducing cardiovascular mortality for valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin were:

- in 2023, RUB6534,0 million, RUB3915,0 million and RUB7654,2 million, respectively;
- in 2024, RUB1100,6 million, RUB659,5 million and RUB1289,7 million, respectively.

Conclusion. The use of dapagliflozin is characterized by the lowest costs for preventing one cardiovascular event and achieving a 1% target for reducing cardiovascular mortality in 2023-2024.

Keywords: heart failure, myocardial infarction, cerebrovascular accident, target indicator, cardiovascular mortality, State Program "Health Development", valsartan+sacubitril, dapagliflozin, empagliflozin.

Relationships and Activities. Publication of the study results was supported by AstraZeneca Pharmaceuticals.

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁴Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Zhuravleva M. V. ORCID: 0000-0002-9198-8661, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Paleev F. N. ORCID: 0000-0001-9481-9639, Gagarina Yu. V. ORCID: 0000-0002-4459-3034, Shabalina E. A. ORCID: 0000-0002-6802-4602.

*Corresponding author: doc@pharmset.ru

Received: 15.11.2023 **Revision Received:** 27.11.2023 **Accepted:** 30.11.2023

For citation: Zhuravleva M. V., Tereshchenko S. N., Paleev F. N., Gagarina Yu. V., Shabalina E. A. Cost-effectiveness of valsartan+sakubitril, dapagliflozin and empagliflozin for prevention of cardiovascular death and reducing cardiovascular mortality within the State Program "Health Development" in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5711. doi:10.15829/1560-4071-2023-5711. EDN NIANGZ

Ключевые моменты

- Определены затраты на достижение 1% целевого показателя "снижение смертности от болезней системы кровообращения" Государственной программы "Развитие здравоохранения" в 2023-2024 гг.

Key messages

- The costs of achieving a 1% target for reducing cardiovascular mortality of the State Program "Health Development" in 2023-2024 were determined.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется эпизодическим, чаще постепенным усилением симптомов и признаков сердечной недостаточности (СН), таких как одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп, повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки, вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке. ХСН характеризуется высокой распространенностью, неблагоприятным прогнозом и значительным социально-экономическим бременем.

Распространенность ХСН в общей популяции в Российской Федерации (РФ) составляет 7%, в т.ч. клинически выраженная — 4,5%, увеличиваясь от

0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [1].

Средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I-IV функционального класса (ФК) составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН — 12% [1]. Внутрибольничная летальность при ХСН составляет до 20% [2]. Ранняя постгоспитальная летальность (в течение 30 дней после выписки из стационара) — 11,4% [2].

В РФ в 2021 г насчитывалось 7,1 млн пациентов с ХСН, обращающихся по этому поводу за медицинской помощью. В РФ в 2021 г 432,1 тыс. человек являлись инвалидами по причине ХСН. В течение года в этой группе пациентов выполняется 775,6 тыс. госпитализаций, 520,2 тыс. человек умирает [3]. Общая величина ежегодного экономического ущерба, обу-

словленного ХСН, составила в 2021г 81,86 млрд руб., в т.ч. прямые медицинские затраты — 18,56 млрд руб., прямые немедицинские затраты — 47,1 млрд руб. и косвенные (непрямые) затраты — 16,2 млрд руб. В структуре медицинских затрат основные затраты были связаны с госпитализациями (13,7 млрд руб. или 73,6%) [3].

Начиная с 2020г, бюджетам субъектов РФ выделяются субсидии на обеспечение профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в амбулаторных условиях у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также лиц, которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу ССЗ (далее — Программа)¹. С 2022г данные группы пациентов могут получать льготные препараты в течение двух лет с даты постановки диагноза и/или выполнения хирургического вмешательства². Лекарственные препараты, доступные для вторичной профилактики ССЗ и ССО в рамках Программы, регламентируются специальным перечнем лекарственных препаратов (далее — Перечень)³. Перечень был расширен в сентябре 2022г за счет включения 8 новых препаратов, 3 из которых наиболее дорогостоящие (валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), имеют показания к лечению ХСН⁴.

Субсидии из федерального бюджета, выделяемые на Программу льготного обеспечения пациентов, предоставляются с целью обеспечения достижения показателей и результатов федерального проекта

"Борьба с ССЗ" Государственной программы (ГП) "Развитие здравоохранения"⁵. Одной из основных целей ГП "Развитие здравоохранения" является снижение к 2024г смертности от болезней системы кровообращения (БСК) до 593,9 случаев на 100 тыс. населения⁶. В связи с этим представляется важным оценить экономическую целесообразность расходования средств, выделяемых в рамках Программы, на препараты для лечения ХСН.

Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат валсартан+сакубитрил (Юпериио®) применяется при ХСН с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти (ССС) и госпитализации по причине СН⁷. Препарат дапаглифлозин (Форсига) имеет показание: симптоматическая ХСН у взрослых пациентов⁸. Препарат эмпаглифлозин (Джардинс®) показан взрослым пациентам с ХСН (ФК II-IV по классификации NYHA) независимо от фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), с или без сахарного диабета 2 типа, для снижения риска ССС и госпитализации по поводу СН⁹.

Влияние препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин на ССС изучалось в рандомизированных клинических исследованиях. Для оценки влияния препаратов на исходы у пациентов как с сохранной, так и со сниженной ФВ ЛЖ, были выполнены объединенные анализы. Так, в объединенном анализе по исследованиям PARADIGM-HF и PARAGON-HF в группе валсартан+сакубитрил отмечено снижение риска ССС на 16% по сравнению с эналаприлом или валсартаном (отношение рисков (ОР) 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,76-0,92) [4]. В объединенном заранее запланированном анализе исследований DAPA-HF и DELIVER, в группе дапаглифлозина показано снижение риска ССС на 14% по сравнению с плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,76-0,97) [5]. В исследованиях EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved в группе эмпаглифлозина показано количественное снижение риска ССС при отсутствии статистической значимости [6], однако

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 11.12.2020 № 2081 "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения" и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации".

² Постановление Правительства Российской Федерации от 24 июля 2021г № 1254 "О внесении изменений в приложение № 10 к государственной программе Российской Федерации "Развитие здравоохранения".

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 № 639н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства".

⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Юпериио ЛП-003532 от 30.05.2022. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d0968ec-80cf-4d88-90a0-5a443682ebe1; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Форсига, ЛП-002596 от 21.08.2014. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2819cf05-156f-4182-9751-4fa3357d9774; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Джардинс® ЛП-002735 от 21.06.2022. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=020a8270-108a-4f8d-bdb6-43c9eead8e60.

⁵ Приложение 8 Постановления Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 (ред. от 24.07.2021) "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения".

⁶ Государственная программа "Развитие здравоохранения" паспорт программы. Ссылка: <https://programs.gov.ru/Portal/files/download?id=9edd6d7c-1e2e-45d7-bff6-4907a78d1892>.

⁷ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Юпериио ЛП-003532 от 30.05.2022. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d0968ec-80cf-4d88-90a0-5a443682ebe1.

⁸ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Форсига, ЛП-002596 от 21.08.2014. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2819cf05-156f-4182-9751-4fa3357d9774.

⁹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Джардинс® ЛП-002735 от 21.06.2022. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=020a8270-108a-4f8d-bdb6-43c9eead8e60.

Таблица 1

Расчет количества пациентов с ХСН среди получающих льготные препараты по Программе лекарственного обеспечения в 2023-2024гг

Показатель	Количество пациентов в Программе по показанию				
	ОНМК	ИМ	АКШ	Ангиопластика	Катетерная абляция
Количество событий в 2019г, шт.	365564	187523	25552	36972	28347
Доля событий в 2019г, %	56,8%	29,0%	4,0%	5,7%	4,4%
Доля пациентов с ХСН	15%	24%	42%	75%	47%
Количество пациентов в Программе в 2023г, чел.	515276	263049	36014	52109	39953
Количество пациентов с ХСН в 2023г, чел.	77807	63132	15018	39082	18698
Общее число пациентов с ХСН в 2023г, чел.	213737				
Количество пациентов в Программе в 2024г, чел.	566803	289354	39615	57320	43948
Количество пациентов с ХСН в 2024г, чел.	85587	69445	16519	42990	20568
Общее число пациентов с ХСН в 2024г, чел.	235101				

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

терапия эмпаглифлозином была рассмотрена в данной работе ввиду того, что препарат присутствует в Перечне³.

Учитывая различную эффективность и стоимость препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин при лечении ХСН, целью данного исследования является оценка эффективности затрат на достижение целевого показателя (ЦП) "снижение смертности населения от БСК" ГП "Развитие здравоохранения" и субъектов РФ при применении данных лекарственных препаратов у пациентов с ХСН. Оценивалась величина затрат на предотвращение 1-го случая смерти от сердечно-сосудистых причин, а также затраты на достижение 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" в РФ и отдельных субъектах.

Материал и методы

Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов

В качестве целевой популяции, исходя из показаний к применению лекарственных препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин⁴, рассматривались российские пациенты, перенесшие острое ССЗ, имеющие подтвержденный диагноз ХСН II-IV ФК NYHA и получающие льготные лекарственные препараты в рамках федерального проекта "Борьба с ССЗ"³. Согласно данным Минздрава России, в течение 2022г по указанной Программе получили льготное лекарственное обеспечение 824 тыс. пациентов¹⁰. В настоящей работе было сделано допущение, что в 2023г количество пациентов в Программе увеличится на 10% и составит 906,4 тыс., а в 2024г увеличится ещё на 10% и составит — 997,0 тыс.

¹⁰ <https://rg.ru/2023/03/16/akademik-bojcov-rasskazal-kak-udalos-umenshit-smertnost-ot-infarktov-i-insultov.html>.

Таблица 2

Частотное распределение пациентов с ХСН по ФК NYHA, согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН¹⁴

ФК NYHA	Распространённость
I ФК	22,70%
II ФК	47,40%
III ФК	25,10%
IV ФК	4,70%

Сокращения: ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Расчет численности популяции пациентов проводился согласно методологии, описанной ранее [7], с поправкой на обновленные данные о количестве пациентов, получивших льготное лекарственное обеспечение в 2022г. Так, расчетная популяция пациентов с ХСН среди получающих льготные препараты согласно Программе лекарственного обеспечения пациентов, составит в 2023г 213,7 тыс., в 2024г — 235,1 тыс. пациентов (табл. 1).

Распределение пациентов по ФК NYHA согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН [8] представлено в таблице 2.

Таким образом, популяция российских пациентов в Программе, имеющих диагноз ХСН II-IV ФК NYHA, составляет 165,0 тыс. человек. Из целевой популяции согласно исследованиям [4-6] были исключены 2% пациентов с сахарным диабетом первого типа, а также пациенты со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Так, среди пациентов с ХСН и сниженной ФВ ≤40% доля исключенных из исследования пациентов по критерию СКФ <30 мл/мин/1,73 м² составила 12% [9], в то время как доля исключенных пациентов с СКФ <25 мл/мин/1,73 м² среди пациентов с сохраненной ФВ составила 1,4% [10]. Исходя из доли пациентов

Таблица 3

Расчет популяции пациентов в Программе лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события, с диагнозом ХСН II-IV ФК NYHA, в 2023-2024гг

Показатель	Значение	Источник
Количество пациентов с ХСН, чел.	213737	расчетная величина
Доля пациентов с ХСН NYHA II-IV ФК	77%	*
Доля пациентов с СД 1 типа (исключены из расчета)	2,0%	[13]
Доля пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² (исключены из расчета среди пациентов со сниженной ФВ)	12,0%	
Доля пациентов с СКФ <25 мл/мин/1,73 м ² (исключены из расчета среди пациентов с сохранной ФВ)	1,4%	[10]
Доля пациентов с ХСН и сниженной ФВ <40%	24%	**
Доля исключенных пациентов в связи со сниженной СКФ	3,9%	расчетная величина
Количество пациентов с ХСН NYHA II-IV ФК, которым показана терапия исследуемыми препаратами, в 2023г, чел.	155197	
Ежегодное расширение практики применения препаратов, % (на второй и третий годы)	10%	
Количество пациентов с ХСН NYHA II-IV ФК, которым показана терапия исследуемыми препаратами, в 2024г, чел.	170717	

Примечание: * — <https://rg.ru/2023/03/16/akademik-bojcov-rasskazal-kak-udalos-umenshit-smertnost-ot-infarktov-i-insultov.html>, ** — информация о принятых субъектами Российской Федерации решениях по изменению предельных размеров оптовых и розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, а также о субъектах Российской Федерации, не принявших такие решения по состоянию 12 июля 2022г. Ссылка: <https://fas.gov.ru/documents/687916>.

Сокращения: ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

с ХСН со сниженной ФВ, согласно исследованию [8] составившей 24%, была рассчитана доля исключенных пациентов со сниженной СКФ, составившая 3,9%. Таким образом, популяция пациентов в Программе лекарственного обеспечения, которым показана терапия анализируемыми препаратами, составляет 155,2 и 170,7 тыс. человек в 2023 и 2024гг, соответственно. Расчет целевой популяции представлен в таблице 3.

Аналогичным образом проводился расчет популяций пациентов в Программе с ХСН II-IV ФК NYHA, которым показана терапия препаратом валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин в каждом отдельном регионе РФ. Количество пациентов, получивших лекарственное обеспечение по Программе в каждом отдельном регионе РФ в 2023г, рассчитывалось пропорционально количеству пациентов, получивших препараты по Программе в 2022г¹¹.

Расчет достижения ЦП "снижение смертности населения от БСК" при применении различных видов терапии

Основываясь на данных о численности постоянного населения в РФ на 1 января 2023г¹² и ЦП ГП "Развитие здравоохранения" "снижение смертности населения от БСК" на 2022-2024гг⁶, рассчитывались абсолютные значения ЦП по снижению смертности от БСК за 2023-2024гг.

В целях моделирования выполнен систематизированный литературный поиск для определения

информационных источников. Была разработана модель Маркова, позволяющая оценить вероятность наступления смерти по причине ССЗ, а также понесенные затраты на лекарственную терапию для целевой популяции пациентов. Эффективность в отношении конечного исхода ССС для всех ФВ лекарственных препаратов валсартан+сакубитрил (ОР 0,84 (95% ДИ: 0,76-0,92)) и дапаглифлозин (ОР 0,86 (95% ДИ: 0,76-0,97)) была принята из соответствующих исследований [4, 5]. В случае эмпаглифлозина в исследовании Butler J, et al. [6] предоставлены данные по ССС в зависимости от ФВ ЛЖ. Для оценки общей эффективности эмпаглифлозина для всех ФВ был проведен специальный расчет в программной среде R (вер. 4.1.0) с использованием библиотеки meta (вер. 6.0-0). В результате выполненного расчета отношения рисков ССС в случае применения эмпаглифлозина в составе стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией для лечения ХСН всего спектра ФВ ЛЖ составил ОР 0,92 (95% ДИ: 0,80-1,05). Причем результат оказался статистически не значимым.

Ввиду отсутствия релевантных данных в формате "время до наступления события" об исходе ССС для российской популяции пациентов с симптоматической ХСН для моделирования были использованы опубликованные результаты анализа регистра пациентов с СН Европейского общества кардиологов [11]. Обработка данных осуществлена в программной среде R (вер. 4.1.0) с использованием библиотек survival и survminer, применялся метод, описанный в исследовании Diaby V, et al. [12]. Параметрическое моделирование не выполнялось

¹¹ Аналитический обзор "Оценка численности контингента пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2022 году" ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России, Москва 2023. Неопубликованные данные.

¹² Федеральная служба госстатистики <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.

Таблица 4

**Отпускные цены на препараты, используемые для расчетов затрат на лекарственную терапию
пациентов с диагнозом ХСН II-IV ФК NYHA, в 2023-2024гг**

МНН	Торговое наименование	Цена реестра ГРЛС, руб.	НДС	Средневзвешенная надбавка	Оптовая отпускная цена за уп. (с НДС), руб. [1]
Валсартан+сакубитрил	Юперо®	3858,64	10,00%	10,31%	4682,27
Дапаглифлозин	Форсига®	2167,51			2630,17
Эмпаглифлозин	Джардинс®	2378,70			2886,44

Сокращения: ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств, МНН — международное непатентованное название, НДС — налог на добавленную стоимость.

по причине достаточности данных в горизонте исследования. Принималось соблюдение допущения о пропорциональности угроз (рисков).

Один цикл модели Маркова принимался равным 1/4 мес. ($365/48 = 7,6$ дня), горизонт моделирования составил 2 года. Исходя из разности вероятностей наступления ССС в конце цикла для каждого из препаратов сравнения относительно стандартной терапии, а также величины затрат на лекарственную терапию, рассчитывалось количество ССС, которые возможно предотвратить при применении каждого из препаратов сравнения в дополнение к стандартной терапии, а также необходимую для этого величину затрат.

Количество смертей, которые возможно дополнительно предотвратить при добавлении препаратов сравнения к стандартной терапии, рассчитывалось по формуле:

$$D = \sum_{j=1}^N P \cdot (HSt_j - HCD_j),$$

где:

D — количество дополнительно предотвращенных смертей,

N — рассматриваемый временной горизонт моделирования в количестве циклов,

P — количество взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом ХСН II-IV ФК NYHA, получающих препараты по Программе,

HSt_j — вероятность наступления смерти от ССЗ при стандартной терапии в j -й цикл согласно параметрической модели,

HCD_j — вероятность наступления смерти от ССЗ при терапии препаратом сравнения в дополнение к стандартной терапии в j -й цикл согласно параметрической модели.

Влияние применения препаратов сравнения на достижение ЦП "снижение смертности населения от БСК" рассчитывалось как доля смертей, которые возможно предотвратить при применении препаратов сравнения в дополнение к стандартной терапии, по отношению к общему количеству смертей от БСК, которые необходимо предотвратить для выполнения ЦП "снижение смертности населения от БСК" в отчетном году.

Далее рассчитывалась величина затрат, необходимая для предотвращения одной ССС, а также затраты, необходимые для достижения 1% ЦП по снижению смертности от БСК при применении каждого из препаратов сравнения в целом по стране и отдельно в каждом регионе.

Отпускные цены на препараты валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и имеющие зарегистрированную предельную цену (на момент 15.05.2023)¹³, рассчитывались с учетом налога на добавленную стоимость 10% и средневзвешенной оптовой надбавки 10,31%, рассчитанной на основании данных Федеральной антимонопольной службы о предельных размерах оптовых и розничных надбавок к ценам на ЖНВЛП, установленных в субъектах РФ¹⁴, и статистических данных о численности населения в регионах РФ в 2022г¹² в соответствии с Методическими рекомендациями ФГБУ "ЦЭККМП"¹⁵ (табл. 4).

Исследование выполнено без участия пациентов, на основании литературных данных, практика информированного согласия пациентов в данном случае неприменима, одобрения этического комитета не требуется.

Результаты

В результате моделирования применения препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин, эмпаглифлозин в дополнение к стандартной терапии

¹³ Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>.

¹⁴ Информация о принятых субъектами РФ решений по изменению предельных размеров оптовых и розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, а также о субъектах российской федерации, не принявших такие решения по состоянию 12 июля 2022г. Ссылка: <https://fas.gov.ru/documents/687916>.

¹⁵ Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России от "29" декабря 2018г № 242-од. Ссылка: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.

Таблица 5

Расчет величины затрат на предотвращение одной смерти от БСК у пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA в течение первого года терапии (в соответствующей сравнительной паре)

Показатель	Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин	Валсартан+сакубитрил
Дополнительные сохраненные годы жизни (до наступления CCC) в расчете на одного пациента	0,0045	0,0025*	0,0052
Величина затрат на ЛП в расчете на одного пациента, руб.	32204,76	35307,61	61446,41
Величина затрат для предотвращения одной CCC, млн руб.	7,07	13,83	11,80

Примечание: * — статистическая значимость по конечной точке "снижение сердечно-сосудистой смертности" не достигнута.

Сокращения: ЛП — лекарственные препараты, CCC — сердечно-сосудистая смерть.

Таблица 6

Оценка затрат на достижение 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" у пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA, получающих препараты по Программе льготного обеспечения, в 2023-2024гг в РФ (в соответствующей сравнительной паре)

Показатель	Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин	Валсартан+сакубитрил
Ожидаемое количество пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA в Программе в 2023г	155197		
Величина затрат на ЛП в 2023г, млн руб.	4998,1	5479,6	9536,3
Возможное количество предотвращенных CCC 2023г	707	396	808
% достижения ЦП в 2023г	1,3%	0,7%	1,5%
Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от БСК в 2023г, млн руб.	3915,0	7654,2	6534,0
Ожидаемое количество пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA в Программе в 2024г	170717		
Величина затрат на ЛП в 2024г, млн руб.	4971,1	5436,3	9492,7
Возможное количество предотвращенных смертей от ССО 2024г	1181	661	1351
% достижения ЦП в 2024г	7,5%	4,2%	8,6%
Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от БСК в 2024г, млн руб.	659,5	1289,7	1100,6

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ЛП — лекарственные препараты, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, CCC — сердечно-сосудистая смерть, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦП — целевой показатель, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

пациентов с ХСН с II-IV ФК NYHA была рассчитана величина затрат на предотвращение одной смерти от БСК в зависимости от применяемой терапии (табл. 5).

Приведенные расчёты показывают затраты, необходимые для предотвращения одного случая смерти от БСК у пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA, в случае применения исследуемых препаратов в соответствующей сравнительной паре.

Затраты на достижение 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" ГП "Развитие здравоохранения" при применении препаратов, включенных в анализ, у пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA, получающих препараты в рамках Программы лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события в 2023-2024гг на всей территории РФ и отдельно в регионах, приведены в таблицах 6-8.

Затраты на обеспечение всех пациентов в ХСН II-IV ФК NYHA, получающих препараты в рамках Программы льготного обеспечения, препаратом дапаглифлозин ожидаемо оказались ниже, чем затраты на обеспечение данной группы пациентов препара-

тами эмпаглифлозин и валсартан+сакубитрил ввиду наименьшей стоимости дапаглифлозина.

Максимальное возможное количество предотвращенных смертей от сердечно-сосудистых причин в соответствующей сравнительной паре достигается на фоне лечения препаратом валсартан+сакубитрил. Эмпаглифлозин продемонстрировал значительно меньшее количество предотвращенных смертей от сердечно-сосудистых причин среди препаратов, включенных в анализ. Также важно отметить, что в исследованиях и объединенном анализе клинических исследований EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, на фоне терапии препаратом эмпаглифлозин не было продемонстрировано статистически значимого снижения CCC у пациентов с ХСН [6, 13, 14].

Затраты на достижение 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" при применении препаратов в соответствующей сравнительной паре у пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA, получающих препараты в рамках Программы лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события в 2023-2024гг, приведены в таблице 6. Наименьшими затратами для достижения

Таблица 7

**Оценка затрат на достижение 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" у пациентов
с ХСН II-IV ФК НУНА, получающих препараты по Программе льготного обеспечения, в 2023г в регионах РФ
(в соответствующей сравнительной паре)**

Регион	% достижения ЦП*			Величина затрат на ЛП в течение 1 года, млн руб.			Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ, млн руб.		
	Дапагли- флозин	Эмпагли- флозин	Валсаратан/ сакубитрил	Дапагли- флозин	Эмпагли- флозин	Валсаратан/ сакубитрил	Дапагли- флозин	Эмпагли- флозин	Валсаратан/ сакубитрил
Российская Федерация	1,28%	0,72%	1,46%	4998,1	5479,6	9536,3	3915,0	7654,2	6534,0
Алтайский край	3,43%	1,92%	3,92%	86,4	94,7	164,8	25,2	49,2	42,0
Амурская область	10,35%	5,80%	11,83%	16,1	17,7	30,7	1,6	3,0	2,6
Архангельская область (кроме Ненецкого автономного округа)	2,11%	1,18%	2,41%	37,0	40,6	70,7	17,5	34,3	29,3
Астраханская область	2,23%	1,25%	2,54%	44,9	49,2	85,6	20,2	39,4	33,6
Белгородская область	2,26%	1,27%	2,59%	24,3	26,7	46,4	10,7	21,0	17,9
Брянская область	0,33%	0,19%	0,38%	17,9	19,7	34,2	54,0	105,5	90,1
Владимирская область	1,17%	0,66%	1,34%	26,9	29,5	51,4	23,0	44,9	38,4
Волгоградская область	1,75%	0,98%	2,01%	60,1	65,8	114,6	34,2	66,9	57,1
Вологодская область	2,08%	1,17%	2,38%	32,8	36,0	62,7	15,8	30,8	26,3
Воронежская область	0,95%	0,53%	1,08%	30,6	33,5	58,4	32,3	63,2	53,9
Еврейская автономная область	0,48%	0,27%	0,55%	3,8	4,2	7,3	8,0	15,6	13,3
Забайкальский край	2,34%	1,31%	2,67%	18,8	20,7	35,9	8,1	15,8	13,5
Ивановская область	6,68%	3,74%	7,63%	74,1	81,3	141,4	11,1	21,7	18,5
Иркутская область	1,59%	0,89%	1,81%	39,5	43,3	75,3	24,9	48,7	41,5
Кабардино-Балкарская Республика	24,34%	13,65%	27,83%	37,9	41,5	72,3	1,6	3,0	2,6
Калининградская область	8,50%	4,77%	9,72%	95,0	104,2	181,3	11,2	21,8	18,6
Калужская область	2,63%	1,48%	3,01%	46,9	51,4	89,5	17,8	34,8	29,7
Камчатский край	2,56%	1,44%	2,93%	8,9	9,7	17,0	3,5	6,8	5,8
Карачаево-Черкесская Республика	25,68%	14,40%	29,36%	9,1	10,0	17,3	0,4	0,7	0,6
Кемеровская область	3,64%	2,04%	4,16%	117,6	128,9	224,3	32,3	63,2	53,9
Кировская область	2,31%	1,30%	2,64%	44,6	48,9	85,2	19,3	37,7	32,2
Костромская область	2,64%	1,48%	3,01%	24,6	27,0	46,9	9,3	18,3	15,6
Краснодарский край	3,46%	1,94%	3,96%	229,4	251,5	437,6	66,3	129,6	110,6
Красноярский край	2,50%	1,40%	2,85%	83,0	91,0	158,3	33,2	65,0	55,5
Курганская область	4,42%	2,48%	5,06%	47,9	52,5	91,3	10,8	21,2	18,1
Курская область	1,09%	0,61%	1,25%	20,6	22,6	39,3	18,9	36,9	31,5
Ленинградская область	5,29%	2,97%	6,05%	106,6	116,9	203,4	20,2	39,4	33,6
Липецкая область	0,86%	0,48%	0,99%	27,0	29,6	51,6	31,3	61,3	52,3
Магаданская область	2,91%	1,63%	3,32%	5,3	5,9	10,2	1,8	3,6	3,1
г. Москва**	—	—	—	367,2	402,6	700,7	—	—	—
Московская область	2,46%	1,38%	2,82%	197,7	216,7	377,2	80,2	156,8	133,8
Мурманская область	4,79%	2,69%	5,48%	36,9	40,5	70,5	7,7	15,1	12,9
Ненецкий автономный округ	8,31%	4,66%	9,50%	2,4	2,6	4,5	0,3	0,6	0,5
Нижегородская область	1,85%	1,04%	2,11%	101,9	111,7	194,5	55,2	107,9	92,1
Новгородская область	1,43%	0,80%	1,63%	18,4	20,2	35,1	12,9	25,2	21,5
Новосибирская область	4,97%	2,79%	5,69%	174,1	190,9	332,2	35,0	68,4	58,4
Омская область	3,13%	1,76%	3,58%	61,0	66,8	116,3	19,4	38,0	32,5
Оренбургская область	6,01%	3,37%	6,87%	78,2	85,8	149,3	13,0	25,4	21,7
Орловская область	1,45%	0,81%	1,66%	21,5	23,6	41,1	14,9	29,0	24,8
Пензенская область	4,25%	2,38%	4,85%	64,0	70,1	122,0	15,1	29,5	25,1
Пермский край***	—	—	—	100,9	110,6	192,5	—	—	—
Приморский край**	—	—	—	45,3	49,7	86,5	—	—	—
Псковская область	110,05%	61,71%	125,81%	46,7	51,2	89,1	0,4	0,8	0,7
Республика Адыгея	1,47%	0,82%	1,68%	22,8	25,0	43,6	15,6	30,4	26,0

Таблица 7. Продолжение

Регион	% достижения ЦП*			Величина затрат на ЛП в течение 1 года, млн руб.			Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ, млн руб.		
	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсаратан/сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсаратан/сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсаратан/сакубитрил
Республика Алтай	2,40%	1,35%	2,74%	4,4	4,8	8,4	1,8	3,6	3,1
Республика Башкортостан	4,25%	2,38%	4,86%	174,0	190,8	332,1	40,9	80,1	68,3
Республика Бурятия	1,13%	0,64%	1,30%	36,6	40,1	69,7	32,2	63,1	53,8
Республика Дагестан	0,56%	0,31%	0,64%	7,2	7,9	13,8	12,9	25,3	21,6
Республика Ингушетия	14,94%	8,38%	17,08%	21,1	23,2	40,3	1,4	2,8	2,4
Республика Калмыкия	2,96%	1,66%	3,38%	6,3	6,9	12,0	2,1	4,1	3,5
Республика Карелия	2,37%	1,33%	2,71%	17,5	19,1	33,3	7,4	14,4	12,3
Республика Коми	6,18%	3,46%	7,06%	36,3	39,8	69,2	5,9	11,5	9,8
Республика Крым**	—	—	—	65,4	71,7	124,7	—	—	—
Республика Марий Эл	3,59%	2,01%	4,10%	23,3	25,6	44,5	6,5	12,7	10,9
Республика Мордовия	27,70%	15,53%	31,67%	23,5	25,8	44,9	0,8	1,7	1,4
Республика Саха (Якутия)	4,29%	2,41%	4,90%	30,3	33,3	57,9	7,1	13,8	11,8
Республика Северная Осетия – Алания	6,83%	3,83%	7,81%	10,1	11,1	19,4	1,5	2,9	2,5
Республика Татарстан	2,77%	1,55%	3,17%	116,8	128,1	222,9	42,2	82,4	70,3
Республика Тыва	9,21%	5,17%	10,53%	11,1	12,1	21,1	1,2	2,4	2,0
Республика Хакасия	2,28%	1,28%	2,60%	22,1	24,2	42,1	9,7	18,9	16,2
Ростовская область	2,14%	1,20%	2,45%	121,0	132,7	230,9	56,5	110,5	94,3
Рязанская область	1,63%	0,92%	1,87%	26,7	29,3	50,9	16,3	31,9	27,3
Самарская область	3,77%	2,11%	4,31%	122,3	134,1	233,3	32,5	63,5	54,2
г. Санкт-Петербург	1,32%	0,74%	1,50%	158,4	173,7	302,3	120,4	235,5	201,0
Саратовская область	4,50%	2,53%	5,15%	151,7	166,3	289,4	33,7	65,8	56,2
Сахалинская область	140,75%	78,93%	160,91%	109,5	120,0	208,9	0,8	1,5	1,3
Свердловская область	1,45%	0,81%	1,66%	173,9	190,6	331,7	119,9	234,4	200,1
г. Севастополь	2,46%	1,38%	2,82%	38,9	42,6	74,2	15,8	30,8	26,3
Смоленская область**	—	—	—	24,4	26,7	46,5	—	—	—
Ставропольский край	14,41%	8,08%	16,48%	49,9	54,8	95,3	3,5	6,8	5,8
Тамбовская область	2,21%	1,24%	2,52%	38,3	41,9	73,0	17,3	33,9	28,9
Тверская область	0,58%	0,33%	0,67%	19,9	21,9	38,0	34,2	66,9	57,1
Томская область	5,22%	2,93%	5,97%	60,9	66,8	116,3	11,7	22,8	19,5
Тульская область	2,91%	1,63%	3,33%	58,3	63,9	111,2	20,0	39,1	33,4
Тюменская область без автономных округов	2,48%	1,39%	2,84%	36,5	40,0	69,7	14,7	28,8	24,6
Удмуртская Республика	4,23%	2,37%	4,84%	61,7	67,6	117,7	14,6	28,5	24,3
Ульяновская область	1,83%	1,03%	2,09%	37,3	40,9	71,1	20,4	39,8	34,0
Хабаровский край	1,75%	0,98%	2,01%	46,8	51,3	89,2	26,7	52,1	44,5
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	15,23%	8,54%	17,41%	121,7	133,4	232,2	8,0	15,6	13,3
Челябинская область	3,15%	1,76%	3,60%	121,3	132,9	231,3	38,5	75,4	64,3
Чеченская Республика***	—	—	—	19,1	20,9	36,4	—	—	—
Чувашская Республика	5,40%	3,03%	6,17%	60,7	66,5	115,8	11,2	22,0	18,8
Чукотский автономный округ***	—	—	—	1,0	1,1	1,8	—	—	—
Ямало-Ненецкий автономный округ	6,11%	3,42%	6,98%	11,7	12,8	22,2	1,9	3,7	3,2
Ярославская область	1,90%	1,07%	2,18%	32,2	35,3	61,4	16,9	33,0	28,2

Примечание: * — целевой показатель, ** — региональный целевой показатель "снижение смертности населения от БСК" не был обновлен в региональных нормативно-правовых актах после изменения одноименного общероссийского показателя или отсутствует в результатах информационного поиска, *** — показатель "снижение смертности населения от БСК" в 2022-2024гг остается без изменения, оценку влияния провести не представляется возможным.

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ЛП — лекарственные препараты, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевания, ЦП — целевой показатель.

Таблица 8

Оценка затрат на достижение 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" у пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA, получающих препараты по Программе льготного обеспечения, в 2024 г в регионах РФ (в соответствующей сравнительной паре)

Регион	% достижения ЦП*			Величина затрат на ЛП в течение 1 года, млн руб.			Величина затрат необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ, млн руб.		
	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан/сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан/сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан/сакубитрил
Российская Федерация	7,54%	4,22%	8,62%	4971,1	5436,3	9492,7	659,5	1289,7	1100,6
Алтайский край	5,73%	3,21%	6,56%	85,9	93,9	164,0	15,0	29,3	25,0
Амурская область	10,01%	5,60%	11,46%	16,0	17,5	30,6	1,6	3,1	2,7
Архангельская область (кроме Ненецкого автономного округа)	3,53%	1,97%	4,04%	36,8	40,3	70,3	10,4	20,4	17,4
Астраханская область	2,70%	1,51%	3,09%	44,6	48,8	85,2	16,5	32,3	27,5
Белгородская область	0,54%	0,30%	0,62%	24,2	26,5	46,2	44,6	87,3	74,5
Брянская область	1,88%	1,05%	2,15%	17,9	19,5	34,1	9,5	18,6	15,9
Владимирская область	1,95%	1,09%	2,23%	26,8	29,3	51,2	13,7	26,8	22,9
Волгоградская область	2,93%	1,64%	3,36%	59,8	65,3	114,1	20,4	39,8	34,0
Вологодская область	3,47%	1,94%	3,97%	32,7	35,7	62,4	9,4	18,4	15,7
Воронежская область	0,23%	0,13%	0,26%	30,4	33,3	58,1	134,6	263,3	224,7
Еврейская автономная область	0,80%	0,45%	0,92%	3,8	4,2	7,3	4,8	9,3	7,9
Забайкальский край	2,89%	1,62%	3,31%	18,8	20,5	35,8	6,5	12,7	10,8
Ивановская область	10,88%	6,08%	12,45%	73,7	80,6	140,8	6,8	13,3	11,3
Иркутская область	1,99%	1,11%	2,28%	39,3	43,0	75,0	19,7	38,6	32,9
Кабардино-Балкарская Республика	40,69%	22,75%	46,56%	37,7	41,2	72,0	0,9	1,8	1,5
Калининградская область	14,30%	8,00%	16,36%	94,5	103,3	180,4	6,6	12,9	11,0
Калужская область	5,90%	3,30%	6,75%	46,7	51,0	89,1	7,9	15,5	13,2
Камчатский край	5,84%	3,27%	6,68%	8,9	9,7	16,9	1,5	3,0	2,5
Карачаево-Черкесская Республика	53,63%	29,99%	61,37%	9,0	9,9	17,2	0,2	0,3	0,3
Кемеровская область	6,33%	3,54%	7,24%	116,9	127,9	223,3	18,5	36,1	30,8
Кировская область	7,76%	4,34%	8,88%	44,4	48,6	84,8	5,7	11,2	9,6
Костромская область	5,81%	3,25%	6,65%	24,5	26,7	46,7	4,2	8,2	7,0
Краснодарский край	7,75%	4,34%	8,87%	228,1	249,5	435,6	29,4	57,5	49,1
Красноярский край	4,18%	2,34%	4,78%	82,5	90,2	157,6	19,7	38,6	32,9
Курганская область	53,86%	30,12%	61,63%	47,6	52,1	90,9	0,9	1,7	1,5
Курская область	1,82%	1,02%	2,08%	20,5	22,4	39,1	11,2	22,0	18,8
Ленинградская область	8,81%	4,93%	10,08%	106,0	115,9	202,5	12,0	23,5	20,1
Липецкая область	0,76%	0,43%	0,87%	26,9	29,4	51,3	35,4	69,1	59,0
Магаданская область	6,02%	3,37%	6,89%	5,3	5,8	10,2	0,9	1,7	1,5
г. Москва**	—	—	—	365,2	399,4	697,4	—	—	—
Московская область	4,12%	2,30%	4,71%	196,6	215,0	375,4	47,7	93,3	79,7
Мурманская область	8,08%	4,52%	9,25%	36,7	40,2	70,2	4,5	8,9	7,6
Ненецкий автономный округ	13,85%	7,75%	15,85%	2,3	2,5	4,4	0,2	0,3	0,3
Нижегородская область	3,09%	1,73%	3,54%	101,4	110,9	193,6	32,8	64,1	54,7
Новгородская область	2,50%	1,40%	2,86%	18,3	20,0	34,9	7,3	14,3	12,2
Новосибирская область	8,33%	4,66%	9,53%	173,2	189,4	330,7	20,8	40,7	34,7
Омская область	5,24%	2,93%	5,99%	60,6	66,3	115,8	11,6	22,6	19,3
Оренбургская область	6,70%	3,75%	7,66%	77,8	85,1	148,6	11,6	22,7	19,4
Орловская область	1,45%	0,81%	1,66%	21,4	23,4	40,9	14,7	28,8	24,6
Пензенская область	9,39%	5,25%	10,74%	63,6	69,6	121,5	6,8	13,3	11,3
Пермский край***	—	—	—	100,3	109,7	191,6	—	—	—
Приморский край**	—	—	—	45,1	49,3	86,1	—	—	—
Псковская область	183,92%	102,85%	210,45%	46,4	50,8	88,7	0,3	0,5	0,4

Таблица 8. Продолжение

Регион	% достижения ЦП*			Величина затрат на ЛП в течение 1 года, млн руб.			Величина затрат необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ, млн руб.		
	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан/сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан/сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан/сакубитрил
Республика Адыгея	2,46%	1,38%	2,82%	22,7	24,8	43,4	9,2	18,0	15,4
Республика Алтай	5,22%	2,92%	5,97%	4,4	4,8	8,4	0,8	1,6	1,4
Республика Башкортостан	7,10%	3,97%	8,13%	173,1	189,3	330,5	24,4	47,7	40,7
Республика Бурятия	1,92%	1,08%	2,20%	36,4	39,8	69,5	18,9	37,0	31,5
Республика Дагестан	0,94%	0,52%	1,07%	7,2	7,9	13,8	7,7	15,1	12,9
Республика Ингушетия	26,29%	14,70%	30,08%	21,0	23,0	40,1	0,8	1,6	1,3
Республика Калмыкия	6,46%	3,61%	7,39%	6,3	6,8	12,0	1,0	1,9	1,6
Республика Карелия	3,97%	2,22%	4,54%	17,4	19,0	33,1	4,4	8,6	7,3
Республика Коми	0,86%	0,48%	0,98%	36,1	39,5	68,9	42,2	82,5	70,4
Республика Крым**	—	—	—	65,0	71,1	124,2	—	—	—
Республика Марий Эл	5,94%	3,32%	6,79%	23,2	25,4	44,4	3,9	7,7	6,5
Республика Мордовия	69,44%	38,84%	79,46%	23,4	25,6	44,7	0,3	0,7	0,6
Республика Саха (Якутия)	7,24%	4,05%	8,28%	30,2	33,0	57,6	4,2	8,1	7,0
Республика Северная Осетия – Алания	9,23%	5,16%	10,56%	10,1	11,1	19,3	1,1	2,1	1,8
Республика Татарстан	4,62%	2,59%	5,29%	116,2	127,1	221,9	25,1	49,1	41,9
Республика Тыва	15,39%	8,61%	17,61%	11,0	12,0	21,0	0,7	1,4	1,2
Республика Хакасия	5,06%	2,83%	5,79%	22,0	24,0	41,9	4,3	8,5	7,2
Ростовская область	2,96%	1,66%	3,39%	120,4	131,6	229,9	40,7	79,5	67,9
Рязанская область	3,67%	2,05%	4,20%	26,6	29,0	50,7	7,2	14,2	12,1
Самарская область	6,30%	3,52%	7,20%	121,6	133,0	232,3	19,3	37,8	32,2
г. Санкт-Петербург	1,74%	0,97%	1,99%	157,6	172,3	300,9	90,7	177,4	151,4
Саратовская область	7,53%	4,21%	8,61%	150,8	165,0	288,0	20,0	39,2	33,4
Сахалинская область	369,64%	206,72%	422,97%	108,9	119,1	208,0	0,3	0,6	0,5
Свердловская область	3,89%	2,18%	4,45%	172,9	189,1	330,2	44,4	86,9	74,2
г. Севастополь	6,56%	3,67%	7,51%	38,7	42,3	73,8	5,9	11,5	9,8
Смоленская область**	—	—	—	24,3	26,5	46,3	—	—	—
Ставропольский край	21,46%	12,00%	24,56%	49,7	54,3	94,9	2,3	4,5	3,9
Тамбовская область	5,51%	3,08%	6,31%	38,1	41,6	72,7	6,9	13,5	11,5
Тверская область	0,78%	0,43%	0,89%	19,8	21,7	37,9	25,5	49,9	42,6
Томская область	4,53%	2,53%	5,18%	60,6	66,3	115,7	13,4	26,2	22,3
Тульская область	4,86%	2,72%	5,57%	57,9	63,4	110,7	11,9	23,3	19,9
Тюменская область без автономных округов	4,15%	2,32%	4,75%	36,3	39,7	69,3	8,8	17,1	14,6
Удмуртская Республика	7,08%	3,96%	8,10%	61,4	67,1	117,2	8,7	17,0	14,5
Ульяновская область	14,44%	8,07%	16,52%	37,1	40,5	70,8	2,6	5,0	4,3
Хабаровский край	3,93%	2,20%	4,50%	46,5	50,9	88,8	11,8	23,1	19,7
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	25,68%	14,36%	29,38%	121,0	132,4	231,1	4,7	9,2	7,9
Челябинская область	5,26%	2,94%	6,02%	120,6	131,9	230,3	22,9	44,9	38,3
Чеченская Республика***	—	—	—	19,0	20,7	36,2	—	—	—
Чувашская Республика	8,96%	5,01%	10,25%	60,3	66,0	115,2	6,7	13,2	11,2
Чукотский автономный округ***	—	—	—	1,0	1,1	1,8	—	—	—
Ямало-Ненецкий автономный округ	9,84%	5,50%	11,25%	11,6	12,7	22,1	1,2	2,3	2,0
Ярославская область	3,18%	1,78%	3,64%	32,0	35,0	61,1	10,1	19,7	16,8

Примечание: * — целевой показатель, ** — региональный целевой показатель "снижение смертности населения от БСК" не был обновлен в региональных нормативно-правовых актах после изменения одноименного общероссийского показателя или отсутствует в результатах информационного поиска, *** — показатель "снижение смертности населения от БСК" в 2022-2024гг остается без изменения, оценку влияния провести не представляется возможным.

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ЛП — лекарственные препараты, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ЦП — целевой показатель.

1% ЦП характеризовалось применение дапаглифлозина, наибольшими — эмпаглифлозина.

Обсуждение

Включение в Программу лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события, новых препаратов ставит перед региональными органами исполнительной власти в сфере здравоохранения вопрос о рациональном расходовании средств федеральной субсидии, выделяемой на финансирование Программы. В первую очередь должны учитываться необходимость обеспечения максимального количества пациентов, а также выполнение целей, стоящих перед регионом в рамках региональных программ "Развитие здравоохранения", в особенности, когда речь идет о закупках относительно дорогостоящих препаратов.

Настоящий анализ показывает, что из трех новых относительно дорогостоящих препаратов, включенных в Программу — дапаглифлозина, эмпаглифлозина и валсартан+сакубитрил, — только дапаглифлозин и валсартан+сакубитрил в клинических исследованиях продемонстрировали снижение риска ССС, а значит способны прогнозируемо снижать смертность от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХСН. При этом наименьшими затратами на предотвращение одной ССС характеризовалось применение дапаглифлозина.

Результаты оценки стоимости предотвращения одной ССС и достижения ЦП "снижение смертности населения от БСК" могут быть использованы при планировании обеспечения пациентов с ХСН указанными препаратами, а также в целях прогнозирования достижения целей проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" с учетом численности популяции пациентов и определенного объема финансовых средств как на региональном, так и на федеральном уровнях.

Ограничения исследования. Во-первых, в качестве источников информации, в силу отсутствия данных о результатах применения в реальной клинической практике в Российской Федерации исследуемых медицинских вмешательств, для моделирования были использованы результаты рандомизированных кли-

нических испытаний. Соответственно, в рамках настоящего исследования допускалась сопоставимость характеристик пациентов с характеристиками таковых в клинических испытаниях. При этом следует отметить, что характеристики пациентов влияют на течение ХСН.

Во-вторых, медицинские вмешательства в рамках клинических испытаний сравнивались с соответствующей контрольной группой в определенной популяции пациентов. Следовательно, результаты настоящего исследования являются сравнительными в отношении конкретной контрольной группы и определенной популяции пациентов. При этом подобные методологические подходы использовались в опубликованных зарубежных исследованиях Arbel R, et al., Hammerman A, et al., Alnsasra H, et al. [15-17].

В-третьих, в рамках данного исследования учитывались затраты только на основную лекарственную терапию в перспективе соответствующего источника финансирования. В случае использования других перспектив исследования могут быть получены иные результаты.

В качестве дополнительного ограничения следует отметить отсутствие утвержденных методологических подходов для подобного рода исследований. При этом в рамках проведения литературного поиска были обнаружены отечественные исследования с похожими целями, из которых некоторые методологические подходы были приняты для выполнения настоящего анализа [18-20].

Заключение

Применение дапаглифлозина в соответствующей сравнительной паре характеризуется наименьшими затратами на предотвращение одной ССС и достижения 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2024гг.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке компании АстраЗенека Фармасыютикалз, однако это не оказало влияние на ход исследования и полученные результаты. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Литература/References

1. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Hummel SL, Pauli NP, Krumholz HM, et al. Thirty-day outcomes in Medicare patients with heart failure at heart transplant centers. Circ Heart Fail. 2010;3(2):244-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.884098.
3. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О. М., Бойцов С. А., Омеляновский В. В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
4. Solomon SD, Vaduganathan ML, Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation. 2020;141(5):352-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
5. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. Nat Med. 2022;28:1956-64. doi:10.1038/s41591-022-01971-4.
6. Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. Eur Heart J. 2022;43(5):416-26. doi:10.1093/eurheartj/ehab798.
7. Zhuravleva MV, Tereshchenko SN, Zhirov IV, et al. Cost-effectiveness of preventing cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of the cardiovascular mortality of the population" of the State Program "Health Development" when using valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin in patients with heart failure with

- reduced ejection fraction. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(3):5386. (In Russ.) Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В. и др. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "Снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3):5386. doi:10.15829/1560-4071-2023-5386.
8. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. Кардиология. 2018;58(6S): 8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-98. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
11. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, et al. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2018;20(1):100-10. doi:10.1002/ehf.964.
12. Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. Pharmacoeconomics. 2014;32(2):101-8.
13. Packer M, Anker S, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383:1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
14. Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385:1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
15. Arbel R, Aboalhasan E, Hammerman A, Azuri J. Dapagliflozin vs. sacubitril-valsartan for prevention of heart failure events in non-diabetic patients with reduced ejection fraction: a cost per outcome analysis. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(15):1665-9.
16. Hammerman A, Azuri J, Aboalhasan E, et al. Dapagliflozin Versus Sacubitril-Valsartan to Improve Outcomes of Patients with Reduced Ejection Fraction and Diabetes Mellitus. Am J Cardiovasc Drugs. 2022;22:325-31.
17. Alnsara H, Tsaban G, Aboalhasan E, et al. Sacubitril/valsartan versus in empagliflozin heart failure with preserved ejection fraction. European Journal of Preventive Cardiology. 2022;29(Suppl. 1):zwac056.022.
18. Ryagina VA, Matrenin KI, Shchurov DG, Teptsova TS. Pharmacoeconomic analysis of antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and patients with atrial fibrillation who underwent percutaneous coronary intervention. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2022;15(4):407-17. (In Russ.) Рягина В. А., Матрёнин К. И., Щуров Д. Г., Тепцова Т. С. Фармакоэкономический анализ применения анти тромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, а также у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022;15(4):407-17. doi:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.156.
19. Avksentiev N, Sisigina N, Frolov M, Makarov A. Assessment of the contribution of the use of modern antitumor drugs to achieving the goals of the federal project to combat cancer. Questions of oncology. 2021;67(6):768-76. (In Russ.) Авксентьев Н., Сисигина Н., Фролов М., Макаров А. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. Вопросы онкологии. 2021;67(6):768-76. doi:10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776.
20. Avksentiev N, Makarov A, Sisigina N. Modeling of the contribution of expanding the practice of using modern drugs for the treatment of lung cancer to the key indicators of the Federal Project "Fight against oncological diseases". Questions of oncology. 2023;69(3):538-48. (In Russ.) Авксентьев Н., Макаров А., Сисигина Н. Моделирование вклада расширения практики применения современных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта "Борьба с онкологическими заболеваниями". Вопросы онкологии. 2023;69(3):538-48. doi:10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548.

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

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



Отсканируй QR-код — это наш сайт



Оптимальные терапевтические стратегии у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: роль фиксированных комбинаций

Соколова А. А., Напалков Д. А.

Публикация отражает современную стратегию и возможности применения различных фиксированных комбинаций у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и нарушением липидного обмена. На основе рекомендаций и ключевых рандомизированных исследований предложены алгоритмы назначения комбинированных препаратов в зависимости от клинических характеристик пациентов. В приоритете выбора находится как достижение целевых уровней артериального давления и липопротеидов низкой плотности, так и максимальное влияние на сердечно-сосудистый прогноз и исходы. Безусловно, данные алгоритмы не являются обязательными, и в конкретной клинической ситуации могут быть любые отклонения даже от стандартных схем лечения: альтернативное решение практикующего врача, непереносимость терапии, наличие особых показаний и многое другое. Однако идея дифференцированного подхода к использованию разного рода фиксированных комбинаций крайне полезна в тех случаях, когда необходимо быстрое принятие правильного решения для назначения оптимальной терапии артериальной гипертензии и дислипидемии в условиях недостатка времени для всестороннего взвешивания всех "за" и "против", лежащих в основе любых клинических рекомендаций.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, дислипидемия, статины, эзетимиб, периндоприл эрбумин, индапамид, амлодипин, розувастатин.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Соколова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-5938-8917, Напалков Д. А.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6241-2711.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДЛП — дислипидемия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, РКО — Российское кардиологическое общество, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХС — холестерин.

Рукопись получена 15.11.2023

Рецензия получена 27.11.2023

Принята к публикации 30.11.2023



Для цитирования: Соколова А. А., Напалков Д. А. Оптимальные терапевтические стратегии у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: роль фиксированных комбинаций. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5712. doi:10.15829/1560-4071-2023-5712. EDN KVDDTY

Optimal treatment strategies in comorbid patients with hypertension and dyslipidemia: the role of fixed-dose combinations

Sokolova A. A., Napalkov D. A.

The publication reflects the modern strategy and potential of various fixed-dose combinations in comorbid patients with hypertension and lipid metabolism disorders. Based on guidelines and key randomized studies, algorithms for prescribing combination drugs are proposed depending on the clinical characteristics of patients. The priority is both to achieve target blood pressure and low-density lipoprotein levels and to maximize the impact on cardiovascular prognosis and outcomes. Of course, these algorithms are not mandatory, and in a specific clinical situation there may be any deviations even from standard treatment regimens as follows: an alternative decision of a practitioner, intolerance to therapy, special indications, and much more. However, differentiated approach to fixed-dose combinations is extremely useful in cases where it is necessary to quickly make the right decision to prescribe optimal therapy for hypertension and dyslipidemia in lack of time to comprehensively weigh all the pros and cons underlying any clinical guidelines.

Keywords: hypertension, fixed-dose combinations, dyslipidemia, statins, ezetimibe, perindopril erbumine, indapamide, amlodipine, rosuvastatin.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Sokolova A. A. ORCID: 0000-0001-5938-8917, Napalkov D. A.* ORCID: 0000-0001-6241-2711.

*Corresponding author:
dminap@mail.ru

Received: 15.11.2023 **Revision Received:** 27.11.2023 **Accepted:** 30.11.2023

For citation: Sokolova A. A., Napalkov D. A. Optimal treatment strategies in comorbid patients with hypertension and dyslipidemia: the role of fixed-dose combinations. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5712. doi:10.15829/1560-4071-2023-5712. EDN KVDDTY

Среди мировых проблем здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему сохраняют одну из лидирующих позиций и относятся к основной причине инвалидизации и смертности в популяции. По данным эпидемиологических ис-

следований, профилактика ССЗ высокоэффективна и является значимым фактором, направленным на минимизацию и снижение числа сердечно-сосудистых событий. За последние 30 лет более половины случаев снижения смертности от ССЗ было связано с коррек-

цией факторов риска (ФР) среди населения, прежде всего, со снижением уровней **артериального давления (АД) и липидных фракций** [1, 2].

Основной стратегией лечения больных артериальной гипертензией (АГ) является максимальное снижение риска развития осложнений. Для достижения этой цели необходимо в первую очередь снижение АД до целевых уровней. Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) по диагностике и лечению больных с АГ 2020г, в качестве первого целевого уровня рекомендуется использовать значения АД <140/90 мм рт.ст. у большинства пациентов. При условии, что лечение хорошо переносится, следует стремиться снижать АД до значений 130/80 мм рт.ст. у большинства больных. Целевой уровень диастолического АД <80 мм рт.ст. рекомендован всем больным АГ, вне зависимости от степени риска и наличия сопутствующей патологии [1, 2].

В настоящее время существует 5 основных классов препаратов для лечения АГ: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы (антагонисты) рецепторов к ангиотензину II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БМК), диуретики и бета-адреноблокаторы.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы являются наиболее часто используемыми классами препаратов для лечения АГ с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефро- и церебропротекции. В рандомизированных клинических исследованиях показана их способность замедлять темпы развития и прогрессирования поражения органов-мишеней. Для иАПФ показана способность снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом [1, 2]. К дополнительным свойствам иАПФ и БРА относится их способность улучшать прогноз при хронической сердечной недостаточности [1, 2].

В клинических рекомендациях ЕОК/ЕОА по лечению больных с АГ 2018г, а также в клинических рекомендациях "Артериальная гипертензия у взрослых" РКО 2020г, сформулированы общие принципы антигипертензивной терапии. Начинать лечение рекомендовано с комбинации как минимум двух лекарственных препаратов (иАПФ/БРА+БМК или иАПФ/БРА+диуретик), предпочтительно в виде фиксированной комбинации для повышения приверженности к лечению. Согласно рекомендациям РКО по ведению пациентов с АГ, для лечения АГ и коррекции сопутствующих ФР требуется назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов и препаратов для коррекции других ФР, в частности, статинов (политаблетки, или полипилюли). Так называемые многоцелевые политаблетки содержат несколько препаратов различных групп в одной пероральной лекарственной форме,

что позволяет повысить приверженность к лечению, обеспечивая ежедневный прием эффективных комбинаций сразу нескольких препаратов в достаточных дозах. Таким образом, любой пациент с АГ уже на начальном этапе должен получать фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов, а при наличии дислипидемии (ДЛП) — многоцелевую политаблетку. Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты, а также больные с низким риском и АГ 1 степени (особенно если систолическое АД <150 мм рт.ст.). У таких пациентов возможна монотерапия. Второй линией терапии для большинства пациентов является тройная комбинация препаратов: иАПФ/БРА+антагонист кальция+диуретик в 1 таблетке однократно в сутки. В случаях резистентной гипертензии рекомендуется проводить дополнительный диагностический поиск для уточнения причин гипертензии, добавлять к тройной комбинации спиронолактон (25–50 мг/сут.), α - или β -блокаторы, препараты центрального действия или петлевые диуретики [2].

Популяционные исследования в Российской Федерации (РФ) демонстрируют низкий охват населения лечением, недостаточный контроль АД и низкую приверженность проводимому лечению. В работе Шальной С. А. и др. [3], проведенной в рамках целевой Федеральной программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации" в 7 Федеральных округах, было показано, что эффективно контролируют АД не >21% пациентов. Аналогичные результаты были получены и в ходе реализации программы ЭПОХА-АГ [4], продемонстрировавшей, во-первых, рост числа пациентов с АГ за последние 19 лет с 35,5 до 43,3% в популяции в сочетании с неадекватным контролем АД — не >34,9% среди всех леченных пациентов с АГ.

Сегодня в РФ уже проведены исследования по оценке эффективности фиксированных комбинаций. В многоцентровое наблюдательное исследование СИНЕРГИЯ было включено 24008 пациентов с АГ и ДЛП, которым проводилась комбинированная терапия, включающая один из трех препаратов периндоприла (монопрепарат или фиксированная комбинация с индапамидом либо амлодипином) в сочетании с розувастатином. Около 89–95% пациентов достигли целевых цифр систолического АД, и врачи отметили высокую удовлетворенность проводимой терапией. В проспективном исследовании АЛГОРИТМ, включавшем данные по 16788 пациентам из 104 городов РФ, была проведена оценка клинических исходов и переносимости антигипертензивной и гиполипидемической терапии препаратами индапамид/периндоприл, амлодипин/периндоприл, амлодипин/индапамид/периндоприл и розувастатин (воспроизведенные препараты компании КРКА

"Ко-Перинева®"¹, "Дальнева®"², "Ко-Дальнева®"³ и "Роксера®"⁴, соответственно) у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска в реальной клинической практике. В нем было продемонстрировано, что применение комбинированной терапии, основанной на фиксированных комбинациях с периндоприлом, позволяет в течение 12 нед. достичь эффективного контроля АД у 93% пациентов с АГ высокого и очень высокого риска при хорошей переносимости лечения [5].

ДЛП является одним из основных ФР раннего развития атеросклероза и как следствие развития сердечно-сосудистых осложнений (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и т.д.). Наиболее актуальные данные о распространенности нарушений липидного обмена в РФ получены в ходе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ с включением 21048 человек [6]. Распространенность гиперхолестеринемии (уровень общего холестерина (ХС) >5,0 ммоль/л) в среднем составила 58,4±0,34%. Кроме того, результаты исследования ЭССЕ-РФ показали, что в популяции 25-65-летних 23% имели выраженное повышение уровня общего ХС >6,2 ммоль/л, а повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) >4,2 ммоль/л встречалось в 20,6% [6]. Достижение целевого уровня ХС ЛНП является не менее значимой целью современной стратегии снижения сердечно-сосудистых рисков у пациентов с АГ и ДЛП.

В настоящее время сохраняются проблемы приверженности пациентов не только к антигипертензивной, но и к терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛНП. Применение политаблеток отчасти может помочь в решении этой проблемы, повышая не только приверженность пациентов, но и способствуя снижению врачебной инертности и обеспечивая удобство для врача и пациента для назначения длительной терапии. В связи с этим сегодня на фармацевтическом рынке появляется все больше разнообразных комбинаций антигипертензивных препаратов и гиполипидемических средств, которые включают три и более компонента. Как правило,

Таблица 1

Фиксированные комбинации компании КРКА

• Индапамид + периндоприл эрбумин (Ко-Перинева®)
• Амлодипин + периндоприл эрбумин (Дальнева®)
• Амлодипин + индапамид + периндоприл эрбумин (Ко-Дальнева®)
• Индапамид + периндоприл эрбумин + розувастатин (Роксатенз-инда)
• Амлодипин + периндоприл эрбумин + розувастатин (Роксатенз-амло)
• Розувастатин + эзетемиб (Роксера® плюс)

компании-производители стараются выпускать различные комбинации препаратов и различные сочетания доз, что позволяет гибко назначать терапию и иметь конкретную фиксированную комбинацию для каждой модели пациента, тем самым обеспечивая персонализированный подход. Реализация такого подхода может быть проиллюстрирована с помощью "линейки" препаратов компании КРКА. В нее входят различные фиксированные комбинации, ключевыми из которых, имеющими отношение к комбинациям с периндоприлом, являются индапамид, амлодипин и розувастатин (табл. 1).

Возможный дифференцированный выбор фиксированных комбинаций в разных клинических ситуациях

Учитывая степень риска, наличие коморбидности, уровень АД, можно достаточно легко составить портреты пациентов, которым рекомендована та или иная фиксированная комбинация. Ниже мы приводим один из вариантов алгоритмического подхода (рис. 1-4) назначения фиксированных комбинаций, который легко может быть внедрен в повседневную практику. Безусловно, данные алгоритмы не являются обязательными, и в конкретной клинической ситуации могут быть любые отклонения даже от стандартных схем лечения: альтернативное решение практикующего врача, непереносимость терапии, наличие особых показаний и многое другое. Однако идея дифференцированного подхода к использованию разного рода фиксированных комбинаций крайне полезна в тех случаях, когда необходимо быстрое принятие правильного решения для назначения оптимальной терапии АГ и ДЛП в условиях недостатка времени для всестороннего взвешивания всех "за" и "против", лежащих в основе любых клинических рекомендаций.

Обсуждение

Периндоприл эрбумин входит в состав 5 фиксированных комбинаций, которые упоминались нами выше. Он относится к липофильным иАПФ и блокирует не только циркулирующие, но и тканевые ренин-ангиотензин-альдостероновые системы. Липофильные свойства позволяют молекулам препарата проникать через фосфолипидный слой мембраны клеток и реализовывать внутриклеточные эффекты. Препарат значительно снижает в плазме и сосудах активность АПФ, в т.ч. фиксированного

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ко-Перинева®, таблетки: 0,625 мг + 2 мг; 1,25 мг + 4 мг; 2,5 мг + 8 мг (периндоприл + индапамид + периндоприл) ЛСП-004327/10 от 17.05.2010.

² Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дальнева®, таблетки: 5 мг + 4 мг; 10 мг + 4 мг; 5 мг + 8 мг; 10 мг + 8 мг (амлодипин + периндоприл) ЛП-001992 от 01.02.2013.

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ко-Дальнева®, таблетки: 5 мг + 0,625 мг + 2 мг; 5 мг + 1,25 мг + 4 мг; 5 мг + 2,5 мг + 8 мг; 10 мг + 2,5 мг + 8 мг (амлодипин + индапамид + периндоприл) ЛП-002958 от 16.04.2015.

⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®, таблетки: 5мг; 10 мг; 15 мг и 20 мг (розувастатин) ЛП-001450, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

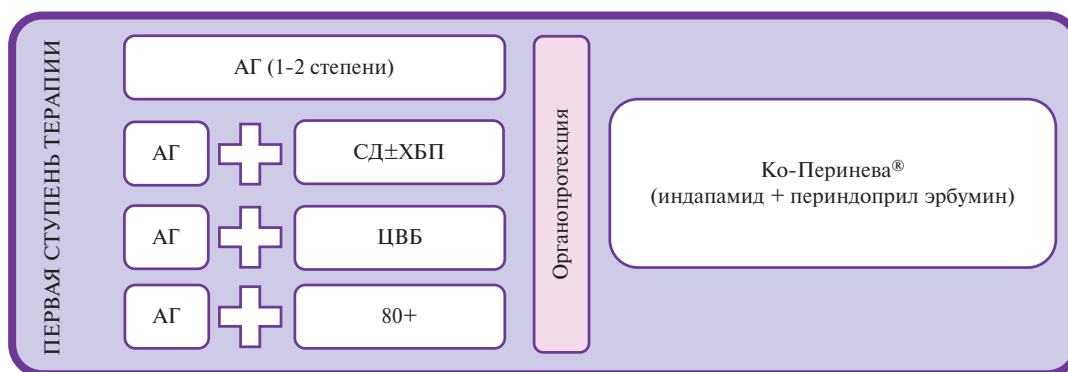


Рис. 1. Первая ступень терапии АГ 1-2 степени повышения АД, высокий риск и/или сопутствующая патология для нелеченых пациентов со старта терапии (или при недостижении целевых цифр АД на текущей терапии) — вариант терапии с помощью фиксированных комбинаций компании КРКА.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

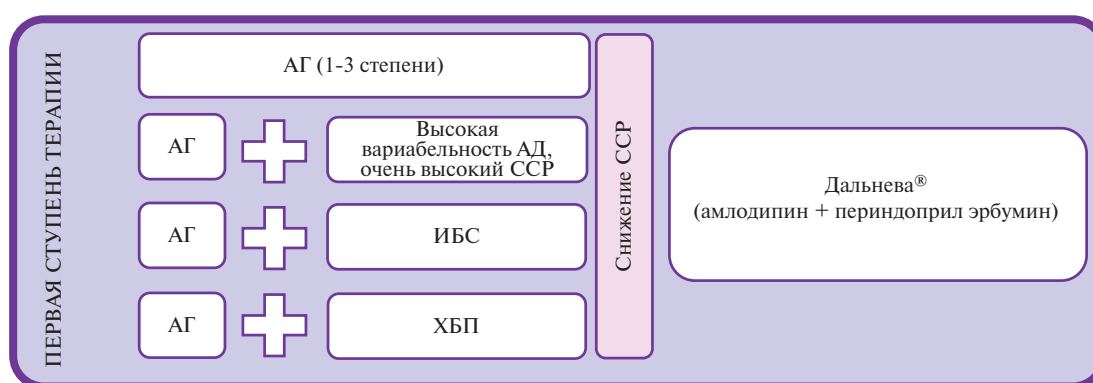


Рис. 2. Первая ступень терапии АГ 1-3 степени повышения АД с сопутствующими заболеваниями для нелеченых пациентов со старта терапии (или при недостижении целевых цифр АД на текущей терапии) с помощью фиксированных комбинаций компании КРКА.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек.

на эндотелии и адвентиции. Способность периндоприла замедлять процессы повреждения сосудов и прогрессирования атеросклероза, а также корректировать дисфункцию эндотелия, доказана в ряде клинических исследований, в частности, в рамках дополнительных проектов исследования EUROPA (PERSPECTIVE, PERTINENT) [7-10].

Несколько хорошо известных рандомизированных клинических исследований повлияли на стратегию выбора варианта фиксированной комбинации периндоприла эрбумина с индапамидом у пациентов с АГ. В первую очередь это исследование ADVANCE у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, показавшее, что длительное применение комбинации периндоприла с индапамидом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не только влияет на контроль АД, но и снижает риски сердечно-сосудистых осложнений, а также замедляет прогрессирование нефропатии [11]. Данные исследования PROGRESS подтвердили эффективность и безопасность применения периндоприла в комбинации с индапамидом у больных, перенесших инсульт или транзиторную

ишемическую атаку: в сравнении с группой плацебо это сопровождалось достоверным снижением частоты повторных ишемических и геморрагических инсультов различной степени тяжести [12]. И, наконец, в единственном исследовании среди пациентов с АГ старше 80 лет (HYVET) было показано снижение общей смертности на 21%, числа смертельных и не смертельных инсультов на 30%, смертельной и не смертельной сердечной недостаточности — на 64%, смертельных инсультов — на 39% [13].

В основу выбора комбинации периндоприла эрбумина с амлодипином для пациентов с АГ и ИБС лег анализ крупного клинического исследования EUROPA. В подгруппе пациентов, получавших комбинацию периндоприла с амлодипином, было отмечено более выраженное снижение частоты первичной точки и других исходов ИБС, что отражало кардиопротективный эффект периндоприла в сочетании с антиишемическим и антиангинальным эффектами БКК [10].

У пациентов с хронической болезнью почек недиабетического генеза применение комбинации периндоприла с амлодипином может быть ассоци-

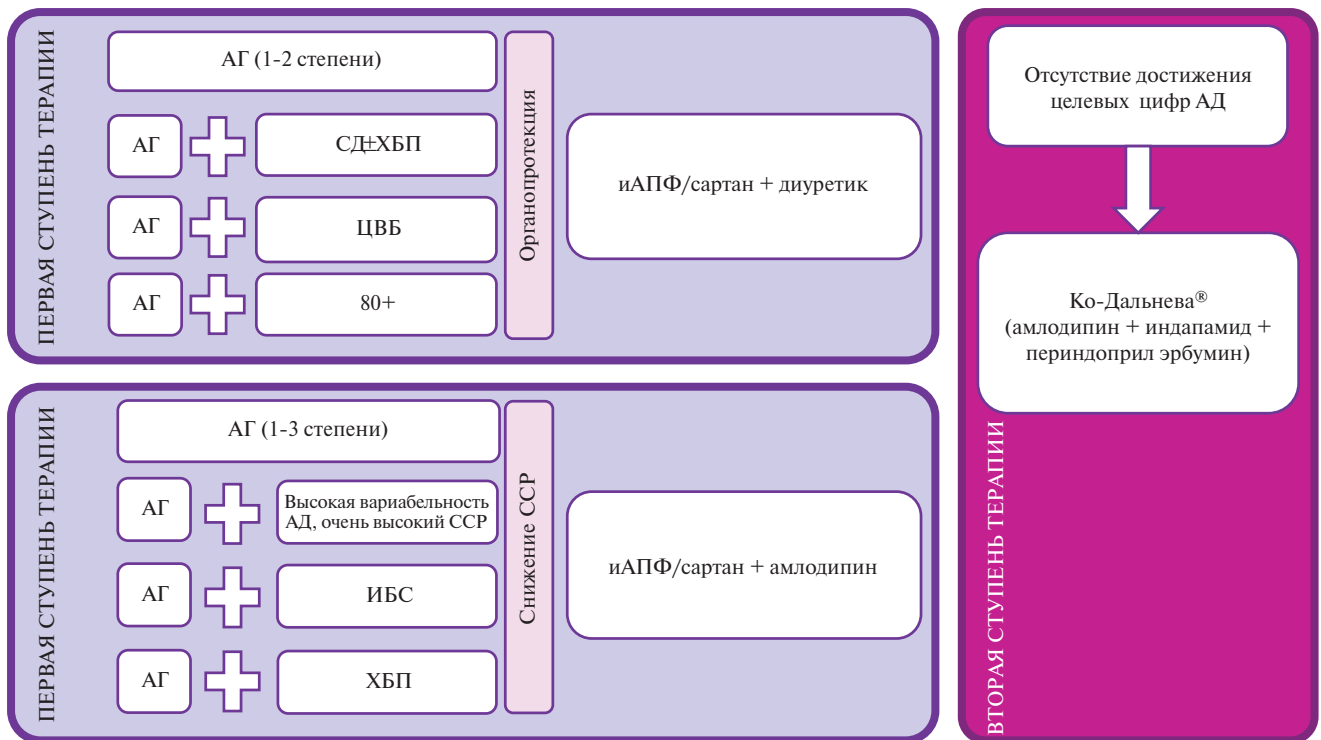


Рис. 3. Переход на вторую ступень терапии АГ (пациенты, не добившиеся целевых цифр АД на двойной терапии).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

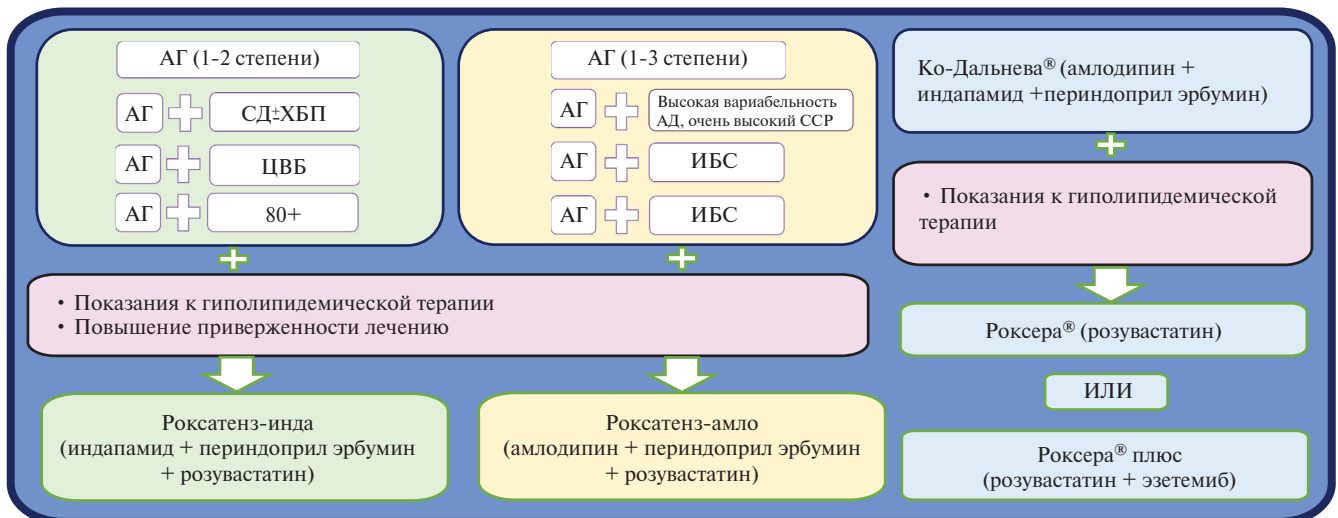


Рис. 4. Терапия "липипензии" — сочетания АГ и ДЛП с помощью многоцелевой политаблетки (на примере препаратов компании КРКА).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

ировано с нефропротективным эффектом периндоприла. В исследовании ACCOMPLISH комбинация иАПФ с амлодипином более эффективно предотвращала повышение уровня сывороточного креатинина и прогрессирующее снижение функции почек [14].

Антигипертензивные препараты разных классов и разные комбинации антигипертензивной терапии

по-разному влияют на вариабельность АД. Так, в исследовании ASCOT-BLA, которое считают краеугольным с точки зрения изучения влияния вариабельности АД на конечные точки, было показано, что комбинация амлодипина с периндоприлом достоверно в большей степени уменьшает вариабельность АД (на визите, суточную и между визитами) по сравнению

с комбинацией бета-адреноблокаторов с диуретиком, что внесло существенный вклад в различия по влиянию на риск развития инфаркта миокарда и инсульта в пользу комбинации периндоприл+амлодипин [15]. Также в исследовании ACCOMPLISH оценивалась отдаленная эффективность комбинации амлодипин/иАПФ в сравнении с иАПФ/гидрохлортиазидом у пациентов с систолической АГ [14].

Назначение трехкомпонентной терапии (периндоприл+индапамид+амлодипин) соответствует второй ступени антигипертензивной терапии, при недостижении целевых цифр АД на фоне любого варианта двойной комбинации, как было показано в исследовании PIANIST, среди пациентов, ранее получавших иАПФ/гидрохлортиазид или БРА/гидрохлортиазид и не достигавших целевых значений уровня АД, перевод на трехкомпонентную терапию в составе периндоприл/индапамид/амлодипин позволил скорректировать АД, у 81% и 91% пациентов, соответственно [16].

Добавление к вышеописанным комбинациям розувастатина в одной таблетке позволит повысить приверженность к терапии статинами и в большем числе клинических ситуаций приведет к достижению целе-

вых цифр ЛНП. Данная стратегия отражена в рекомендациях ESH 2023 (Рабочая группа Европейского общества по артериальной гипертензии), где рекомендуется с целью первичной профилактики у пациентов с АГ рассмотреть вопрос о применении фиксированных мультикомпонентных комбинаций, содержащих 2 антигипертензивных препарата и статина (с целью снижения ХС ЛНП) — "политаблетки" [17]. А в случае недостижения целевых уровней ЛНП на монотерапии переход на фиксированную комбинацию с эзетимибом позволит усилить гиполипидемический эффект [18].

Заключение

Наличие максимально широкого выбора фиксированных комбинаций компании КРКА (в т.ч. основанных на периндоприле) делает доступной реализацию оптимальных терапевтических стратегий у коморбидных пациентов с АГ и ДЛП в РФ.

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

Литература/References

- 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV. 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
- Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;(4):45-50. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2006;(4):45-50.
- Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. ЕРОЧА-АН 1998-2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):34-42. (In Russ.) Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЕПОЧА-АН 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019;59(1S):34-42. doi:10.18087/cardio.2445.
- Napalkov DA. Russian Trial ALGORITHM: Implementation of Combined Antihypertensive and Hypolipidemic Treatment for Clinical Efficacy Achievement in Routine Clinical Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):779-88. (In Russ.) Напалков Д.А. от имени участников наблюдательной программы АЛГОРИТМ. Российская наблюдательная программа АЛГОРИТМ: реализация идеи комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии для достижения клинического результата в рутинной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):779-88. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-779-788.
- Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(1):15-23. (In Russ.) Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):15-23. doi:10.17116/profmed201619115-23.
- Calder JA. Mechanism of antihypertensive action of thiazide diuretics and related drugs: direct vascular effects *J. Drug Dev*. 1992;4(4):189-98.
- Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide: rationale for use in hypertension. *Clin. Pharmacokinet*. 1999;37(Suppl. 1):7-12.
- Campbell DB, Brackman F. Cardiovascular protective properties of indapamide. *Am J Cardiol*. 1990;65:11-27H.
- Fox KM; EUROpean trial. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8. doi:10.1016/S0140-6736(03)14286-9.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
- Chalmers J, Neal B, MacMahon S; PROGRESS Management Committee. PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study): regional characteristics of the study population at baseline. *PROGRESS Management Committee. J Hypertens Suppl*. 2000;18(1):S13-9.
- Peters R, Beckett N, Burch L, et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age Ageing*. 2010;39(5):609-16. doi:10.1093/ageing/afq071.
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press*. 2007;16(2):80-6. doi:10.1080/08037050701395571.
- Aalbers J. Reduced blood pressure variability in ASCOT-BPLA trial favours use of amlodipine/perindopril combination to reduce stroke risk. *Cardiovasc J Afr*. 2010;21(2):115.
- Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(3):239.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN VVZOWJ.



Современные представления о последствиях гиперактивации симпатoadренальной системы у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: возможности модуляции

Жернакова Ю. В.^{1,2}

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в Российской Федерации и в мире в целом продолжает расти. В немалой степени это связано с эпидемией ожирения и ассоциированных с ним состояний — метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) 2 типа. Наиболее распространенной и доказанной гипотезой взаимосвязи АГ и ожирения является активация симпатической нервной системы (СНС). Вместе с тем современные исследования показывают, что последствия гиперактивации СНС не ограничиваются только гемодинамическими эффектами, а распространяются на многие органы и системы. Если симпатическая активность повышена длительно — это может привести к развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа. Нейротрансмиттеры влияют на жировые клетки, усиливая липолиз и приводя к увеличению выделения жирных кислот, на печень, увеличивая глюконеогенез, на β -клетки поджелудочной железы, снижая секрецию инсулина. СНС играет важную роль в управлении энергией посредством регуляции скорости метаболизма. У лиц с ожирением значительно менее выражен постпрандиальный термогенез, несмотря на более высокий инсулиновый ответ, снижен гемодинамический ответ на изометрические или гетерометрические упражнения. Хронический стресс, который является одним из составляющих синдрома ожирения, служит не только триггером, приводящим к поведенческим нарушениям, но и напрямую приводит к срыву различных физиологических систем, в т.ч. через активацию СНС. Однако выбор антигипертензивных препаратов, влияющих на активность СНС у больных с ожирением и метаболическими нарушениями, весьма ограничен. Согласно текущим рекомендациям, β -блокаторы не являются препаратами выбора у больных неосложненной АГ, в связи с тем, что они имеют меньшую доказательную базу, по сравнению с другими классами препаратов и обладают метаболическими и другими побочными эффектами. Учитывая это, селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов и, в частности моксонидин, могут быть препаратами выбора у этой категории больных. Использование моксонидина в комбинированной терапии пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, в т.ч. с менопаузальным метаболическим синдромом, а также с физиологическим снижением уровня эстрогенов значительно улучшает эффективность антигипертензивной терапии, повышает вероятность достижения целевых уровней артериального давления, а воздействие на метаболические процессы сопровождается улучшением прогноза у данной категории больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, симпатическая нервная система, артериальная гипертензия, ожирение, моксонидин, менопауза.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. И. Е. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Жернакова Ю. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии; ученый секретарь, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-7895-9068.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
juli001@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ — активность теломеразы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ГИ — гиперинсулинемия, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, МГТ — менопаузальная гормональная терапия, МС — метаболический синдром, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СНС — симпатическая нервная система, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 01.11.2023

Рецензия получена 18.11.2023

Принята к публикации 28.11.2023



Для цитирования: Жернакова Ю. В. Современные представления о последствиях гиперактивации симпатoadренальной системы у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: возможности модуляции. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5681. doi:10.15829/1560-4071-2023-5681. EDN RDLH1H

Modern ideas about the consequences of sympathoadrenal hyperactivation in hypertensive patients with metabolic disorders: modulation possibilities

Zhernakova Yu. V.^{1,2}

The prevalence of hypertension (HTN) in the Russian Federation and the world continues to grow. This is largely due to the epidemic of obesity and related conditions — metabolic syndrome and type 2 diabetes. The most common and proven hypothesis of the relationship between hypertension and obesity is the activation of the sympathetic nervous system. However, modern research shows that the consequences of sympathetic hyperactivation are not limited only to hemodynamic effects, but extend to many organs and systems. Long-term sympathetic hyperactivation can lead to insulin resistance and type 2 diabetes. Neurotransmitters affect fat cells by increasing lipolysis and leading to increased fatty acid release, the liver by increasing gluconeogenesis, and pancreatic β -cells by decreasing insulin secretion. The sympathetic nervous system plays an important role in energy management by regulating metabolic rate. Obese individuals have significantly less pronounced postprandial thermogenesis, despite a higher insulin response, while the hemodynamic response to isometric or heterometric exercise

is reduced. Chronic stress serves not only as a trigger for behavioral disorders, but also directly leads to various physiological disorders, including through sympathetic activation. However, the choice of antihypertensive agents affecting the sympathetic activity in patients with obesity and metabolic disorders is very limited. According to current guidelines, β -blockers are not the drugs of choice in patients with uncomplicated HTN, since it has a weaker evidence base compared to other classes of drugs and have metabolic and other side effects. Therefore, selective I_1 -imidazoline receptor agonists, and in particular, moxonidine may be the drugs of choice in this category of patients. Moxonidine in combination therapy of patients with HTN and metabolic disorders, including metabolic disorders in menopause, as well as with a physiological estrogen decrease, significantly improves the effectiveness of antihypertensive therapy and increases the achievement of target blood pressure. In addition, its metabolic effects improve prognosis of such patients.

Keywords: metabolic syndrome, sympathetic nervous system, hypertension, obesity, moxonidine, menopause.

Corresponding author:
juli001@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 01.11.2023 **Revision Received:** 18.11.2023 **Accepted:** 28.11.2023

¹N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²I. E. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Zhernakova Yu. V. ORCID: 0000-0001-7895-9068.

For citation: Zhernakova Yu. V. Modern ideas about the consequences of sympathoadrenal hyperactivation in hypertensive patients with metabolic disorders: modulation possibilities. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5681. doi:10.15829/1560-4071-2023-5681. EDN RDLHII

За последние два десятилетия мы стали свидетелями быстрого роста распространенности ожирения в развивающихся и в промышленно развитых странах. Около 34% населения США в возрасте старше 20 лет страдают ожирением с индексом массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$ и почти столько же имеют избыточную массу тела (ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$)¹. Сходные данные были получены и в рамках исследования Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации (ЭССС-РФ). Эпидемиологические исследования показывают, что ожирение и даже избыточная масса тела могут приводить к увеличению риска развития артериальной гипертензии (АГ) на 70-80% и на 80-90% риска развития диабета и других заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями [1]. Эпидемия ожирения наряду с увеличением продолжительности жизни привела к увеличению распространенности АГ и формированию нового фенотипа АГ. В настоящее время АГ, абдоминальное ожирение, нарушение углеводного, липидного обменов часто сочетаются и объединены в понятие метаболического синдрома (МС), являющегося основным предиктором сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета (СД) 2 типа. На риск развития диабета влияет продолжительность ожирения, а также распределение жировой ткани. Висцеральное ожирение ассоциировано с гораздо более высоким риском развития АГ и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с подкожным [2-4].

Механизмы развития АГ при ожирении многочисленны и до конца не изучены. Одной из наиболее распространенных и доказанных гипотез взаимосвязи АГ и ожирения является активация симпатической нервной системы (СНС). В исследовании Health, Aging, and Body Composition Study АГ была тесно связана с наличием висцерального ожирения, при этом ассоциация была сильной даже у лиц с низкой общей долей жира в организме [5]. В исследовании Framingham Heart Study Multidetector Computed Tomography Study были получены аналогичные дан-

ные. У мужчин систолическое артериальное давление (АД) (САД) увеличивалось на 3,3 мм рт.ст. на каждое стандартное отклонение увеличения объема висцеральной жировой ткани и на 2,0 мм рт.ст. для каждого стандартного отклонения увеличения объема подкожной жировой клетчатки [6]. При висцеральном типе ожирения в абсолютном большинстве случаев развивается гиперинсулинемия (ГИ), инсулинорезистентность (ИР) и другие метаболические нарушения [7]. Инсулин является мощным фактором, стимулирующим клеточный рост и клеточную пролиферацию, что было продемонстрировано в исследовании на культурах гладкомышечных клеток артерий человека и приматов [8]. ГИ, вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, суживает их просвет, что приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления. Инсулин способен повышать реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, таким образом, задерживая жидкость и способствуя развитию гиперволемии, а также повышению содержания натрия и кальция в стенках сосудов и их спазму [9]. Но еще более важно то, что инсулин активизирует СНС, проникая в перивентрикулярную область гипоталамуса и увеличивая скорость передачи возбуждающих импульсов на симпатические ядра спинного мозга.

Последствия симпатической гиперактивации многочисленны и включают сердечно-сосудистые, почечные и метаболические эффекты [10-12]. Состояние хронической симпатической активации связано с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного объема и общего периферического сосудистого сопротивления, что сопровождается структурными изменениями в сердце и сосудах [10, 13], способствуя развитию основных осложнений АГ, таких как аритмия, гипертрофия левого желудочка [10-14]. Кроме того, избыточная активность СНС связана с нарушением в системе гомеостаза, острая активация СНС приводит к гиперкоагуляции за счет повышенной агрегационной способности тромбоцитов.

Симпатическая активность, сопровождающая АГ, является одним из патофизиологических механизмов развития сердечной недостаточности и отвечает за начало и развитие заболевания [15-17]. Повышенная активность СНС при хронической сердечной недо-

¹ Fryar CD, Carroll MD, Afful J. Prevalence of overweight, obesity, and severe obesity among adults aged 20 and over: United States, 1960-1962 through 2017-2018. NCHS Health E-Stats, Centers for Disease Control and Prevention. 2020.

статочности приводит к десенсибилизации β -адренергических рецепторов миокарда, оказывая неблагоприятные эффекты на процессы возбуждения и сокращения миокарда и фиброз [15, 18].

Эффекты активации СНС опосредуются адренергическими нейромедиаторами (норадреналином, адреналином и дофамином), обладающими сосудосуживающими свойствами [19]. Было показано, что избыток норадреналина у пациентов с высоким АД наблюдается в основном в сердце и почках, которые непосредственно участвуют в контроле АД [19]. Высвобождение этих адренергических нейротрансмиттеров неблагоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему и метаболизм, путем вовлечения органов, участвующих в контроле гомеостаза, таких как сердце, почки, вены и артериолы.

Что касается метаболических эффектов, адренергические нейротрансмиттеры влияют на различные органы и ткани: на жировые клетки, усиливая липолиз и приводя к увеличению выделения жирных кислот, на печень, увеличивая глюконеогенез, на β -клетки поджелудочной железы, снижая секрецию инсулина. И наоборот, свободные жирные кислоты могут усиливать симпатическую активность [20]. Если симпатическая активность повышена длительно — это может привести к развитию ИР и СД, повышающих риск сердечно-сосудистых заболеваний. Роль подавления симпатической активности в профилактике метаболических нарушений и связанных с ними неблагоприятных исходов требует проведения рандомизированных контролируемых исследований [16, 17, 21–27].

В отличие от повышенной симпатической активности, парасимпатическая активность снижена у пациентов с АГ, что приводит к дисбалансу симпатической и парасимпатической систем² [28, 29]. Более высокая распространенность АГ наблюдается у пациентов со сниженным парасимпатическим контролем. Более того, существует связь между таким дисбалансом, профилем АД и риском развития сердечно-сосудистых осложнений [30].

Увеличение симпатической активности приводит к набору массы тела. Действительно, СНС играет важную роль в управлении энергией, расходы в ответ на определенные физиологические стимулы (например, изменение энергетических состояний, потребление пищи, ГИ и воздействие холода) посредством регуляции скорости метаболизма в покое и усиления термогенеза возрастают [31, 32]. Тем не менее ожирение связано с увеличением активности СНС, которая рассматривается как компенсаторный механизм для увеличения расходов энергии, что по-

зволяет восстановить энергетический баланс [33]. В частности, симпатическая активность тесно коррелирует с висцеральным ожирением [34]. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что у лиц с ожирением симпатический ответ значительно снижен по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Исследования показывают, что у лиц с ожирением значительно менее выражен постпрандиальный термогенез (ответ на прием пищи богатой углеводами или пероральной глюкозы), несмотря на более высокий инсулиновый ответ [35–37]. У лиц с ожирением менее выражен гемодинамический ответ на изометрические или гетерометрические упражнения [38], а также сосудосуживающий ответ на симпатическую активацию во время глубокого вдоха [39].

Низкий симпатический ответ и симпатический резерв могут способствовать увеличению веса и усугублению ИР с последующей ГИ, создавая таким образом замкнутый порочный круг: увеличение веса — ИР — симпатическая активация со сниженным ответом — увеличение веса и т.д.

Увеличение секреции лептина адипоцитами белого жира у пациентов с ожирением также способствует дисфункции СНС и системной резистентности к инсулину [40, 41]. Лептин важный регулятор накопления жира, потребления пищи, нейроэндокринных взаимодействий и метаболизма, однако его избыток ведет к хронической симпатической активации с вовлечением сердечно-сосудистой системы, почек и кровеносных сосудов [42, 43]. Лептин играет ключевую роль в регулировании энергетических расходов через активацию СНС путем воздействия на дугообразное ядро для активации соответствующих сигнальных путей [44]. Нарушение секреции адипонектина у пациентов с ожирением также приводит к активации СНС и стимулированию резистентности к инсулину [41].

Результаты исследования деятельности животных и человека показывают, что центральная симпатическая гиперактивация участвует в развитии осложнений МС [31]. У взрослых с ожирением были обнаружены повышенные уровни норадреналина и его метаболитов в моче по сравнению с лицами с нормальной массой тела [45, 46]. Кроме того, у взрослых с ожирением наблюдается увеличение симпатической активности в скелетных мышцах в покое [47–49]. Ожирение также связано с повышенной симпатической импульсацией к различным органам и тканям, в частности почкам, приводящей к сужению сосудов и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [43]. Одной из причин этого является лептинорезистентность и гиперлептинемия, наблюдающаяся у лиц с избыточным накоплением жировой ткани [43].

Высокая активность СНС определяет особенности течения АГ у женщин в перименопаузе — преимуще-

² Diabetes in Cardiovascular Disease: a companion to Braunwald's Heart Disease. 1st edition. <https://www.elsevier.com/books/diabetes-in-cardio-vascular-disease-a-companion-to-braunwalds-heart-disease/mcguire/978-1-4557-5418-2>.

пещественное повышение САД, более высокие уровни пульсового АД, ЧСС, сердечного индекса и вариабельности АД. Повышенная реактивность сосудов на норадреналин вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую вариабельность АД в течение суток [50]. С наступлением менопаузы отмечается стремительное снижение секреции эстрогенов, в то время как секреция андрогенов снижается более медленно и плавно. Таким образом, наступает относительная гиперандрогения. Это, в свою очередь, вызывает развитие андрогенного ожирения и перераспределение жировой ткани с глутеофemorального (свойственного женщинам в перименопаузе) на абдоминальный (висцеральный). Прогрессированию висцерального ожирения способствует также снижение уровня соматотропного гормона, являющееся следствием дефицита эстрогенов, что в дальнейшем приводит к формированию ИР, компенсаторной ГИ и активации СНС.

Существуют доказательства того, что снижение массы тела на фоне изменения образа жизни может улучшить липидный профиль, метаболизм глюкозы, чувствительность к инсулину и привести к снижению САД и диастолического АД (ДАД) [27]. Исследования также демонстрируют, что в ходе некоторых специализированных диет снижается симпатическая активность, повышается барорецепторная чувствительность и чувствительность к инсулину [27]. Тем не менее для пациентов с АГ и ожирением одних диетических программ бывает недостаточно для контроля АД, поэтому, как правило, применяются различные фармакологические стратегии.

Еще одна крайне актуальная на сегодняшний момент клиническая ситуация — стресс и АГ. Психоэмоциональный стресс является защитно-приспособительной реакцией, мобилизующей организм на преодоление разнообразных угрожающих нарушением жизнедеятельности препятствий, при возникновении многих конфликтных ситуаций, в которых субъект ограничен в возможностях удовлетворения своих основных жизненно важных биологических и социальных потребностей. Принято считать, что стресс — это любые раздражители (физические, социальные и психологические). Хронический стресс, который является одним из составляющих синдрома ожирения, служит не только триггером, приводящим к поведенческим нарушениям, перееданию, злоупотреблению алкоголем, кофеином, что сопровождается высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, но и сам напрямую приводит к срыву различных физиологических систем, в т.ч. через активацию СНС [51]. Казалось бы стресс — очевидный фактор риска хронической активации СНС и соответственно фактор риска АГ. Однако до сих пор нет единого мнения относительно взаимосвязи

стресса и АГ. В ответ на острое воздействие стрессовых факторов происходит немедленная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadренальной системы, что обеспечивает поддержание гомеостаза и является необходимым защитным механизмом. Острый психологический стресс приводит к возрастанию уровней кортиколиберина, кортизола и провоспалительных цитокинов. Все эти факторы в совокупности приводят к развитию дисфункции эндотелия, снижению вазодилатации в ответ на химические и механические стимулы, ослаблению вазопротекции, уменьшению перфузии и развитию ишемии [52]. Однако при (часто) повторяющихся стрессах со временем происходит потенциация синаптической передачи — изменение силы синапса (величины трансмембранного потенциала) в ответ на активацию постсинаптических рецепторов. Повторное воздействие стрессоров приводит к перепрограммированию центральной нейронной сети, увеличивая ответ на стрессоры, что сопровождается более выраженной вазоконстрикцией, увеличением объема циркулирующей крови и функциональными нарушениями работы сердечно-сосудистой системы, которые в последующем приводят к развитию АГ и увеличению сердечно-сосудистого риска.

С 2018г Европейскими и национальными рекомендациями "По диагностике и лечению артериальной гипертензии" подход к выбору антигипертензивных препаратов унифицирован, абсолютному большинству пациентов с АГ рекомендована стартовая комбинированная терапия, основой которой являются блокаторы РААС. В качестве препаратов второго ряда рекомендованы блокаторы кальциевых каналов (БКК) или диуретики. Преимуществом должны пользоваться БКК дигидропиридинового ряда пролонгированного действия, их антигипертензивная эффективность довольно высока, и они не оказывают влияния на метаболические параметры. Но необходимо помнить, что прием БКК может сопровождаться появлением или усилением отеков на нижних конечностях, что особенно актуально у больных с ожирением. Без применения диуретиков иногда сложно достичь целевых уровней АД, однако их негативные эффекты у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями хорошо известны. Для лечения АГ у больных с МС предпочтение должно отдаваться метаболически нейтральным тиазидоподобным диуретикам — индапамиду, а также малым дозам гидрохлортиазида (12,5–25 мг). Кроме того, прием диуретиков ограничен у больных с гиперурикемией и абсолютно противопоказан больным с подагрой.

Согласно текущим рекомендациям, β -блокаторы не являются препаратами выбора у больных неосложненной АГ. Вместе с тем механизмы, лежащие в основе антигипертензивного эффекта этого класса препаратов (снижение активности СНС и ренина),

кажутся привлекательными для пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями. Показано, что β -блокаторы снижают риск инсульта по сравнению с плацебо у больных АГ [53], но также было показано, что они уступают блокаторам рецепторов к ангиотензину и антигипертензивной терапии, основанной на применении БКК в снижении количества жестких конечных точек в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [54, 55]. Важно, что β -блокаторы предотвратили статистически значимо меньше событий, чем другие классы препаратов в данном исследовании в подгруппе пациентов с ожирением [55, 56]. Недостатки β -блокаторов могут включать увеличение веса (3–4 кг при длительном использовании), повышение риска СД 2 типа, увеличение липопротеидов низкой плотности и триглицеридов [53, 57], β -блокаторы также снижают толерантность к физическим нагрузкам и могут вызывать эректильную дисфункцию. Эти побочные эффекты отчасти могут быть нивелированы применением высокоселективных β -блокаторов и β -блокаторов с дополнительными эффектами (небиволол и карведилол). В связи с тем, что β -блокаторы имеют меньшую доказательную базу по сравнению с другими классами препаратов и обладают метаболическими и другими побочными эффектами, которые особенно нежелательны при ожирении, этот класс не должен использоваться в качестве терапии первой линии [58, 59].

Таким образом, выбор антигипертензивных препаратов, влияющих на один из центральных механизмов повышения АД у больных с ожирением и метаболическими нарушениями (гиперактивация СНС), весьма ограничен. Учитывая это, селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, и в частности моксонидин, могут быть препаратами выбора для проведения комбинированной терапии у этой категории больных. Имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции АД — в головном мозге и почках. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Доказана связь между активностью баро- и хеморецепторов каротидного синуса и аорты и I_1 -рецепторами. В норме при повышении АД возбуждение барорецепторов через воздействие на имидазолиновые рецепторы приводит к снижению симпатической активности, уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, снижению АД. При ожирении и МС активность имидазолиновых рецепторов снижена. Считается, что рецептор I_1 может принадлежать семейству нейроцитокининовых рецепторов, поскольку его сигнальные пути аналогичны путям интерлейкинов [60]. Рецепторы I_1 также локализованы на плазматической мембране нейронов мозгового слоя над-

почечников, почечного эпителия, островков поджелудочной железы, тромбоцитов и простаты [60, 61]. В соответствии с этим эффекты моксонидина могут включать усиление экскреции натрия, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину [62] и толерантности к глюкозе, защиту органов-мишеней (почек, сердца, сосудов) [63]. Было показано, что моксонидин уменьшает прогрессирование почечной недостаточности, уменьшение выраженности гипертрофии левого желудочка и улучшение эндотелиальной функции у больных АГ [63, 64]. Кроме того, имидазолиновые I_1 -рецепторы расположены на мембранах адипоцитов, стимуляция которых приводит к усилению липолиза.

Клинические исследования показывают высокую антигипертензивную эффективность моксонидина, который снижает САД в среднем на 20–30 мм рт.ст. и ДАД на 10–20 мм рт.ст. Антигипертензивная эффективность моксонидина сопоставима с основными классами препаратов [65–69].

В литературе имеется большое количество данных, свидетельствующих о позитивном влиянии моксонидина на чувствительность к инсулину. Данные о влиянии моксонидина и метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточной массой тела, АГ 1 степени, резистентностью к инсулину и нарушением толерантности к глюкозе или СД 2 типа, контролируемым диетой, были продемонстрированы в исследовании ALMAZ [70]. Исследование было проспективным, открытым, многоцентровым, в параллельных группах (PROBE-дизайн). Основной целью исследования была оценка влияния моксонидина и метформина на "площадь под кривой" инсулина при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) после 16 нед. лечения в сравнении с исходными данными. На фоне назначения моксонидина (0,2 мг 2 раза/сут.) отмечено уменьшение "площади под кривой" инсулина на 16,2% ($p=0,0523$). Улучшение чувствительности к инсулину в группе, получавшей моксонидин, было более выражено у больных с исходной ЧСС >80 уд./мин. Эти данные свидетельствуют о том, что влияние моксонидина на уровни инсулина плазмы и чувствительность к инсулину может быть более выраженным у лиц с признаками повышенной активности СНС. В то время как назначение метформина (500 мг 2 раза/сут.) сопровождалось некоторым увеличением этого показателя. Изменения в уровне глюкозы на фоне лечения были различными в группе моксонидина и метформина, разница между группами была статистически достоверной и равнялась 0,35 ммоль/л в пользу метформина. Концентрация инсулина в плазме крови при проведении ПГТТ на фоне лечения моксонидином достоверно снижалась через 2 ч после нагрузки глюкозой, через 1 и 3 ч это снижение было недостоверным. Назначение метформина вовсе не влияло на

уровни инсулина при выполнении ПГТТ. Индекс чувствительности к инсулину достоверно увеличился как при лечении моксонидином, так и при назначении метформина, что указывало на то, что оба препарата достоверно снижают ИР. По-видимому, моксонидин уменьшает ИР путём снижения уровня инсулина в плазме крови, но очень мало влияет на уровень глюкозы, в то время как метформин снижает уровни глюкозы. Уровень гликированного гемоглобина исходно, как уже упоминалось, был сходным в обеих группах. В группе моксонидина на фоне лечения его уровень достоверно не менялся, в то время как применение метформина привело к достоверному снижению гликированного гемоглобина до $6,05 \pm 0,62\%$. Достоверных изменений показателей липидного спектра на фоне применения как моксонидина, так и метформина обнаружено не было. ИМТ достоверно снижался как при назначении моксонидина (с $33,6 \pm 4,7$ до $33,0 \pm 4,42$ кг/м²), так и на фоне лечения метформином (с $34,3 \pm 6,24$ до $33,3 \pm 5,7$ кг/м²). При этом более выраженное снижение данного показателя отмечено при назначении последнего. Это было первое исследование, показавшее сопоставимое влияние на инсулиночувствительность антигипертензивного и сахароснижающего препарата.

В исследовании Sanjuliani AF, et al. с параллельными группами, рандомизированными на прием моксонидина и амлодипина (препарат сравнения), участвовало 40 человек с ожирением и АГ [71]. Эффективный контроль АД был достигнут у 58% в группе моксонидина и 52% в группе амлодипина. Через 24 нед. терапии моксонидином, назначавшимся в дозе 0,4 мг/сут., с подбором средней дозы до 0,6 мг/сут., уровни адреналина и норадреналина в артериальной крови достоверно снизились на 22,5% и 20,4%, соответственно. Также наблюдалось достоверное снижение уровня норадреналина в венозной крови в ортостазе. Терапия амлодипином не сопровождалась достоверными изменениями концентрации катехоламинов. Помимо этого, на фоне лечения моксонидином улучшалась чувствительность к инсулину. Концентрация иммунореактивного инсулина натощак снизилась на 23%, через 120 мин после нагрузки глюкозой на 45,6% (с $139,7 \pm 31,2$ до $76,0 \pm 15,2$ Ед/мл), индекс ИР по модели НОМА — на 18%. Через 6 мес. терапии только моксонидин (в отличие от группы амлодипина) достоверно снижал уровни лептина в плазме до 22,6 пг/мл при исходной концентрации 27,2 пг/мл (на 16,9%). Важно отметить, что у пациентов с эффективным контролем АД на фоне терапии моксонидином концентрации иммунореактивного инсулина и лептина в плазме крови достоверно снижались в большей степени, в отличие от пациентов с неэффективным контролем АД.

Антигипертензивная эффективность моксонидина сопоставима с таковой у ингибиторов ангио-

тензинпревращающего фермента, диуретиков, β -адреноблокаторов и антагонистов кальция. Соотношение Т/Р, характеризующее продолжительность антигипертензивного эффекта и, следовательно, возможность назначения препарата 1 раз в сутки, у моксонидина составляет 70% [69].

В сравнительном исследовании антигипертензивной эффективности моксонидина и телмисарта (блокатора ренин-ангиотензина, активирующего рецепторы PPAR- γ), влияния этих препаратов на ИР и показатели липидов установлено, что оба препарата значительно снижали АД. На фоне моксонидина (Физиотенз) в дозе 0,3 мг/сут. целевой уровень АД был достигнут у 80% больных, а на фоне лечения телмисартаном в дозе 40 мг/сут. — у 67%. На фоне лечения моксонидином и телмисартаном отмечены благоприятные изменения метаболизма — снижались индекс ИР, концентрация глюкозы и инсулина плазмы натощак, а терапия моксонидином сопровождалась также снижением уровня триглицеридов плазмы [72].

В исследовании Бахшалиева А. В. и др. изучалась эффективность и переносимость моксонидина в сочетании с менопаузальной гормональной терапией (МГТ) 17- β -эстрадиолом и дидрогестероном, у женщин с АГ в постменопаузе [73]. Были обследованы 68 женщин с эссенциальной АГ 1-2 степени и климактерическим синдромом. Больные были рандомизированы на 2 группы для приема моксонидина (группа I) и для приема моксонидина в сочетании с МГТ (группа II). В ходе исследования измеряли офисное АД, проводили эхокардиографию, регистрировали показатели липидного спектра и коагулограммы (фибриноген, протромбиновый индекс, тромбиновое время), определяли качество жизни с помощью модифицированного менопаузального индекса. Хорошая переносимость терапии и уменьшение менопаузального индекса были отмечены в обеих группах. На фоне лечения моксонидином в режиме монотерапии выявлено достоверное снижение САД и ДАД к 3 мес. ($p < 0,005$), уменьшение выраженности проявлений климактерического синдрома (частота приливов, вестибулопатий, головных болей) к 6 мес. терапии. Вместе с тем сочетание моксонидина с МГТ привело к статистически значимо более выраженному ($p < 0,005$) улучшению показателей липидного обмена и гемостаза по сравнению с монотерапией моксонидином. Таким образом, моксонидин является эффективным препаратом для лечения женщин с АГ в постменопаузе. МГТ способствует увеличению антигипертензивного эффекта моксонидина и улучшению показателей липидного обмена и гемостаза.

Исследование КОМПАС было посвящено оценке влияния терапии моксонидином на показатели костного метаболизма и плотность костной ткани у пациенток с АГ и остеопенией в период пост-

менопаузы [74]. В рандомизированное открытое клиническое исследование было включено 114 пациенток с АГ в период постменопаузы. Всем участницам исследования были выполнены оценка костного метаболизма и минеральной плотности кости, а также определение активности теломеразы (АТ). Пациенток разделили на 2 группы (терапия моксонидином и терапия бисопрололом) методом простых конвертов. Через 12 мес. терапии в обеих группах выявлено положительное влияние моксонидина и бисопролола на течение АГ, как в качестве монотерапии, так и в составе комбинации (в сочетании с периндоприлом): снижение САД и ДАД в группе терапии моксонидином составило 13,6% и 12,8%, соответственно, а в группе терапии бисопрололом — 13,7% и 15%. У большинства пациенток в группе терапии моксонидином в сравнении с группой терапии бисопрололом отмечалась нормализация массы тела (23,4% и 17,4%, соответственно, $p=0,043$), динамика массы тела в группе терапии моксонидином составила 2,0%. На фоне терапии моксонидином выявлено усиление процессов костеобразования в виде увеличения уровня маркеров остеокальцина и остеопротегерина и статистически значимое повышение АТ, в то время как у женщин, принимавших бисопролол, не выявлены динамические изменения показателей костного метаболизма, а также отмечалась тенденция к снижению минеральной плотности кости и достоверное снижение АТ. Выявленный возможный плеiotропный эффект моксонидина в отношении костного метаболизма и АТ позволяет использовать препарат для снижения риска развития и/или прогрессирования остеопении и остеопороза у пациенток с АГ в постменопаузе.

Моксонидин является препаратом центрального действия, который оказывает дополнительные метаболические эффекты. Однако до конца не известно опосредованы ли его эффекты нейромедиаторами, в частности нейропептидом Y в периферической нервной системе или исключительно регуляцией симпатического тонуса. Одно из недавних исследований было посвящено оценке влияния моксонидина на сывороточный нейропептид Y у людей. 90 человек с АГ 1-2 степени рандомизировали по возрасту, полу и ИМТ как нормальный вес ($n=30$), избыточный вес ($n=30$) и ожирение ($n=30$). Моксонидин назначали в терапевтических дозах до 0,6 мг ежедневно в течение 12 нед. и регистрировали антропометрические, клинические и биохимические параметры. Во всех трех группах было показано снижение САД и ДАД, ЧСС. После лечения ИМТ уровень катехоламинов и метаболитов катехоламинов в суточной моче, а также общего холестерина в сыворотке крови были снижены. Самое главное, было обнаружено снижение уровней нейропептида Y в сыворотке во всех исследовательских группах, причем наибольшее среднее

снижение выявлено в группе участников с ожирением и избыточным весом по сравнению с лицами с нормальным весом. Таким образом, моксонидин приводит к улучшению кардиометаболических параметров, а также к снижению уровня нейропептида Y в сыворотке, что представляет собой мощный фактор против АГ, связанной с ожирением. Его участие в регулировании энергетического баланса требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, ожирение увеличивает АД с помощью нескольких механизмов, включая симпатическую гиперактивацию, повышение активности РААС, задержку натрия и жидкости. Гиперлептинемия в сочетании с селективной устойчивостью к лептину также играет важную роль. Это имеет клиническое значение для лечения АГ у лиц с ожирением и метаболическими нарушениями. На данный момент не существует конкретного класса антигипертензивных препаратов, который имеет лучшую эффективность у данной категории пациентов. Блокаторы РААС, по-видимому, могут предотвращать больше сердечно-сосудистых событий у пациентов с ожирением и МС. В то же время β -адреноблокаторы имеют больше побочных эффектов и меньшую доказательную базу в отношении жестких конечных точек. Одновременно с фармакотерапией всем пациентам необходимо рекомендовать снижение веса, которое направлено на основные патогенетические механизмы формирования АГ у данной категории пациентов, часто это помогает снизить уровень АД, а у молодых пациентов вовсе избежать антигипертензивной терапии. Важно отметить, что потеря веса, по-видимому, снижает симпатическую активацию при ожирении. Вмешательство в образ жизни должно оставаться краеугольным камнем лечения, однако выполнение рекомендаций является трудным для пациента, как правило, эффекты его невелики и уменьшаются с течением времени. Около 80% пациентов не достигают значимой потери веса через 1 год с использованием модификации образа жизни. Значительно лучшие результаты можно получить с использованием фармакотерапии ожирения или применением бариатрической хирургии, однако и эти методы имеют свои ограничения. Кроме того, хронические стрессовые ситуации усугубляют гиперактивацию СНС, способствуя набору веса и утяжеляя течение АГ. В связи с этим выбор антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями является крайне актуальной и сложной задачей. Достижение целевых уровней у этой категории пациентов затруднено в связи с частой рефрактерностью к проводимой терапии, а также ограничением использования некоторых антигипертензивных препаратов. Использование комбинации средств,

обладающих выраженными антигипертензивными свойствами и одновременно обладающими возможностями положительно влиять на метаболический профиль, может помочь в решении этой задачи.

Комбинация блокаторов РААС и агонистов имидазолиновых рецепторов соответствуют всем этим требованиям, при этом влияя на основные патогенетические механизмы формирования АГ у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями. Уменьшение гиперактивации СНС с помощью моксонидина сопровождается многочисленными позитивными гемодинамическими и метаболическими эффектами: снижением уровня АД, ЧСС, общего периферического сосудистого сопротивления, улучшением состояния сердца и сосудов. Метаболические эффекты подавления активности СНС выражаются в снижении глюконеогенеза, ИР, липолиза с выделением свободных жирных кислот. Кроме того, современные исследования показывают возмож-

ность моксонидина влиять на уровень нейромедиаторов, в частности нейропептида Y в периферической нервной системе, который отвечает не только за повышение АД, но также участвует в регуляции энергетического баланса. Использование моксонидина в комбинированной терапии пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, в т.ч. с менопаузальным МС, а также с физиологическим снижением уровня эстрогенов значительно улучшает эффективность антигипертензивной терапии, повышает вероятность достижения целевых уровней АД, а воздействие на метаболические процессы сопровождается улучшением прогноза у данной категории больных, как в отношении СД 2 типа, так и в отношении сердечно-сосудистых исходов.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res.* 2012;35(1):4-16.
- Anari R, Amani R, Latifi SM, et al. Association of obesity with hypertension and dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus subjects. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(1):37-41. doi:10.1016/j.dsx.2016.07.004.
- Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011;377(9771):1085-95. doi:10.1016/S0140-6736(11)60105-0.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):1867-72.
- Bazzocchi A, Diano D, Ponti F, et al. Health and ageing: a cross-sectional study of body composition. *Clin Nutr.* 2013;32(4):569-78. doi:10.1016/j.clnu.2012.10.004.
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;116:39-48.
- Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Regional distribution of body fat, plasma insulin, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* 1990;10:497-511.
- Stout RW, Beierman EJ, Ross R. The effect of insulin on the proliferation of cultured primate arterial smooth muscle cells. *Circ Res.* 1975;36:319-27.
- Kopf D, Muhlen I, Kroning G, et al. Insulin sensitivity and sodium excretion in normotensive offspring and hypertensive patients. *Metabolism.* 2001;50(8):929-35.
- Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertens Dallas Tex.* 1979;2009(54):690-7.
- Cosson E, Valensi P, Laude D, et al. Arterial stiffness and the autonomic nervous system during the development of Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes Metab.* 2009;35:364-70.
- Cosson E, Herisse M, Laude D, et al. Aortic stiffness and pulse pressure amplification in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H2506-2512.
- Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015;116:976-90.
- Manolis AJ, Poulimenos LE, Kallistratos MS, et al. Sympathetic overactivity in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12:4-15.
- Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens.* 2000;13:99S-105S.
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014;114:1804-14.
- Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33:1058-66.
- Tripodiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1747-62.
- Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Am Soc Hypertens JASH.* 2016;10:457-66.
- Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, et al. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:26.
- Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol.* 2014;4:177-97.
- Yahagi N. Hepatic control of energy metabolism via the autonomic nervous system. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24:14-8.
- Carnagari R, Matthews VB, Herat LY, et al. Autonomic regulation of glucose homeostasis: a specific role for sympathetic nervous system activation. *Curr Diabetes Rep.* 2018;18:107.
- Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2000;13:112S-122S.
- Morton GJ, Muta K, Kaiyala KJ, et al. Evidence that the sympathetic nervous system elicits rapid, coordinated, and reciprocal adjustments of insulin secretion and insulin sensitivity during cold exposure. *Diabetes.* 2017;66:823-34.
- Schumann U, Jenkinson CP, Alt A, et al. Sympathetic nervous system activity and antilipolytic response to iv-glucose load in subcutaneous adipose tissue of obese and obese type 2 diabetic subjects. *PLoS ONE.* 2017;12:e0173803.
- Straznicki NE, Grima MT, Sari CI, et al. Reduction in peripheral vascular resistance predicts improvement in insulin clearance following weight loss. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:113.
- Edwards KM, Wilson KL, Sadja J, et al. Effects on blood pressure and autonomic nervous system function of a 12-week exercise or exercise plus DASH-diet intervention in individuals with elevated blood pressure. *Acta Physiol Oxf Engl.* 2011;203:343-50.
- Goit RK, Ansari AH. Reduced parasympathetic tone in newly diagnosed essential hypertension. *Indian Heart J.* 2016;68:153-7.
- Ayad F, Belhadj M, Pariés J, et al. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2010;27:804-11.
- Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res.* 2015;2015:341583.
- Chapelot D, Charlot K. Physiology of energy homeostasis: models, actors, challenges and the glucostatic loop. *Metabolism.* 2019;92:11-25.
- Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2000;36:538-42.
- Lindmark S, Lönn L, Wiklund U, et al. Dysregulation of the autonomic nervous system can be a link between visceral adiposity and insulin resistance. *Obes Res.* 2005;13:717-28.
- Tentolouris N, Tsigos C, Perea D, et al. Differential effects of high-fat and high-carbohydrate isoenergetic meals on cardiac autonomic nervous system activity in lean and obese women. *Metabolism.* 2003;52:1426-32.
- Nagai N, Sakane N, Hamada T, et al. The effect of a highcarbohydrate meal on postprandial thermogenesis and sympathetic nervous system activity in boys with a recent onset of obesity. *Metabolism.* 2005;54:430-8.
- Straznicki NE, Lambert GW, Masuo K, et al. Blunted sympathetic neural response to oral glucose in obese subjects with the insulin-resistant metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:27-36.
- Valensi P, Ngoc PB, Idriss S, et al. Haemodynamic response to an isometric exercise test in obese patients: Influence of autonomic dysfunction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:543-9.

39. Valensi P, Smagghue O, Pariès J, et al. Impairment of skin vasoconstrictive response to sympathetic activation in obese patients: Influence of rheological disorders. *Metabolism*. 2000;49:600-6.
40. Coats AJS, Cruickshank JM. Hypertensive subjects with type-2 diabetes, the sympathetic nervous system, and treatment implications. *Int J Cardiol*. 2014;174:702-9.
41. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:364-76.
42. Ma D, Feitosa MF, Wilk JB, et al. Leptin is associated with blood pressure and hypertension in women from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Hypertens Dallas Tex*. 1979;2009(53):473-9.
43. Bell BB, Rahmouni K. Leptin as a mediator of obesity-induced hypertension. *Curr Obes Rep*. 2016;5:397-404.
44. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, et al. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol*. 2017;8:665.
45. Vaz M, Jennings G, Turner A, et al. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation*. 1997;96:3423-9.
46. Lee ZS, Critchley JA, Tomlinson B, et al. Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese. *Metabolism*. 2001;50:135-43.
47. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertens Dallas Tex*. 1979;1995;25:560-3.
48. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, et al. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens*. 2004;22:2363-9.
49. Straznicki NE, Lambert EA, Lambert GW, et al. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):5998-6005. doi:10.1210/jc.2005-0961.
50. Maas AH, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. *Neth Heart J*. 2009;17(2):68-72. doi:10.1007/BF03086220.
51. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(6):360-70. doi:10.1038/nrcardio.2012.45.
52. Poitras VJ, Pyke KE. The impact of acute stress on vascular endothelial function: Evidence, mechanisms and importance. *Int J Psychophysiol*. 2013;88(2):124-35.
53. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli F. A meta-analysis of 94492 patients with hypertension treated with beta-blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2007;100:1254-62.
54. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
55. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood-Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
56. Simone G, Wachtell K, Palmieri V, et al. Body build and risk of cardiovascular events in hypertension and left ventricular hypertrophy: the LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) Study. *Circulation*. 2005;111:1924-31.
57. UKPDS. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317:713-20.
58. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2227-36.
59. Grassi G, Trevano FQ, Facchini A, et al. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mid-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl*. 2003;2:35-40.
60. Ernsberger P. The 11-imidazoline receptor and its cellular signaling pathways. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;881:35-53.
61. Ernsberger P, Graves ME, Graf LM, et al. 11-imidazoline receptors. Definition, characterization, distribution, and transmembrane signaling. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;763:22-42.
62. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens Suppl*. 1999;17:S29-35.
63. Fenton C, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Moxonidine: a review of its use in essential hypertension. *Drugs*. 2006;66:477-96.
64. Edwards LP, Brown-Bryan TA, McLean L, Ernsberger P. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:199-208.
65. Prichard BNC, Simmons R, Rooks MJ, et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:45-9.
66. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:42-4.
67. Lotti G, Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in minor to intermediate hypertension. Double-blind study of effectiveness and tolerance. *Fortschr. Med*. 1993;111(27):429-32.
68. Kraft K, Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24 Suppl. 1:S29-S33.
69. Küppers HE, Jäger BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens*. 1997;15(1):93-7.
70. Results of the ALMAZ study: for the first time, moxonidine has been shown to increase insulin sensitivity in patients with hypertension and obesity. *Obesity and metabolism*. 2006;3(1):50-1. (In Russ.) Результаты исследования ALMAZ: впервые показано, что моксонидин повышает чувствительность к инсулину у больных артериальной гипертензией с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2006;3(1):50-1. doi:10.14341/2071-8713-4943.
71. Sanjuliani AF, Francischetti EA, Genelhu de Abreu V, et al. Effects of Moxonidine on the Sympathetic Nervous System, Blood Pressure, Plasma Renin Activity, Plasma Aldosterone, Leptin, and Metabolic Profile in Obese Hypertensive Patients. *Journal of Clinical and Basic Cardiology*. 2004;7(1-4):19-25.
72. Rai J, Sandhu PS. A comparative study of the effect of moxonidine and telmisartan on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients. *J Drug Delivery Ther*. 2015;5(4):9-13.
73. Bakhshaliev AB, Sabzalieva GM, Jahangirov TS. Optimization of hypertension therapy in postmenopausal women using an imidazoline receptor agonist — moxonidine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(1):37-44. (In Russ.) Бахшалиев А.Б., Сабзалиева Г.М., Джахангиров Т.Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(1):37-44.
74. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidine in blood pressure control in patients with osteopenia. *Cardiologia*. 2018;58(S7):36-45. (In Russ.) Дудинская Е.Н., Ткачёва О.Н., Базаева Е.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(S7):36-45. doi:10.18087/cardio.2508.



Пол-специфические различия артериальной гипертензии

Бродовская Т. О., Касьянов Д. В.

Актуальные клинические рекомендации представляют единый подход в лечении и профилактике артериальной гипертензии (АГ) у пациентов обоих полов. Между тем в последнее время стали появляться данные о том, что развитие, течение, прогрессирование и лечение заболевания могут отличаться в зависимости от пола.

Целью обзора является систематизация современных представлений о половых различиях АГ, а также обоснование необходимости дифференцированного лечения среди мужчин и женщин. Был проведен поиск литературных источников за 2013–2023 гг в базах данных PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar, eLibrary с помощью поискового словосочетания "половые различия артериальной гипертензии".

В настоящей работе отражены актуальные данные относительно пол-специфических различий АГ, включая ее развитие, регуляцию артериального давления, половые особенности факторов риска, поражения органов-мишеней, особенности антигипертензивного лечения. Внедрение дифференцированного подхода, основанного на понимании половых различий, в клинический инструментарий может привести к новым стратегиям в профилактике прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, половые различия, сердечно-сосудистые факторы риска, поражение органов-мишеней, кардиоваскулярный прогноз, антигипертензивное лечение.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Бродовская Т. О.* — д.м.н., доцент, master of public administration, доцент кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диа-

гностики, ORCID: 0000-0002-2847-4422, Касьянов Д. В. — студент VI курса лечебно-профилактического факультета, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tbrod80@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГСБ — гипертензивные состояния беременных, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КОК — комбинированные оральные контрацептивы, ЛЖ — левый желудочек, ОАС — обструктивное апноэ сна, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистая система, ФК — фиксированная комбинация, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 13.10.2023

Рецензия получена 06.11.2023

Принята к публикации 15.11.2023



Для цитирования: Бродовская Т. О., Касьянов Д. В. Пол-специфические различия артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5646. doi:10.15829/1560-4071-2023-5646. EDN EIXVZT

Sex-specific differences in hypertension

Brodovskaya T. O., Kasianov D. V.

The diagnosis of hypertension (HTN) has been known to doctors for many years. Current clinical guidelines represent a unified approach to the treatment and prevention of hypertension in patients of both sexes. Meanwhile, there are data that the development, course, progression and treatment of the disease may differ depending on sex.

The aim of the review was to systematize modern ideas about sex differences in hypertension, as well as to substantiate the differentiated treatment among men and women. A literature search for 2013–2023 was conducted in the PubMed, Cochrane Library, Embase, Google Scholar, eLibrary databases using the search phrase "sex differences in hypertension".

This work reflects current data regarding sex-specific differences in hypertension, including its development, blood pressure regulation, sex characteristics of risk factors, target organ damage, and features of antihypertensive treatment. Differentiated approach considering sex differences may provide novel strategies for preventing the progression of cardiovascular disease.

Артериальная гипертензия (АГ), в особенности, высокое систолическое артериальное давление (САД), остается основной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в мире, снижения качества жизни [1]. Развитие АГ находят-

Keywords: hypertension, sex differences, cardiovascular risk factors, target organ damage, cardiovascular prognosis, antihypertensive treatment.

Relationships and Activities: none.

Ural State Medical University. Yekaterinburg, Russia.

Brodovskaya T. O.* ORCID: 0000-0002-2847-4422, Kasianov D. V. ORCID: none.

*Corresponding author: tbrod80@gmail.com

Received: 13.10.2023 **Revision Received:** 06.11.2023 **Accepted:** 15.11.2023

For citation: Brodovskaya T. O., Kasianov D. V. Sex-specific differences in hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5646. doi:10.15829/1560-4071-2023-5646. EDN EIXVZT

ся под влиянием множества факторов, в т.ч. определенных биологических эффектов пола [2]. Так, риск сердечно-сосудистых осложнений начинается с более низких показателей артериального давления (АД) у женщин в сравнении с мужчинами, что ставит под

Ключевые моменты

- За последние годы все больше данных появляется о различии в развитии, течении, прогрессировании и лечении артериальной гипертензии (АГ) между мужским и женским полом.
- Информировав и просвещая медицинских работников о половом различии в кардиоваскулярном прогнозе, стимулируется внедрение дифференциального подхода в диагностике и лечении АГ, а также приверженность к терапии среди пациентов.

Key messages

- In recent years, more and more data have emerged on the differences in the development, course, progression and treatment of hypertension (HTN) between males and females.
- By informing and educating health care providers about sex differences in cardiovascular prognosis, the implementation of a differential approach in HTN diagnosis and treatment, as well as adherence to therapy among patients, is stimulated.

сомнение использование одинаковых пороговых значений для установления диагноза АГ у обоих полов в современной практике [3, 4]. Накопленные к настоящему времени литературные данные о половых различиях в течении АГ свидетельствуют о необходимости разработки дифференцированного подхода к анализу траекторий АГ в течение жизни, модификации факторов риска (ФР), контролю АГ и ее прогнозу в зависимости от пола. Таким образом, целью работы является систематизация современных представлений о половых различиях гипертонической болезни и обоснование необходимости дифференцированного лечения АГ у мужчин и женщин.

Методология поиска

Был проведен поиск литературных источников за 2013-2022гг в базах данных PubMed, CochraneLibrary, Embase, GoogleScholar, eLibrary с помощью поисковых словосочетаний "половые различия артериальной гипертензии". Предпочтительными языками были русский и английский. При первичном поиске было найдено 2873 источника. Критериями отбора являлись полнотекстовые публикации в рецензируемых журналах с результатами рандомизированных и нерандомизированных клинических исследований, метаанализов и систематических обзоров, одномоментных исследований. Исключалось описание случаев или серии случаев, когортных и одномоментных научных исследований по изучаемой проблеме с влиянием локального этнического фактора (например, "половые различия АГ юга Китая"), материалы научных конференций, нерцензируемые препринты оригинальных исследований, а также оригинальные результаты, опубликованные в нерцензируемых журналах. Итоговый отбор материалов проводился авторами совместно. Решение о включении источника в настоящий обзор принималось с согласия всех авторов.

Результаты**Развитие и распространенность АГ в течение жизни**

Половые различия в траекториях АД проявляются уже в раннем возрасте и изменяются на протяжении

всей жизни, что позволяет предположить, что некоторые факторы в раннем возрасте могут играть определенную роль в различии паттернов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин и женщин.

В возрасте 7 лет оба пола имеют одинаковое САД, которое чуть позже начинает повышаться у женщин несколько быстрее, чем у мужчин. Данный процесс продолжается у женщин до 12 лет, затем замедляется. В результате, с 13-летнего возраста у женщин наблюдается более низкое САД в сравнении с мужчинами, а к 18 годам САД у женщин в среднем на 10 мм рт.ст. ниже, чем у мужчин. Такая динамика сохраняется с течением времени до 30-летнего возраста. Диастолическое АД (ДАД), напротив, выше у девочек в 7-летнем возрасте, далее наблюдается пропорциональное его увеличение у обоих полов до 12 лет. По достижении указанного возраста происходит замедление нарастания ДАД у женщин. После 16-летнего возраста ДАД снижается у обоих полов, но быстрее это происходит у мужчин [5].

В позднем подростковом возрасте мужчины имеют более высокие уровни и более резкие подъемы САД и ДАД, чем женщины. И наоборот, при достижении среднего возраста у женщин наблюдается более резкий подъем АД, который сохраняется на протяжении всей жизни [6].

Согласно данным исследования NHANES, у мужчин по сравнению с женщинами в возрасте 8-30 лет годовая частота перехода от оптимального АД (до 120/80 мм рт.ст.) к нормальному и высокому нормальному АД (120-139/80-89 мм рт.ст.), была в 2 раза выше, чем у женщин. У женщин старше 40 лет переход от оптимального к повышенному АД был молниеносным, тогда как у мужчин той же возрастной группы данный переход оставался стабильным [7]. Таким образом, распространенность АГ в более молодом возрасте выше среди мужчин, тогда как в более зрелом возрасте АГ преобладает среди женщин.

Регуляторы АД и их половые различия

Регуляция АД варьируется между мужчинами и женщинами, в особенности из-за половых различий, связанных с автономной нервной системой

и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) [8, 9].

Для взрослых мужчин и женщин с оптимальным АД характерна одинаковая автономная регуляция сердечно-сосудистой системы (ССС), хотя присутствуют различия в симпато-вагусном балансе. У нормотензивных женщин в пременопаузе может наблюдаться смещение в сторону вагусной регуляции, в то время как при наступлении климактерического периода сообщается об активации симпатического контура регуляции [10]. Также существуют различия во влиянии центральных и рефлекторных нейронов на ССС. У взрослых мужчин с АГ наблюдалась более низкая чувствительность барорецепторного рефлекса в сравнении с женщинами с АГ [10].

Половые гормоны играют важную роль в регуляции АД. Мужской половой гормон, тестостерон, ассоциирован с повышением АД, и вероятно, способствует увеличению сердечно-сосудистых рисков (ССР), наблюдаемых с возрастом у мужчин и женщин после менопаузы [2]. Такой эффект достигается преимущественной активацией Ang II-ACE-AT₁R пути, а именно повышением активности ренина в плазме крови, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и увеличением экспрессии ангиотензиногена и рецепторов 1 типа к ангиотензину 2 (AT₁R). Так, сдвигается баланс РААС и индуцируется вазоспазм и сосудистая дисфункция [9]. Эндогенный эстроген ассоциирован с более низким АД у женщин [2] за счет снижения активности ренина в плазме крови, АПФ, снижения экспрессии AT₁R и снижения продукции альдостерона. Установлено, что эстрогены способны увеличивать экспрессию ангиотензиногена. Однако в совокупности с ранее упомянутыми фактами, происходит сдвиг баланса РААС в сторону преимущественной активации Ang-(1-7)-ACE2-MasR-AT₂R пути, обеспечивая вазодилатацию через MasR напрямую или с помощью релиза оксида азота и снижение воспаления, тем самым предотвращая сосудистую дисфункцию [9]. Прогестерон же является конкурентным ингибитором минералокортикоидных рецепторов, что приводит к повышенному компенсаторному синтезу альдостерона для поддержания гомеостаза натрия, не вовлекая изменения уровня ренина или ангиотензина 2 в плазме крови. Известный пременопаузальный кардиопротективный эффект от эстрогенов может быть результатом описанного баланса РААС [9].

Половые различия ФР АГ

Важные половые различия традиционных факторов ССР отражены в литературе.

1. Дислипидемия. Дислипидемия широко распространена среди пациентов с АГ, в особенности среди женщин [11]. Обмен липидов и углеводов напрямую связан с уровнем гормонов. У женщин в период менопаузы общий уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности, аполипопротеинов

и триглицеридов существенно повышается в плазме крови, а уровень липопротеинов высокой плотности снижается, что способствует атерогенному липидному профилю [12].

2. Ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа. Ожирение — частое явление у пациентов с АГ [13], чаще всего этими пациентами являются женщины [14]. Наличие СД 2 типа у женщин повышает риск развития ССЗ в 3,5 раза, в то время как у мужчин в 2-4 раза. Также риск развития фатальных ССС у женщин с СД 2 типа в 3 раза выше, чем у мужчин. В итоге наличие СД ограничивает кардиопротективный эффект у женщин в отношении развития ССЗ [15].

3. Гиподинамия. В исследовании ОРАСН, где оценивалась объективная физическая активность в совокупности с ССЗ, выяснилось, что более длительные периоды малоподвижного образа жизни у женщин связаны с более высокими рисками развития ССЗ, чем более короткие периоды малоподвижного образа жизни. Также ассоциация с длительным сидением и риском развития ССЗ была сильнее у женщин с лишним весом в сравнении с женщинами с нормальным индексом массы тела. Более того, чем старше была женщина, тем сильнее проявлялась данная ассоциация [16].

4. Обструктивное апноэ сна (ОАС). Данное заболевание чаще распространено среди мужчин [17], связано с отсутствием снижения АД во время сна или даже его повышением по отношению к дневным показателям. Ассоциация синдрома ОАС с АГ проявляется более грубыми структурными изменениями, интенсификацией сосудистой сенесцентности и дилатационным паттерном ремоделирования сосудов [18]. Проявляющиеся симптомы различаются между полами, у женщин клиническая картина ОАС менее типичная [17].

5. Стресс и депрессия. Более высокая частота и более значительное негативное воздействие депрессий отмечено у женщин [19]. Риск развития ССЗ у женщин с депрессией на 30-50% выше, чем у мужчин. Стресс и депрессию следует рассматривать как независимые ФР [19].

6. Табачный дым. На данный момент опубликовано недостаточно исследований о влиянии изменений в статусе курения на АД. Так, в индонезийском исследовании курение оказывало разное воздействие на курильщиков мужского и женского пола. У мужчин-курильщиков, которые увеличивали потребление сигарет в день, САД, ДАД и пульсовое давление были ниже в сравнении с некурящими мужчинами. В то время как женщины, которые увеличивали потребление сигарет в день, имели более высокие показатели САД и пульсового давления в сравнении с некурящими женщинами [20]. Женщины имеют большие риски развития ССЗ от курения в сравнении с мужчинами, возможно, вследствие развившегося дефицита эстрогенов [2].

7. Алкоголь. Опираясь на данные кохрановского исследования, высокие дозы алкоголя (>30 г) имеют бифазный эффект на АД. В первые 12 ч после употребления происходит снижение АД, а в последующие часы, т.е. >13 ч после употребления, наблюдается повышение АД [21]. Средний и высокий уровни потребления алкоголя (≥ 3 -4 доз алкоголя ("дринков") в день) ассоциированы с повышенным риском ССЗ [2].

8. Экологические факторы. Знаний о половых различиях в данной сфере недостаточно. Например, предполагается, что мелкие твердые частицы (PM 2.5) и диоксид серы являются сильными ФР АГ у женщин, в то время как диоксид азота и окись углерода — для мужчин [22, 23].

Между тем, наряду с перечисленными традиционными ФР, которые нашли отражение в клинических рекомендациях и рискованных шкалах, таких как SCORE, ASCVD, Qrisk, в литературе упоминаются и другие пол-специфичные факторы.

Специфичными факторами ССР у женщин являются:

1. Вес при рождении. Порог для представления о рисках АГ у женщин — это вес за пределами диапазона 2,5-3,5 кг. Низкая масса тела при рождении ($<2,5$ кг) связана с повышенным риском развития АГ. Высокая масса тела ($>3,5$ кг) связана с повышенным индексом массы тела у взрослых женщин, что ассоциировано с развитием СД 2 типа [24].

2. Возраст менархе. В недавнем метаанализе было установлено, что позднее менархе (≥ 16 лет в 16 исследованиях, >13 лет в 4 исследованиях) ассоциировано с высоким риском развития АГ в группе до 55 лет в развивающихся странах [25]. Также существуют данные, что раннее менархе (≤ 11 лет в 13 исследованиях, ≤ 13 лет в 4 исследованиях) также ассоциировано с высоким риском развития АГ в развитых странах [26]. Другое исследование 2022г показало, что риск ССЗ увеличивался на 10,6% на каждый год увеличения возраста наступления менархе. А каждая задержка менархе старше 15 лет на 1 год связана с увеличением распространенности АГ на 6,2% [27].

3. Менопауза и продолжительность репродуктивной жизни. Показано снижение риска ССЗ на 6,2% на каждый год увеличения возраста наступления менопаузы у женщин. Однако целесообразно не просто рассматривать возраст менархе и менопаузы, а считать продолжительность репродуктивной жизни. Идеальная продолжительность репродуктивной жизни во взаимосвязи с рисками ССЗ — это 32-34 года. Меньшие значения данного показателя связаны с повышением ССР, а большие, напротив, с его сокращением. Самый высокий риск развития АГ наблюдался у женщин с менархе в возрасте ≥ 17 лет и продолжительностью репродуктивной жизни ≤ 28 лет. Риск ССЗ снижается на 3,8% на каждый год увеличения репродуктивной продолжительности жизни [27].

4. Прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Метаанализ 2022г показал, что прием КОК повышает частоту возникновения АГ в 1,44 раза в сравнении с теми, кто не использовал КОК. В то же время прием КОК был связан с увеличенной частотой инсульта в 2,08 раза [28]. Другой метаанализ 2017г показал, что риск АГ увеличивался на 13% на каждые 5 лет использования КОК. Повышение АД связано с концентрацией этинилэстрадиола, а новые КОК 3-го поколения содержат меньше этинилэстрадиола и связаны с менее выраженным влиянием на АД [29].

5. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Женщины с СПКЯ имеют более высокий риск развития АГ, включая гипертензивные состояния беременных (ГСБ) [30]. Однако в другом метаанализе 2020г риск возникновения АГ у пациентов с СПКЯ в 1,7 раза был выше у женщин репродуктивного возраста, указывая на то, что после менопаузы наличие СПКЯ может не являться важным предрасполагающим фактором для развития АГ [31].

6. Отягощенный акушерский анамнез. В крупнейшем метаанализе 2022г установлено, что случайные потери беременности являются ФР ССЗ. Так, повторяющийся выкидыш увеличивал риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,37 раза. Одно и более мертворождений увеличивали риск возникновения ССЗ в 1,41 раза, ИБС — в 1,51 раза и инсульта в 1,33 раза. Один или более индуцированных абортс повышали риск возникновения ССЗ в 1,04 раза [32].

7. ГСБ. Гестационная АГ и преэклампсия повышают риск развития АГ и ССЗ [33]. ГСБ также ассоциированы с деменцией, опираясь на данные недавнего метаанализа. Объединенный анализ показал, что риск деменции от всех причин выше на 38% у женщин с ГСБ в анамнезе, в сравнении с женщинами без ГСБ в анамнезе. Более того, женщины с ГСБ в анамнезе имели в 3 раза выше риск развития сосудистой деменции [34].

Помимо перечисленных ФР рекомендуется обращать внимание на наличие мигреней, которые чаще встречаются у женщин. Так, согласно недавнему финскому исследованию, риск развития АГ при наличии мигрени составлял от 9 до 35% в последующие 12-15 лет [35].

Протективным фактором в контексте рисков ССЗ является грудное вскармливание. В крупном метаанализе 2022г, куда было включено >1 млн женщин, установлено, что продолжительное грудное вскармливание, >12 мес., характеризовалось снижением риска развития ССЗ на 11%, ИБС на 14%, инсульта на 12%, фатальных сердечно-сосудистых событий на 17% [36].

Половые различия поражения органов-мишеней при АГ **Гипертрофия левого желудочка**

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является отличительным признаком гипертензивной болез-

ни сердца и влиятельным прогностическим маркером АГ.

В любом возрасте мужчины по сравнению с женщинами имеют более высокие абсолютные значения массы, толщины стенок и размеров полости левого желудочка (ЛЖ). Однако с возрастом и поправкой на размер тела, у женщин наблюдается более ускоренное увеличение толщины стенки ЛЖ, чем у мужчин, особенно, при наличии АГ. Концентрическое ремоделирование ЛЖ и, соответственно, сопровождаемая диастолическая дисфункция ЛЖ, более характерны для женщин, чем мужчин [37, 38]. Более того, у женщин ГЛЖ менее поддается коррекции антигипертензивным лечением в сравнении с мужчинами. Наличие ГЛЖ у женщин с АГ нивелирует их меньший ССР по отношению к мужчинам [38].

Состояние сосудов при АГ у мужчин и женщин

Существуют пол-специфические признаки сосудистой дисфункции. Так, у женщин с АГ, в отличие от мужчин, аугментационное давление, периферическое сосудистое сопротивление, скорость пульсовой волны в аорте были значительно увеличены. Более резкое нарастание периферической сосудистой резистентности наблюдается с возрастом у женщин, в особенности, при наличии АГ [39].

Гипертензивная нефропатия

На сегодняшний день существуют убедительные данные о влиянии пола на развитие и прогрессирование гипертензивной нефропатии. У мужчин с АГ уровень альбуминурии выше, чем у женщин с АГ, в то время как уровень креатинина в плазме крови был сопоставим у обоих полов [40], снижение АД вследствие антигипертензивной терапии приводило к снижению уровня альбуминурии у мужчин и женщин, однако абсолютный показатель оставался выше у мужчин. Более того, было зафиксировано, что скорость прогрессирования хронической болезни почек выше у женщин с АГ, чем у мужчин с АГ. Так, женщинам с АГ чаще ставили диагноз хронической болезни почек в сравнении с мужчинами с АГ [40].

Кардиоваскулярный прогноз у мужчин и женщин с АГ

Отчет 2019г по исследованию глобального бремени болезней подтвердил, что повышенное САД является наиболее важным ФР смерти мужчин во всем мире и уступает только курению [1]. Стоит отметить, что САД является сильным ФР инфаркта миокарда, снижения когнитивных способностей и деменции [3, 4, 34]. При инвазивном измерении САД на аорте у женщин выше на 4,4 мм рт.ст. в сравнении с мужчинами при одинаковых показателях САД, измеренных неинвазивно манжетой. Вероятно, женщины могут подвергаться более высокому риску, связанному с АД, чем это оценивается по измерениям манжеты [41]. В то же время, несмотря на общепринятый порог САД >140 мм рт.ст.

для диагноза АГ, в последнее время установлено, что риск развития ССЗ у женщин возрастает, начиная с показателей САД от 100 мм рт.ст. в манжете, включая риск инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности от 110 мм рт.ст., а инсульта — от 120 мм рт.ст. [3, 4].

Половые различия антигипертензивного лечения

Эффективность антигипертензивного лечения

Имеются исследования, демонстрирующие явное несоответствие в назначении антигипертензивной терапии между мужчинами и женщинами, наличие гендерных предубеждений в отношении режима и интенсивности лечения, которые потенциально усиливаются с возрастом и должны учитываться при лечении пациентов разных полов с АГ. В когорте исследования EPIC Norfolk женщины реже получали антигипертензивную терапию, чем мужчины, несмотря на сопоставимое АД [42]. В исследовании MESA показатели контроля АГ были ниже у женщин, и этот пробел в лечении увеличивался с возрастом [43]. Худший контроль АД и более редкое назначение антигипертензивной терапии у женщин сохраняются, несмотря на то, что данная когорта более комплаентна к лечению, чем мужчины [44]. Возможно, одной из причин различий в исходах может являться половая дифференциация структуры назначаемых фармакологических препаратов для терапии АГ. Так, установлено, что женщинам чаще назначают диуретики, бета-блокаторы и блокаторы рецепторов ангиотензина, в то время как мужчинам — ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК). У обоих полов с возрастом увеличивалось назначение диуретиков и бета-блокаторов, в то время как назначение иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина и БКК уменьшалось [45].

Для оценки половых различий ответа на лечение наиболее мощным ингибитором РААС периндоприлом в различных возрастных категориях у женщин и мужчин были использованы индивидуальные данные пациентов из исследований EUROPA, PROGRESS и ADVANCE [46]. Периндоприл эффективно снижал АД во всех изучаемых группах, хотя отмечено, что тенденция к меньшему снижению АД наблюдалась с возрастом как у мужчин, так и у женщин. Ограничением указанного исследования является тот факт, что эффекты периндоприла изучались независимо от того, назначался ли он в комбинации с другими агентами, влияющими на АД, включая тиазидные диуретики.

В современной литературе недостаточная представленность женщин в крупных исследованиях по эффективности гипотензивной терапии обсуждается в качестве еще одной возможной причины ограниченного контроля АД у данной категории пациентов [44]. Между тем, в исследовании FORSAGE женщины-участницы исследования составили 66,4%

от общего числа включенных лиц с АГ [47]. Перевод на фиксированную комбинацию (ФК) периндоприл аргинин/индапамид (Нолипрел А Би форте) сопровождался статистически значимым снижением АД уже на второй неделе лечения. Через 3 мес. достижение целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) отмечено во всех группах, одновременно с улучшением комплаенса к терапии. Вместе с тем считаем важным отметить, что когорта участников обсуждаемого исследования имела склонность к повышенной массе тела, В целом такая тенденция свойственна женщинам постменопаузального возраста, что может объяснять необходимость многокомпонентной гипотензивной терапии, включающей 3 и более антигипертензивных агентов, у ряда лиц.

В исследовании PETRA, где 47,6% участников протокола составляли женщины, а 31,7% обследованных имели ожирение, оценивалась эффективность трехкомпонентной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл [48]. Доказано, что применение данной ФК не только позволяет эффективно контролировать АД, но и улучшить метаболические параметры пациентов с АГ в части контроля углеводного и жирового обмена. Антигипертензивная эффективность, благоприятный метаболический профиль и хорошая переносимость трехкомпонентной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл, установленные в исследовании PETRA, ранее были также подтверждены в протоколах PAINТ и PIANIST [49, 50]. Дополнительным аргументом к мощному антигипертензивному действию в пользу выбора такой комбинации препаратов, является уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В пользу чего свидетельствуют результаты подисследования ADVANCE-CCB, в котором снижение риска смерти было более выраженным у пациентов, получавших БКК в виде дополнения к базовой терапии периндоприлом и индапамидом, по сравнению с его отсутствием [51].

Побочные эффекты антигипертензивных препаратов

Обычно женщины чаще сообщают о побочных эффектах антигипертензивного лечения, в отличие от мужчин. Более того, женщины чаще испытывают гипонатриемию, гипокалиемию и аритмию во время лечения диуретиками, отеки при приеме дигидропи-

ридиновых БКК и сухой кашель при приеме иАПФ, в то время как у мужчин чаще наблюдаются приступы подагры при лечении диуретиками. Сексуальная дисфункция регистрируется практически только у мужчин во время приема бета-блокаторов, хотя может быть и у женщин при приеме тиазидных диуретиков, бета-блокаторов и препаратов центрального действия [10].

Обсуждая безопасность антигипертензивной терапии, необходимо отметить, что как показано в ранее упоминавшемся исследовании PETRA применение ФК амлодипина/индапамида/периндоприла было связано с крайне редкими побочными эффектами (0,02-0,07%), что свидетельствует о благоприятном профиле ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, что позволяет эффективно и безопасно решить проблему контроля АГ [47].

Заключение

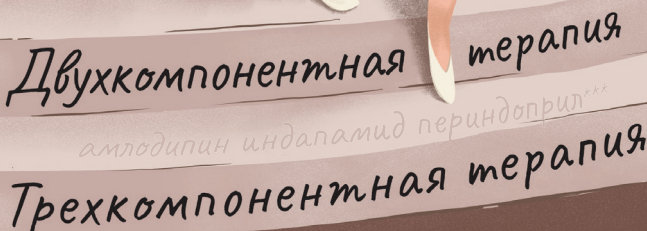
За последние десятилетия знания о половых различиях АГ значительно расширились, но огромная часть этих знаний ожидает клинического применения. Внедрение дифференцированного подхода, связанного с оценкой рисков АГ и ее осложнений, регулирующей АД, в клинический инструментарий должно улучшить профилактику ССЗ. Лучшее информирование медицинских работников об известных половых различиях в эффективности и побочных эффектах антигипертензивных препаратов может обеспечить оптимизацию лечения и улучшить приверженность к терапии среди пациентов.

Однако сохраняются важные пробелы в знаниях, связанных с профилактикой повреждения органов-мишеней при АГ. Выявление основных механизмов развития сердечно-сосудистого поражения органов у мужчин и женщин может привести к новым стратегиям в профилактике прогрессирования ССЗ. Наконец, будущие клинические исследования должны изучить, может ли использование пороговых значений АД и целевых показателей в лечении АГ для каждого пола улучшить прогноз ССЗ.

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

Литература/References

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:185-201. doi:10.1038/nrneph.2017.189.
3. Kringeland E, Tell GS, Midtbo H, et al. Stage 1 hypertension, sex, and acute coronary syndromes during midlife: the Hordaland health study. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:147-54. doi:10.1093/eurjpc/zwab068.
4. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, et al. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2021;143:761-3. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049360.
5. O'Keeffe LM, Simpkin AJ, Tilling K, et al. Sex-specific trajectories of measures of cardiovascular health during childhood and adolescence: a prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2018;278:190-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.030.
6. Shen W, Zhang T, Li S, et al. Race and sex differences of long-term blood pressure profiles from childhood and adult hypertension: the Bogalusa heart study. *Hypertension*. 2017;70:66-74. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09537.
7. Hardy ST, Holliday KM, Chakladar S, et al. Heterogeneity in blood pressure transitions over the life course: age-specific emergence of racial/ethnic and sex disparities in the United States. *JAMA Cardiol*. 2017;2:653-61. doi:10.1001/jamacardio.2017.0652.
8. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, et al. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1797-813. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.033.



9. Medina D, Mehay D, Arnold AC. Sex differences in cardiovascular actions of the renin-angiotensin system. *Clin Auton Res.* 2020;30(5):393-408. doi:10.1007/s10286-020-00720-2.
10. Philbois SV, Facioli TP, Gastaldi AC, et al. Important differences between hypertensive middle-aged women and men in cardiovascular autonomic control-a critical appraisal. *Biol Sex Differ.* 2021;12:11. doi:10.1186/s13293-020-00355-y.
11. Soriano-Maldonado C, Lopez-Pineda A, Orozco-Beltran D, et al. Gender Differences in the Diagnosis of Dyslipidemia: ESCARVAL-GENERO. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):12419. doi:10.3390/ijerph182312419.
12. Torosyan N, Visrodia P, Torbati T, et al. Dyslipidemia in midlife women: Approach and considerations during the menopausal transition. *Maturitas.* 2022;166:14-20. doi:10.1016/j.maturitas.2022.08.001.
13. de Simone G, Mancusi C, Izzo R, et al. Obesity and hypertensive heart disease: focus on body composition and sex differences. *DiabetolMetabSyndr.* 2016;8:79. doi:10.1186/s13098-016-0193-x.
14. Mancusi C, Gerdtts E, Losi MA, et al. Differential effect of obesity on prevalence of cardiac and carotid target organ damage in hypertension (the Campania salute network). *Int J Cardiol.* 2017;244:260-4. doi:10.1016/j.ijcard.2017.06.045.
15. Glovac D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *CurrCardiol Rep.* 2019;21(4):21. doi:10.1007/s11886-019-1107-y.
16. Belletiere J, LaMonte MJ, Evenson KR, et al. Sedentary behavior and cardiovascular disease in older women: The Objective Physical Activity and Cardiovascular Health (OPACH) Study. *Circulation.* 2019;139(8):1036-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035312.
17. Kumar S, Anton A, D'Ambrosio CM. Sex Differences in Obstructive Sleep Apnea. *Clin Chest Med.* 2021;42(3):417-25. doi:10.1016/j.ccm.2021.04.004.
18. Brodovskaya TO, Grishchenko OO, Grishina IF, et al. Duo syndromes — obstructive sleep apnea and hypertension. Focus on early vascular aging. *Practical Medicine.* 2019;17(2):34-41 doi:10.32000/2072-1757-2019-2-37-41.
19. Del-Sueldo MA, Mendonça-Rivera MA, Sánchez-Zambrano MB, et al. Clinical practice guideline of the Interamerican Society of Cardiology on primary prevention of cardiovascular disease in women. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92(Supl 2):1-68. doi:10.24875/ACM.22000071.
20. Andriani H, Kosasih RI, Putri S, et al. Effects of changes in smoking status on blood pressure among adult males and females in Indonesia: a 15-year population-based cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(4):e038021. doi:10.1136/bmjopen-2020-038021.
21. Tasnim S, Tang C, Musini VM, et al. Effect of alcohol on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD012787. doi:10.1002/14651858.CD012787.pub2.
22. Wu Y, Ye Z, Fang Y. Spatial analysis of the effects of PM_{2.5} on hypertension among the middle-aged and elderly people in China. *Int J Environ Health Res.* 2021;31:729-40. doi:10.1080/09603123.2019.1682528.
23. Liu YR, Dong JY, Zhai GY. Association between air pollution and hospital admissions for hypertension in Lanzhou, China. *Environ Sci Pollut Res.* 2022;29:11976-89. doi:10.1007/s11356-021-16577-5.
24. Zhang Y, Liang J, Liu Q, et al. Birth Weight and Adult Obesity Index in Relation to the Risk of Hypertension: A Prospective Cohort Study in the UK Biobank. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:637437. doi:10.3389/fcvm.2021.637437.
25. Wang G, Shao W, Chen X, et al. Age at menarche and its association with blood pressure in adult women of developing countries: a systematic review and meta-analysis. *AnnHumBiol.* 2023;50(1):126-35. doi:10.1080/03014460.2023.2184866.
26. Bubach S, De Mola CL, Hardy R, et al. Early menarche and blood pressure in adulthood: systematic review and meta-analysis. *J PublicHealth (Oxf).* 2018;40(3):476-84. doi:10.1093/pubmed/idx118.
27. Chen L, Hu Z, Wang X, et al. Age at Menarche and Menopause, Reproductive Lifespan, and Risk of Cardiovascular Events Among Chinese Postmenopausal Women: Results From a Large National Representative Cohort Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:870360. doi:10.3389/fcvm.2022.870360.
28. Zuhaira UA, Pamungkasari EP, Widyaniingsih V. Meta-Analysis the Effect of Oral Combination Contraceptive on Hypertension and Stroke. *JMCH.* 2022;7(5):520-31.
29. Liu H, Yao J, Wang W, et al. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(10):1032-41. doi:10.1111/jch.13042.
30. Wu CH, Chiu LT, Chang YJ, et al. Hypertension Risk in Young Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:574651. doi:10.3389/fmed.2020.574651.
31. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, et al. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):23. doi:10.1186/s12958-020-00576-1.
32. Kyriacou H, Al-Mohammad A, Muehlschlegel C, et al. The risk of cardiovascular diseases after miscarriage, stillbirth, and induced abortion: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Open.* 2022;2(5):oeac065. doi:10.1093/ehjopen/oeac065.
33. Khosla K, Heimberger S, Nieman KM, et al. Long-Term Cardiovascular Disease Risk in Women After Hypertensive Disorders of Pregnancy: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension.* 2021;78(4):927-35. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16506.
34. Schliep KC, Mclean H, Yan B, et al. Association Between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2023;80(2):257-67. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19399.
35. Entonen AH, Suominen SB, Sillanmäki LH, et al. Prevalent migraine as a predictor of incident hypertension. *Eur J Public Health.* 2022;32(2):297-301. doi:10.1093/eurpub/ckab219.
36. Tschiderer L, Seekircher L, Kunutsor SK, et al. Breastfeeding Is Associated With a Reduced Maternal Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis Involving Data From 8 Studies and 1 192 700 Parous Women. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(2):e022746. doi:10.1161/JAHA.121.022746.
37. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart.* 2016;102(11):825-31. doi:10.1136/heartjnl-2015-308769.
38. Gerdtts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med.* 2019;25:1657-66. doi:10.1038/s41591-019-0643-8.
39. Nardin C, Maki-Petaja KM, Miles KL, et al. Cardiovascular Phenotype of Elevated Blood Pressure Differs Markedly Between Young Males and Females: The Enigma Study. *Hypertension.* 2018;72(6):1277-84. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11975.
40. Sullivan JC, Gillis EE. Sex and gender differences in hypertensive kidney injury. *Am J PhysiolRenalPhysiol.* 2017;313(4):F1009-F1017. doi:10.1152/ajprenal.00206.2017.
41. Picone DS, Stoneman E, Cremer A, et al. Sex Differences in Blood Pressure and Potential Implications for Cardiovascular Risk Management. *Hypertension.* 2023;80(2):316-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19693.
42. Pana TA, Luben RN, Mamas MA, et al. Long-Term Prognostic Impact of Sex-specific Longitudinal Changes in Blood Pressure. The EPIC-Norfolk Prospective Population Cohort Study. *Eur J PrevCardiol.* 2022;29(1):180-91. doi:10.1093/eurjpc/zwab104.
43. Osude N, Durazo-Arvizu R, Markossian T, et al. Age and sex disparities in hypertension control: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J PrevCardiol.* 2021;8:100230. doi:10.1016/j.ajpc.2021.100230.
44. Tamargo J, Caballero R, Mosquera ED. Sex and gender differences in the treatment of arterial hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16(4):329-47. doi:10.1080/17512433.2023.2189585.
45. Wallentin F, Wettermark B, Kahan T. Drug treatment of hypertension in Sweden in relation to sex, age, and comorbidity. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(1):106-14. doi:10.1111/jch.13149.
46. Schreuder MM, MirabitoColafella KM, Boersma E, et al. The effect of age on blood pressure response by 4-week treatment perindopril: A pooled sex-specific analysis of the EUROPA, PROGRESS, and ADVANCE trials. *Clin Transl Sci.* 2021;14(6):2193-9. doi:10.1111/cts.13076.
47. Glezer MG; FORSAGE Investigators. Antihypertensive Effectiveness of Perindopril Arginine and Indapamide Single-Pill Combination According to Body Mass Index: Findings from the FORSAGE Study. *CardiolTher.* 2020;9(1):139-52. doi:10.1007/s40119-020-00162-x.
48. Privalova EV, Lishuta AS. Antihypertensive Efficacy of a Triple Fixed-Dose Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: Clinical Effectiveness in Ambulatory Practice (Results of the PETRA Study). *Kardiologiya.* 2018;58(11):63-71. (In Russ.) Привалова Е.В., Лишута А.С. Антигипертензивная эффективность трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина: клиническая эффективность в амбулаторной практике (обсуждение результатов исследования PETRA.). *Кардиология.* 2018;58(11):63-71. doi:10.18087/cardio.2018.11.10199.
49. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig.* 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
50. Tóth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
51. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension.* 2014;63(2):259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.



Лабораторные маркеры остеосаркопенического ожирения

Гриценко О. В.^{1,2}, Груздева О. В.¹, Чумакова Г. А.³, Барбараш О. Л.¹

Синдром остеосаркопенического ожирения подразумевает одновременное ухудшение состояния костей, мышц и избыточного отложения жира, что приводит к системной метаболической дисрегуляции. В настоящее время актуальность проблемы остеосаркопенического ожирения возрастает в связи с глобальным демографическим старением населения, высокой частотой развития ожирения, сахарного диабета 2 типа, гериатрических синдромов — саркопении и старческой астении в развитых странах современного мира. В связи с этим актуальным является поиск новых методов диагностики данного состояния, включая лабораторные маркеры. В обзоре рассмотрены современные биомаркеры остеосаркопенического ожирения.

Ключевые слова: остеосаркопеническое ожирение, биомаркеры, биохимические маркеры.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

¹ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ³ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Гриценко О. В.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины; врач кардиолог общепольничного отделения, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Груздева О. В. — д.м.н., профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной

медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Барбараш О. Л. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

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

ДГЭАС — дегидроэпиандростерона сульфат, ИЛ — интерлейкин, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, BDNF — нейротрофический фактор головного мозга, CAF-C — C-концевой фрагмент агрина, D3-Cr — меченый дейтерием креатин, GDF-15 — фактор роста дифференцировки-15, GDNF — нейротрофический фактор глиальной клеточной линии, IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста-1, PIIINP — N-концевой проколлаген III типа.

Рукопись получена 10.08.2023

Рецензия получена 28.09.2023

Принята к публикации 02.10.2023



Для цитирования: Гриценко О. В., Груздева О. В., Чумакова Г. А., Барбараш О. Л. Лабораторные маркеры остеосаркопенического ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5563. doi:10.15829/1560-4071-2023-5563. EDN BTUXAB

Laboratory markers of osteosarcopenic obesity

Gritsenko O. V.^{1,2}, Gruzdeva O. V.¹, Chumakova G. A.³, Barbarash O. L.¹

Osteosarcopenic obesity syndrome involves the simultaneous deterioration of bone, muscle, and excess fat accumulation, resulting in systemic metabolic dysregulation. Currently, the relevance of this problem is increasing due to the global population aging, the high incidence of obesity, type 2 diabetes, sarcopenia and frailty in developed countries of the modern world. In this regard, novel diagnosis methods for this condition, including laboratory markers, should be developed. The review examines modern biomarkers of osteosarcopenic obesity.

Keywords: osteosarcopenic obesity, biomarkers, biochemical markers.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-15-00305 "Pathophysiological features of osteosarcopenic obesity development in multifocal atherosclerosis as a marker of biological aging".

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ³Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Процессы старения неизбежно сочетаются с многообразными изменениями состава тела. Эту возрастную эволюцию можно описать тремя основными процессами: уменьшение роста и минеральной плотности костной ткани (остеопения и остеопороз); прогрессирующее снижение мышечной массы; уве-

Gritsenko O. V.* ORCID: 0000-0001-5937-4128, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
gritzenko.olesia@mail.ru

Received: 10.08.2023 Revision Received: 28.09.2023 Accepted: 02.10.2023

For citation: Gritsenko O. V., Gruzdeva O. V., Chumakova G. A., Barbarash O. L. Laboratory markers of osteosarcopenic obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5563. doi:10.15829/1560-4071-2023-5563. EDN BTUXAB

личение жировой ткани (саркопения и саркопеническое ожирение) с ее перераспределением в сторону центрального и висцерального накопления жира [1]. Саркопению и остеопороз рассматривают в качестве основных гериатрических синдромов, которые способствуют значительному снижению качества жизни

Ключевые моменты

- Старение сопровождается уменьшением роста и минеральной плотности костной ткани (остеопения и остеопороз), прогрессированием снижения мышечной массы, увеличением жировой ткани (саркопении и саркопеническое ожирение).
- В качестве дополнительных диагностических критериев остеосаркопенического ожирения возможно использование сывороточных маркеров метаболизма костной ткани, функционирования мышц и воспаления.

Key messages

- Aging is accompanied by a decrease in growth and mineral density of bone tissue (osteopenia and osteoporosis), a progressive muscle decrease, and an increase in adipose tissue (sarcopenia and sarcopenic obesity).
- Serum markers of bone turnover, muscle function and inflammation may be used as additional diagnostic criteria for osteosarcopenic obesity.

у пациентов пожилого и старческого возраста, создают условия для потери независимости и обуславливают необходимость в длительном уходе, увеличивают частоту госпитализаций и в итоге приводят к неблагоприятным исходам [2]. Значимость проблемы саркопенического ожирения возрастает в связи с глобальным демографическим старением населения, высокой частотой развития ожирения в развитых странах современного мира. В связи с этим крайне актуальным является поиск диагностических маркеров остеосаркопенического ожирения. До настоящего времени диагностика остеосаркопенического ожирения основывалась на клинических, функциональных критериях и параметрах визуализации. Так, для оценки мышечной ткани требуется инвазивная процедура (биопсия мышц), которая является неприемлемой для большинства пожилых людей из-за того, что биопсаты должны быть собраны как минимум в двух временных точках, чтобы определить прогрессирование состояния или эффекты лечения. В связи с этим значительные усилия направлены на изучение и валидацию лабораторных биомаркеров¹, что позволит формировать терапевтическую стратегию.

Остеосаркопеническое ожирение является результатом нарушения регуляции основных метаболических путей из-за провоспалительных факторов и эндокринного дисбаланса, способствующего появлению остеопороза, саркопении и ожирения, а также слабовыраженного хронического воспаления и резистентности к инсулину [3], рисунок 1. В качестве дополнительных диагностических критериев остеосаркопенического ожирения, а также для более глубокого понимания процессов в тканях возможно

использование сывороточных маркеров метаболизма костной ткани, функционирования мышц и воспаления.

Методология исследования

Поиск литературных источников осуществлялся в следующих электронных библиотеках: elibrary.ru, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, researchgate.net. Ключевыми словами для поиска литературных источников были: остеосаркопеническое ожирение, лабораторные маркеры остеопении, ожирения, саркопении.

Результаты**Скелетно-мышечные биохимические маркеры**

В дополнение к методам визуализации для оценки мышечной массы были разработаны несколько биохимических тестов, а именно тест разбавления меченого дейтерием креатина (D3-Cr). В пересмотренном европейском консенсусе по определению и диагностике саркопении от 2019г указано, что одним из альтернативных методов диагностики саркопении является проведение теста на разведение креатина [4]. Креатин вырабатывается печенью и почками, а также поступает из пищи, богатой мясом, поглощается мышечными клетками, где часть ежедневно необратимо превращается в фосфокреатин, высокоэнергетический метаболит. Избыток циркулирующего креатина превращается в креатинин и выводится с мочой. Скорость экскреции креатинина является многообещающим косвенным показателем для оценки мышечной массы всего тела [4]. Результаты теста на разведение креатина хорошо коррелируют с показателями мышечной массы, оцененной с помощью магнитно-резонансной томографии [5]. Тест на разведение креатина в настоящее время в основном используется в исследованиях, поэтому необходимо дальнейшее уточнение, чтобы сделать эту методологию практичной для использования в клинических условиях.

Тест разбавления меченого дейтерием креатина был разработан для количественного определения мышечной массы (безжировой массы или мышечной

¹ Биомаркер определяется как "характеристика, которая объективно измеряется и оценивается как индикатор нормальных биологических или патогенных процессов или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство". Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95.

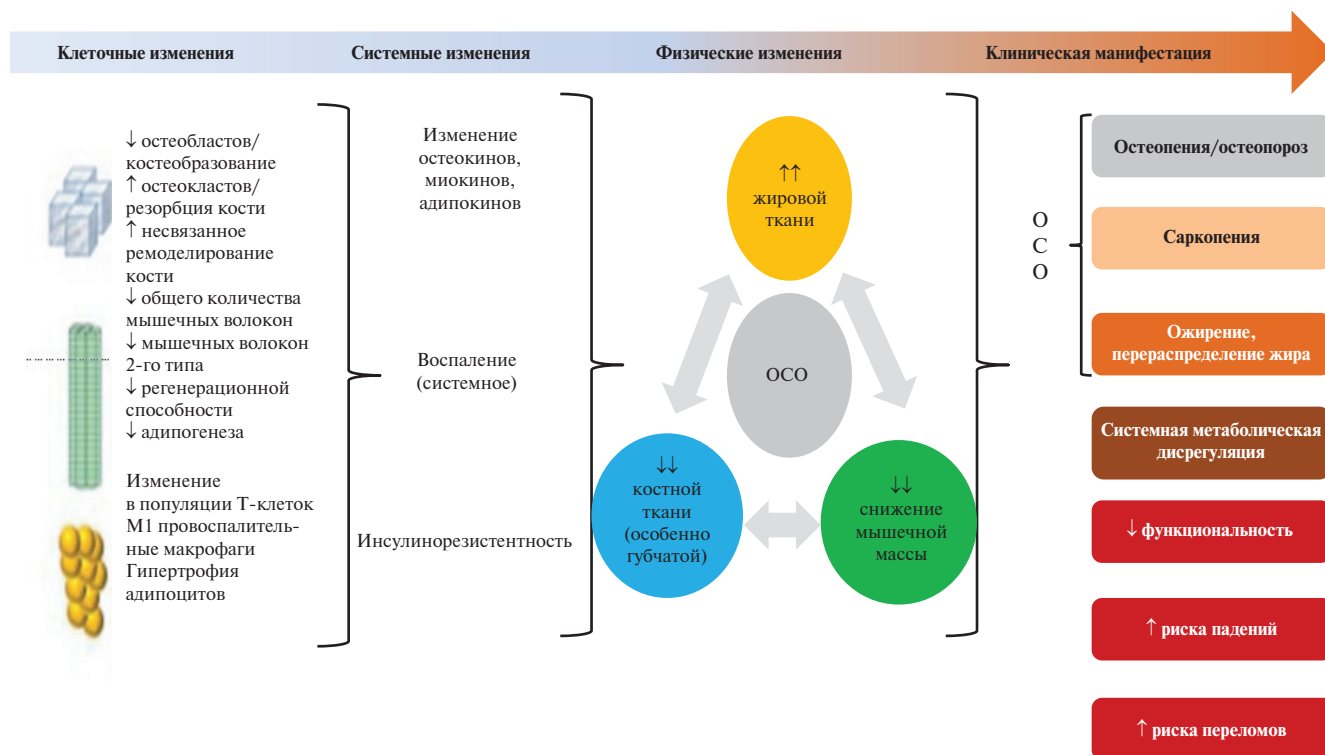


Рис. 1. Прогрессирование остеосаркопенического ожирения: от клеточных изменений до клинических проявлений [3].

Сокращение: ОСО — остеосаркопеническое ожирение.

массы без костей и жира) [6]. Несмотря на наличие взаимосвязи, двухэнергетическая рентгеновская денситометрия и тест разбавления меченого дейтерием креатина не должны считаться эквивалентными [7]. Этот тест основан на приеме перорально раствора D3-Cr натошак с последующим измерением как меченого, так и общего креатина и креатинина в моче до и через 4 дня после приема внутрь [8]. Поскольку креатин поступает непосредственно в мышцы, где определенное его количество неферментативно преобразуется в креатинин, который выводится с мочой, алгоритм, основанный на соотношении D3-Cr и немеченого креатина, может обеспечить точное измерение мышечной массы.

Тест на разведение D3-Cr показал связь с некоторыми клиническими данными, в частности ассоциацию с "тяжелыми" клиническими исходами, такими как перелом шейки бедра [9], инвалидность и смертность [10], нарушение двигательной функции [9]. Однако данный метод имеет некоторые ограничения, т.к. большинство наблюдений было проведено в небольших когортах, а также отсутствует стандартизированная процедура приема внутрь D3-Cr и сбора мочи. Одним из ограничений данного метода является то, что он дает только оценку общей мышечной массы без информации о функции мышц.

Миокины

Миокины представляют собой небольшие белки (5-20 кДа), секретируемые мышцами, они обладают

аутокринными, паракринными или эндокринными эффектами. Миокины способны влиять на метаболизм, ангиогенез и воспаление [11]. При старении секреция миокинов и сенсibilизация мышц к ним изменяются, что приводит к нарушению баланса между анаболическими и катаболическими эффектами с последующей возрастной мышечной атрофией [12]. Миокины могут быть полезны в понимании патофизиологических процессов метаболизма мышечных белков. Однако в настоящее время нет четкого представления о полезности миокинов в стратификации пациентов, мониторинге терапии или мониторинге побочных эффектов. Нарушения секреции миокинов могут играть роль в патогенезе возрастных и метаболических заболеваний, включая ожирение, саркопению, сахарный диабет 2 типа, саркопеническое ожирение. Старение приводит к снижению секреции большинства миокинов, в т.ч. апелина, декорина, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), интерлейкина (ИЛ)-15, иризина, сестерина и др., при этом секреция миоостатина увеличивается [13].

Наиболее изученным миокином является миоостатин, также называемый фактором роста и дифференцировки 8, относится к надсемейству трансформирующего фактора роста-β и в основном рассматривается как супрессор мышечного роста. Действительно, миоостатин ингибирует синтез белка скелетных мышц путем связывания с рецептором

активина типа IIB (ActRIIB) и последующего фосфорилирования Smad2 и Smad3 [13]. Этот процесс приводит к активации генов, участвующих в деградации мышечных белков, и одновременному ингибированию синтеза белка за счет подавления рапамицинов (mTOR)-опосредованного синтеза белка Akt/млекопитающих (mTOR) [13]. Миостатин также способствует мышечной атрофии через путь белка O1 (FoxO1) и, ингибируя GLUT4 и AMP-активируемую протеинкиназу, снижает поглощение глюкозы в скелетных мышцах [14]. Эти эффекты ингибируются эндогенным фоллистатином, который активирует путь Akt-mTOR, стимулирует синтез белка и действует как прогипертрофический сигнал [15]. Миостатин экспрессируется преимущественно в скелетных мышцах и в меньшей степени в жировой ткани и сердечной мышце [13].

Было показано, что при ожирении наблюдается повышение уровня миостатина и выявлена положительная регуляция миостатином адипогенеза. Установлено, что существует взаимосвязь между повышенным уровнем миостатина и инсулинорезистентностью [16]. Также было показано, что миостатин может индуцировать ингибирование биосинтеза иризина, способствуя увеличению жировой массы и снижению мышечной массы, что особенно опасно для пожилых людей, предрасполагая к развитию саркопенического ожирения [17].

Установлено, что повышение уровня миостатина с возрастом может быть ответственно за возрастное снижение массы и силы скелетных мышц. Однако исследования, изучающие связь между уровнем миостатина и мышечной функцией, носят противоречивый характер и показывают, что у пациентов с лучшей мышечной функцией определяется повышение уровня миостатина, либо отсутствие связи [18, 19]. Часть этих противоречивых данных может быть связана с зависимым от пола паттерном экспрессии [16]. Что касается изменчивости уровня миостатина с возрастом, то данные также неоднозначны. Так, при оценке уровня миостатина с помощью высокоспецифичного метода было выявлено снижение концентрации миостатина с возрастом у мужчин, но не у женщин [20].

Фоллистатин является антагонистом лигандов трансформирующего фактора роста- β и воздействует на миогенные факторы транскрипции. Фоллистатин является конкурентным антагонистом связывания миостатина с рецептором активина типа IIB. Фоллистатин был впервые обнаружен в фолликулярной жидкости яичников, а затем в скелетных мышцах, яичках, печени и многих других тканях [21]. В нескольких исследованиях была показана связь между уровнем фоллистатина с мышечной массой и мышечной функцией у женщин [22], однако у мужчин данная связь не была подтверждена [22]. В ряде

среднесрочных и долгосрочных исследований уровень фоллистатина и/или соотношение фоллистатин/миостатин увеличивалось [23].

Активин А является другим членом суперсемейства трансформирующего фактора роста- β . Активин А является основной формой активинов и в норме служит эндокринным фактором для стимуляции биосинтеза и секреции фолликулостимулирующего гормона в гипофизе. При многих катаболических состояниях уровни циркулирующего активина А повышаются как паракринный/аутокринный фактор, генерируемый активированными макрофагами [23] или некоторыми типами раковых клеток [23]. Вклад активина А в патофизиологию саркопении все еще остается недостаточно изученным и необходимы дальнейшие исследования.

Фактор роста дифференцировки-15 (GDF-15) также является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста- β , и его экспрессия индуцируется стрессом или инфарктом миокарда [24]. В нескольких исследованиях было показано, что экспрессия GDF-15 повышается при саркопении. В исследованиях была выявлена связь между GDF-15 с силой хвата, индексом скелетных мышц [25] и тестами физической работоспособности [23]. Несколько долгосрочных интервенционных исследований, в которых проверялась экспрессия GDF-15 при силовой тренировке в когорте пациентов с саркопенией, не выявили каких-либо изменений в экспрессии GDF-15 [26]. Повышение уровня GDF-15 наблюдается при увеличении возраста и при хронической болезни почек. Учитывая эти аналитические и клинические данные, GDF-15, по-видимому, не является лучшим биомаркером для оценки ответа на лечение. Однако определение концентрации GDF-15 в дополнении к тестам на физическую работоспособность может иметь некоторую дополнительную ценность.

Иризин высвобождается в кровоток путем расщепления белка домена фибронектина III типа (FNDC5), связанного с мембраной скелетных мышц в ответ на физическую нагрузку или мышечную активность, озноб, вызывающий потемнение и регулирующий термогенез в белой жировой ткани, но при этом он не является членом суперсемейства трансформирующего фактора роста- β [27]. С возрастом наблюдается снижение уровня иризина. Исследования последних лет показывают, что иризин можно использовать в качестве биомаркера саркопении и саркопенического ожирения, а также для раннего скрининга возрастных изменений мышц [28]. Иризин индуцирует экспрессию миогенных генов в мышечных трубках, увеличивает миогенную дифференцировку и слияние миобластов. Инъекция иризина мышам улучшает регенерацию, вызывает гипертрофию и снижает деградацию белка за счет

активации сателлитных клеток и увеличения синтеза белка. Иризин оказывал антиатрофическое действие на миотрубочки C2C12, обработанные дексаметазоном, признанным индуктором мышечной атрофии, ингибируя FoxO-зависимую убиквитин-протеасомную гиперактивность [13]. В исследованиях на животных было показано, что ингибирование миостатина повышает уровень иризина. Кроме того, в исследованиях была выявлена связь между уровнем иризина со снижением массы жировой ткани и повышенной чувствительностью к инсулину [13].

Нервно-мышечное соединение

Принимая во внимание, что по определению Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей, саркопения является "многомерным понятием, которое включает не только мышцы, но также центральную и периферическую нервную функцию, включая баланс", то для оценки целостности мышц необходимы не только биохимические маркеры, специфичные для мышц, но и биохимические маркеры нервно-мышечного соединения, поскольку любое нарушение нервно-мышечного соединения может привести к снижению мышечной функции [23].

С-концевой фрагмент агрина (CAF) — это пептид с молекулярной массой 22 кДа, происходящий из расщепленного белка агрина, высвобождаемым во время ремоделирования нервно-мышечного синапса, который был предложен в качестве возможного биомаркера для оценки мышечной дисфункции. Агрин представляет собой протеогликан гепарансульфата, синтезируемый в двигательных нейронах, транспортируемый по аксонам и высвобождаемый в синаптическую базальную пластинку нервно-мышечного синапса. Здесь он индуцирует сборку постсинаптического аппарата, включая кластеризацию ацетилхолиновых рецепторов и стабилизацию пресинаптических структур. Повышение концентрации CAF в циркулирующей крови связано с нарушением нервно-мышечного синапса, что, в свою очередь, ассоциировано с денервацией, атрофией и дисфункцией мышечных волокон [29].

В ряде исследований было показано, что уровень CAF повышен у пациентов с саркопенией в различных когортах. Так, Hettwer S, et al. [30] показали, что старение само по себе привело к значительному увеличению концентрации CAF от молодого (19-29 лет) к среднему (30-59 лет) и пожилому возрасту (60-74 года) без существенных гендерных различий. Аналогичные результаты наблюдались в китайской популяции, но возрастные различия CAF были значимыми только среди женщин [31]. Эти данные свидетельствуют о том, что старение связано с увеличением концентрации циркулирующих CAF, вероятно, из-за дегенерации нервно-мышечных соединений и повышенной денервации, которые, как известно,

сопровождают процесс старения. Клинически этот биомаркер выглядит очень многообещающе. Однако в настоящее время нет коммерчески доступных наборов для определения уровня CAF.

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF) являются другими биохимическими маркерами нервно-мышечных синапсов и нейровоспаления. BDNF и GDNF представляют собой нейротрофические факторы, экспрессируемые моторными нейронами, они участвуют в регенерации двигательных аксонов и пластичности нейронов посредством паракринного эффекта [23]. BDNF и GDNF ниже при саркопении у пациентов на гемодиализе или у пациентов с трансплантацией почки [23]. Было показано, что оба фактора эффективны для диагностики саркопении у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у пациентов с болезнью Паркинсона [23]. Однако при саркопении больше изучен BDNF, чем GDNF. Экспрессия BDNF контролируется половыми гормонами, кроме того, экспрессия BDNF модифицируется при многих психических расстройствах. Так, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями наблюдаются низкие уровни BDNF в плазме. Таким образом, все эти факторы необходимо учитывать при анализе данных маркеров. Физическая активность повышает уровень BDNF в плазме/сыворотке как у молодых здоровых людей, так и у пациентов с различными неврологическими расстройствами, в т.ч. у больных болезнью Паркинсона [13]. Было показано, что низкие уровни BDNF были связаны со снижением физической функции и преобладанием тяжелой саркопении и слабости у японских пациентов, проходящих поддерживающий гемодиализ [13]. Системный обзор показал, что физические упражнения повышают уровень периферического BDNF у здоровых пожилых людей и пожилых людей с различными патологиями [13]. Было высказано предположение, что передача сигналов BDNF может играть существенную роль в регуляции нервно-мышечной функции при старении, что может иметь значение для патогенеза саркопении и саркопенического ожирения [32].

Другие биохимические маркеры мышечного обмена

N-концевой проколлаген III типа (PIIINP) является побочным продуктом синтеза коллагена III типа. Коллаген III типа экспрессируется в гладких мышцах и в эндомизии скелетных мышц для усиления свойств растяжения тканей. PIIINP представляет собой фрагмент, высвобождаемый при расщеплении проколлагена типа III для образования коллагена III (белок, вырабатываемый в мягких соединительных тканях, коже и мышцах), и его уровень связан с изменениями мышечной массы при лечении тестостероном и гормоном роста [33]. В нескольких когортных исследованиях было показано, что при саркопе-

нии PIIINP был связан с индексом скелетных мышц и, в меньшей степени, с физической работоспособностью, но не с мышечной силой [23]. Кроме того, PIIINP является предпочтительным биомаркером для измерения ремоделирования мышц, поскольку он отражает анаболический ответ [13]. В ряде исследований было выявлено повышение уровня PIIINP у пожилых пациентов [13].

При проведении линейного регрессионного анализа для оценки связи между уровнями PIIINP в плазме и мышечной массой и силой у 687 мужчин и женщин из Framingham Offspring Study было обнаружено, что концентрация PIIINP в плазме обратно пропорциональна общей и безжировой массе у женщин в постменопаузе, но не у пожилых мужчин, что потенциально ограничивает использование PIIINP в качестве гендерно-специфического биомаркера мышечной массы [33].

Отношение креатинина сыворотки к цистатину С в сыворотке, или индекс саркопении, является индексом, впервые созданным для оценки мышечной массы [23]. Действительно, креатинин сыворотки можно рассматривать как биомаркер метаболизма мышечного белка [34]. Однако его концентрация в крови сильно зависит от функции почек. Таким образом, с целью нивелирования данного ограничения путем нормализации креатинина с помощью биомаркера почечной функции цистатина С, было создано данное соотношение. Была выявлена связь между индексом саркопении с окружностью голени и силой захвата кисти [23]. Тем не менее индекс саркопении недостаточно чувствителен и специфичен, чтобы его можно было использовать в качестве биомаркера мышечной массы. Индекс саркопении может быть использован как способ стратификации риска исходов, а не как реальную оценку мышечной массы. В литературе представлены две формулы для индекса саркопении. Первая из них определяется как (креатинин сыворотки (мг/дл)/цистатин С сыворотки (мг/л)) $\times$ 100. Вторая появилась несколько лет спустя и рассчитывается как креатинин сыворотки $\times$ цистатин С на основе скорости клубочковой фильтрации (pСКФ cysC) [23]. Вторая формула показала лучшую корреляцию с мышечной массой и силой хвата [23].

Будучи многофакторным заболеванием, остеосаркопеническое ожирение связано не только с потерей мышечной массы и с дисфункцией мышечного метаболизма, но также с метаболическими и эндокринными нарушениями, включая хроническое слабовыраженное воспаление. Таким образом, важно определять не только специфические для мышц биохимические маркеры, но и маркеры, отражающие метаболический, эндокринный и воспалительный статус пациента.

Старение связано не только с повышением, но и с перераспределением жировой ткани в организме

от подкожных депо к другим отложениям, включая мышцы и внутренние органы [1]. Увеличение висцерального жира, внутриклеточное накопление липидов в печени и мышцах связано в известной мере с возрастной дисрегуляцией метаболизма липидов в подкожных адипоцитах [35]. К централизации жира в организме приводит, очевидно, сочетание нескольких возрастных факторов, в т.ч. изменение уровня половых гормонов и потребления жирных кислот, снижение физической активности и резистентность к лептину [35]. Висцеральная жировая ткань менее эффективна в хранении жирных кислот, и поэтому при висцеральном ожирении наблюдается сопутствующее увеличение циркулирующих свободных жирных кислот, что способствует инсулинорезистентности, повышению концентрации глюкозы в крови и в итоге развитию сахарного диабета 2 типа [1]. При висцеральном накоплении жира повышение уровня свободных жирных кислот в крови сопровождается увеличением факторов риска смерти от всех причин, и от сердечно-сосудистых заболеваний в т.ч. [36].

Адипокины

Адипокины (гормоны жировой ткани) представляют собой секретируемые адипоцитами белки, которые отвечают за липогенез, развитие инсулинорезистентности, участие в воспалительных процессах [23].

Адипонектин представляет собой адипокин, участвующий в развитии инсулинорезистентности и воспалительных процессах. Воспалительная функция частично достигается за счет синтеза цитокинов, таких как ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и др. [37]. Инсулинорезистентность, опосредованная адипонектином, возникает за счет снижения поглощения глюкозы из-за модуляции взаимодействия между рецептором адипонектина AdipoR1 и адапторным белком, содержащим домен гомологии с плекстрином (APPL1) [6]. Было показано, что у мышей адипонектин индуцирует регенерацию мышц путем связывания с Т-кадгеринном [6].

Данные относительно уровня адипонектина у лиц с саркопенией противоречивы. Так, в недавнем метаанализе было показано, что частота встречаемости саркопении не зависит от количества жира в организме [38], что подтверждает парадокс адипонектина. У долгожителей уровень адипонектина выше и положительно коррелирует с биохимическими маркерами низкого сердечно-сосудистого риска, такими как холестерин липопротеинов высокой плотности или низкой частотой развития инсулинорезистентности [38]. У людей старше 65 лет высокие уровни адипонектина часто ассоциируются с инсулинорезистентностью, нарушениями обмена веществ или смертностью [23]. Komici K, et al. продемонстрировали, что повышение уровня адипонектина при саркопении

может представлять собой компенсаторный эффект, вызванный хроническим воспалением и окислительным стрессом [38].

Лептин является провоспалительным адипокином, который часто считается антагонистом адипонектина. Вызывая воспаление, экзогенный лептин может вызывать мышечную атрофию за счет снижения синтеза белка в миоцитах [34]. Было показано, что у пациентов с саркопенией уровень лептина выше. Интересно, что в рандомизированном контролируемом исследовании уровень лептина снижался после упражнений в сочетании с коррекцией диеты [23].

Гормоны

IGF-1 считают фактором роста или иногда миокином с низкой специфичностью к мышцам. IGF-1 является фактором, который контролирует анаболические и катаболические пути в скелетных мышцах и, таким образом, играет решающую роль в росте, дифференцировке и регенерации мышц. У взрослых IGF-1 в основном синтезируется в печени и действует как системный фактор роста, но также высвобождается из скелетных мышц и действует ауто- и паракринно. IGF-1 оказывает анаболическое действие на скелетные мышцы через пути PI3K/Akt/mTOR и PI3K/Akt/GSK3 β . Через PI3K/Akt он также может ингибировать FoxOs и, таким образом, транскрипцию убиквитинлигазы E3, регулирующую расщепление белка через убиквитин-протеасомную систему (UPS) [13]. В скелетных мышцах имеется несколько изоформ IGF-1 с разной степенью активности в отношении гипертрофии. Уровни IGF-1 и передача сигналов IGF-1R подавляются при многих хронических заболеваниях, включая возрастную саркопению, что может вызывать мышечную атрофию из-за комбинированных эффектов измененного синтеза белка, аутофагии и нарушения регенерации мышц [39].

Плазменный IGF-1 снижается с возрастом, а низкие уровни IGF-1 связаны с риском саркопении [13, 40]. Некоторые авторы предположили, что низкий уровень IGF-1 может быть многообещающим биомаркером саркопении. Так, в исследовании Poggiogalle, et al. [41] показали, что нарушение оси GH/IGF-1 может быть связано с повышенным риском развития саркопенического ожирения. Различные формы физической активности приводили к значительному повышению уровня IGF-1 даже у пожилых людей обоих полов, и тренировки с отягощениями были особенно эффективны [13]. Эти наблюдения позволяют предположить, что сниженный уровень IGF-1 связан с риском развития саркопении и саркопенического ожирения.

Стероидные гормоны давно изучались при саркопении. Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС) и возрастное снижение уровня тестостерона часто считают причинными факторами потери мышечной массы, поскольку фенотип старения имеет общие

черты с гипогонадизмом у молодых мужчин [23]. Кортизол, в отличие от тестостерона и ДГЭАС, проявляет хорошо известные катаболические свойства, а более высокие уровни кортизола связаны с риском развития саркопении [33]. Тем не менее в качестве биомаркера саркопении ДГЭАС является наиболее изученным стероидным гормоном. ДГЭАС снижается при саркопении, в то время как кортизол повышается, вероятно, из-за хронического воспаления [23].

Воспалительные биохимические маркеры

Отличительной чертой старения является хроническое состояние слабовыраженного системного воспаления [23]. Воспаление обычно сопровождается повышением уровня провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1 β , ФНО- α , С-реактивный белок (СРБ) и ИЛ-6, отражающие деструктивно-дегенеративные процессы в тканях. Остеопороз, ожирение и саркопении широко изучались как отдельные состояния, и были обнаружены убедительные доказательства роли воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α , в их патогенезе. Остеопороз представляет собой дисбаланс в костном метаболизме, при котором разрушение кости превышает образование кости, и его развитие требует участия воспалительных цитокинов, которые способствуют образованию остеокластов из его предшественников посредством ряда путей передачи сигнала [42]. Было обнаружено, что более высокие уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов связаны с более низкой минеральной плотностью костной ткани, ускоренной потерей костной массы и повышенным риском переломов у пожилых людей [42].

Ожирение также является фактором хронического воспалительного состояния [42]. У людей с ожирением гипертрофированные адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, которые, в свою очередь, способствуют накоплению провоспалительных иммунных клеток. При этом происходит внеклеточное и внутриклеточное отложение липидов, которые замещают мышечные волокна и повреждают сократительную функцию миоцитов. В совокупности эти механизмы увеличивают риск остеосаркопенического ожирения [42]. Механизмы, ответственные за саркопению, плохо изучены из-за отсутствия подходящих животных моделей. Однако потеря мышечной массы, мышечной силы и физической работоспособности обычно сопровождается повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов [42]. В одном из проведенных метаанализов показано, что наиболее изученными провоспалительными цитокинами, которые показали взаимосвязь с мышечной силой или массой, являются СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α [23]. Однако в другом метаанализе показано, что при саркопении повыша-

ется СРБ, но не ИЛ-6 или ФНО- α [23], а более высокие уровни СРБ и ИЛ-6 связаны с будущим снижением мышечной силы [23]. Кроме того, метаанализ исследований, в которых изучалось влияние тренировок с отягощениями, показал их положительное влияние на уровень СРБ, но не на ИЛ-6 и ФНО- α [23]. В связи с этим клинически СРБ представляется наиболее интересным биомаркером хронического воспаления при саркопении. Кроме того, аналитические методы измерения СРБ являются наиболее автоматизированными и доступными по сравнению с методами измерения ИЛ-6 и ФНО- α .

Таким образом, можно предположить, что воспаление приводит к повреждению мышц, костей, следовательно, воспалительные маркеры могут быть исследованы при оценке остеосаркопенического ожирения.

Заключение

Остеосаркопеническое ожирение, характеризующееся одновременным ухудшением состояния костей, мышц и избыточного отложения жира, представляет собой широко распространенное в современном мире патологическое состояние, которое сопровождается снижением качества жизни, риском неблагоприятных исходов, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Идеальный биомаркер должен подтверждать диагноз, облегчать от-

слеживание интересующего состояния с течением времени и помогать в принятии клинических и терапевтических решений. Довольно длинный список циркулирующих биомаркеров-кандидатов и их слабая связь с соответствующими клиническими исходами подчеркивают концепцию, что одного или нескольких из них может и не быть. Принимая во внимание эти соображения, необходим поиск ни одного биомаркера, а моделирования панели дополнительных биомаркеров (вероятно, в рамках нескольких классов: визуализация, циркулирующие биомолекулы и функциональные тесты). Этот подход может способствовать раннему выявлению субклинического саркопенического ожирения; диагностической оценке клинически выраженного саркопенического состояния, стратификация риска субъектов с подозреваемым или подтвержденным диагнозом; выбору подходящей терапевтической стратегии и мониторингу ответа на лечение. Необходимо проведение дальнейших исследований этой современной и актуальной проблемы.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

Литература/References

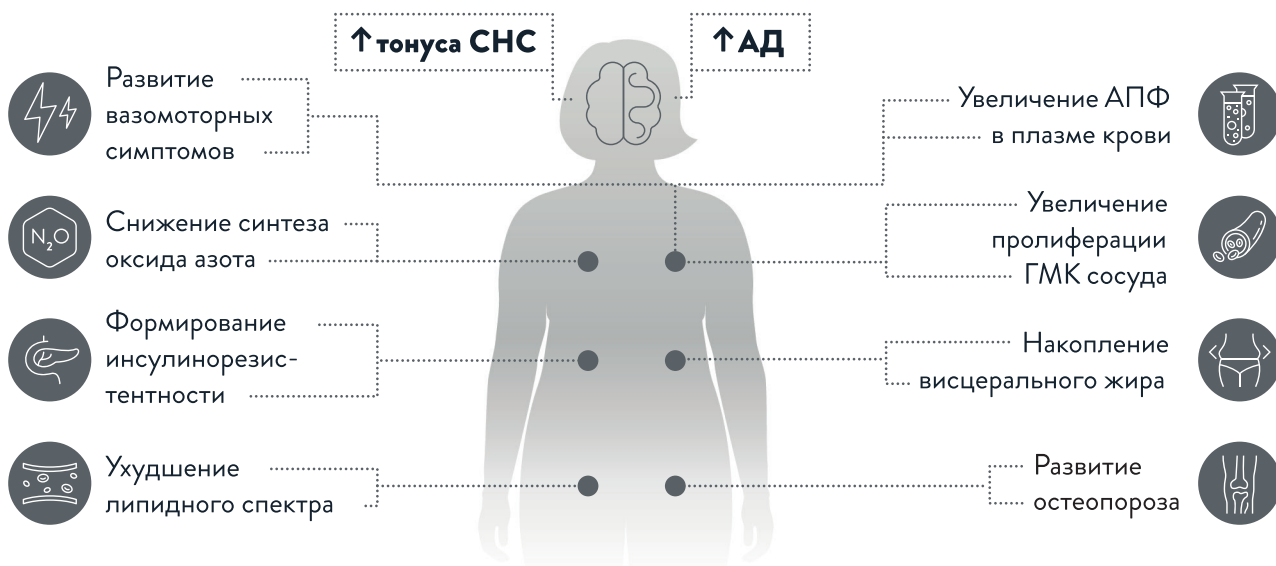
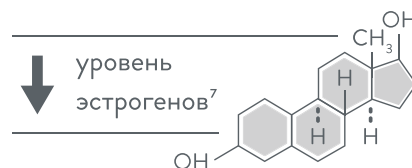
1. Topolyanskaya SV. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old. Sechenov Medical Journal. 2020;11(4):23-35. (In Russ.). Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость. Сеченовский вестник. 2020;11(4):23-35. doi:10.47093/2218-7332.2020.1.4.23-35.
2. Martín-González C, Pérez-Hernández O, García-Rodríguez A, et al. Serum Myostatin among Excessive Drinkers. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2981. doi:10.3390/ijms24032981.
3. Kelly OJ, Gilman JC, Boschiero D, Ilich JZ. Osteosarcopenic obesity: current knowledge, revised identification criteria and treatment principles. Nutrients. 2019;11(4):747. doi:10.3390/nu11040747.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
5. Clark RV, Walker AC, Miller RR, et al. Creatine (methyl-d3) dilution in urine for estimation of total body skeletal muscle mass: accuracy and variability vs. MRI and DXA. J Appl Physiol. 2018;124:1-9.
6. Evans WJ, Hellerstein M, Orwoll E, et al. D 3-Creatine dilution and the importance of accuracy in the assessment of skeletal muscle mass. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019;10:14-21. doi:10.1002/jcsm.12390.
7. Buehring B, Siglinsky E, Krueger D, et al. Comparison of muscle/lean mass measurement methods: correlation with functional and biochemical testing. Osteoporos Int. 2018;29:675-83. doi:10.1007/s00198-017-4315-6.
8. Shankaran M, Czerwieniec G, Fessler C, et al. Dilution of oral D3-Creatine to measure creatine pool size and estimate skeletal muscle mass: development of a correction algorithm. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9:540-6. doi:10.1002/jcsm.12278.
9. Zanker J, Patel S, Blackwell T, et al. Walking speed and muscle mass estimated by the D3-creatine dilution method are important components of sarcopenia associated with incident mobility disability in older men: a classification and regression tree analysis. J Am Med Dir Assoc. 2020;21:1997-2002. doi:10.1016/j.jamda.2020.03.017.
10. Cawthon PM, Blackwell T, Cummings SR, et al. Muscle mass assessed by the D3-creatine dilution method and incident self-reported disability and mortality in a prospective observational study of community-dwelling older men. J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. 2020;76:123-30. doi:10.1093/GERONA/GLAA111.
11. Mancinelli R, Checcaglini F, Coscia F, et al. Biological aspects of selected myokines in skeletal muscle: focus on aging. Int J Mol Sci. 2021;22:8520. doi:10.3390/ijms22188520.
12. Paris MT, Bell KE, Mourtzakis M. Myokines and adipokines in sarcopenia: understanding cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue and the role of exercise. Curr Opin Pharmacol. 2020;52:61-6. doi:10.1016/j.coph.2020.06.003.I.
13. Bilski J, Pierzchalski P, Szczepanik M, et al. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. Cells. 2022;11(1):160. doi:10.3390/cells11010160.
14. Eilers W, Chambers D, Cleasby M, Foster K. Local myostatin inhibition improves skeletal muscle glucose uptake in insulin-resistant high-fat diet-fed mice. Am J Physiol. Endocrinol. Metab. 2020;319:E163-E174. doi:10.1152/ajpendo.00185.2019.
15. Willis SA, Sargeant JA, Thackray AE, et al. Effect of exercise intensity on circulating hepatokine concentrations in healthy men. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2019;44:1065-72. doi:10.1139/apnm-2018-0818.
16. Hjorth M, Pourteymour S, Gorgens SW, et al. Myostatin in relation to physical activity and dysglycaemia and its effect on energy metabolism in human skeletal muscle cells. Acta Physiol. 2016;217:45-60. doi:10.1111/apha.12631.
17. Consitt LA, Clark BC. The Vicious Cycle of Myostatin Signaling in Sarcopenic Obesity: Myostatin Role in Skeletal Muscle Growth, Insulin Signaling and Implications for Clinical Trials. J. Frailty Aging. 2018;7:21-7. doi:10.14283/jfa.2017.33.
18. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a biomarker of muscle wasting and other pathologies-state of the art and knowledge gaps. Nutrients. 2020;12:2401. doi:10.3390/nu12082401.
19. Bergen HR, Farr JN, Vanderboom PM, et al. Myostatin as a mediator of sarcopenia versus homeostatic regulator of muscle mass: insights using a new mass spectrometry-based assay. Skelet Muscle. 2015;5:21. doi:10.1186/s13395-015-0047-5.
20. Schafer MJ, Atkinson EJ, Vanderboom PM, et al. Quantification of GDF11 and myostatin in human aging and cardiovascular disease. Cell Metab. 2016;23:1207-15. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.023.
21. Tam Dao, Green AE, Kim YA, et al. Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview. Endocrinol Metab (Seoul). 2020;35(4):716-32. doi:10.3803/EnM.2020.4053.
22. Fife E, Kostka J, Kroc L, et al. Relationship of muscle function to circulating myostatin, follistatin and GDF11 in older women and men. BMC Geriatr. 2018;18:200. doi:10.1186/s12877-018-0888-y.
23. Ladang A, Beaudart C, Reginster J-Y, et al. Biochemical Markers of Musculoskeletal Health and Aging to be Assessed in Clinical Trials of Drugs Aiming at the Treatment of Sarcopenia:

- Consensus Paper from an Expert Group Meeting Organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), Under the Auspices of the World Health Organization Collaborating Center for the Epidemiology of Musculoskeletal Conditions and Aging. *Calcif Tissue Int.* 2023;112(2):197-217. doi:10.1007/s00223-022-01054-z.
24. Johann K, Kleinert M, Klaus S. The role of gdf15 as a myomitokine. *Cells.* 2021;10:2990. doi:10.3390/cells10112990.
 25. Yamamoto H, Takeshima F, Haraguchi M, et al. High serum concentrations of growth differentiation factor-15 and their association with Crohn's disease and a low skeletal muscle index. *Sci Rep.* 2022;12:6591. doi:10.1038/s41598-022-10587-0.
 26. Seo MW, Jung SW, Kim SW, et al. Effects of 16 weeks of resistance training on muscle quality and muscle growth factors in older adult women with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:6762. doi:10.3390/ijerph18136762.
 27. Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S, et al. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol.* 2017;219:362-81. doi:10.1111/apha.12686.
 28. Park HS, Kim HC, Zhang D, et al. The novel myokine irisin: Clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women. *Endocrine.* 2019;64:341-8. doi:10.1007/s12020-018-1814-y.
 29. Calvani R, Marini F, Cesari M, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2015;6(4):278-86. doi:10.1002/jcsm.12051.
 30. Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Exp Gerontol.* 2013;48:69-75. doi:10.1016/j.exger.2012.03.002.
 31. Yu D, Li HX, Liu Y, et al. The reference intervals for serum C-terminal agrin fragment in healthy individuals and as a biomarker for renal function in kidney transplant recipients. *J Clin Lab Anal.* 2017;31:e22059. doi:10.1002/jcla.22059.
 32. Guo A, Li K, Xiao Q. Sarcopenic obesity: Myokines as potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets? *Exp. Gerontol.* 2020;139:111022. doi:10.1016/j.exger.2020.111022.
 33. Gonzalez Rodriguez E, Marques-Vidal P, Aubry-Rozier B, et al. Diurnal salivary cortisol in sarcopenic postmenopausal women: the OsteoLaus cohort. *Calcif Tissue Int.* 2021;109:499-509. doi:10.1007/s00223-021-00863-y.
 34. Curcio F, Ferro G, Basile C, et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. *Exp Gerontol.* 2016;85:1-8. doi:10.1016/j.exger.2016.09.007.
 35. Mancuso P, Bouchard B. The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis. *Front Endocrinol.* 2019;10:137. doi:10.3389/fendo.2019.00137.
 36. Rost S, Freuer D, Peters A, et al. New indexes of body fat distribution and sex-specific risk of total and cause-specific mortality: A prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):427. doi:10.1186/s12889-018-5350-8.
 37. Hajri T, Tao H, Wattacheril J, et al. Regulation of adiponectin production by insulin: Interactions with tumor necrosis factor- α and interleukin-6. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2011;300:239-42. doi:10.1152/ajpendo.00307.2010.
 38. Komici K, Dello Iacono A, De Luca A, et al. Adiponectin and Sarcopenia: a systematic review with meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2021;12:329. doi:10.3389/fendo.2021.576619.
 39. Ahmad SS, Ahmad K, Lee EJ, et al. Implications of Insulin-Like Growth Factor-1 in Skeletal Muscle and Various Diseases. *Cells.* 2020;9:1773. doi:10.3390/cells9081773.
 40. Naranjo JD, Dziki JL, Badylak SF. Regenerative Medicine Approaches for Age-Related Muscle Loss and Sarcopenia: A Mini-Review. *Gerontology.* 2017;63:580-9. doi:10.1159/000479278.
 41. Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, et al. Fatty Liver Index Associates with Relative Sarcopenia and GH/IGF-1 Status in Obese Subjects. *PLoS ONE.* 2016;11:e0145811. doi:10.1371/journal.pone.0145811.
 42. Nie YZ, Yan ZQ, Yin H, et al. Osteosarcopenic obesity and its components — osteoporosis, sarcopenia, and obesity — are associated with blood cell count-derived inflammation indices in older Chinese people. *BMC Geriatr.* 2022;22:532. doi:10.1186/s12877-022-03225-x.

ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЙ У 35% ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ ПЕРЕХОДА В МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД НАБЛЮДАЕТСЯ СТОЙКОЕ ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ^{1*}

Рост АД связан со снижением уровня эстрогенов, и как следствие, наблюдается повышение тонуса симпатической нервной системы

РОЛЬ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ЭСТРОГЕНОВ В РАЗВИТИИ АГ И ДРУГИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ²



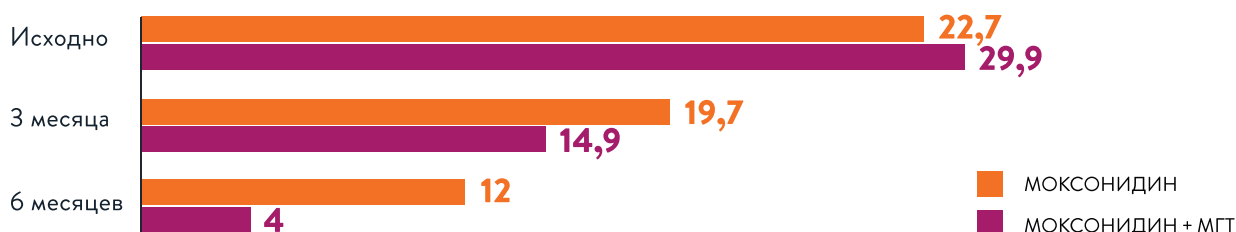
У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД МОКСОНИДИН ПОЗВОЛЯЕТ



МОКСОНИДИН СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ ТЯЖЕСТИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА БОЛЕЕ ЧЕМ В 2 РАЗА^{**},⁵

Уменьшение с $29,7 \pm 9,5$ до $12 \pm 2,9$ балла ($p < 0,01$) за 24 недели терапии

Сравнительная характеристика динамики индекса Куппермана^{8,*} на фоне различных способов лечения женщин с АГ в постменопаузе, баллы**



ГМК — гладкие мышечные клетки.

* повышение систолического АД.

** в комбинации с менопаузальной гормональной терапией.

*** **Индекс Куппермана** — служит для оценки тяжести климактерического синдрома в период пери- и постменопаузы. Индекс анализирует вегетативные, метаболические и психо-эмоциональные изменения самочувствия пациенток. Предлагается ответить на 30 вопросов с 4 вариантами ответов: симптомы отсутствуют — 0 баллов, слабо выражены — 1 балл, умеренно выражены — 2 балла, тяжелые формы проявления симптомов — 3 балла. После этого все баллы суммируются и оцениваются. 0–11 баллов — отсутствие проявлений климактерического синдрома. 12–34 балла свидетельствуют о слабом проявлении синдрома. 35–58 баллов — умеренная степень выраженности. Свыше 59 баллов — сильная степень выраженности.

МОКСОНИДИН СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ АД, ОБЛАДАЕТ ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ У ЖЕНЩИН С АГ И КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ^{5*}

Данные рандомизированного открытого проспективного сравнительного исследования

ПАРАМЕТР	ГРУППА МОКСОНИДИНА	ГРУППА МОКСОНИДИН + МГТ
Снижение уровня АД, мм рт. ст.	-21,7/24,7%*	-29,1/30,6%*
Гипертрофии левого желудочка: снижение ИММЛЖ у пациентов с наличием исходной ГЛЖ в группе, г/м ²	-10,8%*	-16,8%*
Снижение массы тела, кг	-7,9%	-10,5%

68 женщин (средний возраст 44,5±15,5 лет) с АГ I–II степеней.
Продолжительность менопаузы 2–10 лет.
Исходное АД: 140/95 – 185/115 мм рт. ст.

* p<0,05

БОЛЬНЫЕ РАНДОМИЗИРОВАНЫ НА 2 ГРУППЫ:

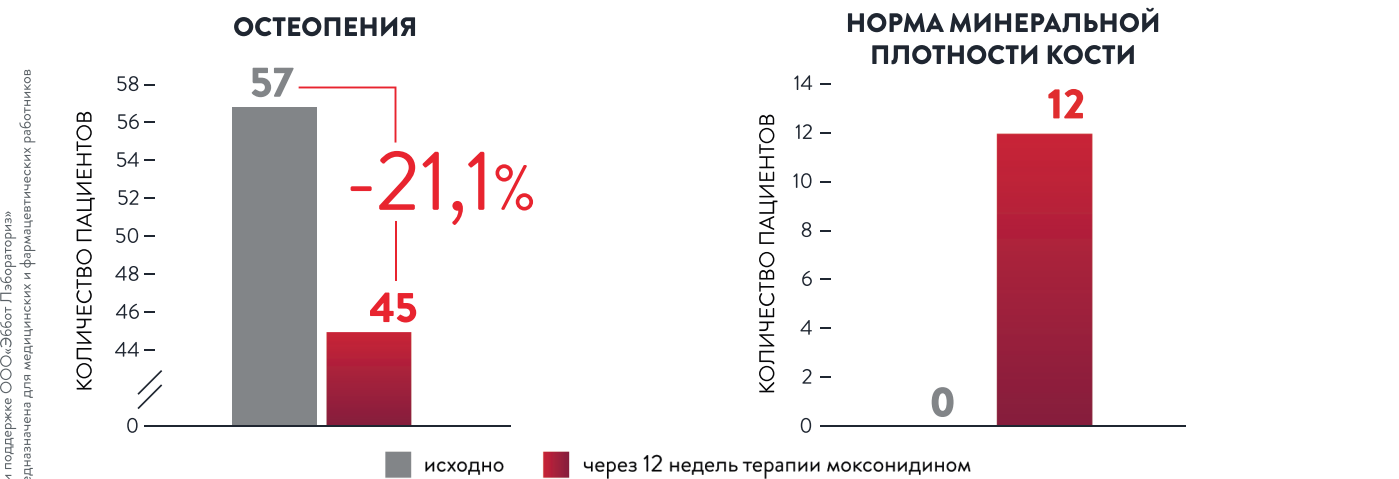
- 1 n=38 в возрасте 40–59 лет, продолжительность АГ 4,38±0,48 лет. 97,3% с повышенным ИМТ. Оригинальный моксонидин 0,2–0,4 мг/сут.
- 2 n=30 в возрасте 42–60 лет, продолжительность АГ 3,62±0,36 лет. 93,3% с повышенным ИМТ. Оригинальный моксонидин 0,2–0,4 мг+ 17-β-эстрадиол и дидрогестерон.

Длительность терапии 24 недели.

НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МОКСОНИДИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АГ УЛУЧШИЛОСЬ СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ⁶

ИССЛЕДОВАНИЕ «КОМПАС»

Изменения МПК у пациенток с исходной остеопенией через 12 месяцев наблюдения



АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; МГТ – менопаузальная гормональная терапия; МПК – минеральная плотность кости; САД – систолическое артериальное давление; СНС – симпатическая нервная система.

* При добавлении МГТ отмечался более выраженный эффект.

1. Samargandy S. et al. Trajectories of Blood Pressure in Midlife Women: Does Menopause Matter? Circulation Research. 2022; 130: 312–322. (Самарганди С. и соавт. Трактории артериального давления у женщин среднего возраста: имеет ли значение менопауза? Исследование кровообращения. 2022; 130: 312–322.). 2. Клинические рекомендации РОАГ 2021 «Менопауза и климактерическое состояние у женщин». 3. Чубенко Е. А., и соавт. Плейотропные эффекты моксонидина. Артериальная гипертензия, 2010. Том 16 N4: 351–355. 4. Подзолков В. И., ГМожарова Л. Г, Хомицкая Ю. В. Применение моксонидина для коррекции артериальной гипертензии у женщин с климактерическим синдромом, Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4(5): 83–88. 5. Бахшалиев А. Б., Сабалиева Г. М., Джахангиров Т. Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов – моксонидина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006; 5(1): 37–44. 6. Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Базаева Е. В., ШЛарашкина Н. В., Страженко И. Д., Котовская Ю. В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. Кардиология. 2018; 58 (S7): 36–45. 7. Бартон М., Мейер. М. Р. Постменопаузальная гипертензия. Механизмы и терапия. Гипертензия. 2009; 54: 11–18. 8. Гинекология [Электронный ресурс]: учебник/под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 432с.

Подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лабтораториз»
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

RUS2206284 (v1.1)



Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов

Ларина В. Н., Кокорин В. А., Ларин В. Г., Лунев В. И., Суворова Н. А., Скиба И. К., Щербина Е. С.

В статье представлен краткий аналитический обзор основных положений согласованного мнения европейских экспертов по определению, клиническим особенностям хронической сердечной недостаточности (ХСН) с обобщением последних результатов по лечению и профилактике её обострений. Основные позиции сопоставлены с существующими подходами в Российской Федерации. Обсуждаются определение и классификация ухудшающейся ХСН (УХСН), основные клинические проявления, эпидемиология и исход, патофизиология, подходы к раннему выявлению данного синдрома, принципы лечения пациентов с УХСН с позиций нахождения их в стационаре, в отделении экстренной помощи и в амбулаторных условиях. Уделяется внимание терминологии, необходимой для выделения когорты пациентов с обострением сердечной недостаточности с ранее установленным диагнозом ХСН с целью унификации подходов к диагностике и лечению.

Ключевые слова: ухудшающаяся хроническая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Ларина В. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Кокорин В. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. П. Е. Лукомского лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8614-6542, Ларин В. Г. — к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3177-3407, Лунев В. И. — ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9002-7749, Суворова Н. А. — ассистент кафедры госпитальной терапии им. акад. П. Е. Лукомского лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5959-6769, Скиба И. К. — ординатор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0852-4349,

Щербина Е. С. — ординатор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8619-8123.

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

АСН — Ассоциация по сердечной недостаточности, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, инГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОР — отношение рисков, РФ — Российская Федерация, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, УЗИ — ультразвуковое исследование, УХСН — ухудшающаяся хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ХСНусФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 24.08.2023

Рецензия получена 06.09.2023

Принята к публикации 15.09.2023



Для цитирования: Ларина В. Н., Кокорин В. А., Ларин В. Г., Лунев В. И., Суворова Н. А., Скиба И. К., Щербина Е. С. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5581. doi:10.15829/1560-4071-2023-5581. EDN EPVZVH

Decompensated heart failure: a reconceptualization in the light of updated consensus statement of the European Society of Cardiology

Larina V. N., Kokorin V. A., Larin V. G., Lunev V. I., Suvorova N. A., Skiba I. K., Shcherbina E. S.

The article presents a brief analytical review of the European Society of Cardiology consensus statement on the definition and clinical features of heart failure (HF) with a summary of the latest results on the treatment and prevention of exacerbation. The main viewpoints are compared with existing approaches in the Russian Federation. The definition and classification of worsening HF (WHF), as well as its main clinical manifestations, epidemiology, outcomes, pathophysiology, approaches to early detection, patterns of in- and outpatient treatment of WHF are discussed. Attention is paid to the terminology necessary to identify a cohort of patients with HF exacerbation with a previously established diagnosis of HF in order to unify approaches to diagnosis and treatment.

Keywords: worsening heart failure, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Larina V. N.* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Kokorin V. A. ORCID: 0000-0001-8614-6542, Larin V. G. ORCID: 0000-0002-3177-3407, Lunev V. I. ORCID: 0000-0001-9002-7749, Suvorova N. A. ORCID: 0000-0001-5959-6769, Skiba I. K. ORCID: 0000-0002-0852-4349, Shcherbina E. S. ORCID: 0000-0001-8619-8123.

*Corresponding author:
larinav@mail.ru

Received: 24.08.2023 **Revision Received:** 06.09.2023 **Accepted:** 15.09.2023

For citation: Larina V. N., Kokorin V. A., Larin V. G., Lunev V. I., Suvorova N. A., Skiba I. K., Shcherbina E. S. Decompensated heart failure: a reconceptualization in the light of updated consensus statement of the European Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5581. doi:10.15829/1560-4071-2023-5581. EDN EPVZVH

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Ухудшение хронической сердечной недостаточности (ХСН) сохраняется серьёзной проблемой из-за ограниченных возможностей своевременной диагностики и лечения, особенно, на догоспитальном этапе.

Что нового?

- Эпизоды обострения разнообразны, а риск повторного ухудшения ХСН определяется остаточным застоем (явным или субклиническим).
- По причине неблагоприятного прогноза предложено выделять фенотип "госпитализированных пациентов с декомпенсацией ХСН".

Возможный вклад в клиническую практику

- Введение русскоязычного аналога термина "worsening heart failure" ("ухудшающаяся ХСН") представляется рациональным для выделения когорты пациентов с обострением сердечной недостаточности и установленным диагнозом ХСН с целью унификации терминологии и оптимизации тактики ведения.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой многофакторный клинический синдром, выявляемый более чем у 63 млн человек в мире [1]. ХСН характеризуется эпизодами обострений, приводящими к снижению качества жизни, повышению риска госпитализации и преждевременной смертности. Согласно эпидемиологическим данным, в течение 5 лет от момента постановки диагноза умирают >50% пациентов [1]. В Российской Федерации (РФ) количество пациентов с ХСН увеличилось на 2,1% за период с 1998 по 2017гг и, по предварительным оценкам, может достигать 12 млн [2]. По другим данным, стандартизированная по возрасту распространенность ХСН в РФ за период с 1990 по 2017гг увеличилась на 1,7% и составила 694,3 случая на 100 тыс. населения [3].

Несмотря на достижения в терапии, прогноз в этой группе пациентов сохраняется неблагоприятным, что требует дальнейшего изучения особенностей и причин ухудшения течения ХСН. В связи с этим экспертами Ассоциации по сердечной недостаточности (АСН) Европейского общества кардиологов (ЕОК) в 2023г была подготовлена согласованная обновленная позиция (консенсус) по определению, клинических особенностях ХСН с обобщением последних результатов по лечению и профилактике обострений сердечной недостаточности (СН) [4].

Key messages

What is already known about the subject?

- Worsening of heart failure (HF) remains a serious problem due to limited opportunities for timely diagnosis and treatment, especially in the prehospital stage.

What might this study add?

- Exacerbation episodes are varied, and the risk of repeated HF deterioration is determined by residual congestion (clinical or subclinical).
- Due to the unfavorable prognosis, the phenotype of "hospitalized patients with decompensated HF" should be distinguished.

How might this impact on clinical practice?

- The introduction of a Russian-language analogue of the term "worsening HF" seems rational to identify a cohort of patients with HF exacerbation and an established diagnosis of HF in order to unify terminology and optimize management tactics.

Цель статьи — познакомить практикующих врачей с наиболее важными положениями согласованного мнения европейских экспертов и сопоставить его основные позиции с существующими подходами в РФ.

Методология исследования

Алгоритм поиска информации включал введение поискового запроса в виде ключевых слов "хроническая сердечная недостаточность", "декомпенсация", "ухудшение течения сердечной недостаточности", "heart failure", "decompensation", "worsening heart failure" на платформе Российского индекса научного цитирования и базы данных Pubmed/MEDLINE. В статью включены результаты анализа полнотекстовых публикаций за период 2014–2023гг и некоторые основополагающие публикации более раннего издания. По результатам поискового запроса было получено 2090 источников, после удаления дубликатов и статей, в которых отсутствовала информация о декомпенсации или ухудшении течения СН, осталось 56 потенциально релевантных статей. Полученные данные были сопоставлены с положениями консенсуса АСН ЕОК.

Результаты

Структура согласованной позиции АСН ЕОК

Консенсус состоит из 7 разделов, освещающих определение и классификацию понятия "ухудшающаяся хроническая сердечная недостаточность (УХСН)", эпидемиологию, возможные исходы, патофизиологию, принципы раннего выявления с акцентом на клиниче-

Таблица 1

Определение, патофизиология и место лечения УХСН

Параметр	Включены	Исключены
Определение	— Ухудшение симптомов и признаков СН у пациентов с установленным диагнозом ХСН — Необходимость интенсификации терапии: преимущественно, назначение диуретиков	— Впервые возникшая СН — Эпизоды с сопутствующими факторами, включая сопутствующие заболевания и/или несоблюдение режима лечения, в качестве основной причины
Патофизиология	— Прогрессирование заболевания — Застойные явления	— Провоцирующие факторы как основная причина
Место лечения	— Госпитальный этап: • госпитализация в стационар • отделение экстренной медицинской помощи — Амбулаторный этап: • внутривенная фармакологическая терапия в амбулаторных условиях • интенсификация пероральной терапии	— Эпизоды, не требующие изменения лечения СН

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ские признаки этого состояния, существующие шкалы оценки риска, возможное использование биомаркеров, визуализирующих методов исследования, вспомогательных имплантируемых устройств, подходов к выбору места и принципов терапии, профилактики и будущих перспектив изучения данной проблемы.

Определение и классификация

Авторы консенсуса предлагают рассматривать УХСН как нарастание выраженности клинических симптомов и признаков у пациентов с ранее установленным диагнозом ХСН. Наиболее важным компонентом определения является необходимость интенсификации терапии, заключающаяся преимущественно в назначении диуретиков. Из определения исключаются случаи, когда причиной усиления выраженности имеющихся клинических проявлений является недостаточное соблюдение рекомендаций по лечению, а также случаи впервые возникшей СН (табл. 1).

Следует отметить, что российские авторы предлагают рассматривать факт острой декомпенсации ХСН (ОДСН) в случае интенсивного нарастания тяжести клинических симптомов и признаков (одышки, артериальной гипотензии и гипоксемии), требующих экстренного обращения за медицинской помощью и госпитализации, у лиц с ранее установленным диагнозом ХСН [5, 6].

Необходимость усиления диуретической терапии в период декомпенсации ХСН также поддерживается отечественными коллегами, которые предлагают рассматривать факт необходимости госпитализации с внутривенной терапией диуретиками как надежный критерий декомпенсации ХСН [7]. Несмотря на единодушное мнение касательно определения декомпенсации ХСН, существует ряд вопросов относительно выбора наиболее предпочтительной и эффективной стратегии диуретической терапии — максимальной дозы петлевых диуретиков или комбинации мочегонных препаратов различного механизма действия [8].

Перед рассмотрением основных положений согласованной позиции, следует затронуть проблему демаркации понятий, описывающих эпизоды декомпенсации СН. Так, острая СН является комплексным собирательным понятием, включающим в себя два состояния: впервые возникшую СН (*"de novo heart failure"*) и ОДСН (*"acute decompensated heart failure"*). Рядом зарубежных исследователей понятия *"worsening heart failure"* и *"acute decompensated heart failure"* рассматриваются в качестве эквивалентов острой СН у лиц с ХСН, что соответствует предложенному в согласованном мнении экспертов определению, поскольку из него исключена впервые возникшая СН (*"de novo heart failure"*) [9, 10]. Наиболее близким российским термином для обозначения *"worsening heart failure (WHF)"* является ОДСН. При этом в РФ трактовка термина ОДСН рядом авторов представляется более широкой, поскольку включает в себя эпизоды декомпенсации, обусловленные сопутствующими факторами, в т.ч. сопутствующими заболеваниями и/или несоблюдением режима лечения, что не согласуется с критериями определения, предложенными в согласованном мнении экспертов [11, 12]. Таким образом, необходимо введение русскоязычного аналога термина *"worsening heart failure (WHF)"*, которым видится **"ухудшающаяся ХСН"**.

Клинические проявления

Эпизоды УХСН могут иметь различные клинические проявления в зависимости от провоцирующих факторов, сопутствующей патологии, скорости ухудшения состояния, тяжести симптомов и клинических признаков (например, нарастание периферических отеков, одышки при физической нагрузке, ортопноэ и др.).

Срочность и место оказания медицинской помощи определяется тяжестью клинического состояния пациента:

1) Госпитализация в стационар является наиболее частым вариантом маршрутизации пациентов с УХСН для срочного обследования, внутривенного введения лекарств и других специфических методов лечения.

2) В отделение экстренной медицинской помощи ("emergency department") направляются пациенты с ухудшением симптомов/признаков ХСН, не требующие госпитализации, с целью получения внутривенного введения лекарственных средств, как правило, петлевых диуретиков, и последующей выписки без госпитализации.

3) В амбулаторных условиях пациенты с УХСН, не требующие госпитализации или направления в отделение экстренной медицинской помощи, могут получать либо внутривенную терапию в отделении дневного стационара, либо усиленную терапию пероральными диуретиками.

Общей чертой всех представленных случаев УХСН является необходимость срочного повторного обследования пациента из-за ухудшения симптомов или признаков.

В Российской Федерации аналогом отделений экстренной медицинской помощи являются стационарные отделения скорой медицинской помощи — относительно новые структурные подразделения многопрофильного стационара с возможностью оказания экстренной медицинской помощи, включающие палату реанимации и интенсивной терапии, и способствующие сокращению непрофильных госпитализаций пациентов [13].

Эпидемиология и исход

Обострение ХСН является распространенной причиной неотложных госпитализаций у взрослых. В РФ после декомпенсации ХСН в течение года умирает каждый четвертый пациент [14], а в течение 2 лет повторно госпитализируется ~80% пациентов [15].

В США среди пациентов, госпитализированных по поводу УХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в период с 2007 по 2018 гг, показатели госпитальной смертности составили 4,0% [16].

В долгосрочном регистре АСН ЕОК госпитальная смертность составила 3,4%, 2,1% и 2,2% у пациентов с низкой (ХСНнФВ), умеренно сниженной (ХСНусФВ) и сохраненной ФВ (ХСНсФВ), соответственно [17].

Большинство повторных госпитализаций после обострения ХСН обусловлены не сердечно-сосудистыми причинами, такими как инфекция, нарушение функции почек, печени, сахарный диабет, предиабет, анемия и др. [18-20].

В последние годы выделяют фенотипы СН, имеющие специфические причины развития и патофизиологические механизмы течения, что необходимо для оптимизации тактики ведения пациентов. Rosano G, et al. предложили выделять фенотип "госпитализированных пациентов с декомпенсацией ХСН" [21],

что обусловлено неблагоприятным прогнозом в этой группе пациентов. В частности, повторные госпитализации из-за СН в течение месяца могут встречаться у каждого второго пациента, а летальный исход в течение года — у каждого четвертого пациента [22], что указывает на необходимость оптимизации болезнь-модифицирующей терапии после перехода на пероральный прием диуретиков во время госпитализации и в первые недели после нее. Показатели 30-дневной смертности и 30-дневной повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСНнФВ ЛЖ составляют 8,2% и 9,8%, соответственно [16].

Результаты отечественного исследования свидетельствуют о коэффициенте регоспитализации, в связи с декомпенсацией ХСН, равном 1,38 в течение первого года наблюдения после выписки из стационара [23].

Амбулаторное лечение УХСН

Данные клинических исследований

Исследование Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [24] было одним из первых, в котором УХСН рассматривалась как конечное событие, включая необходимость парентерального введения инотропной или вазодилатирующей терапии. Повторный анализ исследования MADIT-CRT (многоцентровое исследование по имплантации автоматического дефибриллятора с сердечной ресинхронизирующей терапией) указал на прогностическое значение возникновения событий у амбулаторных пациентов с УХСН: риск смерти был выше как у пациентов, госпитализированных по поводу УХСН (отношение рисков (ОР) 12,4; 95% доверительный интервал (ДИ): 9,1-16,9), так и у тех, кто лечился по поводу УХСН амбулаторно (ОР 10,7; 95% ДИ: 6,1-18,7), по сравнению с пациентами без осложнений СН [25].

Неблагоприятный исход событий УХСН без госпитализации был подтвержден в исследовании PARADIGM-HF (проспективное сравнение ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента для определения влияния на глобальную смертность и заболеваемость СН) с участием 8399 пациентов, из которых 4,3% получали лечение амбулаторно, 1,0% — в отделении экстренной помощи, 13,2% — были госпитализированы. Риск последующей смерти в группе лиц с УХСН, по сравнению с пациентами без развившихся событий, был одинаковым после каждого ухудшения ХСН вне зависимости от места лечения: при амбулаторном ведении и усилении терапии ХСН (ОР 4,8; 95% ДИ: 3,9-5,9); в отделении экстренной помощи (ОР 4,5; 95% ДИ: 3,0-6,7); при госпитализации по поводу декомпенсации (ОР 5,9; 95% ДИ: 3,0-6,7).

В предварительно уточненном анализе исследования DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) [26] установлено, что среди 4744 рандомизированных пациентов, 8,6% человек лечились амбулаторно с использованием

терапии перорально, 0,4% — посещали отделение оказания неотложной помощи по поводу декомпенсации СН с использованием парентеральной терапии, а 10,3% — госпитализированы в связи с УХСН. Скорректированный риск смерти от любой причины (по сравнению с отсутствием событий) был ниже при амбулаторном лечении (ОР 2,67, 95% ДИ: 2,03-3,52) или при посещении врача отделения неотложной помощи (ОР 3,00, 95% ДИ 1,39-6,48), по сравнению с госпитализацией (ОР 6,21, 95% ДИ: 5,07-7,62). Таким образом, у амбулаторных пациентов, по сравнению с госпитализированными пациентами с УХСН, риск клинических событий ниже, что необходимо учитывать при планировании тактики ведения пациентов.

Пациенты, рандомизированные в исследование VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) в связи ухудшением ХСН в течение 3 мес. после госпитализации, имели примерно в 2 раза более высокий риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с УХСН, чем пациенты, которые лечились амбулаторно, даже после поправки на фоновую терапию и лабораторные исследования. Этот риск был еще выше среди пациентов, рандомизированных в течение 1 мес. после госпитализации с декомпенсацией СН (>40 событий на 100 пациенто-лет) [27].

Анализ ретроспективного наблюдательного исследования с участием 718 пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, показал, что через 4 года умерли 66% мужчин и 48% женщин, медиана дожития у мужчин составила 720 дней, у женщин — 1168 [28].

Данные из регистров

Данные международных регистров подтверждают, что лечение пациентов с УХСН с помощью интенсификации амбулаторной терапии пероральными диуретиками или амбулаторного внутривенного введения петлевых диуретиков, происходит у все большей части пациентов. В США среди 3426 амбулаторных пациентов с ХСНнФВ, включенных в регистр CHAMP-HF (Change the Management of Patients with Heart Failure) [29], усиление терапии пероральными диуретиками зафиксировано у 796 (23%) пациентов. У этих больных увеличение дозы диуретика было ассоциировано с большей вероятностью госпитализаций по поводу декомпенсации СН (ОР 2,53; 95% ДИ: 2,10-3,05) и незапланированных вызовов врача на дом (ОР 1,88; 95% ДИ: 1,39-2,54), по сравнению с пациентами, которым не потребовалось увеличение дозы диуретика. Ambrosy AP, et al. [30] описали частоту возникновения случаев УХСН на протяжении всего периода оказания медицинской помощи — от амбулаторных визитов до госпитализации: всего было выявлено 126008 эпизодов УХСН, включая 27,6% на амбулаторном этапе, 22,5% в отделении экстренной помощи и 50,0% госпитализаций. Тридцатидневная смертность варь-

ровала от 3,0% при амбулаторных посещениях и 5,0% при посещениях отделения экстренной помощи, до 14,1% — при госпитализации в связи с ухудшением ХСН. Показатель тридцатидневной госпитализации при УХСН варьировал от 8,2% при амбулаторном лечении до 12,4% при госпитализации.

Патофизиология

Патогенез УХСН является сложным и многофакторным процессом, включающим комплексные гемодинамические механизмы, развитие венозного застоя, нарушение функции эндотелия и функции почек, системное субклиническое воспаление, окислительный стресс и др. [31].

Повышение внутрисердечного давления играет ключевую роль в патофизиологии ухудшения ХСН, независимо от ФВ ЛЖ, приводя к гипоперфузии, повреждению и дисфункции органов-мишеней. Застой жидкости снижает абсорбцию лекарственных препаратов для перорального применения, в т.ч. петлевых диуретиков, что приводит к дальнейшему ухудшению клинического и гемодинамического состояния. У некоторых пациентов застой жидкости может быть вызван дезадаптивным перераспределением жидкости, а не ее накоплением. Симпатическая стимуляция вызывает преходящую вазоконстрикцию, приводящую к внезапному перемещению объема циркулирующей крови из периферической венозной системы в малый круг кровообращения [32].

Важным фактором, способствующим повторному возникновению ухудшения ХСН после выписки, является остаточный застой, который может быть явным или субклиническим. Другими predisposing факторами, приводящими к обострению, служат несоблюдение диеты (например, ограничение соли) или несоблюдение режима приема лекарств. Коморбидные состояния — сердечно-сосудистые (ишемия миокарда, фибрилляция предсердий, клапанная болезнь сердца), несердечно-сосудистые (заболевания легких и почек, нарушение дыхания во сне, дефицит железа, заболевания щитовидной железы) и другие predisposing факторы (например, инфекции) могут способствовать развитию ухудшения ХСН и назначению специфического лечения. Greene SJ, et al. предложили не включать в определение ухудшения ХСН застойные явления и симптомы СН, полностью объяснимые несоблюдением режима приема лекарств или сопутствующим событием, не связанным с ХСН, таким как острый коронарный синдром, поскольку они отражают не изменение процесса декомпенсации СН, а скорее повторное повреждение. В этом предложении есть логика, и оно близко к практике, принятой многими клиницистами при определении ухудшения ХСН.

Раннее выявление

Подтверждение ухудшения ХСН базируется на жалобах пациента, данных анамнеза, врачебного ос-

Таблица 2

Основные характеристики пациента с эпизодом ухудшения ХСН

Клинические данные • Нарастание выраженности симптомов/признаков • Тяжесть застойных явлений • Снижение толерантности к физическим нагрузкам	Субклинические данные • Биомаркеры • Методы визуализации • Устройства (мониторинг давления в легочной артерии)
События • Госпитализации • Обращение за помощью в отделение экстренной медицинской помощи • Амбулаторная помощь (внутривенная терапия/усиление пероральной медикаментозной терапии)	Исход • Повышение риска последующего летального исхода и повторных госпитализаций • Ухудшение состояния здоровья и снижение качества жизни • Необходимость проведения трансплантации сердца или имплантации вспомогательного желудочкового устройства

мотра, лабораторных и инструментальных методах исследования. Жалобы и клинические проявления разнообразны, зависят от возраста пациента, исходного клинического состояния, сопутствующей патологии и её стадии, приверженности терапии и уровня самоконтроля за симптомами [33].

Поскольку состояние эуволемии (достижение в организме оптимального количества жидкости, удовлетворяющего метаболическим потребностям органов на фоне отсутствия чрезмерного объёма интерстициальной жидкости и повышения давления наполнения полостей сердца выше нормальных показателей) при выписке из стационара рассматривается как маркер эффективности лечения УХСН [34], а рутинное физикальное обследование не позволяет с высокой чувствительностью выявить гемодинамические изменения, предложено оценивать наличие застоя жидкости в организме с помощью разных методов и подходов, таких как:

- симптомы (одышка, ортопноэ, бендопноэ, утомляемость) и признаки ухудшения ХСН (хрипы в легких, двусторонние периферические отеки, расширение яремных вен, гепатомегалия, гепатоюгулярный рефлюкс, увеличение массы тела) [35];

- интегральной оценки застоя (комбинация значений N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ультразвукового исследования (УЗИ) легких, оценки плотности печени с помощью непрямой эластометрии и гидратации — биоимпедансометрии) [36], включая алгоритм клинической оценки застоя, предложенного АСН ЕОК [37];

- определения уровня переносимости физической нагрузки (непереносимость физической нагрузки — маркер прогрессирования ХСН) и др. (табл. 2).

К настоящему времени разработан ряд шкал оценки риска декомпенсации или неблагоприятного прогноза у пациентов со стабильно протекающей ХСН. Так, шкала Redin, используемая в амбулаторной практике, позволяет стратифицировать краткосрочный и долгосрочный риск госпитализации при ХСН. Шкала была создана на основе интегративной информации (анамнез заболевания, дан-

ные физикального обследования, анализов крови, электрокардиография, эхокардиография, терапия), полученной из многоцентрового регистра пациентов с ХСН. Переменные, соответствующие модели шкалы Redin, являются индикаторами некоторых патофизиологических нарушений, имеющих место при ХСН: объемная перегрузка (Фремингемские критерии СН, уровни NT-proBNP), компенсаторные механизмы (частота сердечных сокращений), повреждение органов-мишеней (анемия, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)) и ремоделирование миокарда (размер левого предсердия). Предикторами повторной госпитализации в течение 1 мес. рассматриваются повышение уровней NT-proBNP, дисфункция ЛЖ и СКФ <60 мл/мин/м², а через 1 год — частота сердечных сокращений >70 уд./мин, анемия, СКФ <60 мл/мин/м², повышение уровня NT-proBNP, размер левого предсердия >26 мм/м² и признаки дисфункции ЛЖ [38].

В 2014г испанские ученые провели сравнение онлайн-шкал для прогнозирования смертности у пациентов с СН: MAGGIC-HF, SHFM (Сиэтлская модель СН), PRIDICT-HF и BCN-Bio-HF (Барселонский калькулятор риска СН), которые включали клинические данные, проводимую терапию и лабораторные параметры. Ни одна из шкал не показала явного превосходства над остальными, однако было отмечено, что включение в анализ NT-proBNP может способствовать повышению предсказательной способности во всех временных точках [39]. Позже было высказано предположение, что NT-proBNP следует включать во все инструменты стратификации риска СН, наравне с регулярной калибровкой и обновлением онлайн-калькуляторов для повышения точности этих инструментов в оценке риска смерти [40].

Однако для лиц с декомпенсацией ХСН валидированные шкалы оценки риска отсутствуют или находятся на стадии апробации. Поперечное, кластерное рандомизированное исследование СОАСН с участием 5452 пациентов с острой СН (n=2972 — группа контроля, n=2480 — основная группа), обратившихся в отделение неотложной помощи в 10 больницах

Канады [41], продемонстрировало, что ранее разработанный и проверенный алгоритм для стратификации риска пациентов по месту оказания экстренной помощи EHMRG30-ST, включающий оценку клинических и лабораторных показателей, может позволить врачам принимать обоснованные решения о подходах к ведению пациента.

Биомаркеры

Изменения концентрации биомаркеров в плазме крови помогают своевременно заподозрить застойные явления и предсказать декомпенсацию СН на ранней стадии, что может предотвратить необходимость госпитализации. В согласованной позиции экспертов [4] обсуждается возможность использования таких биомаркеров, как натрийуретические пептиды (в частности, NT-proBNP), биологически активный адреномедуллин, опухолевый антиген СА-125, сердечные тропонины, маркеры воспаления и/или фиброза (фактор дифференцировки роста-15, растворимый ST2-рецептор, галектин-3), маркеры острого повреждения почек (расчётная СКФ, цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов, прокальцитонин, альбуминурия).

Повышение уровней NT-proBNP и высокочувствительного тропонина позволяет выявить пациентов с ХСН и риском серьезных событий, что имеет значительное преимущество по сравнению с клиническими параметрами. Высокая концентрация вазодилатирующего биологически активного пептида адреномедулина ассоциирована с застоем, поскольку его экспрессия стимулируется объёмной перегрузкой. Существуют доказательства его тесной связи с повышенным риском общей смертности и госпитализаций в связи с СН [42].

СА-125 оказался высокочувствительным биомаркером, позволяющим отличить острую СН от декомпенсации ХСН у амбулаторных пациентов. Эти данные были получены в исследовании BIOSTAT-SHF [43], в котором приняли участие 935 госпитализированных (с острой СН) и 805 амбулаторных пациентов (с декомпенсацией ХСН). Повышение уровня этого маркера отражает системный застой и воспаление, поскольку СА-125 синтезируется мезотелиальными клетками в ответ на повышение гидростатического давления или синтеза медиаторов воспаления, и ассоциирован с увеличением общей смертности и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН [44].

Эксперты рассматривают альбуминурию в качестве доступного индикатора системного застоя у пациентов с ХСН, значимость которого повышается при высоком функциональном классе ХСН, повышенном уровне биологически активного адреномедулина, СА-125, NT-proBNP и нарушенной функции почек (в меньшей степени).

Ухудшение функции почек у пациентов с УХСН развивается из-за повышения центрального веноз-

ного давления, что способствует нарастанию давления в интерстициальной ткани почек и нейрогуморальной активации. По результатам апостериорного анализа исследования PARAGON-HF, у пациентов, перенесших госпитализацию по причине ухудшения ХСН, наблюдалось ускоренное снижение расчётной СКФ как за год до госпитализации, так и после нее, по сравнению со значением СКФ у пациентов с УХСН, но без госпитализации [45].

Методы визуализации

Эхокардиография позволяет тщательно оценить признаки застойных явлений, включая диаметр нижней полой вены, давление в легочной артерии, давление наполнения желудочков и диастолическую функцию, например, соотношение E/e'.

Трансторакальное УЗИ легких используют для выявления внесосудистой жидкости в паренхиме легких и оценки ее количества. В качестве чувствительного маркера наличия и накопления внесосудистой жидкости в паренхиматозной ткани легких рассматривают В-линии (прежнее название "кометы легких", "хвосты кометы") — вертикальные гиперэхогенные артефакты, развивающиеся в результате повышения плотности ткани легких, позволяющие диагностировать, контролировать течение и оценивать риск последствий декомпенсации ХСН [46]. При развитии отека лёгких визуализируется три или более В-линий в двух и более межреберных промежутках с двух сторон (чувствительность 94%, специфичность 92%). Наличие ≥ 15 В-линий на момент запланированной выписки из стационара под наблюдение врача амбулаторного звена свидетельствует о неблагоприятном прогнозе и высокой вероятности повторной госпитализации [47]. УЗИ легких является ценным неинвазивным методом для полуколичественной оценки застоя и остаточного застоя в легких (включая плевральный выпот) как перед выпиской, так и во время планового наблюдения за пациентами с ХСН в амбулаторных условиях.

Интегральная оценка застоя превосходит по чувствительности и специфичности одиночные методы исследования, в частности подтверждена наилучшая предсказательная способность в плане неблагоприятного прогноза комбинации УЗИ легких, непрямого эластометрии печени и повышения уровня NT-proBNP (ОР 6,3; 95% ДИ: 1,9-21,0, $p=0,003$) [36].

Имплантируемые устройства

Имплантируемые системы мониторинга контролируют состояние гемодинамики, позволяя ежедневно передавать данные в медицинские учреждения, устраняя необходимость личного обращения к врачу и облегчая телемониторинг на дому. Цель имплантируемых устройств — выявление ухудшения ХСН на доклинической стадии для быстрой коррекции терапии и снижения частоты экстренных госпитализаций. Беспроводной имплантируемый датчик давления

в легочной артерии "CardioMEMS" позволяет докторам эффективно выявлять первые признаки застоя и своевременно оказывать медицинскую помощь, что недавно было показано в исследовании GUIDE-HF (GUIDEed management of Heart Failure) [48].

Лечение

Лечение пациентов с УХСН рассматривается с позиций нахождения их в стационаре, в отделении экстренной помощи и в амбулаторных условиях.

Стационарное лечение

Медикаментозное лечение пациентов с ухудшающейся ХСН, требующих госпитализации, подробно изложено в национальных клинических рекомендациях обществ по ведению пациентов с СН [49].

Европейскими коллегами предложено дополнить алгоритм диуретической терапии в соответствии с недавними результатами исследования ADVOR (Acetazolamide in Decompensated Heart Failure with Volume Overload). В исследовании сравнивалось внутривенное введение ацетазоламида или плацебо, начиная с первого дня, в дополнение к приёму фуросемида у пациентов, госпитализированных по поводу острой СН. У пациентов, получавших внутривенно комбинацию фуросемида и ацетазоламида, выраженность уменьшения застойных явлений в течение первых 3 дней наблюдали чаще, чем в группе плацебо и фуросемида, что, однако, не ассоциировалось с улучшением прогноза (в частности, снижением общей смертности) [50]. Авторы отмечают, что в этом исследовании пациенты не получали другие препараты, действующие в проксимальных канальцах почек, такие как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2).

Предварительный анализ исследования EMPULSE (EMPagliflozin in patients hospitalized with acUte heart faiLure who have been StabilizEd) показал, что дополнительное назначение эмпаглифлозина через 3 дня после поступления в стационар, приводило к более выраженному уменьшению застойных явлений, по сравнению с монотерапией фуросемидом, уже на 15-й день после выписки из стационара и было связано с более высокой вероятностью клинического улучшения на 90-й день. Учитывая эти результаты, предложено совместное применение ацетазоламида и иНГЛТ2 с фуросемидом в разные периоды госпитализации и после выписки (в/в назначение ацетазоламида с момента госпитализации до 3-го дня, иНГЛТ2 — с 3-го дня и далее) [51].

Обращения в отделение экстренной помощи

Лечение пациентов с ухудшающейся ХСН и низким риском неблагоприятного прогноза возможно в отделении экстренной помощи. Особенностью данных отделений является краткосрочное пребывание пациентов, которые после обследования могут быть выписаны или оставаться под наблюдением в течение 24-48 ч. У значительной части пациентов

наблюдается уменьшение выраженности одышки и/или полное исчезновение симптомов в течение 24 ч после начала внутривенной терапии (например, диуретиков, вазодилаторов). Эта стратегия требует перехода на амбулаторное лечение с тщательным последующим наблюдением.

Место оказания медицинской помощи

Лечение пациентов с ухудшающейся ХСН традиционно проводят в стационаре, но нарастание случаев ХСН и затрат на лечение привело к необходимости развития других подходов, не требующих длительного пребывания в стационаре (табл. 1).

В последние годы появляются данные о безопасности и эффективности стратегии досрочной выписки из стационара и перевода пациентов в условия междисциплинарного стандартизированного наблюдения — в так называемый "уязвимый период" (от 1-2 нед. до 30 дней и более после выписки), когда вероятность неблагоприятных исходов и регоспитализаций максимально велика [41]. Одной из причин неблагоприятного прогноза в этот период рассматривается недостаточно эффективное лечение гиперволемии. Так, согласно данным исследования OPTIMIZE-HF, в котором приняли участие госпитализированные пациенты с декомпенсированной ХСН, на момент выписки из стационара хрипы в легких выслушивались у 15,4%, периферические отеки были зарегистрированы у 26,9% пациентов, что свидетельствует о необходимости тщательного наблюдения в ранний и последующий постгоспитальный период [52].

В РФ развивается система оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН, которые, в большинстве случаев, представляют собой мультиморбидных пациентов, что требует междисциплинарного подхода. Фомин И. В. и др. [53] представили данные когортного проспективного исследования, в которое были включены 942 пациента в возрасте 18 лет и старше, получавших стационарное лечение по поводу декомпенсации ХСН. В основном, это были пациенты пожилого возраста, чаще проявления декомпенсации выявлялись у женщин, причиной ХСН были артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа и фибрилляция предсердий. Одышка (88,2%), слабость (72,7%), сердцебиение (65,8%) и периферические отеки (55,9%) были ведущими проявлениями, а средний период госпитализации составил 11 койко-дней, за который практически невозможно достичь состояния эуволемии: периферические отеки сохранялись более чем у половины пациентов, хрипы в легких — у каждого третьего, ортопноэ — у каждого пятого, кашель — у каждого шестого пациента. Такие проявления застоя, как плеврит, гидроперикард, асцит, анасарка, гепатомегалия, регистрировались реже. В большинстве случаев пациенты не достигали целевых значений артериального давления, частоты

сердечных сокращений и других показателей, что требует пристального наблюдения за пациентами в постгоспитальный период. В связи с этим одна из групп пациентов после госпитализации наблюдалась амбулаторно в специализированном центре лечения ХСН, вторая — находилась в условиях рутинного амбулаторного наблюдения в поликлинике по месту жительства. Результаты двухлетнего наблюдения свидетельствуют о преимуществах наблюдения в условиях специализированного центра лечения ХСН по сравнению с рутинным амбулаторным наблюдением, что подтверждает необходимость широкого развития и внедрения в практическую деятельность так называемой "бесшовной" формы оказания медицинской помощи пациентам после выписки из стационара и усиления преемственности между госпитальным и амбулаторным этапами.

Амбулаторная внутривенная или подкожная диуретическая терапия

В этом разделе авторы согласительного документа ссылаются на практическое руководство по амбулаторному ведению пациентов с УХСН, в котором достаточно подробно изложены подходы к ведению этой категории лиц, включая и амбулаторное внутривенное введение диуретиков как в условиях дневного стационара амбулаторного учреждения, так и "стационара на дому", так называемую "домашнюю госпитализацию" [54].

Краеугольным камнем лечения ухудшающейся ХСН является внутривенное введение петлевых диуретиков, поскольку задержка жидкости играет важнейшую роль в патофизиологии декомпенсации ХСН. Целью терапии диуретиками является достижение эуволемии и поддержание перфузионного давления в почках и других органах на достаточном уровне.

Парентеральное введение диуретиков обычно проводится в течение 3–6 ч, а их дозировка зависит от дозы постоянно принимаемых диуретиков. Поскольку состояние гидратации пациента с ХСН меняется и подвержено многим внешним и внутренним факторам, принципиальное значение имеет динамический контроль за клиническим состоянием, количеством выпитой и выделенной за 24 ч жидкости, объём которой должен составлять не менее 75% от общего количества принятой жидкости, уровнем натрия в моче, электролитов и биомаркеров в сыворотке крови и др.

Эффективность и безопасность подкожной формы фуросемида (средняя доза 100 мг/сут.), который вводили с помощью эластомерной микроинфузионной помпы в течение не <72 ч, была оценена у 50 амбулаторных пациентов с декомпенсацией ХСН. Уровни NT-проBNP сыворотки и натрия в моче исходно составили 5218 пг/мл (2856–10878) и 68 ± 3 ммоль/л, соответственно. В течение первых 72 ч лечения по сравнению с исходным уровнем

не наблюдалось увеличение уровня натрия в моче и уменьшение клинических признаков застоя, что позволяет рассматривать данную форму фуросемида эффективной и безопасной стратегией для амбулаторного лечения [55].

Увеличение дозы пероральных диуретиков в амбулаторных условиях

Увеличение дозы пероральных диуретиков у амбулаторных пациентов с ХСН и признаками декомпенсации включает назначение петлевых диуретиков пациентам, которые ранее не получали диуретическую терапию, увеличение суточной дозы петлевого диуретика и кратковременное добавление к терапии диуретиков с разными механизмами действия (тиазидные диуретики, метолазон). Тиазидоподобные диуретики, а именно пероральную форму метолазона (от 2,5 до 5 мг), можно использовать у пациентов с выраженной СН и резистентностью к диуретикам при гипоперфузии нефронов или у пациентов с расчетной СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Этот подход требует более тщательного мониторинга концентрации электролитов в сыворотке крови. Также можно рассмотреть возможность замены фуросемида на буметанид или торасемид.

"Часто госпитализируемые пациенты" ("frequent flyers")

Пациентов с декомпенсацией СН, прогрессирующей до IV функционального класса по NYHA, с рефрактерными симптомами и признаками стойких явлений, несмотря на применение высоких доз пероральных петлевых диуретиков и оптимальную медикаментозную терапию, предложено отнести к одной из основных целевых групп для парентерального введения диуретиков в амбулаторных условиях ("дневной стационар" или "стационар на дому"). Поскольку такие пациенты проводят значительное количество времени в больнице, предложена стратегия курсового лечения инотропными препаратами и высокотехнологичной медицинской помощи. Что касается рекомендаций по трансплантации сердца, то эксперты ссылаются на рекомендации по ведению пациентов с ХСН.

Профилактика

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, бета-адреноблокаторы и иНГЛТ2 рекомендованы для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти (табл. 3).

Результаты исследования PARAGLIDE-HF, изучающего безопасность, переносимость и эффективность сакубитрила/валсартана по сравнению с валсартаном у пациентов с ФВ ЛЖ >40%, включенных в исследование в течение 30 дней после декомпенсации ХСН, дополняют данные о лечении этих пациентов [56].

Таблица 3

Лечение и профилактика прогрессирующей СН

Лечение	Профилактика
Госпитализация в стационар Отделение экстренной медицинской помощи Амбулаторный этап	Раннее начало, по возможности, до выписки** Комбинирование препаратов, т.к. их эффекты суммируются Одновременное или быстрое последовательное введение
Лечение застойных явлений Интенсификация диуретической терапии — Переключиться на внутривенный петлевой диуретик — Увеличить пероральную дозу петлевого диуретика — Перейти на подкожный петлевой диуретик? — Добавить ацетазоламид — Добавить тиазидоподобные диуретики? — Другие варианты (например, ультрафильтрация)	Нейрогормональные антагонисты и модуляторы У пациентов с ХСНнФВ — АРНИ/иАПФ*** — Бета-блокаторы — АМКР иНГЛТ2 У всех пациентов — Дапаглифлозин или эмпаглифлозин
Лечение гипоперфузии Внутривенная инотропная терапия — Однократное/прерывистое введение пероральных препаратов — Сердечные гликозиды — Новые агенты?*	Внутривенное введение железа У пациентов с дефицитом железа и ФВ ЛЖ <50% Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы У пациентов с ФВ ЛЖ <45%

Примечание: * — лечение новыми препаратами, включая миотропные, ожидает одобрения регулирующих органов; ** — данные о раннем начале и назначении терапии доступны для нейрогормональных антагонистов и модуляторов, иНГЛТ2 и карбоксимальтозы железа; *** — замена иАПФ на АРНИ рекомендована пациентам, ранее принимавшим иАПФ.

Сокращения: АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка.

Рандомизированные контролируемые исследования доказали вклад иНГЛТ2 в улучшение клинического состояния пациентов с декомпенсацией ХСН. В соответствии с рекомендациями и недавними исследованиями пациентам с дефицитом железа и ФВ ЛЖ <50% рекомендовано назначение карбоксимальтозата железа для снижения риска повторной госпитализации по поводу СН и улучшения симптомов и качества жизни.

Веригуат рекомендован дополнительно к четырем основным компонентам терапии ХСНнФВ у пациентов с клинически выраженной ХСН и в раннюю фазу после перенесенной декомпенсации ХСН, что согласуется с мнением российских экспертов по СН [57].

Будущие направления исследований

Эксперты акцентируют внимание на необходимость дополнительных эпидемиологических данных для лучшего понимания масштабов проблемы ухудшения ХСН. Это закономерно, поскольку в настоящее время все большее количество пациентов получают лечение амбулаторно, а новые лекарственные препараты могут существенно улучшить клиническое течение ХСН. Биомаркеры, методы визуализации и имплантируемые устройства позволяют на ранней стадии выявлять застойные явления и пациентов с риском развития УХСН, однако убедительные данные рандомизированных проспективных исследований, свидетельствующие о благоприятном влиянии на исход при использовании любого из этих инструментов, отсутствуют. Механизмы декомпенсации

сердечной деятельности и наиболее эффективные стратегии устранения застойных явлений с использованием диуретиков требуют дальнейшего изучения.

Заключение

Несмотря на доступность различных методов лечения, обострение СН все еще является распространенной проблемой с ограниченными возможностями своевременной диагностики и лечения, особенно на догоспитальном этапе. Ухудшение симптомов СН требует срочного повторного обследования и интенсификации терапии, т.к. может привести к госпитализации и риску преждевременной смерти. В связи с этим необходим более тщательный контроль за клиническим состоянием пациентов с ХСН, своевременное обнаружение признаков УХСН с использованием биомаркеров, методов визуализации, а также подбор эффективного лечения, как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе, для предотвращения жизнеугрожающих осложнений и улучшения прогноза. Таким образом, введение русскоязычного аналога термина "worsening heart failure (WHF)", которым видится "ухудшающаяся ХСН (УХСН)", представляется необходимым для выделения когорты пациентов с обострением СН с установленным диагнозом ХСН с целью унификации терминологии и оптимизации подходов к тактике ведения пациентов.

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

Литература/References

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- 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.
- Metra M, Tomasani D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(6):776-91. doi:10.1002/ehfj.2874.
- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Zhirov IV, Nasonova SN, Tereshchenko SN. Acute decompensation of heart failure: state of the problem. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(9):1047-51. (In Russ.) Жиров И.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1047-51. doi:10.26442/00403660.2022.09.201839.
- Boytsov SA, Tereshchenko SN, Villevalde SV, et al. Practical aspects of vericiguat therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert council resolution. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5423. (In Russ.) Бойцов С.А., Терещенко С.Н., Виллевальде С.В. и др. Практические аспекты терапии верицигуатом у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5423. doi:10.15829/1560-4071-2023-5423.
- Abdullaev OA, Arutyunov AG, Vereshchak DP, et al. Combined diuretic therapy during decompensation of heart failure. 2023;1:40-4. (In Russ.) Абдуллаев О.А., Арутюнов А.Г., Верещак Д.П. и др. Комбинированная мочегонная терапия в период декомпенсации сердечной недостаточности. *Лечебное дело*. 2023;1:40-4. doi:10.24412/2071-5315-2023-12951.
- Kristjánsdóttir I, Thorvaldsen T, Lund LH. Congestion and Diuretic Resistance in Acute or Worsening Heart Failure. *Cardiac Failure Review*. 2020;6:e25. doi:10.15420/cfr.2019.18.
- Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;4(81):413-24. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.023.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Koziova NA, Veklich AS, Karavaev PG. Risk factors for acute decompensated heart failure in type 2 diabetes patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3717. (In Russ.) Козиолова Н.А., Веклич А.С., Караваев П.Г. Факторы риска развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3717. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3717.
- Teplou VM, Polushin YuS, Povzun AS, et al. In-patient emergency department and its role in the optimization of operation in intensive care departments of a multi-specialty hospital. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2017;3(14):5-9. (In Russ.) Теплов В.М., Полушин Ю.С., Повзун А.С. и др. Стационарное отделение скорой медицинской помощи и его роль в оптимизации работы отделений реанимации многопрофильного стационара. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;3(14):5-9. doi:10.21292/2078-5658-2017-14-3-5-9.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(3):59-69. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(3):59-69. doi:10.18087/cardio.2020.3.n1002.
- Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Iltu R, et al. Patients hospitalized for de novo versus worsening chronic heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1023-5. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.026.
- Kaplan-Cieslicka A, Benson L, Chioncel O, et al. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. A comprehensive characterization of acute heart failure with preserved versus mildly reduced versus reduced ejection fraction — insights from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:335-50. doi:10.1002/ehfj.2408.
- Solovyeva AE, Kobalava ZD, Villevalde SV, et al. Prognostic value of liver stiffness in decompensated heart failure: results of prospective observational transient elastography-based study. *Kardiologiya*. 2018;58(10S):20-32. (In Russ.) Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В. и др. Прогностическое значение плотности печени при декомпенсации сердечной недостаточности: результаты проспективно-го наблюдательного исследования, основанные на данных непрямого эластомерии. *Кардиология*. 2018;58(10S):20-32. doi:10.18087/cardio.2488.
- Veklich AS, Koziova NA. Features of acute decompensation of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus with anemia and latent iron deficiency. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):33-42. (In Russ.) Веклич А.С., Козиолова Н.А. Особенности острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при анемии и латентном железодефиците. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):33-42. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-4-33-42.
- Koziova NA, Mironova SV, Ulybina EV. Acute decompensated heart failure in patients with prediabetes: relationship with risk factors and comorbidities. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5373. (In Russ.) Козиолова Н.А., Миронова С.В., Улыбина Е.В. Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: связь с факторами риска и коморбидной патологией. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3):5373. doi:10.15829/1560-4071-2023-5373.
- Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872-81. doi:10.1002/ehfj.2206.
- Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935-44. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.049.
- Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Register of hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlovsky register). Message 1. Modern clinical characteristics of a patient with circulatory decompensation. *Clinical phenotypes of patients. Journal of Heart Failure*. 2014;82(1):23-31. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014;82(1):23-31.
- Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667-75. doi:10.1056/NEJMoa010713.
- Skali H, Dwyer EM, Goldstein R, et al. Prognosis and response to therapy of first inpatient and outpatient heart failure event in a heart failure clinical trial: MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:560-5. doi:10.1002/ehfj.71.
- Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of dapagliflozin on outpatient worsening of patients with heart failure and reduced ejection fraction: a prespecified analysis of DAPA-HF. *Circulation*. 2020;142:1623-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047480.
- Lam CSP, Giczewska A, Siwa K, et al.; VICTORIA Study Group. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event: insights from the VICTORIA trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:706-12. doi:10.1001/jamacardio.2020.6455.
- Polyakov DS, Fomin IV, Vaysberg AR. EPOCHA-D-CHF: gender differences in the prognosis of patients with CHF after acute decompensation (part 2). *Kardiologiya*. 2019;59(4S):33-43. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2). *Кардиология*. 2019;59(4S):33-43. doi:10.18087/cardio.2654.
- Khan MS, Greene SJ, Hellkamp AS, et al. Diuretic changes, health care resource utilization, and clinical outcomes for heart failure with reduced ejection fraction: from the Change the Management of Patients with Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail*. 2021;14:e008351. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008351.
- Ambrosy AP, Parikh RV, Sung SH, et al. Analysis of worsening heart failure events in an integrated health care system. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:111-22. doi:10.1016/j.jacc.2022.04.045.
- Lediakhova MV, Zhirov IV, Nasonova SN, et al. Acute kidney injury in acute decompensated heart failure: possibility of early diagnosis. *Emergency Cardiology*. 2018;4:3-13. (In Russ.) Ледяхова М.В., Жиров И.В., Насонова С.Н. и др. Острое повреждение почек при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: возможность ранней диагностики. *Неотложная кардиология*. 2018;4:3-13. doi:10.25679/EMERGECARDIOLOGY.2019.82.12.001.

32. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:641-55. doi:10.1038/s41569-020-0379-7.
33. Okunev IM, Kochergina AM, Kashtalap VV. Chronic and acute decompensated heart failure: topical issues. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):184-95. (In Russ.) Окунев И.М., Кочергина А.М., Кашталап В.В. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2):184-95. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195.
34. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Mareev VYu. Euvolemia as a criterion of diuretic therapy efficacy in chronic heart failure: Literature review. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(2):13-25. (In Russ.) Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Мареев В.Ю. Эуволемия как критерий эффективности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности: обзор литературы. Сибирский медицинский журнал. 2020;35(2):13-25. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-2-13-25
35. Larina VN, Golovko MG, Zakharova MI, et al. Clinical and prognostic significance of bendopnea in elderly outpatients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):45-50. (In Russ.) Ларина В.Н., Головкин М.Г., Захарова М.И. и др. Клиническая и прогностическая значимость бендопноэ у больных пожилого возраста, наблюдающихся в амбулаторных условиях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(6):45-50. doi:10.15829/1728-8800-2019-6-45-50.
36. Kobalava ZD, Tolkacheva VV, Sarlykov BK, et al. Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4799. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Сарлыков Б.К. и др. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2):4799. doi:10.15829/1560-4071-2022-4799.
37. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology; European Society of Intensive Care Medicine. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):423-33. doi:10.1093/eurjhf/hfq045.
38. Alvarez-Garcia J, Ferrero-Gregori A, Puig T, et al.; Investigators of the Spanish Heart Failure Network (REDINSCOR). A simple validated method for predicting the risk of hospitalization for worsening of heart failure in ambulatory patients: the Redin-SCOR E. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:818-27. doi:10.1002/ehjhf.287.
39. Sartipy U, Goda A, Yuzefpolskaya M, et al. Utility of the Seattle Heart Failure Model in patients with cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator referred for heart transplantation. *Am Heart J*. 2014;168:325-31. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.025.
40. Codina P, Lupón J, Borrellas A, et al. Head-to-head comparison of contemporary heart failure risk scores. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:2035-44. doi:10.1002/ehjhf.2352.
41. Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, et al.; COACH Trial Investigators. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes. *N Engl J Med*. 2023;388:22-32. doi:10.1056/NEJMoa2211680.
42. Ter Maaten JM, Kremer D, Demissei BG, et al. Bio-adrenomedullin as a marker of congestion in patients with new-onset and worsening heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:732-43. doi:10.1002/ehjhf.1437.
43. Davison BA, Senger S, Sama IE, et al. Is acute heart failure a distinctive disorder? An analysis from BIOSAT-CHF. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:43-57. doi:10.1002/ehjhf.2077.
44. Nunez J, Bayes-Genis A, Revuelta-Lopez E, et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BIOSAT-CHF study subanalysis. *JACC Heart Fail*. 2020;8:386-97. doi:10.1016/j.jchf.2019.12.005.
45. Chatur S, Vaduganathan M, Peikert A, et al. Longitudinal trajectories in renal function before and after heart failure hospitalization among patients with heart failure with preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:1906-14. doi:10.1002/ehjhf.2638.
46. Alekhin MN. Lung ultrasonography in the diagnosis of extravascular lung water. *Creative Cardiology*. 2015;1:27-37. (In Russ.) Алехин М.Н. Ультразвуковое исследование легких для диагностики внесосудистой жидкости. Креативная кардиология. 2015;1:27-37. doi:10.15275/kreatkard.2015.01.03.
47. Price S, Platz E, Cullen L, et al. Expert consensus document: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;7(14):427-40. doi:10.1038/nrcardio.2017.56.
48. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398:991-1001. doi:10.1016/S0140-6736(21)01754-2.
49. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:4-131. doi:10.1002/ehjhf.2333.
50. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al.; ADVOR Study Group. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med*. 2022;387:1185-95. doi:10.1056/NEJMoa2203094.
51. Mebazaa A, Solal AC, Colombo PC. Assessing and treating congestion in acute decompensated heart failure: are we seeing the light at the end of the tunnel? *Eur Heart J*. 2023;44:51-3. doi:10.1093/eurheartj/ehac680.
52. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of a Performance-Improvement Initiative on Quality of Care for Patients Hospitalized with Heart Failure: Results of the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(14):1493-502. doi:10.1001/archinte.167.14.1493.
53. Fomin IV, Vinogradova NG, Polyakov DS, Pogrebetskaya VA. Experience of introducing a new form of organization of medical care for patients with heart failure in the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2021;61(3):42-51. (In Russ.) Фомин И.В., Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Погребецкая В.А. Опыт внедрения новой формы организации медицинской помощи больным сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Кардиология. 2021;61(3):42-51. doi:10.18087/cardio.2021.3.n1005.
54. Gierd N, Newton N, Tartiere JM, et al. Practical outpatient management of worsening chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:750-61. doi:10.1002/ehjhf.2503.
55. Gilotra NA, Princewill O, Marino B, et al. Efficacy of intravenous furosemide versus a novel, pH-neutral furosemide formulation administered subcutaneously in outpatients with worsening heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6:65-70. doi:10.1016/j.jchf.2017.10.001.
56. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the PARAGLIDE-HF trial: sacubitril/valsartan vs valsartan in HFmrEF and HFpEF with a worsening heart failure event. *J Card Fail*. 2023;29(6):922-30. doi:10.1016/j.cardfail.2023.02.001.
57. Belenkov YuN, Arutyunov GP, Mareev VYu, et al. Prospects for use of Vericiguat in HFREF: Implications of VICTORIA Trial Results. Advisory Board Summary. *Kardiologiya*. 2023;63(4):3-10. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Мареев В.Ю. и др. Перспективы применения верицигуата при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса: значение результатов исследования VICTORIA. Резолюция совета экспертов. Кардиология. 2023;63(4):3-10. doi:10.18087/cardio.2023.4.n2403.



Роль бесшовных технологий для хирургии аортального клапана в эру транскатетерных клапанов

Царев Б. С., Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Афанасьев А. В., Чернявский А. М.

В обзорной статье рассматривается роль технологий бесшовного протезирования аортального клапана в эру транскатетерного протезирования. Освещены современные данные относительно результатов лечения этими двумя методиками, проведено сравнение двух методик, подробно описаны их основные недостатки, определены когорты пациентов оптимальные для той или иной методики протезирования.

Ключевые слова: протезирование аортального клапана, аортальный стеноз, транскатетерные клапаны, клапаны для бесшовной имплантации.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда № 23-15-00434.

ФГБУ Национальный исследовательский медицинский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Царев Б. С.* — м.н.с., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-9988-2653, Богачев-Прокофьев А. В. — директор института патологии кровообращения, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4625-4631, Шарифулин Р. М. — с.н.с., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-8832-2447, Афанасьев А. В. — в.н.с., сердечно-сосудистый хирург,

ORCID: 0000-0001-7373-6308, Чернявский А. М. — генеральный директор, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): bashir.tsarev@yahoo.com

АК — аортальный клапан, ЛЖ — левый желудочек, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФВ — фракция выброса, TAVR — transcatheter aortic valve replacement.

Рукопись получена 28.11.2023

Рецензия получена 30.11.2023

Принята к публикации 11.12.2023



Для цитирования: Царев Б. С., Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Афанасьев А. В., Чернявский А. М. Роль бесшовных технологий для хирургии аортального клапана в эру транскатетерных клапанов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5714. doi:10.15829/1560-4071-2023-5714. EDN IFRIZK

Role of sutureless aortic valve replacement in the era of transcatheter valves

Tsarev B. S., Bogachev-Prokofiev A. V., Sharifulin R. M., Afanasyev A. V., Chernyavsky A. M.

This review article considers the role of sutureless aortic valve replacement in the era of transcatheter replacement. Modern data regarding the outcomes of treatment with these two methods and its comparison are considered. Their main disadvantages and the cohorts of patients suitable for each technique are determined.

Keywords: aortic valve replacement, aortic stenosis, transcatheter valves, valves for sutureless implantation.

Relationships and Activities. The study was carried out within the Russian Science Foundation grant № 23-15-00434.

Meshalkin National Research Medical Center, Novosibirsk, Russia.

Tsarev B. S.* ORCID: 0000-0001-9988-2653, Bogachev-Prokofiev A. V. ORCID: 0000-0003-4625-4631, Sharifulin R. M. ORCID: 0000-0002-8832-2447, Afanasyev A. V. ORCID: 0000-0001-7373-6308, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

*Corresponding author: bashir.tsarev@yahoo.com

Received: 28.11.2023 **Revision Received:** 30.11.2023 **Accepted:** 11.12.2023

For citation: Tsarev B. S., Bogachev-Prokofiev A. V., Sharifulin R. M., Afanasyev A. V., Chernyavsky A. M. Role of sutureless aortic valve replacement in the era of transcatheter valves. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5714. doi:10.15829/1560-4071-2023-5714. EDN IFRIZK

Протезирование аортального клапана (АК) является золотым стандартом в лечении пороков АК. В 1952г Charles A. Hufnagel впервые имплантировал механический протез АК в нисходящую аорту. С тех пор начался поиск идеального протеза. Были сформулированы критерии такого протеза, характеристики, которые максимально имитировали бы нативный клапан сердца — протез должен обладать отличной гемодинамикой, долговечностью, высокой тромбоз-резистентностью, а также он должен быть прост в имплантации.

К сожалению, идеального заменителя клапана не существует по сей день, и именно это обуславливает большое разнообразие существующих протезов АК:

от простых двухстворчатых механических протезов до легочных аутографтов. За последние 20 лет хирургия пороков АК претерпела значительные перемены. Самыми последними и наиболее трендовыми решениями данной проблемы на сегодняшний день являются транскатетерные и протезы клапанов для бесшовной имплантации.

Эпидемиология пороков АК

Клапанные пороки сердца представляют собой существенную проблему в сфере сердечно-сосудистой патологии и являются одной из ведущих причин смертности в развитых странах. В данном контексте, пороки АК привлекают особое внимание, учитывая,

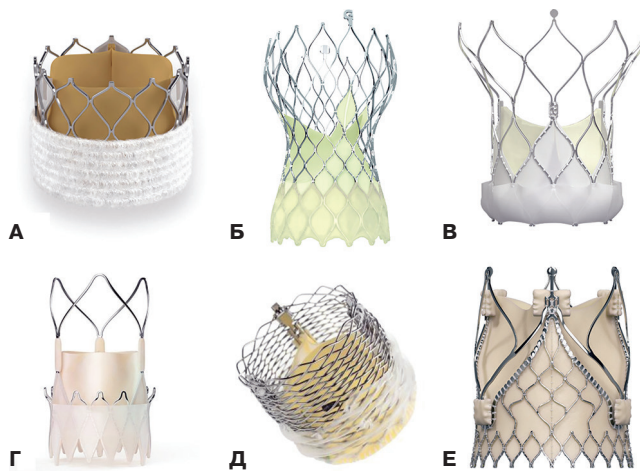


Рис. 1. Транскатетерные протезы АК.

Примечание: А — Sapien X4 от Edwards, баллон-расширяемый протез; Б — Evolut Pro от Medtronic, самораскрывающийся протез; В — Portico Navitor от Abbott, самораскрывающийся протез; Г — ACURATE NEO2 от Boston Scientific, самораскрывающийся протез; Д — Lotus Edge от Boston Scientific, механически открывающийся протез; Е — Jena Valve Trilogy от JenaValve Technology, первый транскатетерный протез, предназначенный для лечения аортальной недостаточности.

что они составляют 61% всех случаев смертности от клапанных пороков сердца [1]. Аортальный стеноз является наиболее распространенным вариантом клапанной патологии сердца, в то время как аортальная недостаточность занимает третье место по частоте встречаемости.

С возрастом аортальный стеноз становится более распространенным. Согласно исследованиям, частота его встречаемости у лиц старше 80 лет достигает 10%, в то время как среди лиц в возрастной категории 60 лет это значение составляет 1,3% [2, 3]. Встречаемость аортальной недостаточности также увеличивается с возрастом населения и оценивается на уровне 5%.

Значительный вклад в эпидемиологию аортальных пороков вносит двухстворчатый АК. Более двух третей пациентов младше 50 лет, проходящих операцию по поводу аортального стеноза, имеют двухстворчатый АК, в то время как у пациентов старше 70 лет доля двухстворчатых АК составляет приблизительно 40%.

Транскатетерные протезы АК

Транскатетерное протезирование АК (или TAVR — transcatheter aortic valve replacement) на сегодняшний день стало сопоставимым методом лечения пороков АК наряду с хирургическим протезированием АК у определенных групп пациентов.

Существует большое количество клапанов для чрескожной замены АК, в основном различаемых как баллон-расширяемые и самораскрывающиеся. Каждая технология имеет свои преимущества и не-

достатки. Баллон-расширяемые клапаны показали лучшие результаты с точки зрения остаточной параклапанной регургитации и частоты имплантации постоянного кардиостимулятора, тогда как самораскрывающиеся биопротезы продемонстрировали лучшие показатели остаточных трансклапанных градиентов, большую эффективную площадь отверстия клапана и, следовательно, более низкую частоту пациент-протез несоответствия [4]. Третьим, наименее распространенным и менее изученным видом транскатетерных клапанов являются механически-открываемые клапаны, где за открытие протеза отвечает специальная механическая система. Различные виды современных транскатетерных протезов АК представлены на рисунке 1.

В 2002г Dr. Alain Cribier впервые успешно выполнил чрескожное транскатетерное протезирование АК пациенту, которому было отказано в хирургической коррекции стеноза АК из-за высокого операционного риска. С тех пор были проведены большие рандомизированные клинические исследования (РКИ), которые впоследствии привели к смене парадигмы в хирургическом лечении пороков АК.

К наиболее значимым относят серию исследований PARTNER. Так, в первом из серии, PARTNER 1, было включено 1057 пациентов высокого риска по шкале хирургического риска STS, которые впоследствии были разделены на две когорты, А — 699 пациентов высокого хирургического риска, которым было возможно проведение оперативного лечения; и Б — 358 пациентов, которым было отказано в хирургической коррекции из-за неприемлемо высокого операционного риска. Первичной точкой была смертность от всех причин в течение первого года наблюдения. В когорте А результаты TAVR были не хуже в сравнении с обычным хирургическим протезированием АК, тогда как в группе Б было доказано, что TAVR снижает смертность от всех причин в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией [5].

Следующее, еще более масштабное исследование, PARTNER 2, было посвящено пациентам промежуточного риска. PARTNER 2 было исследованием "не меньшей эффективности" (non-inferiority trial), первичная точка — смертность от всех причин и инвалидизирующий инсульт в течение двух лет наблюдения. Было включено 2032 пациента. Выводы исследования были аналогичны предыдущему РКИ, не было получено различий по первичной точке, у пациентов промежуточного хирургического риска результаты TAVR не хуже результатов после традиционного протезирования АК [6].

PARTNER 3 уже было сфокусировано на пациентах низкого хирургического риска. В исследование было включено 1328 пациентов, первичная точка — смертность от всех причин, инсульт и повторная госпитализация в течение одного года наблюдения.

Было показано, что результаты TAVR были лучше по сравнению с результатами хирургической замены АК, как по комбинированной первичной точке, так и вторичным точкам исследования [7].

Важным недостатком TAVR является субклинический и клинический тромбоз транскатетерного протеза клапана, частота которого варьирует от 7% до 14% [8]. Несмотря на вдохновляющие результаты PARTNER 3, некоторые исследования продемонстрировали высокий уровень неврологических осложнений после TAVR и связывают это с субклиническим и клиническим тромбозом протеза клапана [6, 9, 10]. Объясняется эта связь тем, что микротромбоэмболы, образующиеся на транскатетерном устройстве, могут приводить к хроническому и острому повреждению центральной нервной системы, и тот факт, что использование антикоагулянтов значительно снижает частоту неврологических осложнений, подтверждает эту гипотезу [11, 12]. Так, в системном обзоре, проведенном Woldendorp K, et al., субклинический тромбоз после TAVR регистрировался в среднем в 11,5% случаев и приводил к трехкратному увеличению риска инсульта [13]. В исследовании Bogui M, et al. частота этого осложнения составила в среднем 6% в течение первых 30 дней после TAVR, достигая 22% при использовании некоторых моделей протезов. Авторы также выявили, что назначение антикоагулянтной терапии снижало риск субклинического тромбоза протеза на 58% в сравнении с антиагрегантной терапией [14]. Влияние субклинического и клинического тромбоза протеза на долгосрочные результаты TAVR еще предстоит изучить. Необходимо отметить, что хотя преимущество TAVR над стандартным протезированием сохранилось и через 5 лет у пациентов исследования PARTNER 3, но, возможно, субклинический и клинический тромбоз нивелирует это преимущество в долгосрочной перспективе [15].

Результаты исследований PARTNER оказали большое влияние на формирование современных взглядов и подходов в области транскатетерного протезирования АК. Тем не менее нужно принимать во внимание ограничения этих исследований и критически относиться к их результатам, не переносить выводы на всю когорту пациентов с пороками АК, которые встречаются в реальной клинической практике. Так, в исследования PARTNER не были включены пациенты с двухстворчатым АК, которые составляют значительную часть молодых пациентов низкого хирургического риска, требующих замены АК. Кроме того, в данные исследования не были включены пациенты с аортальной недостаточностью, пациенты с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), пациенты с неудовлетворительным периферическим доступом и др. В настоящее время TAVR стал методом выбора при лечении пациентов с выраженным стенозом АК вы-

сокого и крайне высокого риска (риск по шкалам STS-PROM/EuroSCORE II >8%), а также пациентов старше 75-80 лет, что нашло отражение в современных рекомендациях (класс рекомендации I, уровень доказательности A) [16, 17]. Кроме того, TAVR может быть рассмотрен у пациентов промежуточного риска (STS-PROM/EuroSCORE II 4-8%), имеющих адекватный трансфеморальный доступ (класс 2A), при этом, при выборе наиболее подходящего метода лечения необходимо учитывать индивидуальные клинические, анатомические и технические особенности. Так, при повторном характере операции (особенно после коронарного шунтирования), кальцинозе аорты, высоком риске развития выраженного несоответствия пациент-протез в послеоперационном периоде при имплантации стандартных протезов, следует сделать выбор в пользу TAVR.

В настоящее время нет достаточной доказательной базы, чтобы рекомендовать TAVR в качестве метода первой линии для пациентов низкого риска, хирургическое протезирование АК по-прежнему является предпочтительной технологией. Несмотря на это, доля пациентов низкого хирургического риска среди пациентов, перенесших TAVR, с каждым годом увеличивается [18, 19]. В будущем эта тенденция будет сохраняться на фоне совершенствования транскатетерных устройств, что позволит уменьшить частоту развития специфических для TAVR осложнений, таких как парапротезные фистулы и полные атриовентрикулярные блокады.

Бесшовные протезы АК

В англоязычной литературе встречаются два термина — sutureless valves, бесшовные протезы, не требующие фиксирующих швов; и rapid deployment valves — протезы быстрого развертывания, где используются несколько фиксирующих швов. Для удобства мы будем использовать термины "бесшовные протезы" или "протезы для бесшовной имплантации" несмотря на то, что некоторые из этих клапанов требуют несколько швов для фиксации в позиции фиброзного кольца АК.

По мере развития технологий транскатетерного протезирования АК параллельно разрабатывались и модернизировались новые искусственные клапаны с различными системами крепления, которые позволяли бы удерживать протез в кольце АК, не используя при этом хирургические швы. Так, на рынке последовательно появились три протеза АК: протез 3f Enable (Medtronic Inc., США), Perceval (Liva Nova, Соединенное Королевство) и Intuity (Edwards Lifesciences, США); рисунок 2.

Первым протезом для бесшовной имплантации, появившимся на рынке, был клапан 3f Enable. Данное устройство создано на основе бескаркасного биопротеза 3f, принципиальным отличием от которого был

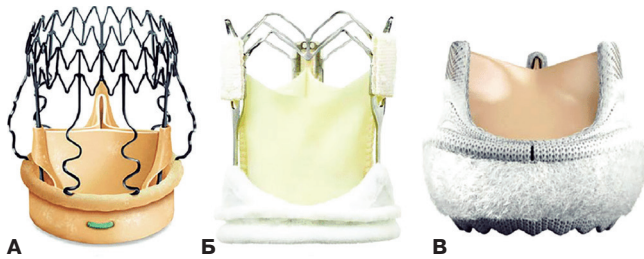


Рис. 2. Протезы АК для бесшовной имплантации.

Примечание: А — Perceval Plus; Б — 3f Enable; В — Intuity Elite.

самораскрывающийся нитиноловый каркас. Протез претерпел ряд изменений в своей конструкции и первые результаты его использования были многообещающими. Однако после ряда сообщений о миграции устройства, компания Medtronic в 2014г рекомендовала использовать два хирургических шва для фиксации протеза в кольце АК. Несмотря на то, что в последующем не было сообщений об этом осложнении, в 2015г клапан 3f Enable был снят с производства. Вероятными причинами этого были сложность обучения, громоздкая и неудобная система доставки, а также высокая конкуренция со стороны клапанов для транскатетерной имплантации в то время [20].

Следующим представителем протезов для бесшовной имплантации стал клапан Perceval. Он также относится к самораскрывающимся нитиноловым протезам. Для имплантации требуется три направляющих шва, которые после посадки протеза в кольцо АК удаляются. Конструкция Perceval также модернизировалась; в Perceval Plus в отличие от предшественника Perceval S уменьшен бортик, внедряющийся в выходной отдел ЛЖ. Это изменение помогло уменьшить частоту имплантации постоянного электрокардиостимулятора.

Последний протез, Intuity, является баллон-расширяемым, требует три фиксирующих шва. Этот протез сконструирован на основе клапана Perimount Magna Ease, его створчатый аппарат изготавливается из перикарда, обработанного с использованием той же технологии. Этот факт позволяет предположить, что клапан Intuity покажет такие же долгосрочные результаты, что и протезы Perimount. Так, свобода от дегенерации биопротезов Perimount через 15 лет составила от 77% до 95%, а через 20 лет — 54-85%¹.

Важным преимуществом бесшовных протезов является скорость имплантации, что позволяет сократить время пережатия аорты и искусственного кровообращения. В многочисленных исследованиях было показано, что более длительное время пережатия аорты и искусственного кровообращения увеличивает госпитальную смертность и заболеваемость [21-23].

Большая часть публикаций демонстрирует значимое уменьшение продолжительности ишемии миокарда при использовании бесшовной технологии имплантации в сравнении со стандартной. Так, в рандомизированном исследовании PERSIST-AVR (910 пациентов, примерно треть пациентов имели конкомитантные вмешательства) время окклюзии аорты в группе каркасных протезов составило 62,5 мин, в том время как в бесшовной группе — 48,5 мин ($P < 0,001$) [24].

С другой стороны, существуют исследования, которые не выявили значимого преимущества бесшовных клапанов. В исследовании D'Onofrio время пережатия аорты при использовании клапанов для бесшовной имплантации при изолированных пороках АК составило ~40 мин, что было лишь немного меньше времени пережатия при традиционном протезировании АК [25].

Сокращение пережатия аорты потенциально может способствовать улучшению результатов хирургического лечения, особенно, у пациентов высокого хирургического риска. Так, в исследовании Santarpino G, et al. применение бесшовных технологий у пациентов высокого риска позволило достигнуть ранней летальности и частоты осложнений, сопоставимых с таковыми в группе низкого и промежуточного риска [26].

Ряд исследований продемонстрировал, что использование бесшовных протезов может улучшить краткосрочные результаты лечения пациентов с низкой ФВ ЛЖ. Ranucci M, et al. проанализировали результаты 979 пациентов после хирургического протезирования АК [27]. Выявлено, что увеличение времени пережатия аорты является независимым фактором риска тяжелых сердечно-сосудистых событий, таких как синдром низкого сердечного выброса, инсульт, острое повреждение почек или периоперационная смертность. При этом пациенты с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$), а также пациенты с сахарным диабетом демонстрировали наиболее значимые клинические преимущества от сокращения времени пережатия аорты.

Это позволяет рассматривать бесшовные технологии в качестве альтернативного лечения у пациентов высокого операционного риска, которым выполнение TAVR невозможно по техническим или другим причинам.

С другой стороны, в ряде исследований было продемонстрировано, что сокращение длительности аноксии миокарда при использовании бесшовных протезов у пациентов низкого и промежуточного операционного риска не приводит к улучшению клинических результатов лечения [24, 28]. Так, в вышеупомянутом РКИ PERSIST-AVR, к которому средние значения хирургического риска по шкалам STS и EuroScore II соответствовали низкому, не получено значимых различий по частоте больших неблагоприятных церебральных и сердечно-сосудистых событий через 1 год после операции [24].

¹ Clinical Communiqué 20 Year Results 1991. <http://ksantamedica.ru/upload/iblock/c7b/2012%20AorticCommunique20.pdf?ysclid=lp1m1msnk1662392652>.

Еще одним преимуществом бесшовных протезов над стандартными каркасными протезами является их лучший гемодинамический профиль, что особенно важно у пациентов с узким фиброзным кольцом АК [29]. Такие пациенты представляют собой большую проблему в хирургии АК, т.к. требуют более сложных вмешательств, которые значительно увеличивают операционный риск; к последним относятся аортоаннулопластики в различных модификациях, операция Озаки и др. В исследовании Coti I, et al. было показано, что использование бесшовных протезов у пациентов с узким фиброзным кольцом АК уменьшает частоту пациент-протез несоответствия [30], что позволяет значительно улучшить функциональный класс сердечной недостаточности в послеоперационном периоде. Кроме того, конструкция бесшовных протезов делает возможным при развитии их дисфункции в отдаленном периоде имплантацию транскатетерных клапанов адекватного размера по методике клапан-в-клапан.

Протезы бесшовной имплантации нашли свое место в мини-инвазивной хирургии АК. В различных исследованиях было показано, что частичная стернотомия и правая переднелатеральная миниторакотомия по сравнению с традиционной полной стернотомией снижают частоту послеоперационной фибрилляции предсердий, уменьшают срок пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии, а также уменьшают потребность в переливании компонентов крови [31–33]. Министернотомия является более привычным и удобным для хирурга доступом, который позволяет выполнить не только изолированное протезирование АК, но и весь спектр вмешательств на восходящей и дуге аорты (операция Бенталла де Боно, операция Дэвида, протезирование дуги аорты и др.). Правая переднебоковая миниторакотомия является технически более сложным доступом, визуализация при ней хуже, и, следовательно, имплантация шовного протеза может быть связана со большими затруднениями в сравнении с частичной стернотомией. Все это требует более длительного времени пережатия аорты и искусственного кровообращения. Простота и скорость имплантации бесшовного протеза нивелируют эти сложности и в сочетании с преимуществами мини-инвазивных доступов делают вмешательство еще менее травматичным, что особенно важно у возрастных пациентов и высоком риске операции.

Еще одной группой пациентов, у которых бесшовные протезы могут быть рассмотрены в качестве альтернативного метода лечения, в отличие от TAVR, являются пациенты с инфекционным эндокардитом. Инфекционный эндокардит не является основным показанием к применению бесшовных протезов. Однако при имплантации бесшовного протеза нативные створки клапана иссекаются, потому при ло-

кализации очага инфекции на створках может быть достигнута адекватная санация. При наличии более распространенного инфекционного процесса с развитием парааннулярной деструкции использование бесшовных протезов противопоказано. Ряд исследований продемонстрировал, что бесшовные протезы могут быть альтернативой стандартному протезированию АК у пациентов высокого и очень высокого риска с активным инфекционным эндокардитом, с низкой госпитальной летальностью и приемлемыми ультразвуковыми результатами [34]. Тем не менее срок наблюдения в подобных сериях небольшой и требует анализа отдаленных результатов. В случае же с TAVR санация очага инфекции невозможна, и факт наличия эндокардита является противопоказанием к методике. Кроме того, можно предположить, что иссечение кальцинированных створок перед имплантацией бесшовного протеза теоретически может способствовать снижению частоты протезного эндокардита по сравнению с TAVR [20]. Однако данных, подтверждающих эту гипотезу на основании анализа большого клинического материала, нет. В метаанализе Hassanin A, et al., в который было включено 255310 пациентов после TAVR, зарегистрировано 4218 случаев инфекционного эндокардита, его частота составила 0,87–1,7 случаев на 100 пациент-лет [35] и достоверно не отличалась от таковой при хирургическом протезировании АК.

Немаловажным моментом при выборе между TAVR и бесшовными протезами является экономический вопрос. Исследования из различных стран показали, что суммарные затраты при использовании TAVR несколько выше, несмотря на сокращение периода реабилитации, что связано с дороговизной транскатетерных устройств [36, 37]. Поэтому в тех ситуациях, когда обе технологии имеют равнозначные показания и технические возможности, предпочтение может быть отдано бесшовным протезам.

Бесшовные протезы не лишены недостатков. Как и для транскатетерных протезов, для бесшовных характерна более высокая частота имплантации постоянного электрокардиостимулятора и более высокая частота парапротезной регургитации в сравнении со стандартным протезированием АК, что объясняется сходством в конструкции этих клапанов, а также в механизмах имплантации и крепления в фиброзном кольце АК. В метаанализе, проведенном Sohn SH, et al., при использовании бесшовных протезов риск имплантации постоянного электрокардиостимулятора увеличивался в 2 раза, а парапротезной регургитации ≥ 1 степени — в 2,3 раза в сравнении с традиционным протезированием АК [38]. Однако не было получено различий в частоте умеренной или тяжелой парапротезной регургитации.

На сегодняшний день нет РКИ, напрямую сравнивающих бесшовные и транскатетерные протезы,

особенно клапаны последних поколений. Тем не менее существуют ретроспективные исследования, исследования с использованием псевдорандомизации (propensity score matching), а также построенные на них системные обзоры и метаанализы. По данным Muneretto C, et al., протезирование АК бесшовными протезами у пожилых пациентов промежуточного хирургического риска было связано с лучшими клиническими исходами: 30-дневная летальность, частота имплантации постоянного электрокардиостимулятора, парапротезная регургитация 2 или 3 степени были меньше в группе хирургического лечения аортального стеноза [39]. Кроме того, отдаленная летальность и частота больших сердечно-сосудистых нежелательных событий в течение 5 лет после операции была ниже в группе хирургической коррекции бесшовными клапанами. Другая группа исследователей во главе с Takagi Н сравнивала краткосрочные результаты, в частности, внутрибольничную летальность, после протезирования АК бесшовными или транскатетерными протезами [40]. Авторы провели системный обзор и метаанализ, включавший пациентов разного хирургического риска, и сделали вывод, что использование протезов для бесшовной имплантации по сравнению с транскатетерными аналогами может быть связано с лучшими показателями внутрибольничной смертности. Следует помнить, что доказательная база подобных исследований невысока, т.к. применение статистических методик (propensity score matching и др.) не позволяет полностью устранить исходное несоответствие групп по тяжести пациентов, анатомическим, клиническим, техническим и другим параметрам. Необходимо проведение РКИ.

Литература/References

- Bonow RO, Otto CM. Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease. 4th Editio. Elsevier Saunders. 2014. ISBN 9781455758401.
- Argulian E, Windecker S, Messerli FH. Misconceptions and Facts About Aortic Stenosis. *Am J Med.* 2017;130:398-402. doi:10.1016/j.amjmed.2016.12.025.
- Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1002-12. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015.
- Costa G, Criscione E, Reddavid C, Barbanti M. Balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve replacement: a comparison and evaluation of current findings. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18:697-708. doi:10.1080/14779072.2020.1807326.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-607. doi:10.1056/NEJMoa1008232.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374:1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1514616.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380:1695-705. doi:10.1056/NEJMoa1814052.
- Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, et al. Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2059-69. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.010.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-98. doi:10.1056/NEJMoa1103510.
- Astarci P, Glineur D, Kefer J, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral embolization during percutaneous aortic valve implantation: comparison of transfemoral and trans-apical approaches using Edwards Sapiens valve. *Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg.* 2011;40:475-9. doi:10.1016/j.ejcts.2010.11.070.
- Chakravarty T, Patel A, Kapadia S, et al. Anticoagulation After Surgical or Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1190-200. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.058.
- Myerson SG. Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:7. doi:10.1186/1532-429X-14-7.
- Woldendorp K, Doyle MP, Black D, et al. Subclinical valve thrombosis in transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162:1491-9.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.01.084.
- Bogyi M, Scherthaner RE, Loewe C, et al. Subclinical Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:2643-56. doi:10.1016/j.jcin.2021.09.019.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1949-60. doi:10.1056/NEJMoa2307447.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg.* 2021;60:727-800. doi:10.1093/ejcts/ezab389.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143:e72-227. doi:10.1161/CIR.0000000000000923.
- Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2021;111:701-22. doi:10.1016/j.athoracsurg.2020.09.002.

Заключение

Несмотря на все более широкое распространение транскатетерных технологий в лечении аортальных пороков, хирургическое вмешательство продолжает играть важную и иногда незаменимую роль в лечении этой патологии. Особенно это актуально для пациентов с низким хирургическим риском, пациентов, нуждающихся в сочетанных хирургических вмешательствах, пациентов промежуточного риска, не подходящих для транскатетерной замены клапана ввиду различных клинических, анатомических и технических особенностей, таких как отсутствие периферического доступа, двухстворчатая анатомия, инфекция АК и другое. Дальнейшее развитие технологии бесшовного протезирования сохранит роль хирургического лечения пороков АК.

Важно подчеркнуть, что в будущем предстоит провести множество исследований, направленных на определение "идеального пациента" для каждого из методов лечения. Лечащему врачу не следует рассматривать технологии бесшовного, транскатетерного и традиционного хирургического протезирования АК как взаимоисключающие, а, наоборот, интегрировать их в общий арсенал лечебных методов. Подход к выбору оптимального метода замены АК должен учитывать хирургический риск, ожидаемую продолжительность жизни пациента, анатомические особенности сердечно-сосудистой системы и множество других факторов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда № 23-15-00434.

19. Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany: more than 100,000 procedures and now the standard of care for the elderly. *EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2019;14:e1549-52. doi:10.4244/EIJ-D-18-01010.
20. Carrel T, Heinisch PP. History, development and clinical perspectives of sutureless and rapid deployment surgical aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020;9:375-85. doi:10.21037/acs-2020-surd-18.
21. Salis S, Mazzanti V V, Merli G, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22:814-22. doi:10.1053/j.jvca.2008.08.004.
22. Chalmers J, Pullan M, Mediratta N, Poullis M. A need for speed? Bypass time and outcomes after isolated aortic valve replacement surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19:21-6. doi:10.1093/icvts/ivy102.
23. Wesselink RM, de Boer A, Morshuis WJ, Leusink JA. Cardio-pulmonary-bypass time has important independent influence on mortality and morbidity. *Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg*. 1997;11:1141-5. doi:10.1016/s1010-7940(97)01217-7.
24. Fischlein T, Folliquet T, Meuris B, et al. Sutureless versus conventional bioprostheses for aortic valve replacement in severe symptomatic aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;161:920-32. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.11.162.
25. D'Onofrio A, Salizzoni S, Filippini C, et al. Surgical aortic valve replacement with new-generation bioprostheses: Sutureless versus rapid-deployment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159:432-42.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.02.135.
26. Santarpino G, Berretta P, Fischlein T, et al. Operative outcome of patients at low, intermediate, high and 'very high' surgical risk undergoing isolated aortic valve replacement with sutureless and rapid deployment prostheses: results of the SURD-IR registry. *Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg*. 2019;56:38-43. doi:10.1093/ejcts/ezy477.
27. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, et al. Aortic cross-clamp time, new prostheses, and outcome in aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis*. 2012;21:732-9.
28. Forcillo J, Bouchard D, Nguyen A, et al. Perioperative outcomes with sutureless versus stented biological aortic valves in elderly persons. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151:1629-36. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.12.056.
29. Dokollari A, Torregrossa G, Sicouri S, et al. Pearls, pitfalls, and surgical indications of the Intuity TM heart valve: A rapid deployment bioprosthesis. A systematic review of the literature. *J Card Surg*. 2022;37:5411-7. doi:10.1111/jocs.17231.
30. Coti I, Haberl T, Scherzer S, et al. Rapid-Deployment Aortic Valves for Patients With a Small Aortic Root: A Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg*. 2020;110:1549-56. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.02.030.
31. Chang C, Raza S, Altarabsheh SE, et al. Minimally invasive approaches to surgical aortic valve replacement: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2018;106:1881-9.
32. Paparella D, Malvindi PG, Santarpino G, et al. Full sternotomy and minimal access approaches for surgical aortic valve replacement: a multicentre propensity-matched study. *Eur J Cardio-Thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thoracic Surg*. 2020;57:709-16. doi:10.1093/ejcts/ezz286.
33. Welp HA, Herlemann I, Martens S, Deschka H. Outcomes of aortic valve replacement via partial upper sternotomy versus conventional aortic valve replacement in obese patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;27:481-6. doi:10.1093/icvts/ivy083.
34. Zubarevich A, Rad AA, Szczechowicz M, et al. Sutureless aortic valve replacement in high-risk patients with active infective endocarditis. *J Thorac Dis*. 2022;14:3178-86. doi:10.21037/jtd-22-486.
35. Hassanin A, Affy H, Zook S, et al. Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review. *Cardiol Rev*. 2023;31:93-8. doi:10.1097/CRD.0000000000000460.
36. Indelen C, Bas T, Kar A, et al. Cost-Effectiveness and Clinical Outcome of Transcatheter Versus Sutureless Aortic Valve Replacement. *Heart Surg Forum*. 2023;26:E284-91. doi:10.1532/hsf.5445.
37. Povero M, Miceli A, Pradelli L, et al. Cost-utility of surgical sutureless bioprostheses vs TAVI in aortic valve replacement for patients at intermediate and high surgical risk. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:733-45. doi:10.2147/CEOR.S185743.
38. Sohn SH, Jang M, Hwang HY, Kim KH. Rapid deployment or sutureless versus conventional bioprosthetic aortic valve replacement: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:2402-12.e5. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.01.084.
39. Muneretto C, Solinas M, Folliquet T, et al. Sutureless versus transcatheter aortic valves in elderly patients with aortic stenosis at intermediate risk: A multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163:925-35.e5. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.04.179.
40. Takagi H, Ando T, Umemoto T. Direct and adjusted indirect comparisons of perioperative mortality after sutureless or rapid-deployment aortic valve replacement versus transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2017;228:327-34. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.253.

Академик РАН Леонид Семенович Барбараш (22.06.1941 – 14.11.2023)

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

Академик РАН Леонид Семенович Барбараш (22.06.1941 — 14.11.2023).

Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5718.

doi:10.15829/1560-4071-2023-5718. EDN JZNVMR



Леонид Семенович Барбараш, выдающийся советский и российский кардиохирург, талантливый ученый, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук ушел из жизни.

Под его непосредственным руководством коллектив вел работы по созданию новых моделей биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии, результатом чего стало создание и широкое внедрение в рутинную работу кардиохирургических центров и отделений линейки уникальных медицинских изделий, успешно и с нарастающим итогом производимых на базе ЗАО "Неокор".

Кемеровский клинический кардиологический диспансер, основанный Леонидом Семеновичем в 1990 году, стал центром компетенций для разработки и внедрения системы "замкнутого" цикла оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения, разработки медицинских изделий, образования и науки. "Кузбасский кардиологический диспансер" как ведущее учреждение региона в реализации идеи вертикализации кардиологической службы успешно достигает целевых показателей национальных и региональных программ.

В 2008 году академик РАН Л. С. Барбараш создал "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", где впервые были объединены усилия и научный потенциал кардиологов, кардиохирургов, специалистов по созданию медицинских изделий и были внедрены такие технологии, как реконструктивная хирургия мультифокального атеросклероза, операции при врожденных пороках сердца новорожденным детям, процедуры эндоваскулярной хирургии коронарных и каротидных бассейнов, малоинвазивные технологии в коррекции приобретенных пороков сердца, хирургическая коррекция сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. НИИ КПССЗ под руководством академика Л. С. Барбараша стал одним из ведущих и молодых центров сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии среди научно-медицинских учреждений Сибирского отделения Российской академии наук.



Вершиной организации медицинской помощи при болезнях системы кровообращения и важнейшей вехой в лечении терминальной хронической сердечной недостаточности явилась выполненная впервые в Кузбассе операция ортотопической трансплантации сердца. Коллектив под руководством Л. С. Барбараша заслуженно отмечен Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов — премией Лиллехая.

Будучи создателем первой в России студенческой кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии в Кемеровском государственном медицинском университете, академик Л. С. Барбараш и коллектив его соратников передавал свои знания студентам, клиническим ординаторам и аспирантам, молодым врачам.

Все достижения Л. С. Барбараша стали результатом кропотливого труда, научного и организаторского таланта, реализации планов и стратегий, в основе которых был пациент, оказание всего спектра медицинской помощи и использование при этом научно-практических достижений центра.

Мы будем помнить нашего товарища, коллегу, друга и выдающегося ученого!

Редакция "Российского кардиологического журнала" выражает огромную благодарность экспертам, которые рецензировали статьи на протяжении 2023 года и помогли принимать редакционные решения.

Наши рецензенты:

Агальцов Михаил Викторович (Москва), Аншелес Алексей Аркадьевич (Москва), Алёхин Михаил Николаевич (Москва), Арабидзе Григорий Гурамович (Москва), Артюхина Елена Александровна (Москва), Алиева Асият Сайгидовна (Санкт-Петербург), Бабенко Алина Юрьевна (Санкт-Петербург), Багманова Зилия Адиевна (Уфа), Баланова Юлия Андреевна (Москва), Бернс Светлана Александровна (Москва), Благова Ольга Владимировна (Москва), Брагина Анна Евгеньевна (Москва), Вайханская Татьяна Геннадьевна (Минск, Беларусь), Васильев Дмитрий Константинович (Москва), Валиева Зарина Солтановна (Москва), Виноградов Роман Александрович (Краснодар), Вялова Марина Олеговна (Саратов), Галявич Альберт Сарварович (Казань), Гафаров Валерий Васильевич (Новосибирск), Головина Галина Алексеевна (Краснодар), Гринштейн Юрий Исаевич (Красноярск), Жиров Игорь Витальевич (Москва), Дружилев Марк Андреевич (Петрозаводск), Друк Инна Викторовна (Омск), Евсеева Мария Евгеньевна (Ставрополь), Емельянов Игорь Витальевич (Санкт-Петербург), Ерусланова Ксения Алексеевна (Москва), Золотовская Ирина Александровна (Самара), Загидуллин Науфаль Шамилович (Уфа), Завадовский Константин Валерьевич (Томск), Затеишиков Дмитрий Александрович (Москва), Заиграев Иван Андреевич (Москва), Индукаева Елена Владимировна (Кемерово), Иртюга Ольга Борисовна (Санкт-Петербург), Илов Николай Николаевич (Астрахань), Казанцев Антон Николаевич (Кострома), Кавешников Владимир Сергеевич (Томск), Кашталап Василий Васильевич (Кемерово), Каретникова Виктория Николаевна (Кемерово), Кобалава Жанна Давидовна (Москва), Козиолова Наталья Андреевна (Пермь), Комаров Андрей Леонидович (Москва),

Комков Артем Андреевич (Москва), Комиссарова Светлана Михайловна (Минск, Беларусь), Копьева Кристина Васильевна (Томск), Киргизова Марина Александровна (Томск), Ким Ольга Трофимовна (Москва), Кутишенко Наталья Петровна (Москва), Кравчук Вячеслав Николаевич (Санкт-Петербург), Ляпина Ирина Николаевна (Кемерово), Ларина Вера Николаевна (Москва), Литвин Александр Юрьевич (Москва), Мамедов Мехман Ниязиевич (Москва), Мартынюк Тамара Витальевна (Москва), Михайлов Евгений Николаевич (Санкт-Петербург), Мочула Ольга Витальевна (Томск), Намитков Алим Муратович (Краснодар), Напалков Дмитрий Александрович (Москва), Невзорова Диана Владимировна (Москва), Никулина Светлана Юрьевна (Красноярск), Олейников Валентин Элиевич (Пенза), Протасов Константин Викторович (Иркутск), Проваторов Сергей Ильич (Москва), Панфилов Дмитрий Сергеевич (Томск), Потиевская Вера Исааковна (Москва), Полянская Елена Александровна (Пермь), Полонская Яна Владимировна (Новосибирск), Попов Сергей Валентинович (Томск), Родионова Юлия Валентиновна (Москва), Сливнева Инесса Викторовна (Москва), Таратухин Евгений Олегович (Москва), Тарловская Екатерина Иосифовна (Нижний Новгород), Трубачева Ирина Анатольевна (Томск), Троицкая Елена Алексеевна (Москва), Хасанов Нияз Рустемович (Казань), Циванюк Михаил Михайлович (Владивосток), Анна Ивановна Чесникова (Ростов-на-Дону), Чулков Василий Сергеевич (Челябинск), Чумакова Галина Александровна (Барнаул), Чистякова Марина Владимировна (Чита), Шептулина Анна Фаруковна (Москва), Энгиноев Сослан Тайсумович (Астрахань), Явелов Игорь Семенович (Москва).

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2023 ГОДУ

COVID-19 И БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

- Осадчий А. М., Макаров И. А., Скопцова А. В., Митрофанова Л. Б., Каменев А. В., Щербак С. Г., Лебедев Д. С.
COVID-19 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРИГГЕР РЕФРАКТЕРНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ШТОРМА
У ПАЦИЕНТА С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ 2023;28(9):98-103

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Концевая А. В., Муканеева Д. К., Игнатова В. И., Анциферова А. А., Драпкина О. М.
ЭКОНОМИКА ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 2023;28(9):19-26
- Олейник Б. А., Стародубов В. И., Евдаков В. А., Абзалилова Л. Р.
АССОЦИАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ И ДОСТУПНОСТИ СКОРОЙ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ,
В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ, МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ 2023;28(9):27-34

ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕГИСТРЫ

- Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Виллевалде С. В., Галявич А. С., Глезер М. Г., Звартау Н. Э., Кобалава Ж. Д.,
Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Терещенко С. Н., Фомин И. В., Барбараш О. Л., Виноградова Н. Г., Дупляков Д. В., Жиров И. В.,
Космачева Е. Д., Невзорова В. А., Рейтблат О. М., Соловьева А. Е., Зорина Е. А.
ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ РЕГИСТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ПРИОРИТЕТ-ХСН):
ОБОСНОВАНИЕ, ЦЕЛИ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ 2023;28(6):7-14
- Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Виллевалде С. В., Галявич А. С., Глезер М. Г., Звартау Н. Э., Кобалава Ж. Д.,
Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Терещенко С. Н., Фомин И. В., Барбараш О. Л., Виноградова Н. Г., Дупляков Д. В., Жиров И. В.,
Космачева Е. Д., Невзорова В. А., Рейтблат О. М., Соловьева А. Е., Зорина Е. А.
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО АНАЛИЗА ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО
РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ "ПРИОРИТЕТ-ХСН": ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ ВКЛЮЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ 2023;28(10):93-103

К 60-ЛЕТИЮ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

- Родионова Ю. В.
"НА РУБЕЖЕ ВЕКОВ". ИСТОРИЯ ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ НА СТРАНИЦАХ
РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА С 1991 ПО 2001 ГОДЫ 2023;28(9):36-60

КАРДИОХИРУРГИЯ

- Бадоян А. Г., Хелимский Д. А., Баранов А. А., Обединская Н. Р., Берген Т. А., Усов В. Ю., Манукян С. Н., Крестьянинов О. В.
РОЛЬ КОЛЛАТЕРАЛЬНОГО КРОВОТОКА В ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
ПОСЛЕ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ 2023;28(9):71-79
- Гуляева-Сельцовская Е. П., Дхиф И., Витальева К. Д., Рощупкина П. С., Симонян А. О., Ткачев М. И.,
Чомахидзе П. Ш., Копылов Ф. Ю., Комаров Р. Н.
ЧАСТОТА КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЛАНОВЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА АОРТЕ
И КЛАПАНАХ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ 2023;28(9):80-86

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Тарловская Е. И., Моисеева О. М., Арутюнов А. Г. и др.
ПЕРИКАРДИТЫ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2022 2023;28(3):107-167
- Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А., Бадтиева В. А., Балахонова Т. В. и др.
КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА 2022. РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2023;28(5):119-249
- Бокерия Л. А., Ким А. И., Зеленикин М. М. и др.
ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2023 2023;28(8):115-135
- Дроздов Д. В., Макаров Л. М., Баркан В. С., Газашвили Т. М., Ефимова В. П., Жук М. Ю., Иртюга О. Б., Калинин Л. А.,
Ковалёв И. А., Комолятова В. Н., Пармон Е. В., Рогоза А. Н., Стручков П. В., Татаринова А. А., Терегулов Ю. Э., Трешкур Т. В., Шутлов Д. В.
РЕГИСТРАЦИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ПОКОЯ В 12 ОБЩЕПРИНЯТЫХ ОТВЕДЕНИЯХ ВЗРОСЛЫМ
И ДЕТАМ 2023. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2023;28(10):105-130
- Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В., Алиева А. С., Анциферов М. Б. и др.
НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2023 2023;28(5):250-297
- Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности
Европейского общества кардиологов (ESC) При участии Ассоциации сердечной недостаточности (HFA) в составе ESC
2021 РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 2023;28(1):117-224

Сумин А. Н., Дупляков Д. В., Беялов Ф. И. и др.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ И КОРРЕКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ ПРИ НЕСЕРДЕЧНЫХ ОПЕРАЦИЯХ 2023 2023;28(8):136-208

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Жернакова Ю. В., Чазова И. Е.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОСЛЕДСТВИЯХ ГИПЕРАКТИВАЦИИ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ: ВОЗМОЖНОСТИ МОДУЛЯЦИИ 2023;28(12):116-124

Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Палеев Ф. Н., Гагарина Ю. В., Шабалина Е. А.

ОЦЕНКА ЗАТРАТ НА ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ И ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ
"СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ" ГОСУДАРСТВЕННОЙ
ПРОГРАММЫ "РАЗВИТИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ" ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ ВАЛСАРТАН+САКУБИТРИЛ,
ДАПАГЛИФЛОЗИН И ЭМПАГЛИФЛОЗИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ 2023;28(12):96-109

Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В.

НОВЫЕ ДАННЫЕ СУБАНАЛИЗА ИССЛЕДОВАНИЯ ТРИКОЛОР: АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ТРОЙНОЙ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМОДИПИНА/ИНДАПАМИДА/ПЕРИНДОПРИЛА И ПРЕДИКТОРЫ
ЭФФЕКТИВНОСТИ И КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ 2023;28(10):75-83

Пироженов А. А., Рябцев А. С., Шлык С. В., Дробот Н. В., Калтыкова В. В.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ АМОДИПИНА/ИНДАПАМИДА/ПЕРИНДОПРИЛА
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МНОЖЕСТВЕННЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА 2023;28(11):144-152

Сусеков А. В.

СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ 2023;28(10):84-92

Соколова А. А., Напалков Д. А.

ОПТИМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ: РОЛЬ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ 2023;28(12):110-115

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Kassymova A. A., Mansurova J. A., Karazhanova L. K., Chinybayeva A. A.

ANTIPLATELET THERAPY DE-ESCALATION IN A PATIENT AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION
WITH A HIGH RISK OF BLEEDING 2023;28(5):84-88

Вахненко Ю. В., Багдасарян Е. А., Савченко Д. А.

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В СОЧЕТАНИИ
С НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ У БОЛЬНОЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА 2023;28(5):72-78

Диль С. В., Кирилин В. В., Иванов Н. М., Рябов В. В.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИС-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ГЕМОСОРБЦИОННОЙ ТЕРАПИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2023;28(7):39-43

Зубарев Д. Д., Сим С. В., Краснов В. С., Горбатов А. В., Чернявский М. А., Прохорихин А. А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА
У ПАЦИЕНТКИ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ, ИНДУЦИРОВАННЫМ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ 2023;28(5):79-83

Кононов С. К., Краев А. Р., Ральникова У. А., Соловьев О. В., Клепиковская О. Н.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО И НЕИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА
ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТА С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2023;28(7):109-113

Ларина В. Н., Скиба И. К., Романова Т. А., Скиба А. С.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТА 24 ЛЕТ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО
МИОКАРДИТА. РЕЗУЛЬТАТЫ КВАДРОТЕРАПИИ 2023;28(3):63-70

Павленко Т. А., Павлов А. В., Лебедева А. Ю.

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У ПАЦИЕНТКИ С ФЛОТИРУЮЩИМ ТРОМБОЗОМ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
И ПОЛНОЙ ПОПЕРЕЧНОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДОЙ НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2023;28(7):114-118

Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Эттингер О. А., Лазарев В. А., Борисовская С. В., Гусева А. И., Саликов А. В., Голухов Г. Н.

ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ AL-АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТКИ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С МНОГОКРАТНОЙ РЕИНФЕКЦИЕЙ
SARS-COV-2. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2023;28(8):106-114

Таратухин Е. О., Полевиченко Е. В., Замятин К. А., Кожевникова О. В., Сапего Е. Ю.

ЭТИЧЕСКАЯ СТОРОНА ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ РЕБЁНКУ
С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННЫМ С СИНДРОМОМ ФРОНТОНАЗАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИИ 2023;28(5):91-98

Унгурия В. М., Казанцев А. Н., Коротких А. В., Иванов С. А., Белов Ю. В., Каприн А. Д.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ВЫБОР СОСУДИСТОГО ДОСТУПА ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗОЛИРОВАННОЙ
ХИМИОПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ: АНАЛИЗ ПРОГРАММ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ 2023;28(7):84-94

Чижова О. Ю., Бакулин И. Г., Скворцова Т. Э., Зуева Д. С., Болдуева С. А., Жорина О. М., Яковлев Д. А.

ПЕРВИЧНАЯ АНГИОСАРКОМА ПОД МАСКОЙ КОНСТРИКТИВНОГО ПЕРИКАРДИТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2023;28(7):44-49

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Агальцов М. В.

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. ОТЗЫВ НА СТАТЬЮ 2023;28(3):46-47

Гиларевский С. Р., Мареев Ю. В. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED И VICTORIA	2023;28(5):14-22
Прокопенко А. В., Иваницкий Э. А. ОДНОЭЛЕКТРОДНАЯ СИСТЕМА ИМПЛАНТИРУЕМОГО КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА DX С ФЛОТИРУЮЩИМ ПРЕДСЕРДНЫМ ДИПОЛЕМ: КОГДА, КОМУ И ПОЧЕМУ?	2023;28(5):7-13

ОБЗОРЫ

Баранова Е. И., Кацап А. А., Колесник О. С., Лебедева Е. В. ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ У ЖЕНЩИН В ПЕРИ-И ПОСТМЕНОПАУЗЕ — ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ	2023;28(5):99-107
Нагорный М. Б., Кучмин А. Н. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ASCOT LEGACY 20 ЛЕТ	2023;28(5):108-116

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Бродовская Т. О., Касьянов Д. В. ПОЛ-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	2023;28(12):125-132
Гоголашвили Н. Г. СТАТИНОТЕРАПИЯ В РЕЖИМЕ УМЕРЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ. ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ	2023;28(6):119-126
Головенкин С. Е., Никулина С. Ю., Бубнова М. Г., Шульман В. А., Максимов В. Н. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ НА СИСТОЛИЧЕСКУЮ И ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	2023;28(10):66-74
Гриценко О. В., Груздева О. В., Чумакова Г. А., Барбараш О. Л. ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ОСТЕОСАРКОПЕНИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ	2023;28(12):133-141
Ларина В. Н., Щербина Е. С., Дрютова В. В., Ларин В. Г. ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ОСТЕОПОРОЗА С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР	2023;28(3):48-55
Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А. ХРОНОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ	2023;28(3):94-106
Ларина В. Н., Кокорин В. А., Ларин В. Г., Лунев В. И., Суворова Н. А., Скиба И. К., Щербина Е. С. ДЕКОМПЕНСАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ В СВЕТЕ ОБНОВЛЕННОГО КОНСЕНСУСА ЭКСПЕРТОВ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ	2023;28(12):142-153
Миронова С. В., Козиолова Н. А., Улыбина Е. В. РИСК РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНСУЛИНОМ: МЕТААНАЛИЗ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	2023;28(3):56-62
Николаев К. Ю., Шилова А. В., Ковалева А. Я., Лифшиц Г. И. РОЛЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	2023;28(1):111-116
Олейников В. Э., Аверьянова Е. В., Вдовкин А. В., Донецкая Н. А. РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ВЫЯВЛЕНИИ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЯХ	2023;28(7):32-38
Подзолков В. И., Ишина Т. И., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Драгомирецкая Н. А., Яснева А. С. ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА — ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	2023;28(7):100-108
Рябов В. В., Вышлов Е. В. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА	2023;28(7):95-99
Слепцов А. А., Назаренко М. С., Пузырев В. П. ОБЩЕЕ В АТЕРО И КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ: КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ	2023;28(10):57-65
Тишкина И. Е., Переверзева К. Г., Якушин С. С. ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	2023;28(2):118-124
Толстокорова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Максимов В. Н., Макаров Я. А. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОВ PRKAG2 И PRKAG3 У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ВОЛЬФА-ПАРКИНСОНА-УАЙТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	2023;28(10):53-56
Унгурян В. М., Казанцев А. Н., Белов Ю. В. ВЫБОР СОСУДИСТОГО ДОСТУПА ДЛЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В ПЕЧЕНИ. МЕСТО ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	2023;28(6):101-107
Царев Б. С., Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Афанасьев А. В., Чернявский А. М. РОЛЬ БЕСШОВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ХИРУРГИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА В ЭРУ ТРАНСКАТЕТЕРНЫХ КЛАПАНОВ	2023;28(12):154-160
Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А. МНОГОЛИКОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ	2023;28(4):62-68

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Le T. K., Nguyen M. N., Hoang T. H.

SHORT-TO-MID-TERM FOLLOW-UP RESULTS OF TRANSCATHETER CLOSURE OF ATRIAL SEPTAL DEFECT IN PATIENTS OLDER THAN 60 YEARS 2023;28(5):64-71

Абраменко Е. Е., Рябова Т. Р., Ёлгин И. И., Рябов В. В.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ НА ГОРИЗОНТАЛЬНОМ ВЕЛОЭРГОМЕТРЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST НИЗКОГО РИСКА 2023;28(8):83-89

Аверина И. И., Мироненко М. Ю., Глушко Л. А., Донаканян С. А., Бокерия Л. А.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА 2023;28(7):50-57

Айдумова О. Ю., Щукин Ю. В., Рубаненко А. О.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В ТЕЧЕНИЕ 12 МЕСЯЦЕВ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕ 70 ЛЕТ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ 2023;28(12):75-82

Акрамова Э. Г., Савельев А. А., Хамитова Р. Я., Власова Е. В.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ИСХОДОВ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА НИЖНЕЙ СТЕНКИ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА 2023;28(7):58-64

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О. и др.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОСТКОВИДНОГО ПЕРИОДА. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА "АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2 (АКТИВ SARS-COV-2)" (12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ) 2023;28(1):9-27

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Поляков Д. С., Беленков Ю. Н. и т. д.

ВНОВЬ ДИАГНОСТИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЧАСТОТА ИХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО РЕГИСТРА "АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФИЦИРОВАНИЕ SARS-COV-2 (АКТИВ SARS-COV-2)" (12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ) 2023;28(4):102-126

Атамась О. В., Антонюк М. В., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А., Кытикова О. Ю.

BDNF/TRKB-СИГНАЛИНГ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 2023;28(12):9-16

Вайханская Т. Г., Дубовик Т. А., Левданский О. Д., Курушко Т. В., Даниленко Н. Г.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ 2023;28(11):39-52

Валиева З. С., Мартынюк Т. В.

ВЫБОР СПЕЦИФИЧЕСКОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ОПЕРАбельНОСТИ 2023;28(3):71-78

Васютин И. А., Леон К., Сафронова Т. А., Бахолдин И. Б., Баркан В. С., Милягин В. А., Пронько Т. П., Талов А. В.,

Тентюков Д. Е., Чулков В. С., Песков К. В., Подзолков В. И., Соколов В. В. СРАВНЕНИЕ НОВОГО ИНДЕКСА ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ START С ИНДЕКСОМ CAVI, ОЦЕНКА ИХ ЗНАЧЕНИЙ И КОРРЕЛЯЦИЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ 2023;28(1):95-103

Воробьев А. С., Лифшиц Г. И., Зеленская Е. М., Батуева К. Ю., Коваленко Л. В., Урванцева И. А.,

Донников М. Ю., Морозкина А. В., Николаев К. Ю. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ГЕНОТИПОВ *СУР2С19* У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА РОССИИ 2023;28(10):20-24

Врублевский А. В., Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Саушкин В. В., Сазонова С. И.

НАРУШЕНИЯ БИОМЕХАНИКИ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ ПРИ ПОГРАНИЧНОМ РАСШИРЕНИИ И АНЕВРИЗМЕ 2023;28(5):55-63

Гарганеева Н. П., Таминова И. Ф., Калюжин В. В., Калюжина Е. В., Смирнова И. Н., Сарычева Т. В.

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ РАЗНЫХ ВИДОВ СПОРТА 2023;28(11):89-99

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

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА 2023;28(6):31-39

Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Рублев В. Ю., Домжалов И. Г., Циванюк М. М., Шекунова О. И.

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВНУТРИГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ ОБЪЯСНИМОГО ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА 2023;28(4):85-93

Голухова Е. З., Булаева Н. И., Мрикаев Д. В., Александрова С. А., Кудряшова Е. Н.,

Джидзалова Д. Х., Моллаева Д. Д., Бердибеков Б. Ш. ОЦЕНКА ДЕФОРМАЦИИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ С ПОМОЩЬЮ СПЕКТР-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ 2023;28(7):71-82

Голухова Е. З., Керен М. А., Завалихина Т. В., Булаева Н. И., Акатов Д. С., Сигаев И. Ю., Яхьяева К. Б., Колесников Д. А.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В СТРАТИФИКАЦИИ ОПЕРАЦИОННОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, НАПРАВЛЯЕМЫХ НА КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ 2023;28(2):102-109

Голухова Е. З., Сливнева И. В., Скопин И. И., Фарулова И. Ю., Пирушкина Ю. Д., Мурысова Д. В., Маратов Д. И., Волковская И. В.

ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ОСЛОЖНЕНИЙ В КАРДИОХИРУРГИИ ЛЕВЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА 2023;28(6):71-82

Горбатовская Е. Е., Дылева Ю. А., Белик Е. В., Учасова Е. Г., Тарасов Р. С., Груздева О. В. ВЫЯВЛЕНИЕ ЛЕПТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПОРОКАМИ СЕРДЦА	2023;28(8):22-29
Гракова Е. В., Копьева К. В., Гусакова А. М., Сморгон А. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Сваровская А. В., Завадовский К. В. ЗНАЧИМОСТЬ КАТЕСТАТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С НЕОККЛЮЗИРУЮЩИМ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	2023;28(11):100-107
Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В., Субботин Е. А. ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ	2023;28(4):32-37
Груздева О. В., Белик Е. В., Дылева Ю. А., Учасова Е. Г., Понасенко А. В., Кутихин А. Г., Маркова В. Е., Горбатовская Е. Е., Фанаскова Е. В., Иванов С. В., Стасев А. Н., Зинец М. Г., Слесарева Т. А., Барбараш О. Л. ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ЦЕРАМИДОВ В ЖИРОВЫХ ДЕПО РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	2023;28(4):23-31
Гуревич А. П., Емельянов И. В., Ионов М. В., Ванюшкин А. Г., Чернявский М. А., Конради А. О. ДИНАМИКА СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ И ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ГОДИЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ	2023;28(12):83-89
Демчук О. В., Сукманова И. А. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК	2023;28(6):24-30
Долгалёв И. В., Иванова А. Ю., Карпов Р. С. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРЕДИКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОТ ВСЕХ ПРИЧИН (РЕЗУЛЬТАТЫ 27-ЛЕТНЕГО КОГОРТНОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)	2023;28(2):14-19
Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. ПАЦИЕНТЫ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И НЕВЫСОКИМ РИСКОМ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: ЧАСТОТА НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА	2023;28(8):90-96
Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилова О. Ю., Царькова М. К., Гаврилов Д. В., Гусев А. В. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА ЧАСТОТЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА	2023;28(5):46-54
Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Недогода С. В., Гагарина Ю. В., Шабалина Е. А. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАТРАТ НА ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ И ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО ПОКАЗАТЕЛЯ "СНИЖЕНИЕ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ" ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРОГРАММЫ "РАЗВИТИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ" ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ ВАЛСАРТАН+САКУБИТРИЛ, ДАПАГЛИФЛОЗИН И ЭМПАГЛИФЛОЗИН У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	2023;28(3):79-93
Захарьян Е. А., Фомочкина И. И. ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	2023;28(11):74-81
Зеленская Е. М., Донирова О. С., Воронина Е. Н., Ковалева А. Я., Протасов К. В., Николаев К. Ю., Лифшиц Г. И. ПРЕДИКТОРЫ ВОЗОБНОВЛЕНИЯ АНГИНОЗНОЙ БОЛИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ПО ПОВОДУ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У БУРЯТ	2023;28(10):25-31
Евсеева М. Е., Ерёмин М. В., Сергеева О. В., Симхес Е. В., Барабаш И. В., Кудрявцева В. Д., Крючков М. С. ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И СОСУДИСТОГО СТАТУСА У СТУДЕНТОВ ЗА ВРЕМЯ ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ	2023;28(2):20-26
Емельянчик В. С., Мариловцева О. В., Хомченков Р. В., Моисеева А. М., Чернова А. А., Емельянчик Е. Ю., Никулина С. Ю., Протопопов А. В. ЛИПОПРОТЕИН (А) В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. ЗНАЧЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИНА (А) И АПОЛИПОПРОТЕИНА В ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ Г. КРАСНОЯРСКА	2023;28(7):65-70
Илов Н. Н., Стомпель Д. Р., Бойцов С. А., Пальникова О. В., Нечепуренко А. А. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАННЕЙ СМЕРТНОСТИ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ: ФОКУС НА ТРАНСТОРАКАЛЬНУЮ ЭХОКАРДИОГРАФИЮ	2023;28(6):15-23
Калашникова Н. М., Зайцев Д. Н., Говорин А. В., Чистякова М. В., Бальжитов Б. Т. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ NT-PROBNP И SST2 У БОЛЬНЫХ ПОСТИНФАРКТНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ	2023;28(6):40-49
Керчева М. А., Рябов В. В., Гомбожапова А. Э., Трусев А. А., Степанов И. В., Кжышковская Ю. Г. МЕСТО КАРДИОСПЛЕНАЛЬНОЙ ОСИ В РАЗВИТИИ ФАТАЛЬНОГО ИСХОДА ИНФАРКТА МИОКАРДА	2023;28(5):32-38
Ким З. Ф., Галявич А. С., Садыкова Д. И., Нуриева Л. М. ВОЗМОЖНОСТИ ЛИПИДНЫХ КЛИНИК В ВЫЯВЛЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ	2023;28(2):70-74
Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Лапшин А. А. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМ КАРБОКСИМАЛЬТОЗАТОМ ЖЕЛЕЗА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕИНВАЗИВНОЙ МИОКАРДИАЛЬНОЙ РАБОТЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА	2023;28(1):87-94

Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Кафтанов А. Н., Гаврилов Д. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА БУФЕРНОЙ ФОРМЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КАРДИНАЛ	2023;28(12):39-49
Козиолова Н. А., Миронова С. В., Улыбина Е. В. РАЗВИТИЕ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДИАБЕТОМ: СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	2023;28(3):7-16
Колесова Е. П., Усольцев Д. А., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ерина А. М., Толкунова К. М., Маслянский А. Л., Мазинг А. В., Кибкало С. В., Васильева Е. Ю., Новикова Н. С., Ермоленко Е. И., Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О., Шляхто Е. В. СВЯЗЬ УРОВНЯ ФЕКАЛЬНОГО ЗОНУЛИНА И КАЛЬПРОТЕКТИНА С ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ В ВЫБОРКЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ	2023;28(11):108-118
Кольцов А. В., Тиренко В. В. КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ	2023;28(1):81-86
Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Мельникова О. П., Севрук Т. В., Ефимова А. А. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОМПАКТНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ	2023;28(8):44-53
Комлев А. Е., Блинова Е. В., Сахнова Т. А., Саидова М. А., Имаев Т. Э. ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ В 12 ОТВЕДЕНИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКИМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ	2023;28(7):25-31
Копьева К. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Завадовский К. В. НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНОЙ МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ С ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ	2023;28(3):17-26
Копьева К. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Сморгон А. В., Гусакова А. М., Завадовский К. В. ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНОЙ МИКРОВАСКУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ НА ФОНЕ НЕОБСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2023;28(6):50-58
Котова Е. О., Писарюк А. С., Кобалава Ж. Д., Тимофеева Ю. А., Чипигина Н. С., Караулова Ю. Л., Ежова Л. Г. ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ И COVID-19: АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-COV-2 НА ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ, ТЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗ	2023;28(1):28-42
Крюкова Н. М., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Максимов В. Н. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ FGA, ITGA2, PAI-1 С РАЗВИТИЕМ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ	2023;28(10):9-14
Кузнецова О. О., Никулина С. Ю., Матюшин Г. В., Чернова А. А., Сакович В. А., Максимов В. Н. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА	2023;28(10):32-36
Кухарчик Г. А., Лебедева О. К., Гайковская Л. Б. МОНОЦИТАРНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	2023;28(2):110-117
Лакман И. А., Гареева Д. Ф., Садилова Л. Ф., Агапитов А. А., Давтян П. А., Каюмова В. Л., Тимирьянова В. М., Загидуллин Н. Ш.. СМЕРТНОСТЬ ПРИ РАЗНЫХ ШТАММАХ COVID-19 В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ: 18-МЕСЯЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	2023;28(12):68-74
Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Сухарева А. Е., Усов В. Ю., Фальковская А. Ю. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МР-ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2023;28(7):19-24
Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Зюбанова И. В., Манукян М. А., Солонская Е. И., Вторушина А. А., Хунхинова С. А., Скомкина И. А. ОСОБЕННОСТИ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ И ЕЁ СВЯЗЬ С МАРКЕРАМИ ФИБРОЗА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С РЕЗИСТЕНТНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2023;28(6):95-100
Логинова Е. Н., Нечаева Г. И., Дакуко А. Н., Богатырев И. В., Потапов В. В., Кириченко А. Н., Шарун И. В. ОЦЕНКА УРОВНЯ N-КОНЦЕВОГО ПРОМОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С АРИТМИЕЙ НА ФОНЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	2023;28(11):119-124
Логинова Е. Н., Нечаева Г. И., Дакуко А. Н., Богатырев И. В., Потапов В. В., Шарун И. В. ПРОДОЛЬНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И АРИТМИЕЙ	2023;28(12):33-38
Лутухина Ю. А., Благова О. В., Коган Е. А., Нартов А. А., Нартова В. Р., Заклязьминская Е. В., Дземешкевич С. Л. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МИОКАРДИТА И ЕГО ВКЛАД В ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА	2023;28(11):7-21
Майрина С. В., Макаров И. А., Митрофанова Л. Б., Вонский М. С., Рунов А. Л., Папко К. А., Моисеева О. М. КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МИОКАРДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ	2023;28(11):28-38
Майрина С. В., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б., Рыжков А. В., Муртазалиева П. М., Моисеева О. М. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ САРКОИДОЗА СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	2023;28(5):23-30
Мальцева А. Н., Копьева К. В., Мочула А. В., Гуля М. О., Дымбрылова О. Н., Гракова Е. В., Бощенко А. А., Завадовский К. В. АССОЦИАЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДИАЛЬНОГО КРОВотоКА И РЕЗЕРВА С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБСТРУКТИВНЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2023;28(2):50-59
Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В., Куценко В. А., Драпкина О. М. ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОЖИРЕНИЯ И ГИПЕРТОНИИ ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ ВЛАДИМИРСКОЙ ОБЛАСТИ	2023;28(4):38-44

Мамедов М. Н., Сушкова Л. Т., Исаков Р. В., Куценко В. А., Драпкина О. М. ОЦЕНКА УРОВНЯ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА ВО ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ ВЛАДИМИРСКОЙ ОБЛАСТИ	2023;28(11):125-130
Масалкина О. В., Козиолова Н. А., Сюзева Н. М. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОДЫШКОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ	2023;28(3):27-37
Медведева Е. А., Григоренко Е. А., Митьковская Н. П. ИННОВАЦИОННАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНКЛИСИРАНА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ	2023;28(4):53-61
Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Бочкарёв М. В., Сазонова Ю. В., Свиричев Ю. В. КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОДЫШКОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ	2023;28(3):38-45
Мингалимова А. Р., Гуманова Н. Г., Бикбова Н. М., Джиоева О. Н., Покровская М. С., Ефимова И. А., Серебрянская З. З., Богданова Н. Л., Борисова А. Л., Драпкина О. М. СВЯЗЬ ТИПОВ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА С ДЕФИЦИТОМ ФИБРОНЕКТИНА У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2023;28(12):26-32
Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Шипулин В. В., Баталов Р. Е., Сазонова С. И., Попов С. В., Завадовский К. В. РОЛЬ РАДИОНУКЛИДНОЙ ОЦЕНКИ ГЛОБАЛЬНОЙ И РЕГИОНАРНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ДИССИНХРОНИИ СЕРДЦА В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	2023;28(8):30-37
Мурадов А. Г., Гринштейн Ю. И., Дробот Д. Б., Сакович В. А. ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ПОЛНОГО БИМАММАРНОГО И ТРАДИЦИОННОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ КОРОНАРНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ	2023;28(12):90-95
Муркамилов И. Т., Фомин В. В., Муркамилова Ж. А., Сабиров И. С., Сабирова А. И., Умурзаков Ш. Э., Юсупов Ф. А., Маанаев Т. И., Гасанов К. А. АССОЦИАЦИЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И ПОЧЕЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ	2023;28(2):42-49
Мясников Р. П., Кузина Н. Н., Нефедова Д. А., Киселева А. В., Куликова О. В., Мешков А. Н., Кудрявцева М. М., Мершина Е. А., Дивашук М. Г., Рыжкова Е. В., Харлап М. С., Драпкина О. М. ДЕСМОПЛАКИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДЕСМОПЛАКИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	2023;28(11):60-67
Недогода С. В., Саласюк А. С., Барыкина И. Н., Лутова В. О., Попова Е. А. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПО ВСЕМУ СПЕКТРУ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА	2023;28(6):108-118
Олейников В. Э., Саямова Л. И., Донецкая Н. А., Вдовкин А. В. ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НА СИСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА	2023;28(8):14-21
Орлова Н. В., Аляутдинова И. А., Копылов Ф. Ю., Бонкало Т. И., Шмелева С. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТА КАЛЬЦИЯ АМЛОДИПИНА В ТЕРАПИИ СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ	2023;28(10):37-43
Панфилов Д. С., Базарбекова Б. А., Панфилова Н. О., Саушкин В. В., Сондуев Э. Л., Сазонова С. И., Козлов Б. Н. ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ РАЗМЕРОВ КОРНЯ АОРТЫ ПОСЛЕ ОДНОМОМЕНТНОЙ КОРРЕКЦИИ СТЕНОЗИРОВАННОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ	2023;28(1):58-64
Певзнер Д. В., Кострица Н. С., Галаева Л. М., Меркулова И. А., Дорогун О. Б., Красноперова Е. В., Комаров А. Л. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ	2023;28(5):39-45
Переверзева К. Г., Якушин С. С., Коршикова А. А. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	2023;28(8):98-105
Резник Е. В., Нгуен Т. Л., Кудрявцева М. М., Голухов Г. Н. СРАВНЕНИЕ АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА И ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И ПОЧЕК	2023;28(11):53-59
Римская Е. М., Каштанова С. Ю., Салахи Х. Ф., Кухарчук Е. В., Малкина Т. А., Гаман С. А., Комлев А. Е., Миронова Н. А., Стукалова О. В., Имаев Т. Э., Акчури Р. С., Голицын С. П. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОКСИМАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ЛЕВОЙ НОЖКИ ПУЧКА ГИСА И ИХ ЗНАЧИМОСТЬ В ПРЕДСКАЗАНИИ ЭФФЕКТА ОТ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ	2023;28(8):72-82
Рогожина А. А., Аверкова А. О., Зубова Е. А., Мишушкина Л. О., Бражник В. А., Иванова О. Н., Чичкова М. А., Хасанов Н. Р., Космачева Е. Д., Боева О. И., Затеищikov Д. А. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С РАННЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ДАННЫЕ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТААНАЛИЗ	2023;28(10):44-52
Рябков В. А., Везикова Н. Н., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЛЕГЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ФОКУС НА ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ	2023;28(2):75-81
Рябов В. В., Кручинкина Е. В., Вышлов Е. В., Гусакова А. М., Аникина Д. В., Пантелеев О. О., Марголис Н. Ю., Суслова Т. Е. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКСПРЕСС-ТЕСТОВ NT-PROBNP И SST2 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА	2023;28(6):59-64

Сабирзянова А. А., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М. ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 — НОВЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА	2023;28(8):7-13
Самородская И. В., Какорина Е. П., Чернявская Т. К. СМЕРТНОСТЬ ОТ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ФАКТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И ПРОБЛЕМЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО УЧЕТА	2023;28(11):22-27
Самородская И. В., Старинская М. А., Бойцов С. А. ДИНАМИКА РЕГИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В РОССИИ 2019-2021 ГОДАХ	2023;28(4):94-101
Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Васильева Е. Ю. НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИНКЛИСИРАН В МОСКОВСКОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ	2023;28(12):62-67
Саутина М. С., Соколова А. С., Буторина А. С., Пучнина Л. И., Рыльский Р. М., Шматов Д. В., Коротких А. В., Лебедев О. В., Артюхов С. В., Мухторов О. Ш., Лидер Р. Ю., Ван Ш., Рошковская Л. В., Хетагуров М. А., Унгурия В. М., Чернявин М. П., Багдавадзе Г. Ш., Палагин П. Д., Сироткин А. А., Казанцев А. Н. "FESTINA LENTE" — МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СКОРОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ СОСУДИСТОГО ШВА	2023;28(2):82-93
Сваровская А. В., Астанин П. А., Тепляков А. Т., Вендэ А. Д., Огуркова О. Н., Гарганеева А. А. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ	2023;28(4):46-52
Сваровская А. В., Шабельский А. О., Астанин П. А., Левшин А. В. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	2023;28(1):49-57
Смирнова Е. А., Седых Е. В., Якушин С. С., Субботин С. В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2023;28(8):38-43
Стрелков Д. А., Зубарев Д. Д., Пищугин А. С., Гурьев В. В., Куликов Д. И., Постникова З. Н., Ленинг К. С. TAVISCORE — КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА АОРТАЛЬНОМ КЛАПАНЕ У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА	2023;28(1):65-71
Таратухин Е. О. "БИОЛОГИЯ И БИОГРАФИЯ": К ВОПРОСУ О БИОСОЦИАЛЬНОМ ПАТОГЕНЕЗЕ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ	2023;28(11):131-134
Третьякова В. А., Ермилов О. В., Алферов П. К., Чернявская В. Ю., Писанкина Д. И., Третьяков А. Ю. ОСОБЕННОСТИ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ НАЛИЧИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ	2023;28(12):17-25
Тимофеева О. В., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Скибицкий А. В. ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ СОСУДИСТОЙ РИГИДНОСТИ, СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ В АНДРО- И МЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ	2023;28(4):79-84
Толкунова К. М., Усольцев Д. А., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Ерина А. М., Колесова Е. П., Кибкало С. В., Васильева Е. Ю., Артемов Н. Н., Ротарь О. П., Конради А. О., Шляхто Е. В. БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПАТТЕРН АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ И СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ В УНИКАЛЬНОЙ КОГОРТЕ ПОТОМКОВ ЛЮДЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ГОЛОДАНИЕ НА РАННИХ ЭТАПАХ ЖИЗНИ	2023;28(7):7-18
Толпыгина С. Н., Загребельный А. В., Чернышева М. И., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Благодатских С. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. ОТДАЛЕННАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ В РЕГИСТРЕ РЕГИОН-М	2023;28(2):7-13
Толпыгина С. Н., Чернышева М. И., Загребельный А. В., Воронина В. П., Кутишенко Н. П., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Окшина Е. Ю., Парсаданян Н. Э., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. ВРАЧЕБНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОТДАЛЕННАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, В РЕГИСТРЕ РЕГИОН-М	2023;28(8):64-71
Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В. ВЛИЯНИЕ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	2023;28(6):83-88
Усова Е. И., Алиева А. С., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. ОБОСНОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИМПЛЕМЕНТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВНЕДРЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО НАРУШЕНИЯМ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В РУТИННУЮ ПРАКТИКУ	2023;28(12):50-61
Усова Е. И., Ионов М. В., Алиева А. С., Авдонина Н. Г., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э. ИНТЕГРИРОВАННОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. ОКОНЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	2023;28(2):27-41
Успенский В. Е., Сапранков В. Л., Мазин В. И., Заварзина Д. Г., Малашичева А. Б., Иртыга О. Б., Моисеева О. М., Гордеев М. Л. МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ ПРИ ПОИСКЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ РАЗМЕРОВ И СТРУКТУРЫ СТЕНКИ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ ПРИ ЕЕ РАСШИРЕНИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ	2023;28(11):135-143
Филатова А. Ю., Ларина Е. А., Афанасьева О. И., Ильина Л. Н., Радюхина Н. В., Афанасьева М. И., Клесарева Е. А., Ширяев А. А., Курбанов С. К., Власова Э. Е., Васильев В. П., Покровский С. Н., Арефьева Т. И. КОЛИЧЕСТВО НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ АССОЦИИРОВАНО С ДИФУЗНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ПОВЫШЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ЛИПОПРОТЕИДА (А)	2023;28(11):82-88

Федорина М. А., Давыдкин И. Л., Германова О. А. СТРЕСС ТЕСТ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ: ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ И КИНЕТИКИ СОННЫХ АРТЕРИЙ ПРИ СТЕНОЗАХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА	2023;28(6):65-70
Чашин М. Г., Стрелкова А. В., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. ГОСПИТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19	2023;28(2):94-101
Чистякова М. В., Говорин А. В., Мудров В. А., Калинкина Т. В., Медведева Н. А., Кудрявцева Я. В. ИЗМЕНЕНИЯ КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДИНАМИКЕ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)	2023;28(6):89-94
Шадрина У. М., Коржова М. А., Лицкевич Н. О., Антонова И. В., Гордеев М. Л., Демченко Е. А., Митрофанова Л. Б., Иртыга О. Б. КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ НАТИВНЫХ И ПРОТЕЗИРОВАННЫХ КЛАПАНОВ СЕРДЦА	2023;28(11):68-73
Шамбатов М. А., Изможерова Н. В., Попов А. А., Гришина И. Ф. ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК В ПОЗДНЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2023;28(1):104-110
Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Осокина Н. А. ДИНАМИКА ГЛОБАЛЬНОЙ И СЕГМЕНТАРНОЙ ДЕФОРМАЦИИ КАК МАРКЕР ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОКРАТИМОСТИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19-ПНЕВМОНИЮ	2023;28(1):43-48
Шпагина Л. А., Козик В. А., Максимов В. Н., Шпагин И. С., Паначева Л. А., Кармановская С. А., Ложкина Н. Г. ОЦЕНКА АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ACE С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ	2023;28(10):15-19
Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ В УСЛОВИЯХ ВАХТЫ В АРКТИКЕ: ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ С МАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ И НЕКОТОРЫМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА	2023;28(4):69-78
Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А. ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У БЕССИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ВАХТЫ В АРКТИКЕ, ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ	2023;28(8):54-62
ОЦЕНКА РИСКА	
Гончарова Н. С., Рыжков А. В., Лапшин К. Б., Котова А. Ф., Моисеева О. М. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА ЛЕТАЛЬНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2023;28(9):61-70
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ	
Галевич А. С., Недогода С. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. О КЛАССИФИКАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2023;28(9):13-18
Шляхто Е. В. 60-ЛЕТИЕ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ	2023;28(9):7-12
ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ	
Макарова Н. А. ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЕНСАЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2023;28(2):60-68
Сухарева А. В., Райконен В. А., Ленская С. В., Челпанова К. В., Шматов Д. В., Коротких А. В., Лебедев О. В., Артюхов С. В., Мухторов О. Ш., Лидер Р. Ю., Ван Ш., Рошковская Л. В., Хетагуров М. А., Унгурия В. М., Казанцев А. Н., Белов Ю. В. КАРОТИДНАЯ ЭНДАРТЕРАТОМИЯ В РОССИИ. КАК ДЕЙСТВОВАТЬ, ЕСЛИ ДЕЙСТВУЮЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ НЕ ДАЮТ ОТВЕТОВ НА СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ?	2023;28(1):72-80
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА	
Сумин А. Н. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ — ЧТО ПОКАЗЫВАЕТ РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА?	2023;28(9):87-97
РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ	
Никулина С. Ю., Затеищikov Д. А. КАРДИОЛОГИЯ 2023: ВРЕМЯ ГЕНЕТИКИ	2023;28(10):7-8
Шляхто Е. В. КЛАССИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ФОКУС НА ПРОФИЛАКТИКУ	2023;28(1):7-8
СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ	
Бойцов С. А., Терещенко С. Н., Виллеальде С. В., Галевич А. С., Гарганеева А. А., Глезер М. Г., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Кобалава Ж. Д., Лопатин Ю. М., Недогода С. В., Тарловская Е. И. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ВЕРИЦИГУАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ	2023;28(4):15-22

Иртюга О. Б., Шмаков Р. Г., Вавилова Т. В., Зазерская И. Е., Ходжаева З. С., Лебедева В. К., Стрюк Р. И.

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ

И СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ 2023;28(4):7-14

ШАГ НАВСТРЕЧУ КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ^{2,3}



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2-4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА

ЧЕРЕЗ 2-4 НЕДЕЛИ



500 мг

+



500 мг



1000 мг

+



1000 мг

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



1000 мг

+



1000 мг

*Показание к применению препарата Ранекса: стабильная стенокардия

¹. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (ОХЛП), www.berlin-chemie.ru/preparats/raneksa.phtml ². Alexopoulos D. et al. Int J Cardiol. 2016; 205: 111-6. ³. Diedrichs H. et al. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6.



← ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса®

Отпускается по рецепту врача.
Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Ran_07_2023_v1_print. Одобрено 09.10.2023.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,
Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³



- Один раз в сутки¹
- Два механизма действия¹

АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флютафенином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (переменная хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 07.10.2022.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® от 07.10.2022. 2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44. 3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 07.10.2022. RU_NEB_06_2022_V01_print Дата утверждения 11.2022.



Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на набережной», блок Б Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>