



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](http://www.elibrary.ru)

**Архив номеров:** [www.roscardio.ru](http://www.roscardio.ru),  
[cardio.medi.ru/66.htm](http://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](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Информация о подписке:**  
[www.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://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](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 14.08.2024

Цена свободная

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 29 (7) 2024**

издается с 1996 г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*Алесян Б. Г.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Арутюнов Г. П.* (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН  
*Барбараш О. Л.* (Кемерово) 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  
*Виллевалде С. В.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор  
*Галявич А. С.* (Казань) д.м.н., профессор  
*Дупляков Д. В.* (Самара) д.м.н., профессор  
*Иртюга О. Б.* (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент  
*Карпов Р. С.* (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Карпов Ю. А.* (Москва) д.м.н., профессор  
*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  
*Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор  
*Лопатин Ю. М.* (Волгоград) д.м.н., профессор  
*Мареев В. Ю.* (Москва) д.м.н., профессор  
*Моисеева О. М.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор  
*Недогода С. В.* (Волгоград) д.м.н., профессор  
*Недошивин А. О.* (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор  
*Никулина С. Ю.* (Красноярск) д.м.н., профессор  
*Ревивили А. Ш.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Стародубов В. И.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН  
*Таратухин Е. О.* (Москва) к.м.н., доцент  
*Чазова И. Е.* (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН  
*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

*Ратова Л. Г.* (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент

## Адрес Редакции:

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

## Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Абдуллаев А. А.* (Махачкала)  
*Атьков О. Ю.* (Москва)  
*Габинский Я. Л.* (Екатеринбург)  
*Голухова Е. З.* (Москва)  
*Готье С. В.* (Москва)  
*Кашталап В. В.* (Кемерово)  
*Концевая А. В.* (Москва)  
*Космачева Е. Д.* (Краснодар)  
*Либис Р. А.* (Оренбург)  
*Мацкеплишвили С. Т.* (Москва)  
*Михайлов Е. Н.* (Санкт-Петербург)  
*Недбайкин А. М.* (Брянск)  
*Овчинников Д. А.* (Санкт-Петербург)  
*Олейников В. Э.* (Пенза)

*Палеев Ф. Н.* (Москва)  
*Периуков И. В.* (Воронеж)  
*Покровский С. Н.* (Москва)  
*Попов С. В.* (Томск)  
*Протасов К. В.* (Иркутск)  
*Рагино Ю. И.* (Новосибирск)  
*Скибицкий В. В.* (Краснодар)  
*Тюрина Т. В.* (Ленинградская область)  
*Хаишева Л. А.* (Ростов-на-Дону)  
*Хлудеева Е. А.* (Владивосток)  
*Чернова А. А.* (Красноярск)  
*Чернявский А. М.* (Новосибирск)  
*Шульман В. А.* (Красноярск)  
*Явелов И. С.* (Москва)

## 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** *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

**Ответственный переводчик** *Клещенко А. С.*

**Дизайн, верстка** *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. 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](http://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](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

Subscription:  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html)

Open Access

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

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

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 29 (7) 2024

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## ASSOCIATE EDITORS

*Bagrat G. Alekryan* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Grigory P. Arutyunov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Olga L. Barbarash* (Kemerovo) Professor, Academician RAS

*Yury N. Belenkov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Sergey A. Boytsov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Yury A. Vasyuk* (Moscow) Professor

*Svetlana V. Villevalde* (St. Petersburg) Professor

*Albert S. Galyavich* (Kazan) Professor

*Dmitry V. Duplyakov* (Samara) Professor

*Olga B. Irtyuga* (St. Petersburg) Docent

*Rostislav S. Karpov* (Tomsk) Professor, Academician RAS

*Yury A. Karpov* (Moscow) Professor

*Olga S. Kobyakova* (Moscow) Professor

*Natalya A. Koziolova* (Perm) Professor

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

*Dmitry S. Lebedev* (St. Petersburg) Professor

*Yury M. Lopatin* (Volgograd) Professor

*Viacheslav Yu. Mareev* (Moscow) Professor

*Olga M. Moiseeva* (St. Petersburg) Professor

*Sergey V. Nedogoda* (Volgograd) Professor

*Alexandr O. Nedoshivin* (St. Petersburg) Professor

*Svetlana Yu. Nikulina* (Krasnoyarsk) Professor

*Amiran Sh. Revishvili* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Vladimir I. Starodubov* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

*Irina E. Chazova* (Moscow) Professor, Academician RAS

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

## EXECUTIVE SECRETARY

*Ludmila G. Ratova* (St. Petersburg) Docent

## Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Tel. +7 (985) 768 43 18

## Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

---

## ADVISORY BOARD

*Aligadzhi A. Abdullaev* (Makhachkala)  
*Oleg Yu. Atkov* (Moscow)  
*Yan L. Gabinsky* (Ekaterinburg)  
*Elena Z. Goluhova* (Moscow)  
*Sergey V. Gauthier* (Moscow)  
*Vasily V. Kashtalap* (Kemerovo)  
*Anna V. Kontsevaya* (Moscow)  
*Elena D. Kosmachova* (Krasnodar)  
*Roman A. Libis* (Orenburg)  
*Simon T. Matskeplishvili* (Moscow)  
*Evgeny N. Mikhaylov* (St. Petersburg)  
*Andrei M. Nedbaikin* (Bryansk)  
*Dmitry A. Ovchinnikov* (St. Petersburg)  
*Valentin E. Oleynikov* (Penza)

*Philip N. Paleev* (Moscow)  
*Igor V. Pershukov* (Voronezh)  
*Sergey N. Pokrovskiy* (Moscow)  
*Sergey V. Popov* (Tomsk)  
*Konstantin V. Protasov* (Irkutsk)  
*Yulia I. Ragino* (Novosibirsk)  
*Vitalii V. Skibitskiy* (Krasnodar)  
*Tatiana V. Tyurina* (Leningradskaya oblast)  
*Larisa A. Haisheva* (Rostov-on-Don)  
*Elena A. Khludeeva* (Vladivostok)  
*Anna A. Chernova* (Krasnoyarsk)  
*Alexandr M. Chernyavsky* (Novosibirsk)  
*Vladimir A. Shulman* (Krasnoyarsk)  
*Igor S. Yavelov* (Moscow)

## 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: kazamyatin@yandex.ru

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

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

**Senior translator** *Anton S. Kleschenogov*

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

### ОЦЕНКА РИСКА

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А., Васильева Л. В., Шихмагомедов Р. А., Аверьева Е. М.  
Длина теломер у пациентов молодого и среднего возраста: взаимосвязь с сердечно-сосудистыми факторами риска

Дхиб И., Глазачев О. С., Беставашвили Аф. А., Синьян Ч., Гуляева-Сельцовская Е. П., Кузнецова Н. О., Сыркина Е. А., Смирнова В. В., Дудник Е. Н., Чомахидзе П. Ш., Тлисов Б. М., Комаров Р. Н., Копылов Ф. Ю.  
Интервальное гипоксическое preconditionирование снижает риск пери- и послеоперационных осложнений при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения

Илов Н. Н., Герасименко С. М., Стомпель Д. Р., Измайлов Х. З., Рашидова Т. К., Каримов И. Р., Колесников В. Н.  
Стратификация риска послеоперационной фибрилляции предсердий при выполнении изолированного коронарного шунтирования на работающем сердце: фокус на деформационные характеристики левого предсердия

Скородумова Е. Г., Скородумова Е. А., Костенко В. А., Сиверина А. В.  
Взаимосвязь содержания лейкоцитов в крови с некоторыми параметрами липидограммы у пациентов с инфарктом миокарда на фоне онкологического заболевания

Обухова Н. Т., Агальцов М. В., Драпкина О. М.  
Сравнительная характеристика пациентов с сочетанием обструктивного апноэ сна и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группах интервенционного и медикаментозного лечения аритмии

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Журавлева М. В., Недогода С. В., Гагарина Ю. В., Марин Т. В.  
Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении дапаглитфлозина в составе различных схем терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В.  
Клиническая эффективность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с метаболическими нарушениями: результаты *post hoc* анализов исследования ТРИКОЛОР

### RISK EVALUATION

8 Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A., Vasilyeva L. V., Shikmagomedov R. A., Averyeva E. M.  
Telomere length in young and middle-aged patients: relationship with cardiovascular risk factors

15 Dhiif I., Glazachev O. S., Bestavashvili Af. A., Sinlyan Ch., Gulyaeva-Seltsovskaya E. P., Kuznetsova N. O., Syrkina E. A., Smirnova V. V., Dudnik E. N., Chomakhidze P. Sh., Tlison B. M., Komarov R. N., Kopylov F. Yu.  
Intermittent hypoxic preconditioning reduces the risk of peri- and postoperative complications during on-pump cardiac surgery

25 Ilov N. N., Gerasimenko S. M., Stompel D. R., Izmailov Kh. Z., Rashidova T. K., Karimov I. R., Kolesnikov V. N.  
Risk stratification of postoperative atrial fibrillation in isolated off-pump coronary artery bypass grafting: focus on left atrial strain characteristics

32 Skorodumova E. G., Skorodumova E. A., Kostenko V. A., Siverina A. V.  
Relationship between the white blood cell count and some lipid profile parameters in cancer patients with myocardial infarction

38 Obukhova N. T., Agaltsov M. V., Drapkina O. M.  
Comparative characteristics of patients with a combination of obstructive sleep apnea and paroxysmal atrial fibrillation in the groups of interventional and conservative treatment of arrhythmia

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

45 Zhuravleva M. V., Nedogoda S. V., Gagarina Yu. V., Marin T. V.  
Cost-effectiveness of dapagliflozin as part of various treatment regimens for prevention of cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of cardiovascular mortality" of the State Program "HealthCare Development" in patients with heart failure with reduced ejection fraction

54 Karpov Yu. A., Logunova N. A., Kvasnikov B. B., Khomitskaya Yu. V.  
Clinical effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination in patients with metabolic disorders: results of *post hoc* analyzes of the TRICOLOR study

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА

Боковиков И. Ф., Протасов К. В.  
Прогнозирование госпитальной летальности у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа: роль клеточных индексов системного воспаления

Тишкина И. Е., Переверзева К. Г., Никифоров А. А., Никифорова Л. В., Лаут М. В.  
Предикторы расширения полости левого желудочка и формирования аневризмы левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Олейников В. Э., Саямова Л. И., Донецкая Н. А., Вдовкин А. В., Чернова А. А., Вершинина О. Д., Томашевская Ю. А., Бабкина И. А.  
Возможности прогнозирования умеренно сниженной и низкой фракции выброса левого желудочка у пациентов в постинфарктном периоде

Котова Е. О., Моисеева А. Ю., Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Кассина Д. В., Гурьев А. С., Гусарова Т. А.  
Нейтрофильные внеклеточные ловушки — перспективный маркер неблагоприятного прогноза у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом

Филиппов А. А., Ложкина Н. Г., Шефер Е. И., Рузанкин П. С., Воевода М. И.  
Прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого

Недбаева Д. Н., Михалева В. С., Золотова Е. А., Сироткина О. В., Кухарчик Г. А.  
Кластеры пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по результатам анализа лабораторных маркеров

Батюшин М. М. и соавт.  
Анализ данных российского Регистра АУРА (Регистр реальной клинической практики выявляемости Альбуминурии среди пациентов с ранее недиагностированной хронической болезнью почек) 

## PROGNOSIS AND DIAGNOSTICS

69 Bokovikov I. F., Protasov K. V.  
Prediction of in-hospital mortality in patients with myocardial infarction and type 2 diabetes: the role of cellular indices of systemic inflammation

78 Tishkina I. E., Pereverzeva K. G., Nikiforov A. A., Nikiforova L. V., Laut M. V.  
Predictors of left ventricular dilation and left ventricular aneurysm development in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

86 Oleynikov V. E., Salyamova L. I., Donetskaya N. A., Vdovkin A. V., Chernova A. A., Vershinina O. D., Tomashevskaya Yu. A., Babkina I. A.  
Potential of predicting mildly reduced and reduced left ventricular ejection fraction in patients in the post-infarction period

94 Kotova E. O., Moiseeva A. Yu., Kobalava Zh. D., Pisaryuk A. S., Kassina D. V., Guryev A. S., Gusarova T. A.  
Neutrophil extracellular traps as a promising marker of poor prognosis in operated patients with infective endocarditis

104 Filippov A. A., Lozhkina N. G., Shefer E. I., Ruzankin P. S., Voevoda M. I.  
Prediction of fatal cardiovascular events in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer

110 Nedbaeva D. N., Mikhaleva V. S., Zolotova E. A., Sirotkina O. V., Kukharchik G. A.  
Clusters of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome depending on the laboratory data

119 Batyushin M. M., et al.  
Analysis of data from the Russian AURA registry (real-world data registry on Albuminuria detection rate among patients with previously undiagnosed chronic kidney disease) 

## МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМАТИКА

Быков А. В., Азарова П. С., Пархоменко С. А., Быков А. В., Полякова А. В., Алымова М. В., Винников А. В.  
Прогностический алгоритм ранней диагностики субкритических состояний как предикторов внезапной сердечной смерти 

## MEDICAL INFORMATICS

134 Bykov A. V., Azarova P. S., Parkhomenko S. A., Bykov A. V., Polyakova A. V., Alymova M. V., Vinnikov A. V.  
Prognostic algorithm for early diagnosis of subcritical conditions as predictors of sudden cardiac death 

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рябов В. В., Сыркина А. Г., Керчева М. А., Ёлгин И. И., Пантелеев О. О.  
Сравнительный анализ мониторинга гемодинамики с помощью катетеризации легочной артерии и трансторакальной эхокардиографии у пациентов с кардиогенным шоком 

## RESEARCH TECHNIQUES

141 Ryabov V. V., Syrkina A. G., Kercheva M. A., Yolgin I. I., Panteleev O. O.  
Comparative analysis of hemodynamic monitoring with pulmonary artery catheter and transthoracic echocardiography in patients with cardiogenic shock 

Рогожкина Е. А., Веденикин Т. Ю., Тимофеев Ю. С.,  
Иванова А. А., Афаунова А. Р., Джиоева О. Н.,  
Драпкина О. М.

Сравнительная оценка выраженности венозного  
застоя и исходов госпитализации у пациентов  
с острой декомпенсацией сердечной недостаточности  
с сохраненной фракцией выброса 

Мирзоев Н. Т., Шуленин К. С., Кутелев Г. Г., Тедеев Т. Г.,  
Черкашин Д. В., Иванов В. В.

Двухмерная speckle tracking эхокардиография  
и перфузионная компьютерная томография миокарда:  
современные возможности ранней визуализации  
бессимптомных пациентов с миокардиальными  
"мостиками" 

150 Rogozhkina E. A., Vedenikin T. Yu., Timofeev Yu. S.,  
Ivanova A. A., Afaunova A. R., Dzhioeva O. N.,  
Drapkina O. M.

Comparative assessment of venous congestion  
severity and hospitalization outcomes in patients  
with acute decompensated heart failure with preserved  
ejection fraction 

159 Mirzoev N. T., Shulenin K. S., Kutelev G. G., Tedeev T. G.,  
Cherkashin D. V., Ivanov V. V.

Two-dimensional speckle tracking echocardiography  
and stress computed tomography myocardial perfusion:  
potential for early imaging of asymptomatic patients  
with myocardial bridges 

### МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

Керчева М. А., Пантелеев О. О., Рябов В. В.  
Возможности и место эфферентной терапии  
у пациентов с инфаркт миокарда-ассоциированным  
шоком 

Ларина В. Н., Кокорин В. А., Лунев В. И., Суворова Н. А.  
Обзор и адаптация клинических рекомендаций по острой  
сердечной недостаточности Европейской федерации  
внутренней медицины 

### OPINION ON A PROBLEM

166 Kercheva M. A., Panteleev O. O., Ryabov V. V.  
Potential and place of efferent therapy in patients  
with myocardial infarction complicated  
by cardiogenic shock 

174 Larina V. N., Kokorin V. A., Lunev V. I., Suvorova N. A.  
Review and adaptation of European Federation of Internal  
Medicine clinical guidelines on acute heart failure 

**Ответственные редакторы номера:** Барбараш О. Л. (Кемерово), Рябов В. В. (Томск),  
**редактор от секции РКО:** Керчева М. А. (Томск)  
**Executive editors of the issue:** Olga L. Barbarash (Kemerovo), Vyacheslav V. Ryabov (Tomsk),  
**RSC section editor:** Maria A. Kercheva (Tomsk)



текст доступен в электронной версии  
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2024):  
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

## Длина теломер у пациентов молодого и среднего возраста: взаимосвязь с сердечно-сосудистыми факторами риска

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А., Васильева Л. В., Шихмагомедов Р. А., Авериева Е. М.

**Цель.** Оценка связи длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) с сердечно-сосудистыми факторами риска у пациентов молодого и среднего возраста без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

**Материал и методы.** В одномоментном кросс-секционном исследовании приняли участие 450 пациентов, в возрасте 30 [21;42] лет. Наличие факторов риска и возможных критериев исключения оценивалось при анкетировании и антропометрическом обследовании. Всем испытуемым измеряли концентрацию глюкозы и показателей липидного профиля с помощью экспресс-анализатора CardioChekPA (США, 2017г) с последующим расчетом интегральных метаболических индексов: visceral adiposity index (VAI), body fat percentage, body adiposity index (BAI), lipid accumulation product (LAP) индекс. ДТЛ измеряли в образцах цельной крови методами флуориметрии (Qubit 4, Сингапур, 2020) и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (QIAamp Blood Mini Kit, Германия, 2022). Статистический анализ результатов проводился программой Statistica 10.

**Результат.** Распространенность исследуемых факторов риска в основной группе соответствовала общепопуляционной. По результатам корреляционного анализа ДТЛ была взаимосвязана с возрастом ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ), курением ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ), ожирением ( $r=-0,19$ ;  $p>0,05$ ), окружностью шеи ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ), уровнем диастолического артериального давления ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ), холестерина ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ), липопротеинов высокой ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ) и низкой ( $r=-0,52$ ;  $p<0,05$ ) плотности, триглицеридов ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ), глюкозы ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ), LAP ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ), VAI ( $r=-0,57$ ;  $p<0,05$ ) и BAI ( $r=-0,32$ ;  $p<0,05$ ). По результатам многофакторного регрессионного анализа ДТЛ была взаимосвязана с возрастом ( $B=-0,04$ , Std. Err. of  $B=0,02$ ,  $p=0,03$ ), курением ( $B=-0,87$ , Std. Err. of  $B=0,26$ ,  $p=0,001$ ), окружностью шеи ( $B=-0,23$ , Std. Err. of  $B=0,07$ ,  $p=0,001$ ), уровнями общего холестерина ( $B=-0,37$ , Std. Err. of  $B=0,87$ ,  $p<0,001$ ), липопротеинов высокой плотности ( $B=0,59$ , Std. Err. of  $B=0,24$ ,  $p=0,018$ ), LAP ( $B=-0,01$ , Std. Err. of  $B=0,02$ ,  $p<0,011$ ), VAI ( $B=-0,37$ , Std. Err. of  $B=0,16$ ,  $p=0,025$ ).

**Заключение:** ДТЛ взаимосвязана с сердечно-сосудистыми факторами риска, что определяет значимость их участия в формировании ССЗ и биологическом старении у лиц молодого и среднего возраста.

**Ключевые слова:** длина теломер, сердечно-сосудистые факторы риска, интегральные метаболические индексы.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Подзолков В.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А.Е. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Дружинина Н.А.\* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8397-0210, Васильева Л.В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-5730-7837, Шихмагомедов Р.А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5296-8924, Авериева Е.М. — студент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0009-0005-0187-8119.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natalia\_mur87@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДТЛ — длина теломер лейкоцитов, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, BAI — body adiposity index, BFP — body fat percentage, LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index.

Рукопись получена 16.04.2024

Рецензия получена 22.05.2024

Принята к публикации 27.05.2024



**Для цитирования:** Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А., Васильева Л. В., Шихмагомедов Р. А., Авериева Е. М. Длина теломер у пациентов молодого и среднего возраста: взаимосвязь с сердечно-сосудистыми факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5905. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5905. EDN PJMNKL

## Telomere length in young and middle-aged patients: relationship with cardiovascular risk factors

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Druzhinina N. A., Vasilyeva L. V., Shikmagomedov R. A., Averyeva E. M.

**Aim.** To evaluate the relationship between leukocyte telomere length (LTL) and cardiovascular risk factors in young and middle-aged patients without cardiovascular disease (CVD).

**Material and methods.** This cross-sectional study involved 450 patients aged 30 [21;42] years. Risk factors and possible exclusion criteria was assessed through questionnaires and anthropometric examination. In all subjects, glucose concentration and lipid profile were assessed using the CardioChekPA express analyzer (USA, 2017), followed by calculation of integral metabolic indices: visceral adiposity index (VAI), body fat percentage, body adiposity index (BAI), lipid accumulation product (LAP). LTL was measured in whole blood samples using fluorimetry (Qubit 4 Singapore 2020) and reverse transcription polymerase chain reaction (QIAamp Blood Mini Kit, German 2022). Statistical analysis was carried out using the Statistica 10 program.

**Results.** The prevalence of the studied risk factors in the main group corresponded to the general population. According to the correlation analysis, LTL was associated with age ( $r=-0,26$ ;  $p<0,05$ ), smoking ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ), obesity ( $r=-0,19$ ;  $p>0,05$ ), neck circumference (NC) ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ), diastolic blood pressure ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ), cholesterol ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ), high-density lipoproteins (HDL) ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ) and low-density lipoproteins ( $r=-0,52$ ;  $p<0,05$ ), triglycerides ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ), glucose ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ), LAP ( $r=-0,4$ ;  $p<0,05$ ), VAI ( $r=-0,57$ ;  $p<0,05$ ) and BAI ( $r=-0,32$ ;  $p<0,05$ ). According to the multivariate regression analysis, LTL was associated with age ( $B=-0,04$ , Std. Err. of  $B=0,02$ ,  $p=0,03$ ), smoking ( $B=-0,87$ , Std. Err. of  $B=0,26$ ,  $p=0,001$ ), NC ( $B=-0,23$ , Std. Err. of  $B=0,07$ ,  $p=0,001$ ), total cholesterol levels ( $B=-0,37$ , Std. Err. of  $B=0,87$ ,  $p<0,001$ ), HDL ( $B=0,59$ , Std. Err. of  $B=0,24$ ,  $p=0,018$ ), LAP ( $B=-0,01$ , Std. Err. of  $B=0,02$ ,  $p<0,011$ ), VAI ( $B=-0,37$ , Std. Err. of  $B=0,16$ ,  $p=0,025$ ).

**Conclusion.** LTL is interconnected with cardiovascular risk factors, which determines the significance of their participation in CVD development and biological aging in young and middle-aged people.

**Keywords:** telomere length, cardiovascular risk factors, integral metabolic indices.

**Relationships and Activities:** none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A.E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Druzhinina N.A.\* ORCID: 0000-0001-8397-0210, Vasilyeva L.V. ORCID:

0000-0001-5730-7837, Shikhmagomedov R.A. ORCID: 0000-0002-5296-8924, Averyeva E.M. ORCID: 0009-0005-0187-8119.

\*Corresponding author:  
natalia\_mur87@mail.ru

**Received:** 16.04.2024 **Revision Received:** 22.05.2024 **Accepted:** 27.05.2024

**For citation:** Podzolkov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A., Vasilyeva L.V., Shikhmagomedov R.A., Averyeva E.M. Telomere length in young and middle-aged patients: relationship with cardiovascular risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5905. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5905. EDN PJMNKL

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Показана важная роль оценки длины теломер лейкоцитов у пациентов молодого и среднего возраста.
- Исследована взаимосвязь различных сердечно-сосудистых факторов риска с длиной теломер.

#### Что добавляют?

- Оценка длины теломер лейкоцитов у пациентов молодого и среднего возраста позволяет выявить факторы риска, наиболее значимо ускоряющие процессы биологического старения.
- Преждевременное укорочение длины теломер ассоциировано с возрастом, курением, окружностью шеи, уровнями общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, lipid accumulation product индекса и visceral adiposity index.

Значение сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) для здоровья и продолжительности жизни не вызывает сомнений. В целом для российской популяции первые четыре позиции в плане атрибутивной смертности занимают артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение и гипергликемия [1]. У лиц младших возрастных групп (от 15 до 49 лет) эта ситуация отличается не намного. В рейтинге наиболее значимых ФР находятся курение на втором месте, АГ на третьем, ожирение на пятом, повышение уровня холестерина на шестом и гипергликемия на восьмом [1].

Постулируется, что борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) должна носить превентивный характер и стартовать с детства и молодости с выявления и коррекции модифицируемых ФР. При этом следует отметить, что распространенность основных сердечно-сосудистых факторов у лиц молодого и среднего возраста достаточно высока. Исходя из результатов исследования ЭССЕ-РФ-2, АГ имеет-

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- The important role of leukocyte telomere length in young and middle-aged patients has been shown.
- The relationship between various cardiovascular risk factors and telomere length has been studied.

#### What might this study add?

- Leukocyte telomere length assessment in young and middle-aged patients makes it possible to identify risk factors that most significantly accelerate biological aging.
- Premature telomere shortening is associated with age, smoking, neck circumference, levels of total cholesterol, high-density lipoprotein, lipid accumulation product and visceral adiposity index.

ся у 25,5% мужчин и 11,3% женщин в возрасте 25-34 лет и у 44,7% и 29,9% в 35-44 года [2]. Ожирение, диагностированное по индексу массы тела (ИМТ), встречается у 14,3% мужчин и у 10,7% женщин в молодом возрасте и у 28,1 и 24,8% в среднем возрасте [3], а абдоминальное ожирение, определенное по окружности талии (ОТ)  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин, соответственно, у 11,5 и 15,4% в молодом возрасте и у 22 и 31% — в среднем [3]. Дислипидемия также представляет собой частое состояние среди данной категории населения России: соответственно, 32,9 и 38,8% среди молодежи и 51,3 и 59,3% среди лиц среднего возраста [4].

Метаболические нарушения и лежащее в их основе ожирение стимулируют процессы старения посредством широкого спектра механизмов, в т.ч. синтеза адипокинов и метавоспаления [5]. Процесс старения наряду с генетической нестабильностью, истощением стволовых клеток, эпигенетическим повреждением, митохондриальной дисфункцией характеризуется укорочением теломер [6]. Теломеры являются концевыми фрагментами линейных эукариоти-

Таблица 1

## Клиническая характеристика основной и рандомизированной групп пациентов

	Все пациенты (n=450)	Группа с оценкой ДТЛ (n=45)	p
Пол, муж./жен., %	48,7/51,3	42/58	p=0,51
Возраст, лет	30 [21;42]	26 [21;39]	p=0,64
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,01 [20,2;31,8]	23 [22;29,7]	p=0,91
Ожирение по ИМТ, %	19,7	24,4	p=0,21
Степени ожирения, 1/2/3, %	96,7/3,3/0	97,8/2,2/0	p=0,87
Ожирение по ОТ, %	16,7	22,2	p=0,31
АГ, %	19	24,4	p=0,28
САД мм рт.ст.	121 [111;136]	124 [114;135]	p=0,62
ДАД мм рт.ст.	71 [64;81]	78 [71;85]	p=0,43
Курение, %	44,1	42,2	p=0,61
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [4,0;5,3]	4,7 [3,9;5,83]	p=0,21
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,9;1,9]	1,47 [0,8;2,1]	p=0,17
LAP	19,4 [10,9;53,6]	20,8 [12,6;52,4]	p=0,42
VAI	0,94 [0,52;1,4]	0,79 [0,5;1,3]	p=0,28
BAI	27,2 [24,6;30,0]	25,8 [22,2;29,7]	p=0,19
BFP	27,8 [20,0;30,3]	26,6 [19,7;30,5]	p=0,49

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДТЛ — длина теломер лейкоцитов, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, BAI — body adiposity index, BFP — body fat percentage, LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index.

ческих хромосом, которые обеспечивают геномную стабильность и целостность, однако с каждым последующим делением клетки происходит их постепенное укорочение [7]. Чрезмерное уменьшение длины теломер может происходить под воздействием оксидативного стресса и системного воспаления, каждый из которых является важным фактором биологического старения. При критическом укорочении теломер активируются процессы репликативного старения, приводящего к повреждению генома и апоптозу [6, 7]. Это, в свою очередь, сопровождается формированием аномалий и приводит к истощению тканевых стволовых клеток и клеток-предшественников, нарушению их структурной целостности и функциональной активности [7].

В исследовании Demanelis K, et al. при измерении длины теломер в 24 типах тканей показаны различные темпы их укорочения в разных типах тканей [6]. Существует согласованное мнение о том, что наиболее доступным и репрезентативным методом является измерение длины теломер лейкоцитов (ДТЛ) [6, 8], которая коррелирует с длинами теломер большинства изученных тканей [6] и рассматривается в качестве генетического маркера старения.

Целью работы стала оценка связи ДТЛ с сердечно-сосудистыми ФР у пациентов молодого и среднего возраста без ССЗ.

### Материал и методы

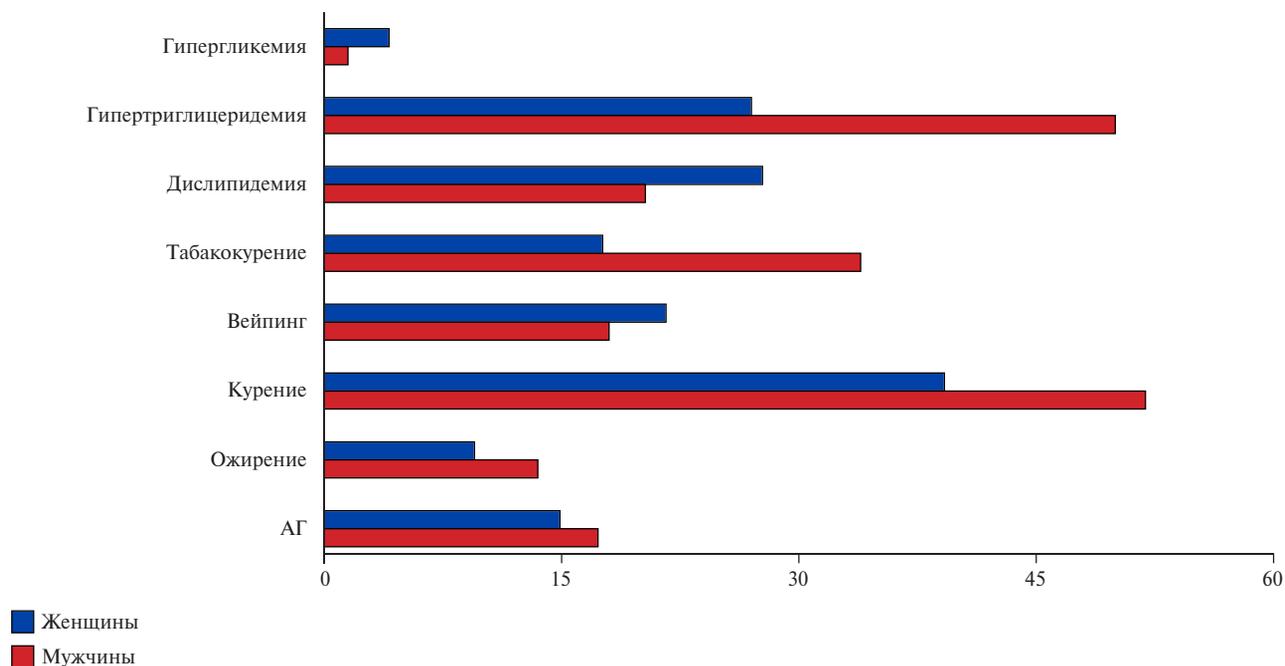
Одномоментное кросс-секционное исследование проведено на базе клиники факультетской терапии № 2 УКБ 4 Сеченовского Университета в соот-

ветствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, протокол № 25-22 от 08.12.2022. Все лица, включаемые в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Критерием включения в основную группу был возраст от 18 до 50 лет.

Критериями не включения были: наличие симптоматической АГ, клинические проявления заболеваний, связанных с атеросклерозом, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени, снижение уровня скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, протеинурия ≥300 мг/сут., сахарный диабет (СД) 1 и 2 типов, воспалительные заболевания любой локализации, беременность на момент включения в исследование.

В исследование включено 450 пациентов европеоидной расы от 18 до 50 лет, медиана возраста 30 [21;42] лет. Все пациенты прошли анкетирование для оценки ФР и возможных критериев исключения, а также подробное антропометрическое исследование с оценкой маркеров ожирения: ОТ, окружность бедер, окружность шеи, ИМТ [9]. Концентрацию показателей гликемии, липидного профиля: общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности и триглицериды определяли с помощью экспресс-анализатора CardioChekPA (США, 2017г). У всех пациентов были рассчитаны интегральные метаболические индексы: VAI [10], BFP [11], BAI [12] и LAP индекс [13].

Для исследования ДТЛ из 450 испытуемых "методом случайных конвертов" рандомизировано 45 па-



**Рис. 1.** Частота ФР в обследованной когорте лиц молодого и среднего возраста без ССЗ.  
**Сокращение:** АГ — артериальная гипертензия.

циентов (19 мужчин (42%) и 26 женщин (58%)), медиана возраста которых составила 26 [21;39] лет.

ДНК лейкоцитов выделяли из образцов цельной крови с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen (Германия, 2022) согласно протоколу производителя. Концентрацию ДНК измеряли с помощью флуориметра Qubit 4 (Сингапур, 2020). Для полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR) использовали две пары праймеров: для теломер (teloF и teloR) и однокопийного гена (36B4F и 36B4R), а также олигомеры стандартов telo и 36B4 (QIAamp Blood Mini Kit, Германия, 2022).

Результаты исследования обрабатывались программой Statistica 12.0. (StatSoft Inc., США). При статистической обработке данных для переменных с ненормальным распределением рассчитывали медиану, 25-й и 75-й перцентили — Me [25<sup>0/00</sup>, 75<sup>0/00</sup>]. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью критерия Манна-Уитни (p(U)) — для переменных с ненормальным распределением. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий  $\chi^2$  по Пирсону (p( $\chi^2$ )). Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмана (r — при ненормальном распределении признака). Для оценки степени влияния на исследуемый результативный показатель каждого из введенных в модель факторов при фиксированных на среднем уровне других факторах был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ.

## Результаты

Общая выборка представлена 450 пациентами. Основные характеристики представлены в таблице 1, частота сердечно-сосудистых ФР — на рисунке 1. Достоверные межполовые различия маркеров сердечно-сосудистого риска касались более частой гипертриглицеридемии (p=0,01) и курения (p=0,03), в т.ч. табакокурения (p<0,001) среди мужчин.

Рандомизированные 45 пациентов были сопоставимы с общей группой пациентов (n=450) по возрасту, половому составу, антропометрическим показателям и частоте АГ, ожирения и курения (табл. 1).

Для оценки взаимосвязи ДТЛ с традиционными сердечно-сосудистыми ФР (пол, возраст, курение, уровни артериального давления (АД)), метаболическими факторами, а также интегральными метаболическими индексами был проведен корреляционный анализ. В таблице 2 приведены полученные достоверные корреляционные связи.

Для оценки независимости влияния различных факторов на ДТЛ было построено несколько моделей линейного многофакторного регрессионного анализа. Результаты представлены в таблице 3. Среди традиционных ФР (1 модель) наиболее значимое влияние на ДТЛ оказывали возраст и курение (табл. 3). Из антропометрических маркеров ожирения (2 модель) только окружность шеи достоверно влияла на ДТЛ. При оценке влияния лабораторных метаболических маркеров (3 модель) значимое влияние на ДТЛ оказывали уровни общего холестерина и липо-

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа связи ДТЛ с различными параметрами в рандомизированной группе (n=45)

Параметр	Сила и достоверность взаимосвязи
Возраст	r=-0,26; p<0,05
Курение	r=-0,35; p<0,05
Ожирение по ИМТ	r=-0,19; p>0,05
Ожирение по ОТ	r=-0,27; p<0,05
Уровень ДАД	r=-0,31; p<0,05
ОТ	r=-0,3; p<0,05
Окружность бедер	r=-0,35; p<0,05
Окружность шеи	r=-0,53; p<0,05
Уровень общего холестерина	r=-0,64; p<0,05
Уровень ЛВП	r=0,59; p<0,05
Уровень ТГ	r=-0,46; p<0,05
Уровень ЛНП	r=-0,52; p<0,05
Наличие дислипидемии	r=-0,76; p<0,05
Уровень глюкозы	r=-0,33; p<0,05
LAP	r=-0,4; p<0,05
VAI (мужчины)	r=-0,57; p<0,05
BAI	r=-0,32; p<0,05

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, BAI — body adiposity index, LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index.

протеинов высокой плотности. Среди интегральных метаболических индексов (4 модель) достоверность влияния на ДТЛ проявили LAP индекс в общей рандомизированной группе (n=45) и VAI среди мужчин (n=20) (табл. 3).

**Обсуждение**

Оригинальные исследования, в т.ч. отечественных авторов, и метаанализы продемонстрировали, что малая ДТЛ связана с повышенным риском общей смертности (отношение шансов (ОШ) 1,34, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,21-1,47), сердечно-сосудистой смертности (ОШ 1,28, 95% ДИ: 1,08-1,52) [8], развития ишемической болезни сердца (ОШ 1,54, 95% ДИ: 1,30-1,83) [8, 14] и СД 2 типа [6, 8].

В наше исследование было включено 450 молодых пациентов без ССЗ, но с различными сердечно-сосудистыми ФР, частота которых в нашей выборке была сопоставимой с общепопуляционными показателями [3-5]. Для генетического исследования с помощью рандомизации была отобрана сопоставимая по демографическим, антропометрическим и основным клиническим характеристикам группа (n=45), что позволяет экстраполировать полученные результаты анализа ДТЛ на общую выборку.

В нашей работе проведена оценка связи ДТЛ с сердечно-сосудистыми ФР. Результаты корреля-

Таблица 3

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа влияния сердечно-сосудистых ФР на ДТЛ

Параметр	Результаты регрессионного анализа
Значимость модели 1	B=12,08, Std. Err. of B=1,15, p<0,001
Пол	p>0,05
Возраст	B=-0,04, Std. Err. of B=0,02, p=0,03
Курение	B=-0,87, Std. Err. of B=0,26, p=0,001
Наличие АГ	p>0,05
САД	p>0,05
ДАД	p>0,05
Значимость модели 2	B=15,6, Std. Err. of B=1,7, p<0,001
Вес	p>0,05
ИМТ	p>0,05
ОТ	p>0,05
ОБ	p>0,05
ОШ	B=-0,23, Std. Err. of B=0,07, p=0,001
Значимость модели 3	B=10,7, Std. Err. of B=0,87, p<0,001
Глюкоза	p>0,05
Общий холестерин	B=-0,37, Std. Err. of B=0,87, p<0,001
ЛНП	p>0,05
ЛВП	B=0,59, Std. Err. of B=0,24, p=0,018
ТГ	p>0,05
Значимость модели 4	B=9,5, Std. Err. of B=0,55, p<0,001
LAP	B=-0,01, Std. Err. of B=0,02, p<0,011
VAI	p>0,05
VAI (мужчины)	B=-0,37, Std. Err. of B=0,16, p=0,025
VAI (женщины)	p>0,05
BAI	p>0,05
BFP	p>0,05

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОШ — окружность шеи, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, BAI — body adiposity index, BFP — body fat percentage, LAP — lipid accumulation product, VAI — visceral adiposity index.

ционного и регрессионного анализа показали связь ДТЛ как с традиционными ФР, такими как возраст, курение, широкий спектр липидных параметров, концентрация глюкозы, уровень диастолического АД, так и антропометрическими маркерами ожирения и интегральными метаболическими индексами, отражающими совокупность антропометрических и биохимических показателей и тем самым метаболически неблагоприятное ожирение.

Взаимосвязь ДТЛ с возрастным фактором продемонстрирована в работе Fyhrquist F, et al. [15], что подтверждает концепцию, в рамках которой ДТЛ рассматривают в качестве маркера старения организма. Курение — еще один несомненный фактор, способствующий по данным литературы укорочению ДТЛ, что подтверждается как результатами когортных исследований [14, 15], так и метаанализа [16].

Литературные данные о связи ДТЛ с метаболическими ФР ССЗ более противоречивы. С одной стороны, имеется достаточное количество публикаций, подтверждающих наличие связей ДТЛ с различными характеристиками ожирения, в т.ч. ИМТ, ОТ, окружностью бедер, массой жировой ткани [17]. В субисследовании в рамках National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) также была продемонстрирована связь с различными маркерами ожирения [18]. В существенном количестве работ имеются данные о связи ДТЛ с параметрами липидного обмена [7, 18]. В противоположность этому в работе Koriath M, et al. связь ДТЛ с липидными показателями, уровнем АД и ИМТ выявлена не была [19]. Следует подчеркнуть, что включенные в эти исследования когорты существенно отличались от нашей: более старшим возрастом (57 и 60 лет, соответственно), большей частотой ожирения и АГ [19]. Влияние возрастного показателя может быть существенным, по данным литературы связь ДТЛ с метаболическими параметрами наиболее выражена в молодом возрасте и с его увеличением угасает [18].

В России работы аналогичные нашей практически не проводились. В исследовании Стражеско И. Д. и др. 2016г в когорте пациентов со средним возрастом  $51,5 \pm 13,3$  лет также оценивалась связь ДТЛ с рядом сердечно-сосудистых ФР [20]. Продемонстрированы сходные с полученными в нашей работе связи с возрастом, ОТ и уровнем глюкозы. Однако следует подчеркнуть, что в данной работе участвовала существенно более старшая выборка по сравнению с нашей, а у 16,5% пациентов имелся СД. При этом авторами продемонстрировано, что как концентрация глюкозы, так и само наличие СД являются значимыми независимыми маркерами малой ДТЛ [20].

В качестве механизма влияния метаболических нарушений на ДТЛ в литературе обсуждается активация инсулинорезистентности [17, 20], системного метавоспаления [18, 20] и окислительного стресса [20], тогда как эстрогены и эндогенные антиоксиданты способны тормозить укорочение ДТЛ [21].

Значение эстрогенов для сохранения ДТЛ позволяет высказать предположение о гендерных особенностях функционирования теломер. Действительно,

в ряде работ выявлены различия между мужчинами и женщинами. Так, в метаанализе 2014г показано, что у женщин ДТЛ больше [21], однако эти гендерные различия менее очевидны в молодом возрасте [22]. Это, по-видимому, может быть обусловлено гормональной эволюцией женского организма, тогда как особенно выраженное укорочение ДТЛ с возрастом наблюдалось у мужчин [22]. Следует подчеркнуть, что обследованная группа была представлена лицами со средним возрастом 46,1 лет. Это соответствует возрасту до наступления менопаузы у женщин с сохранной эстрогенпродуцирующей функцией яичников, что, по-видимому, оказало влияние на полученные результаты. В субанализе Cheng YY, et al. результатов исследования NHANES в выборке пациентов с метаболическим синдромом со средним возрастом 56,6 лет связь укорочения ДТЛ с увеличением уровня триглицеридов и количеством компонентов метаболического синдрома выявлена только у женщин [18].

В нашем исследовании также выявлены некоторые гендерные различия взаимосвязей ДТЛ с метаболическими показателями. Наравне с достаточно невысокими, но достоверными коэффициентами корреляции ДТЛ с интегральными метаболическими индексами LAP и VAI (-0,4 и -0,32, соответственно), получен существенно более высокий коэффициент для корреляции ДТЛ с индексом VAI, но только в группе мужчин (-0,57), что требует дальнейшего исследования для уточнения полученных результатов.

### Заключение

Таким образом, наличие у лиц молодого и среднего возраста без ССЗ и СД связей длины теломер с ФР свидетельствует об их участии в процессах не только формирования заболеваний сердца и сосудов, но и в биологическом старении, что подчеркивает важность своевременного выявления и коррекции модифицируемых факторов, в т.ч. кардиометаболических нарушений.

**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(10258):1223-49. doi:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE-RF-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
3. Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
4. Grinstein YI, Shabalin VV, Ruf RR, et al. Prevalence of dyslipidemia among the population of a large region of Eastern Siberia and the relationship with sociodemographic and behavioral factors. *Preventive Medicine* 2018;21(5):63-9. (In Russ.) Гринштейн Ю. И. Шабалин В. В., Руф Р. Р. и др. Распространенность дислипидемии среди населения крупного региона Восточной Сибири и взаимосвязь с социодемографическими и поведенческими факторами. *Профилактическая медицина* 2018;21(5):63-9. doi:10.17116/profmed20182105163.
5. Santos AL, Sinha S. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Res Rev*. 2021;67:101268. doi:10.1016/j.arr.2021.101268.
6. Demanelis K, Jasmine F, Chen LS, et al. Determinants of telomere length across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):eaaz6876. doi:10.1126/science.aaz6876.

7. Loh NY, Noordam R, Christodoulides C. Telomere length and metabolic syndrome traits: A Mendelian randomisation study. *Aging Cell*. 2021;20(8):e13445. doi:10.1111/acel.13445.
8. Arbeeve KG, Verhulst S, Steenstrup T, et al. Association of Leukocyte Telomere Length With Mortality Among Adult Participants in 3 Longitudinal Studies. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2):e200023. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0023.
9. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
10. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-2. doi:10.2337/dc09-1825.
11. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*. 1991;65(2):105-14. doi:10.1079/bjn19910073.
12. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, et al. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity*. 19(5):1083-9. doi:10.1038/oby.2011.38.
13. Rajendran S, Kizhakkayil Padikkal AK, Mishra S, et al. Association of Lipid Accumulation Product and Triglyceride-Glucose Index with Metabolic Syndrome in Young Adults: A Cross-sectional Study. *Int J Endocrinol Metab*. 2022;20(2):e115428. doi:10.5812/ijem-115428.
14. Chen B, Yan Y, Wang H, Xu J. Association between genetically determined telomere length and health-related outcomes: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *Aging Cell*. 2023;22(7):e13874. doi:10.1111/acel.13874.
15. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med*. 2012; 44Suppl 1:S138-42. doi:10.3109/07853890.2012.660497.
16. Astuti Y, Wardhana A, Watkins J, et al. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ. Res*. 2017;158:480-9. doi:10.1016/j.envres.2017.06.038.
17. Rehkopf DH, Needham BL, Lin J, et al. Leukocyte Telomere Length in Relation to 17 Biomarkers of Cardiovascular Disease Risk: A Cross-Sectional Study of US Adults. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002188. doi:10.1371/journal.pmed.1002188.
18. Cheng YY, Kao TW, Chang YW, et al. Examining the gender difference in the association between metabolic syndrome and the mean leukocyte telomere length. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180687. doi:10.1371/journal.pone.0180687.
19. Koriath M, Müller C, Pfeiffer N, et al. Relative Telomere Length and Cardiovascular Risk Factors. *Biomolecules*. 2019;9(5):192. doi:10.3390/biom9050192.
20. Strajesco ID, Tkacheva IN, Akasheva DU, et al. Relation of cardiovascular risk factors and leukocyte telomere length. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(3):52-7. (In Russ.) Стражеско И. Д., Ткачева О. Н., Акашева Д. У. и др. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):52-7. doi:10.15829/1728-8800-2016-3-52-57.
21. Gardner M, Bann D, Wiley L, et al. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2014;51:15-27. doi:10.1016/j.exger.2013.12.004.
22. Lapham K, Kvale MN, Lin J, et al. Automated Assay of Telomere Length Measurement and Informatics for 100,000 Subjects in the Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging (GERA) Cohort. *Genetics*. 2015;200(4):1061-72. doi:10.1534/genetics.115.178624.

## Интервальное гипоксическое прекондиционирование снижает риск пери- и послеоперационных осложнений при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения

Дхиф И., Глазачев О. С., Беставашили Аф. А., Синьян Ч., Гуляева-Сельцовская Е. П., Кузнецова Н. О., Сыркина Е. А., Смирнова В. В., Дудник Е. Н., Чомахидзе П. Ш., Тлисов Б. М., Комаров Р. Н., Копылов Ф. Ю.

**Цель.** Определить влияние интервальных гипоксически-гипероксических экспозиций (ИГГЭ) на исходы кардиохирургических вмешательств с применением искусственного кровообращения.

**Материал и методы.** Проведено проспективное одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование у 110 пациентов с пороками клапанов сердца и/или патологии аорты из кардиохирургической клиники Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. Общая выборка была случайным образом разделена на группу пациентов, проходивших курс ИГГЭ (66 пациентов), и контрольную группу пациентов, которым проводились плацебо-процедуры с атмосферным воздухом (44 пациента). Частоту и структуру интра- и послеоперационных осложнений анализировали в течение 30 дней после операции. Наличие когнитивных нарушений, а также уровень концентрации сывороточного тропонина I и лактата анализировали до и после операции.

**Результаты.** Пери- и ранние послеоперационные осложнения в виде сердечной смерти, нефатального инфаркта и острой сердечной недостаточности достоверно реже возникали у пациентов, проходивших курс ИГГЭ по сравнению с плацебо-ИГГЭ (1,6% vs 16,7%,  $p=0,009$ ; 1,6% vs 16,7%,  $p=0,009$ ; 6,3% vs 33,3%,  $p<0,001$ , соответственно). Медиана значений тропонина I через 24 ч после операции составила 1,068 нг/мл (0,388-1,397 нг/мл) в группе ИГГЭ и была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой 1,980 нг/мл (1,068-3,239 нг/мл). Уровень лактата в сыворотке крови после операции составил  $1,8\pm 0,7$  ммоль/л в группе ИГГЭ и был значимо ниже по сравнению с контрольной группой —  $2,4\pm 1,2$  ( $p=0,05$ ). Состояние когнитивных функций, в т.ч. по тестам МОСА и MMSE, оказалось значимо выше у пациентов, прошедших преоперационный курс ИГГЭ. Значимых осложнений или серьезных нежелательных явлений во время процедур ИГГЭ не наблюдалось.

**Заключение.** Применение индивидуально-адаптированных процедур гипоксического прекондиционирования снижает частоту пери- и послеоперационных осложнений, что сопровождается меньшей степенью ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при искусственном кровообращении, с сохранением когнитивных функций пациентов. Процедуры ИГГЭ расширяют арсенал средств реабилитации пациентов, направляемых на хирургическое лечение пороков сердца и патологии аорты в условиях искусственного кровообращения.

**Ключевые слова:** кардиохирургия, послеоперационные осложнения, искусственное кровообращение, реабилитация, интервальные гипоксически-гипероксические экспозиции.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение" № 075-15-2022-304.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность компании AiMediq S.A. (Люксембург) за предоставленный прибор ReOxy Cardio для проведения процедур ИГГЭ.

**ID исследования:** ClinicalTrials.gov [NCT04833283].

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Дхиф И.\* — аспирантка кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0383-5471, Глазачев О. С. — профессор кафедры нор-

мальной физиологии, ORCID: 0000-0001-9960-6608, Беставашили Аф. А. — н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение", врач функциональной диагностики, кардиолог УКБ № 1, ORCID: 0000-0001-7551-1268, Синьян Ч. — аспирант кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-9801-8203, Гуляева-Сельцовская Е. П. — соискатель кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-2124-631X, Кузнецова Н. О. — к.м.н., н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения", ORCID: 0000-0003-4717-1272, Сыркина Е. А. — доцент, к.м.н., кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: нет, Смирнова В. В. — сотрудник, Университетская клиническая больница № 3, Лечебно-диагностическое отделение № 1, ORCID: 0009-0007-8815-5224, Дудник Е. Н. — доцент кафедры нормальной физиологии, ORCID: 0000-0003-4571-1781, Чомахидзе П. Ш. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, в.н.с. Института персонализированной кардиологии Центра "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения", ORCID: 0000-0003-1485-6072, Тлисов Б. М. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург отделения кардиологии УКБ № 1, ORCID: 0000-0003-4094-8771, Комаров Р. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-3904-6415, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Института персонализированной кардиологии Центра "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения", ORCID: 0000-0001-5124-6383.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ines.dhif@hotmail.fr

АД — артериальное давление, ГГС-12 — гипоксическая газовая смесь с 12% O<sub>2</sub>, ГП — гипоксическое прекондиционирование, ГТ — гипоксический тест, ИГГЭ — интервальные гипоксически-гипероксические экспозиции, ИК — искусственное кровообращение, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, EuroSCORE II — (EUROpean System for Cardiac Operative Risk Evaluation) Европейская система оценки риска кардиохирургических операций, МОСА — (Montreal Cognitive Assessment) Монреальская шкала оценки когнитивных функций, MMSE — (Mini-mental State Examination) Краткая шкала оценки психического статуса, SpO<sub>2</sub> — сатурация гемоглобина кислородом.

Рукопись получена 01.02.2024

Рецензия получена 23.03.2024

Принята к публикации 14.05.2024



**Для цитирования:** Дхиф И., Глазачев О. С., Беставашили Аф. А., Синьян Ч., Гуляева-Сельцовская Е. П., Кузнецова Н. О., Сыркина Е. А., Смирнова В. В., Дудник Е. Н., Чомахидзе П. Ш., Тлисов Б. М., Комаров Р. Н., Копылов Ф. Ю. Интервальное гипоксическое прекондиционирование снижает риск пери- и послеоперационных осложнений при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5778. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5778. EDN DKVMFM

## Intermittent hypoxic preconditioning reduces the risk of peri- and postoperative complications during on-pump cardiac surgery

Dhif I., Glazachev O. S., Bestavashvili Af. A., Sinlyan Ch., Gulyaeva-Seltsovskaya E. P., Kuznetsova N. O., Syrkinina E. A., Smirnova V. V., Dudnik E. N., Chomakhidze P. Sh., Tlisov B. M., Komarov R. N., Kopylov F. Yu.

**Aim.** To assess the effect of intermittent hypoxic-hyperoxic exposures (IHHE) on the outcomes of on-pump cardiac surgery.

**Material and methods.** This prospective, single-center, randomized, controlled study was conducted in 110 patients with heart valve defects and/or aortic pathology from the cardiac surgery clinic of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. The total sample was randomly divided into a group of patients who underwent IHHE (n=66) and a control group of patients who underwent placebo procedures with ambient air (n=44). The frequency and structure of intra- and postoperative complications were analyzed within 30 days after surgery. The presence of cognitive impairment, as well as serum troponin I and lactate concentrations were analyzed before and after surgery.

**Results.** Peri- and early postoperative complications such as cardiac death, non-fatal infarction and acute heart failure occurred significantly less frequently in patients treated with IHHE compared with placebo group (1,6% vs 16,7%, p=0,009; 1,6% vs 16,7%, p=0,009; 6,3% vs 33,3%, p<0,001, respectively). The median troponin I values 24 hours after surgery were 1,068 ng/ml (0,388-1,397 ng/ml) in the IHHE group and were significantly lower compared to the control group (1,980 ng/ml (1,068-3,239 ng/ml)). The serum lactate level after surgery was 1,8±0,7 mmol/l in the IHHE group and was significantly lower compared to the control group — 2,4±1,2 (p=0,05). Cognitive function, assessed by MOCA and MMSE tests, turned out to be significantly higher in patients who underwent a preoperative IHHE. No significant complications or serious adverse events were observed during the IHHE procedures.

**Conclusion.** The use of individually adapted hypoxic preconditioning procedures reduces the incidence of peri- and postoperative complications, which is accompanied by a lower ischemia-reperfusion myocardial injury during artificial circulation with preservation of cognitive functions. IHHE procedures ramp up prehabilitation of patients referred for on-pump surgery of heart defects and aortic pathology.

**Keywords:** cardiac surgery, postoperative complications, artificial circulation, prehabilitation, interval hypoxic-hyperoxic exposure.

**Relationships and Activities.** The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the state support for the creation and development of a world-class scientific center "Digital Biodesign and Personalized Healthcare" № 075-15-2022-304.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to AiMediq S.A. (Luxembourg) for providing the ReOxy Cardio device for IHHE procedures.

**Trial ID:** ClinicalTrials.gov [NCT04833283].

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Dhif I.\* ORCID: 0000-0002-0383-5471, Glazachev O.S. ORCID: 0000-0001-9960-6608, Bestavashvili Af. A. ORCID: 0000-0001-7551-1268, Sinlyan Ch. ORCID: 0000-0002-9801-8203, Gulyaeva-Seltsovskaya E. P. ORCID: 0000-0003-2124-631X, Kuznetsova N. O. ORCID: 0000-0003-4717-1272, Syrkinina E. A. ORCID: none, Smirnova V.V. ORCID: 0009-0007-8815-5224, Dudnik E.N. ORCID: 0000-0003-4571-1781, Chomakhidze P.Sh. ORCID: 0000-0003-1485-6072, Tlisov B. M. ORCID: 0000-0003-4094-8771, Komarov R. N. ORCID: 0000-0002-3904-6415, Kopylov F.Yu. ORCID: 0000-0001-5124-6383.

\*Corresponding author: ines.dhif@hotmail.fr

**Received:** 01.02.2024 **Revision Received:** 23.03.2024 **Accepted:** 14.05.2024

**For citation:** Dhif I., Glazachev O. S., Bestavashvili Af. A., Sinlyan Ch., Gulyaeva-Seltsovskaya E. P., Kuznetsova N. O., Syrkinina E. A., Smirnova V. V., Dudnik E. N., Chomakhidze P. Sh., Tlisov B. M., Komarov R. N., Kopylov F. Yu. Intermittent hypoxic preconditioning reduces the risk of peri- and postoperative complications during on-pump cardiac surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5778. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5778. EDN DKVMFM

В последние несколько лет отмечен значительный прогресс в области сердечно-сосудистой хирургии, в связи с внедрением инновационных технологий, улучшающих исходы для пациентов и снижающих риски осложнений [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи, пери- и послеоперационные сердечно-сосудистые и иные осложнения в большинстве ведущих кардиологических центров возникают у 5% пациентов, а летальность колеблется в широком диапазоне от 1% до 6% [2-4]. Одной из основных причин многих осложнений, развивающихся при кардиохирургических интервенциях, являются ишемически-реперфузионные повреждения миокарда, неизбежные при применении искусственного кровообращения (ИК), а также церебральные нарушения, приводящие в последующем к прогрессированию когнитивной дисфункции [5-7].

В целях подготовки к хирургическим вмешательствам предложено расширить применение кардиореабилитации, в т.ч. и на предоперационный период (преабилитация) [8]. В качестве средств преабилитации для повышения устойчивости миокарда к стрес-

сорным стимулам обосновано применение физических тренировок и дыхательной гимнастики [9-11], оптимизация предоперационной медикаментозной подготовки, в частности с включением никорандила [3], что ведет к снижению периоперационных кардиальных осложнений, частоты церебральных катастроф и повышает комплаентность пациентов [10, 12, 13]. В то же время применение дозированных физических нагрузок на этапе преабилитации не всегда возможно, учитывая возрастные ограничения пациентов, высокую коморбидность и низкие функциональные резервы. Последнее актуализирует разработку новых техник формирования кардиопротекторного фенотипа, среди которых методы ишемического или гипоксического преко кондиционирования (ГП) [14].

Установлено, что кратковременные эпизоды гипоксии и последующей реоксигенации (при дыхании через лицевую маску газовыми смесями с разным содержанием кислорода) активируют продукцию ряда транскрипционных факторов (HIF-1α, NF-κB, NrF2), а также активных форм кислорода, что в комплексе запускает механизмы кардио- и нейропротекции, по-

## Ключевые моменты

- Применение интервальных гипоксически-гипероксических экспозиций в режиме гипоксического прекондиционирования снижает частоту пери- и послеоперационных осложнений.
- В исследовании не зарегистрировано случаев острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов после курса гипоксического прекондиционирования в пери- и послеоперационном периодах, с сохранением более высокого уровня когнитивных функций по сравнению с группой плацебо-воздействий.
- В сравнении с группой контроля у пациентов, прошедших процедуры предоперационного гипоксически-гипероксического кондиционирования, отмечено частое спонтанное восстановление синусового ритма, что сопровождалось значимо меньшими значениями индикаторов повреждения миокарда, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса через 24 ч после операции.

вышая мощность антиоксидантных систем, стимулируя выработку монооксида азота, эндотелиальных и сосудистых факторов роста, активность ферментов гликолиза, подавляя агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов к эндотелию [14, 15]. Показано, что эффективность интервального ГП можно усилить, заменив нормоксические паузы (периоды реоксигенации) между гипоксическими стимулами подачей пациенту гипероксической газовой смеси, что реализовано в методе интервальных гипоксически-гипероксических экспозиций (ИГГЭ) [16]. В ряде исследований установлено, что применение курса ИГГЭ изолированно или в сочетании с физическими нагрузками приводит к повышению нагрузочной толерантности у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), улучшению когнитивных функций и оценок качества жизни у гериатрических пациентов, снижению уровня артериального давления (АД) и других кардиометаболических факторов риска у пациентов с метаболическим синдромом [17-20].

В выполненном ранее пилотном исследовании процедуры ИГГЭ были применены для прекондиционирования и кардиопротекции у пациентов при шунтировании коронарных артерий в условиях ИК [21]. У пациентов, прошедших курс ИГГЭ, в послеоперационном периоде отмечена меньшая степень повреждения миокарда по динамике значений тропонина I. В то же время значимых различий в частоте фатальных и нефатальных периоперационных

## Key messages

- Interval hypoxic-hyperoxic exposures in the hypoxic preconditioning mode reduces the incidence of peri- and postoperative complications.
- The study did not register cerebrovascular accidents in patients after hypoxic preconditioning in the peri- and postoperative periods, with a higher level of cognitive function being maintained compared to the placebo group.
- Compared with the control group, patients who underwent preoperative hypoxic-hyperoxic conditioning procedures showed frequent spontaneous restoration of sinus rhythm, which was accompanied by significantly lower values of myocardial injury, endothelial dysfunction and oxidative stress 24 hours after surgery.

осложнений не отмечено, что, вероятно, было связано с малым количеством и с относительно низким кардиохирургическим риском по шкале EuroSCORE II включенных в исследование больных.

Данное исследование выполнено в целях расширения опыта применения ИГГЭ в качестве метода прекондиционирования пациентов при различных кардиохирургических операциях с применением ИК, оценки их эффективности и безопасности, а также влияния на частоту возникающих пери- и послеоперационных осложнений, связанных с ишемически-реперфузионными повреждениями миокарда и мозга.

## Материал и методы

Исследование выполнено на базе клиники кардиохирургии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), одобрено локальным этическим комитетом Университета (протокол № 28-20 от 07.10.2020г) и проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации — Этические принципы медицинских исследований с участием людей (Бюллетень ВОЗ [2001]). Дизайн: одноцентровое слепое проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование. От всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT04833283).

В ходе исследования 214 больных с пороками клапанов и/или аневризмой аорты в возрасте от 20 лет до 78 лет в стабильном клиническом состоянии поступили в отделение сердечно-сосудистой хирургии для плановой операции в условиях ИК. После исключения 104 пациентов (отмена операции, отказ от

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатель	Группа ИГГЭ, n=66	Группа плацебо-ИГГЭ, n=44	Значимость различий
Возраст	59,1±15,2	56,9±12,9	P=0,23
Пол, муж.	35 (55,6%)	27 (75,0%)	P=0,05
Кардиохирургический риск, EuroSCORE II	3,8±3,2	4,6±3,4	P=0,13
ИБС	17 (27,0%)	11 (30,6%)	P=0,70
Гипертоническая болезнь	55 (83,3%)	30 (68,2%)	P=0,35
ХСН	61 (92,4%)	30 (68,2%)	P=0,14
Фибрилляция предсердий, постоянная форма	10 (15,9%)	4 (11,1%)	P=0,51
ХОБЛ	2 (3,2%)	6 (16,7%)	P=0,03
Дислипидемия	12 (19,0%)	4 (11,1%)	P=0,30
Курение	15 (23,8%)	16 (44,4%)	P=0,03
Онкологические заболевания	4 (6,3%)	3 (8,3%)	P=0,70
ОНМК в анамнезе	2 (3,2%)	2 (5,6%)	P=0,62
Атеросклероз БЦА	17 (27,0%)	6 (16,7%)	P=0,24
Атеросклероз Н/К	17 (27,0%)	5 (13,9%)	P=0,13
Причина хирургического вмешательства:			
Аортальный стеноз	23 (36,5%)	17 (47,2%)	P=0,30
Аортальная регургитация	23 (36,5%)	16 (44,4%)	P=0,34
Митральный стеноз	9 (14,3%)	0 (0,0%)	P=0,02
Митральная регургитация	27 (42,9%)	19 (52,8%)	P=0,34
Стеноз легочной артерии	0 (0,0%)	1 (2,8%)	P=0,36
Аневризма дуги аорты	9 (14,3%)	4 (11,1%)	P=0,76
Аортальная регургитация + аневризма аорты	16 (25,8%)	10 (27,8%)	P=0,83

**Примечание:** здесь и далее данные представлены как M±σ, категориальные переменные — в абсолютных значениях и доли в %.

**Сокращения:** БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИГГЭ — интервальные гипоксически-гипероксические экспозиции, Н/К — нижние конечности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

участия в исследовании, недостаточный временной интервал для выполнения ИГГЭ до оперативного вмешательства), в работу были включены 110 пациентов, не имевших противопоказаний к плановому кардиохирургическому вмешательству, в т.ч. с кардиальной и внесердечной патологией в острой фазе или в фазе декомпенсации. Пациенты были случайным образом распределены в группу ИГГЭ (66 пациентов), либо в контрольную группу плацебо-ИГГЭ (44 пациента) методом "несимметричной монеты". Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Все пациенты находились под наблюдением и дистанционным контролем во время госпитализации и в течение 30 дней после выписки из клиники. Всем пациентам проводилась плановая предоперационная подготовка и обследование.

Процедуры интервального ГП в режиме ИГГЭ начинали проводить за 4-7 дней до операции с применением аппарата ReOxy Cardio (Aimediq S. A., Люксембург, регистрационное удостоверение РФ № РЗН 2014/1486).

Структура процедур формировалась индивидуально по результатам предварительного проведения

с каждым пациентом гипоксического теста (ГТ). После предварительной инструкции пациенту предлагалось в течение 10 мин дышать через ротоносовую маску гипоксической газовой смесью с 12% O<sub>2</sub> (ГГС-12) с мониторингом значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сатурации гемоглобина кислородом (SpO<sub>2</sub>) с помощью пальцевого пульсометра (Masimo SET, США, точность измерения ±2%), инсталлированного в прибор ReOxy Cardio. При этом минимальное безопасное значение SpO<sub>2</sub> было установлено на уровне 82%, а максимально допустимое увеличение ЧСС — не более 40% от исходных данных.

Критериями прекращения гипоксической фазы теста считали достижение критических значений ЧСС и/или SpO<sub>2</sub>, при этом фиксировали время достижения минимальных значений SpO<sub>2</sub> или максимальных значений ЧСС. По достижении в ГТ одного из этих критериев происходило автоматическое прекращение работы аппарата на подачу гипероксической газовой смеси (35%O<sub>2</sub>), и пациент дышал этой смесью до восстановления значений SpO<sub>2</sub> (значений 97-99%) с регистрацией времени восстановительного периода. При проведении ГТ фиксировали появле-

ние возможных побочных эффектов (головокружение, пресинкопальное состояние, стенокардия) или другие симптомы, которые могли приводить к ухудшению состояния пациента. Индивидуальные значения времени десатурации крови в гипоксическую фазу и восстановления  $SpO_2$  в фазу гипероксигенации являлись индикаторами для подбора интервалов гипоксических и гипероксических фаз в структуре процедур ИГГЭ.

В курсе процедур ИГГЭ, проводимых ежедневно, в ходе каждой тренировки, исходя из индивидуальных результатов ГТ, гипоксическая газовая смесь подавалась пациенту, чередуясь с подачей гипероксической газовой смеси. Один цикл процедуры состоял из гипоксических и гипероксических "интервалов", длительность которых регулировалась автоматически по принципу биологической обратной связи на основе мониторинга индивидуальных параметров  $SpO_2$  и ЧСС (при достижении в процедуре критических индивидуальных значений одного из показателей подача гипоксической смеси сменялась на гипероксическую, и наоборот). В среднем каждая тренировка включала 5-6 гипоксически-гипероксических циклов и длилась 40 мин. Продолжительность гипоксического периода в среднем составила от 3 до 6 мин, а гипероксического от 1,5 до 3 мин. Общее время вдыхания ГГС-12 за одну процедуру составило 20-28 мин. До и после процедуры измеряли значения АД и ЧСС. В зависимости от клинического состояния и длительности предоперационной подготовки в стационаре пациенты получали от 4 до 7 процедур ИГГЭ. Заключительная процедура проводилась за 9-12 ч до операции.

Пациентам контрольной группы проводились плацебо-процедуры — после проведения ГТ они дышали через аналогичную маску, зафиксированную на голове, но обычным атмосферным воздухом ( $21\%O_2$ ), подаваемым по системе трубок дыхательного контура аппарата ReOxy Cardio, который был отсоединен от установки вне предела видимости пациента, что позволило полностью имитировать ИГГЭ. Режим проведения процедур (длительность каждой процедуры, их количество) полностью совпадал с таковым в опытной группе. После каждой плацебо-тренировки пациентов также опрашивали относительно возникновения побочных эффектов, данные вносились в дневник наблюдения. Аналогичным образом, до и после процедуры, измеряли значения АД и ЧСС.

Показаниями для вмешательства на аортальном клапане являлись: критический аортальный стеноз (в 36,5% случаев в группе ИГГЭ и 47,2% — в группе плацебо-контроля), аортальная недостаточность 3 степени с наличием клинических проявлений (36,5% и 44,4%), значимая аортальная недостаточность сочеталась с аневризмой корня и восходящего

отдела аорты (в 25,8% и 27,8%, соответственно), что потребовало вмешательства на корне и восходящем отделе аорты.

Также среди пороков клапанов сердца, потребовавших хирургического вмешательства, были митральная регургитация 3 степени с выраженными клиническими проявлениями (42,9% и 52,8%). У 14,3% и 11,1% пациентов, соответственно, по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастом была выявлена аневризма дуги аорты с вовлечением 0, 1, 2 зон по Стэнфордской классификации, что потребовало протезирования восходящего отдела и всей дуги аорты. Таким образом, по большинству причин кардиохирургических вмешательств группы сравнения не различались, за исключением тяжелого митрального стеноза (14,3% в группе ИГГЭ и отсутствие таких пациентов в группе контроля).

Кардиохирургические операции пациентам проводились в условиях ИК и фармако-холодовой кардиopleгии (растворы Нормакор, Кустодиол, Калифиоре). Все операции выполнялись стандартным доступом из срединной стернотомии и антероградной кардиopleгии через корень аорты с постоянной кровяной антероградной перфузией.

В качестве анестезии использовалась схема, включающая пропифенон, фентанил, реналин и аперомид.

Продолжительность ИК в группах значимо не различалась ( $56 \pm 14,8$  мин в группе ИГГЭ и  $59 \pm 15,1$  мин — в контрольной группе). Также значимо не различалось время пережатия аорты:  $42 \pm 7,3$  мин в группе ИГГЭ и  $43 \pm 7,8$  мин в группе контроля.

До начала хирургического вмешательства, в конце и через 2, 6 и 24 ч после операции производили забор венозной крови для определения уровня высокочувствительного тропонина I (тест-набор Architect Stat, "Abbott", фотометр iMark с диагностическим интервалом 0,01-40,00 нг/мл); до и через 24 ч после операции — лактата (RAPIDLab 1200 System; Siemens Healthcare, Германия).

Через 24 ч после операции проводили оценку когнитивных функций с применением шкал МОСА, MMSE и теста 5(12) слов. Выбранные тесты обладают доказанной валидностью, широко применяются в оценке когнитивных функций пациентов с сердечно-сосудистой патологией [22].

Статистический анализ проводили с помощью программного продукта Statistica 10.0. Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Проверка на нормальность распределения выполнена с применением теста Колмогорова-Смирнова. Различия качественных переменных анализировались при помощи критерия  $\chi^2$  и точного метода Фишера. Для оценки значимости межгрупповых различий показателей применялся W-критерий

Таблица 2

**Сравнение медикаментозной терапии пациентов выделенных групп в предоперационном периоде госпитализации**

Показатель	Группа ИГГЭ (n=66)	Группа плацебо-ИГГЭ (n=44)	Значимость различий
Антагонисты альдостерона	33 (52,4%)	22 (61,1%)	P=0,40
Диуретики	24 (38,1%)	16 (44,4%)	P=0,54
Статины	41 (62,1%)	30 (68,2%)	P=0,51
В-адреноблокаторы	34 (54,0%)	18 (50,0%)	P=0,80
Блокаторы кальциевых каналов	0 (0,0%)	1 (2,8%)	P=0,36
Ингибиторы АПФ	28 (44,4%)	13 (36,1%)	P=0,42
Сартаны	4 (6,3%)	9 (25,0%)	P=0,01

**Сокращения:** АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИГГЭ — интервальные гипоксически-гипероксические экспозиции.

Таблица 3

**Параметры периоперационного периода**

Показатель	Группа ИГГЭ	Группа плацебо-ИГГЭ	Значимость различий
Продолжительность операции, мин	390±114	450±146	P=0,02
Время ИВЛ после операции, час	6,6±7,2	27,0±51,7	P<0,001
Объем интраоперационной кровопотери (мл)	1,229±866	1,732±937	P=0,004
Количество дней в ОРИТ	1,2±0,6	3,6±5,5	P=0,001

**Сокращения:** ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИГГЭ — интервальные гипоксически-гипероксические экспозиции, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 4

**Кардиальные и иные осложнения в пери- и послеоперационном периоде**

Показатель	Группа ИГГЭ	Группа плацебо-ИГГЭ	Значимость различий
Смерть от сердечно-сосудистой причины	1 (1,6%)	6 (16,7%)	P=0,009
Нефатальный инфаркт миокарда	1 (1,6%)	6 (16,7%)	P=0,009
Нефатальный инсульт	0 (0,0%)	1 (2,8%)	P=0,36
Острая сердечная недостаточность	4 (6,3%)	12 (33,3%)	P<0,001
Желудочковая аритмия	1 (1,5%)	3 (7,3%)	P=0,15
Пароксизмы фибрилляции или трепетания предсердий	19 (28,8%)	12 (29,3%)	P=0,88
Негативная динамика сегмента ST ЭКГ	6 (9,1%)	11 (26,8%)	P=0,02
Гиповентиляция легких/наличие субателектазов	26 (39,4%)	30 (73,2%)	P=0,001
Острая почечная недостаточность	4 (6,1%)	8 (19,5%)	P=0,05

**Примечание:** в группе ИГГЭ причина смерти — фибрилляция желудочков; в группе плацебо-ИГГЭ у 2 чел. — инфаркт миокарда, 3 — фибрилляция желудочков, 1 — острая сердечная недостаточность.

**Сокращения:** ИГГЭ — интервальные гипоксически-гипероксические экспозиции, ЭКГ — электрокардиография.

Вилкоксона для связанных выборок, U-критерий Манна-Уитни — для несвязанных выборок. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты**

По большинству характеристик коморбидности, факторов риска, медикаментозной терапии на предоперационном этапе группы пациентов не различались (табл. 1 и 2). В группе ИГГЭ оказалось больше пациентов с митральным стенозом, и также несколько больше женщин. Среди пациентов с проявлениями хронической СН чаще встречался 2 функциональный класс (67% в группе ИГГЭ и 80% в контрольной группе), существенно реже — третий (22% в группе

ИГГЭ и 9% в контрольной группе). Пациентов с хронической СН 4 функционального класса не было. Частота хронической обструктивной болезни легких оказалась выше в контрольной группе пациентов.

Основная и контрольная группы не различались по кардиотропной терапии, кроме приема сартанов — они чаще применялись у пациентов группы контроля (табл. 2).

При проведении ГТ и последующего курса процедур ИГГЭ не зафиксировано ни одного серьезного неблагоприятного осложнения (потеря сознания, эпизод ишемии миокарда, аритмия, значительные колебания уровня АД и т.п.). Лишь у трех пациентов было отмечено небольшое головокружение и слабость. При

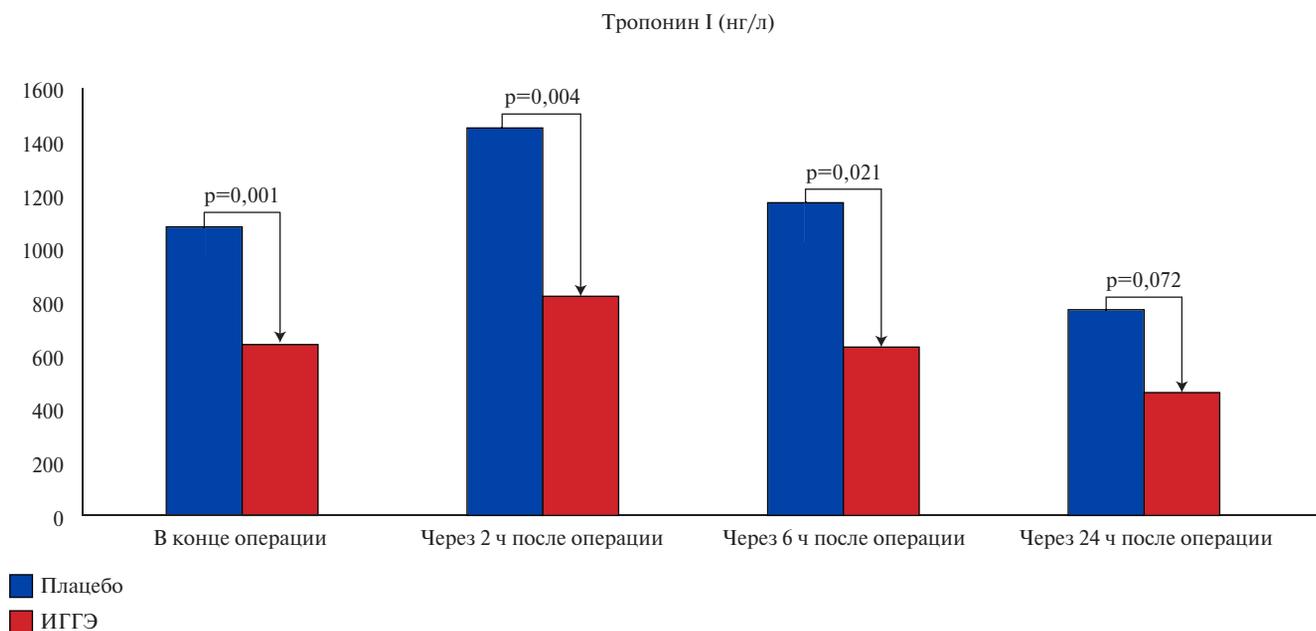


Рис. 1. Уровень тропонина I в крови до операции и в послеоперационном периоде.

Примечание: указана значимость межгрупповых различий на одном этапе наблюдения.

Сокращение: ИГГЭ — интервальные гипоксически-гипероксические экспозиции.

этом двое из них проходили ИГГЭ, а один пациент с указанными жалобами был в контрольной группе.

В группе ИГГЭ критерием смены гипоксической фазы на гипероксическую чаще была умеренная тахикардия, не сопровождающаяся ангинальным синдромом, уровень десатурации крови кислородом при гипоксической стимуляции достигал в среднем 82–83%, с быстрым восстановлением в гипероксическую фазу. После первой процедуры ИГГЭ ни один пациент не отказался от дальнейшего их прохождения.

Результаты сравнительного анализа периоперационного периода и осложнений, возникших во время хирургической операции и послеоперационном периоде представлены в таблицах 3 и 4. Время операции, а также продолжительность искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде оказались значительно меньше в группе ИГГЭ, чем в контрольной. Количество дней, проведенных в отделении реанимации, было значительно меньше в опытной группе.

Частота фатальных и нефатальных кардиальных осложнений также была существенно ниже в группе пациентов, прошедших курс ГП — лишь один летальный исход по причине интраоперационного инфаркта миокарда, один случай нефатального инфаркта и 4 случая острой СН, купированных во время операции. В контрольной группе обозначенные критические события развивались существенно чаще, так же как и ЭКГ-признаки ишемии миокарда — 26,8% случаев (в группе ИГГЭ — 9,1%). Частота случаев переходящих нарушений ритма сердца значительно не различалась.

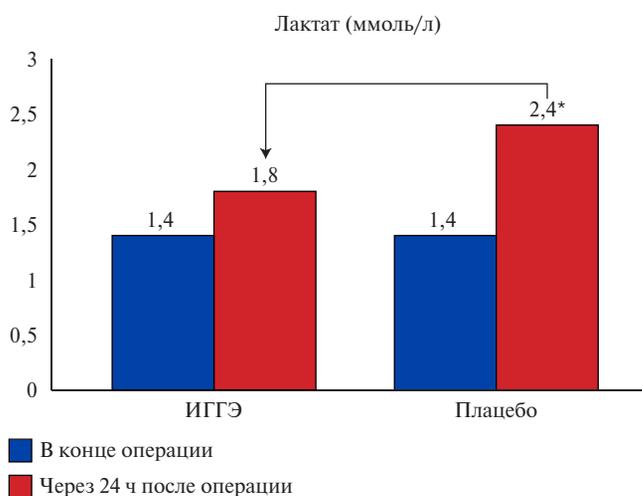


Рис. 2. Уровень лактата крови до и после вмешательства.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — значимые межгрупповые различия значений после операции относительно исходного уровня.

Сокращения: ИГГЭ — интервальные гипоксически-гипероксические экспозиции.

В группе ИГГЭ значительно реже наблюдался послеоперационный гиповентиляционный синдром, а также случаи острой почечной недостаточности. При этом если в группе ИГГЭ уровень креатинина через 6 ч после операции составлял  $92,8 \pm 23,1$  мкмоль/л, то в группе контроля значения были повышенными:  $120,8 \pm 61,2$  мкмоль/л ( $P = 0,02$ ).

Средние значения ключевых индикаторов повреждения и ишемии миокарда — тропонина I и лак-

Таблица 5

Состояние когнитивных функций пациентов выделенных групп в послеоперационном периоде

№	Показатель	Группа ИГГЭ	Группа плацебо-ИГГЭ	Значимость различий
1.	Средний балл теста МОСА	27,2±2,5	20,9±9,7	P<0,001
2.	Средний балл теста MMSE	27,2±2,6	20,8±9,7	P<0,001
3.	Тест "5(12) слов"	63 (100%)	29 (80,6%)	P<0,001
4.	Степень нарушения когнитивных функций:			
	— Легкая	17 (27,2%)	9 (25,0%)	P=0,83
	— Средняя	4 (6,3%)	14 (38,9%)	P<0,001
	— Тяжелая	1 (1,6%)	4 (11,1%)	P=0,04

**Сокращения:** ИГГЭ — интервальные гипоксически-гипероксические экспозиции, МОСА — (Montreal Cognitive Assessment) Монреальская шкала оценки когнитивных функций, MMSE — (Mini-mental State Examination) Краткая шкала оценки психического статуса.

тата в венозной крови также значимо различались в группе ИГГЭ и контрольной группе на всех этапах анализа (рис. 1, 2). Так, значения тропонина I в группе пациентов, прошедших курс ИГГЭ, были значимо ниже как в конце проведения операции, так и через 2, 6 и 24 ч послеоперационного периода, не превышая значений 900 нг/мл, тогда как в группе контроля значения тропонина достигали величин 1400-1600 нг/мл.

Также значимо различались величины лактата крови через 24 ч после операции. При переводе пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии — если в группе ИГГЭ значения составляли 1,8±0,7 ммоль/л, существенно не превышая дооперационный уровень (1,4±0,6 ммоль/л), то в группе пациентов, прошедших плацебо-процедуры, уровень лактата сохранялся на высоком уровне — 2,4±1,2 ммоль/л, значимо превышая как уровень до операции, так и данные группы ИГГЭ.

В исследовании не выявлено случаев острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов в пери- и послеоперационном периодах, однако, учитывая возможный риск церебральных повреждений под действием ИК, проведен сравнительный анализ когнитивных функций пациентов в послеоперационном периоде (табл. 5). Через 24 ч после оперативного вмешательства у пациентов, в схему предоперационной подготовки которых входил курс ИГГЭ, отмечены существенно более высокие значения выполнения когнитивных тестов. Так, в этой группе средние значения выполнения тестов МОСА и MMSE соответствовали нормальному диапазону (более 23 и 27 баллов, соответственно), тогда как в группе контроля значения находились в диапазоне, соответствующем предметным когнитивным нарушениям. При индивидуальном анализе результатов трех тестов легкая степень когнитивных нарушений отмечена с равной частотой в группах сравнения, однако средняя и тяжелая степень нарушений мнестических функций встречалась значимо чаще в группе контроля (у 38,9% и 11,1% пациентов, соответственно, vs 6,3% и 1,6% в опытной группе).

**Обсуждение**

Основными результатами настоящего исследования являются меньшая частота фатальных и нефатальных послеоперационных осложнений, лучшая переносимость кардиохирургических операций и ИК (меньшее время искусственной вентиляции легких, нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии), а также существенно меньшая степень когнитивных нарушений у пациентов, прошедших курс ГП с применением протокола интервальных ИГГЭ. Феномен преко кондиционирования и возможности его применения в качестве средства кардио- и нейропротекции хорошо известен [5, 14], однако конкретные методики его прикладной реализации, за исключением индивидуально дозированных физических тренировок, применяются с достижением неоднозначных результатов. Применение в этих целях сравнительно коротких экспозиций гипоксии и нормоксии/гипероксии имеет существенные основания, хотя детальные механизмы развивающихся адаптивных перестроек до конца не исследованы [15]. В ряде работ показано, что достаточно короткие экспозиции дыхания пациентом гипоксической или умеренно гипероксической газовой смесью сопровождаются активацией различных факторов транскрипции с последующей экспрессией генов и синтезом белков, обеспечивающих комплекс взаимодополняющих адаптивных эффектов: митохондриальный биогенез, повышение мощности антиоксидантных систем, гликолитических ферментов, транспорта и утилизации железа, продукции оксида азота, гемоксигеназы, эритропоэтина, эндотелиальных и тромбоцитарных сосудистых факторов роста, отдельных миокинов и др., что повышает устойчивость миокарда и мозга к ишемически-реперфузионным повреждениям. Эти процессы описаны как гипоксически-гипероксический парадокс [23-26].

Известно, что ишемическое/ГП инициирует каскад как срочных (в течение минут после воздействия), так и отсроченных (через 1-2 ч) молекулярных и биохимических процессов. Первое временное

"окно" преоксигенации предложено использовать в работе Мандель И. А. и др. [27], где апробирована методика подачи пациентам, находящимся в наркозе непосредственно перед операцией аортокоронарного шунтирования, сначала гипоксической ( $FiO_2=0,11$ , 10 мин), а затем гипероксической ( $FiO_2=0,75$ , 30 мин) газовых смесей. Установлено, что в сравнении с группой контроля у пациентов, прошедших однократно процедуру интраоперационного гипоксически-гипероксического кондиционирования, отмечено меньше периоперационных осложнений, более частое восстановление спонтанного синусового ритма, что сопровождалось значимо меньшими значениями индикаторов эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1) и оксидативного стресса через 24 ч после операции. Однако такой подход технически сложен и требует специальных навыков и компетенций анестезиологов.

Нами же предложен и применен более "физиологичный" метод ГК, основанный на использовании разрешенного к применению в РФ медицинского оборудования — гипоксикатора ReOxy, с повторяющейся индукцией отсроченных эффектов преоксигенации, что в результате наряду с зафиксированным меньшим количеством послеоперационных осложнений сопровождалось меньшей степенью ишемически-реперфузионных повреждений миокарда по динамике значений тропонина I и лактата в раннем послеоперационном периоде. Системный характер вмешательства, по-видимому, обеспечивает большую защиту от ишемически-реперфузионного повреждения у кардиохирургических пациентов с повышенным риском ишемических событий, чем локальное или дистанционное ишемическое преоксигенация.

Как справедливо отмечается в ряде клинических работ, существенную роль в инициации защитных или, напротив, маладаптивных механизмов играет доза воздействия — степень и продолжительность индуцируемой гипоксемии и последующей реоксигенации [28, 29]. Очевидно, необходимо уделять особое внимание обработке индивидуальных критериев подбора протоколов ИГГЭ в предоперационные периоды, что является перспективой наших дальнейших исследований.

Важно отметить высокую безопасность процедур ИГГЭ, назначаемых в зависимости от индивидуальной гипоксической чувствительности пациентов, тестируемой при ГТ. Ни один из 66 пациентов

в основной группе, а также ни один из 44 пациентов контрольной группы (плацебо-процедуры, проводимые с применением того же аппарата) не предъявлял существенных жалоб на побочные эффекты. Наряду с относительной простотой применения системы, её безопасность делает данный вид преабилитации доступным для широкого практического применения в практике кардиохирургии.

**Ограничения исследования.** Объем выборки, а также тот факт, что исследование было одноцентровым, требуют дальнейших, более масштабных контролируемых работ по анализу эффективности и безопасности применения ИГГЭ в качестве метода кардио- и нейропротекции при подготовке к кардиохирургическим операциям. Группы сравнения не были полностью сбалансированы по отдельным факторам риска, причинам кардиохирургических вмешательств. Когнитивные функции пациентов оценивались только в послеоперационном периоде, что не позволяет в полной мере оценить нейропротективные эффекты процедур ИГГЭ. Отдельного изучения требуют эффекты ГК на риск возникновения по причине ИК неврологических, кардиальных осложнений и уровень качества жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде.

### Заключение

Применение индивидуально-адаптированных процедур интервальных ИГГЭ в режиме ГП снижает частоту пери- и послеоперационных осложнений, что сопровождается меньшей степенью ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при ИК, с сохранением когнитивных функций пациентов. Процедуры ИГГЭ расширяют арсенал средств преабилитации пациентов, направляемых на хирургическое лечение пороков сердца и патологии аорты в условиях ИК.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность компании AiMediq S. A. (Люксембург) за предоставленный прибор ReOxy Cardio для проведения процедур ИГГЭ.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение" № 075-15-2022-304.

## Литература/References

- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surgery*. 2019;154(8):755-66. doi:10.1001/jamasurg.2019.1153.
- Argunova YuA, Barbarash OL. Cardiac protective strategies in preoperative management prior to coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2022;15(3):236-41. (In Russ.) Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. Возможности медикаментозной кардиопротекции при подготовке к коронарному шунтированию. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(3):236-41. doi:10.17116/kardio202215031236.
- Ball L, Costantino F, Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery. *Current Opinion in Critical Care*. 2016;22(4):386-92. doi:10.1097/MCC.0000000000000319.
- Davidson SM, Ferdinandy P, Andreou I. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week. *Journal of American college of cardiology*. 2019;73(1):89-99. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.086.
- Ivkin AA, Grigoriev EV, Shukevich DL. Influence of cardiopulmonary bypass on postoperative cognitive dysfunction. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(2):168-74. (In Russ.) Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Роль искусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(2):168-74. doi:10.17116/kardio202114021168.
- Maleva OV, Sosnina AS, Syrova ID, et al. Early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery and carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2022;15(5):470-6. (In Russ.) Малеева О.В., Соснина А.С., Сырова И.Д. и др. Ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция после коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(5):470-6. doi:10.17116/kardio202215051470.
- Gogayeva OK, Rudenko AV, Lazoryshynets VV. Postoperative cerebrovascular complications in high-risk patients with coronary artery disease in cardiac surgery. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2021;27:2:49-55. doi:10.25305/unj.228425.
- Abreu A. Prehabilitation: expanding the concept of cardiac rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25(9):970-3. doi:10.1177/2047487318763666.
- Quindry JC, Franklin BA. Exercise Preconditioning as a Cardioprotective Phenotype. *American Journal of Cardiology*. 2021;148:8-15. doi:10.1016/j.amjcard.2021.02.030.
- Santa Mina D, Clarke H, Ritvo P, et al. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Physiotherapy*. 2014;100(3):196-207. doi:10.1016/j.physio.2013.08.008.
- Argunova YuA, Korotkevich AA, Pomeshekina SA, et al. Efficacy of physical trainings as cardioprotection method for coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):159-65. (In Russ.) Аргунова Ю.А., Короткевич А.А., Помешкина С.А. и др. Эффективность физических тренировок как метода кардиопротекции у пациентов перед коронарным шунтированием. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):159-65. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-159-165.
- Tarasova IV, Moskin EG, Trubnikova OA, et al. Influence of physical prehabilitation on neurophysiological state after coronary artery bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(5):385-90. (In Russ.) Тарасова И.В., Москин Е.Г., Трубникова О.А. и др. Влияние физической преабилитации на нейрофизиологические показатели пациентов после коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(5):385-90. doi:10.17116/kardio202013051385.
- Stray-Gundersen S, Massoudian SD, Wojan F, et al. Hypoxic preconditioning reduces endothelial ischemia-reperfusion injury in older adults. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and comparative physiology*. 2022;1:323(5):R832-R838. doi:10.1152/ajpregu.00200.2022.
- Burtscher J, Citherlet T, Camacho-Cardenosa A, et al. Mechanisms underlying the health benefits of intermittent hypoxia conditioning. *Journal of Physiology*. 2023. Ahead of print. doi:10.1113/JP285230.
- Dudnik E, Zagaynaya E, Glazachev OS, et al. Intermittent hypoxia-hyperoxia conditioning improves cardiorespiratory fitness in older comorbid cardiac outpatients without hematological changes: a randomized controlled trial. *High Altitude Medicine and Biology*. 2018;19:339-43. doi:10.1089/ham.2018.0014.
- Glazachev OS, Kryzhanovskaya SYu, Zapara MA, et al. Safety and efficacy of intermittent hypoxia conditioning as a new rehabilitation/secondary prevention strategy for patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Current Cardiology Review*. 2021;1875-6557. doi:10.2174/1573403X17666210514005235.
- Behrendt T, Bielitzki R, Behrens M, et al. Effects of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Exposure Prior to Aerobic Cycling Exercise on Lipid Profile and Inflammation in Geriatric Patients — A Randomized Controlled Trial. *Frontiers of Physiology*. 2022;13:899096. doi:10.3389/fphys.2022.899096.
- Bestavashvili AA, Glazachev OS, Bestavashvili AA, et al. The Effects of Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Exposures on Lipid Profile and Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome. *Frontiers in cardiovascular medicine*. Med. 2021;8:700826. doi:10.3389/fcvm.2021.700826.
- Bayer U, Likar R, Pinter G, et al. Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients. *Alzheimers Dement (NY)*. 2017;3(1):114-22. doi:10.1016/j.trci.2017.01.002.
- Tuter DS, Komarov RN, Glazachev OS, et al. Application of intervallic hypoxic-hyperoxic entrainment to prevention of intra and early postoperative complications in coronary bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):166-72. (In Russ.) Тутер Д.С., Комаров Р.Н., Глазачев О.С. и др. Применение интервальных гипоксически-гипероксических тренировок для профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при шунтировании коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):166-72. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-166-172.
- Galyautdinov GS, Lonkin MA. Diagnosis of cognitive impairment and definition of the quality of life in patients suffering from chronic heart failure. *Applied Medicine*. 2016;(9):18-21. (In Russ.) Галютудинов Г.С., Лонкин М.А. Диагностика когнитивных нарушений и определение качества жизни у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. *Практическая медицина*. 2016;(9):18-21.
- Balestra C, Mrakic-Sposta S, Virgili F. Oxygen Variations — Insights into Hypoxia, Hyperoxia and Hyperbaric Hyperoxia — Is the Dose the Clue? *International Journal of molecular sciences*. 2023;24:13472. doi:10.3390/ijms241713472.
- Burtscher J, Mallet RT, Pialoux V, et al. Adaptive Responses to Hypoxia and/or Hyperoxia in Humans. *Antioxidant and Redox Signaling*. 2022;37(13-15):887-912. doi:10.1089/ars.2021.0280.
- Hadanny A, Efrati S. The Hyperoxic-Hypoxic Paradox. *Biomolecules*. 2020;10(6):958. doi:10.3390/biom10060958.
- Schottlender N, Gottfried I, Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. *Biomolecules*. 2021;11(12):1827. doi:10.3390/biom11121827.
- Mandel IA, Podoksenov YK, Mikheev SL, et al. Endothelial Function and Hypoxic-Hyperoxic Preconditioning in Coronary Surgery with a Cardiopulmonary Bypass: Randomized Clinical Trial. *Biomedicine*. 2023;11(4):1044. doi:10.3390/biomedicine11041044.
- Behrendt T, Bielitzki R, Behrens M, et al. Effects of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia on Performance and Health-Related Outcomes in Humans: A Systematic Review. *Sports Medicine Open*. 2022;8(1):70. doi:10.1186/s40798-022-00450-x.
- Lizamore CA, Hamlin MJ. The use of simulated altitude techniques for beneficial cardiovascular health outcomes in nonathletic, sedentary, and clinical populations: A literature review. *High Altitude Medicine and Biology*. 2017;18:305-21. doi:10.1089/ham.2017.0050.

## Стратификация риска послеоперационной фибрилляции предсердий при выполнении изолированного коронарного шунтирования на работающем сердце: фокус на деформационные характеристики левого предсердия

Илов Н. Н.<sup>1,2</sup>, Герасименко С. М.<sup>2</sup>, Стомпель Д. Р.<sup>1,2</sup>, Измаилов Х. З.<sup>2</sup>, Рашидова Т. К.<sup>2</sup>, Каримов И. Р.<sup>1</sup>, Колесников В. Н.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить возможность использования показателей деформации левого предсердия (ЛП), полученных с помощью трансторакальной спекл-трекинг эхокардиографии, для прогнозирования впервые возникшей послеоперационной фибрилляции предсердия (ПОФП) у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) на работающем сердце.

**Материал и методы.** В исследование было включено 111 больных ишемической болезнью сердца, направленных для проведения планового КШ. Критерии невключения: проведение повторного или сочетанного кардиохирургического вмешательства, наличие данных за перенесенный мозговой инсульт, наличие в анамнезе указаний на пароксизмы предсердной тахикардии, КШ, проведенное в условиях искусственного кровообращения, пациенты с хронической сердечной недостаточностью 4 функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. Включенным в исследование больным до операции проводилась трансторакальная спекл-трекинг эхокардиография с оценкой резервуарной, кондуктивной и сократительной функций ЛП. После проведения КШ на работающем сердце больные проспективно наблюдались до выписки из стационара для регистрации первичной конечной точки — впервые возникшего устойчивого пароксизма ПОФП.

**Результаты.** В ходе наблюдения ПОФП была зарегистрирована у 11 больных (10%). Медиана регистрации конечной точки составила 4 дня. Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам и анализируемым ультразвуковым параметрам. У большинства исследуемых больных было выявлено снижение функции ЛП, доминировали нарушения кондуктивной (94 пациента, 85%) и резервуарной функций (85 больных, 77%).

**Заключение.** Полученные результаты могут указывать на отсутствие связей между параметрами деформации миокарда ЛП, полученными в ходе дооперационного скрининга, и риском ПОФП у больных с ишемической болезнью сердца, которым проводилось КШ на работающем сердце.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование на работающем сердце, послеоперационная фибрилляция предсердий, трансторакальная спекл-трекинг эхокардиография, деформационные показатели левого предсердия.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань; <sup>2</sup>ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Астрахань, Россия.

Илов Н. Н.\* — к. м. н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии; врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Герасименко С. М. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0009-0000-4767-0544, Стомпель Д. Р. — зав. отделением функциональной диагностики, ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2400-8045, Измаилов Х. З. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0009-0000-3440-5848, Рашидова Т. К. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6857-0830, Каримов И. Р. — клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-8326-2644, Колесников В. Н. — главный врач, ORCID: 0009-0003-0637-1427.

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

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ЛП — левое предсердие, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердия, СТ-ЭхоКГ — спекл-трекинг эхокардиография, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 15.04.2024

Рецензия получена 05.05.2024

Принята к публикации 07.05.2024



**Для цитирования:** Илов Н. Н., Герасименко С. М., Стомпель Д. Р., Измаилов Х. З., Рашидова Т. К., Каримов И. Р., Колесников В. Н. Стратификация риска послеоперационной фибрилляции предсердий при выполнении изолированного коронарного шунтирования на работающем сердце: фокус на деформационные характеристики левого предсердия. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5903. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5903. EDN FVUUNT

## Risk stratification of postoperative atrial fibrillation in isolated off-pump coronary artery bypass grafting: focus on left atrial strain characteristics

Ilov N. N.<sup>1,2</sup>, Gerasimenko S. M.<sup>2</sup>, Stempel D. R.<sup>1,2</sup>, Izmailov Kh. Z.<sup>2</sup>, Rashidova T. K.<sup>2</sup>, Karimov I. R.<sup>1</sup>, Kolesnikov V. N.<sup>2</sup>

**Aim.** To explore the potential of using left atrial strain parameters obtained through transthoracic speckle-tracking echocardiography for predicting new-onset postoperative atrial fibrillation (POAF) in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (CABG).

**Material and methods.** The study included 111 patients with coronary artery disease referred for elective CABG. There were following exclusion criteria: recurrent or combined cardiac surgery, cerebral stroke, prior atrial tachyarrhythmia episodes, on-pump CABG, patients with NYHA class 4 heart failure. Patients included in the study underwent transthoracic speckle tracking echocardiography before surgery to assess the reservoir, conduit and contractile left atrial (LA) functions. After off-pump CABG, patients were prospectively observed until discharge from the

hospital to record the primary end point — the first-time persistent POAF episode.

**Results.** During follow-up, POAF was recorded in 11 patients (10%). The median endpoint registration was 4 days. The groups formed depending on the end point achievement were comparable in basic clinical and demographic characteristics and analyzed ultrasound parameters. In the majority of the patients studied, a decrease in LA function was detected. Disorders of the conduit (n=94, 85%) and reservoir functions (n=85) were dominant.

**Conclusion.** The results obtained may indicate that there is no relationship between the LA myocardial strain parameters obtained during preoperative screening and the risk of POAF in patients with coronary artery disease who underwent off-pump CABG.

**Keywords:** off-pump coronary artery bypass grafting, postoperative atrial fibrillation, transthoracic speckle tracking echocardiography, left atrium strain characteristics.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan; <sup>2</sup>Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.

Ilov N.N.\* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Gerasimenko S.M. ORCID: 0009-0000-4767-0544, Stompel D.R. ORCID: 0000-0002-2400-8045, Izmailov Kh. Z. ORCID: 0009-0000-3440-5848, Rashidova T.K. ORCID: 0000-0002-6857-0830,

Karimov I.R. ORCID: 0000-0001-8326-2644, Kolesnikov V.N. ORCID: 0009-0003-0637-1427.

\*Corresponding author: nikolay.ilov@gmail.com

**Received:** 15.04.2024 **Revision Received:** 05.05.2024 **Accepted:** 07.05.2024

**For citation:** Ilov N.N., Gerasimenko S.M., Stompel D.R., Izmailov Kh. Z., Rashidova T.K., Karimov I.R., Kolesnikov V.N. Risk stratification of postoperative atrial fibrillation in isolated off-pump coronary artery bypass grafting: focus on left atrial strain characteristics. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5903. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5903. EDN FVUUNT

### Ключевые моменты

- Большинство больных ишемической болезнью сердца, направляемых на операцию коронарного шунтирования, имеют сниженные значения деформационных показателей левого предсердия. Преимущественно выявляются нарушения кондуктивной и резервуарной функций.
- Полученные данные могут указывать на отсутствие значимых связей между параметрами деформации миокарда левого предсердия и риском послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших коронарное шунтирование на работающем сердце, что может объясняться особенностями проведенного хирургического лечения.

### Key messages

- The majority of patients with coronary artery disease referred for coronary artery bypass surgery have reduced left atrial strain characteristics. Impaired conduit and reservoir functions are predominantly detected.
- The data obtained may indicate no significant relationships between the parameters of left atrial myocardial strain and the risk of postoperative atrial fibrillation in patients who underwent off-pump coronary artery bypass grafting, which may be explained by the surgical characteristics performed.

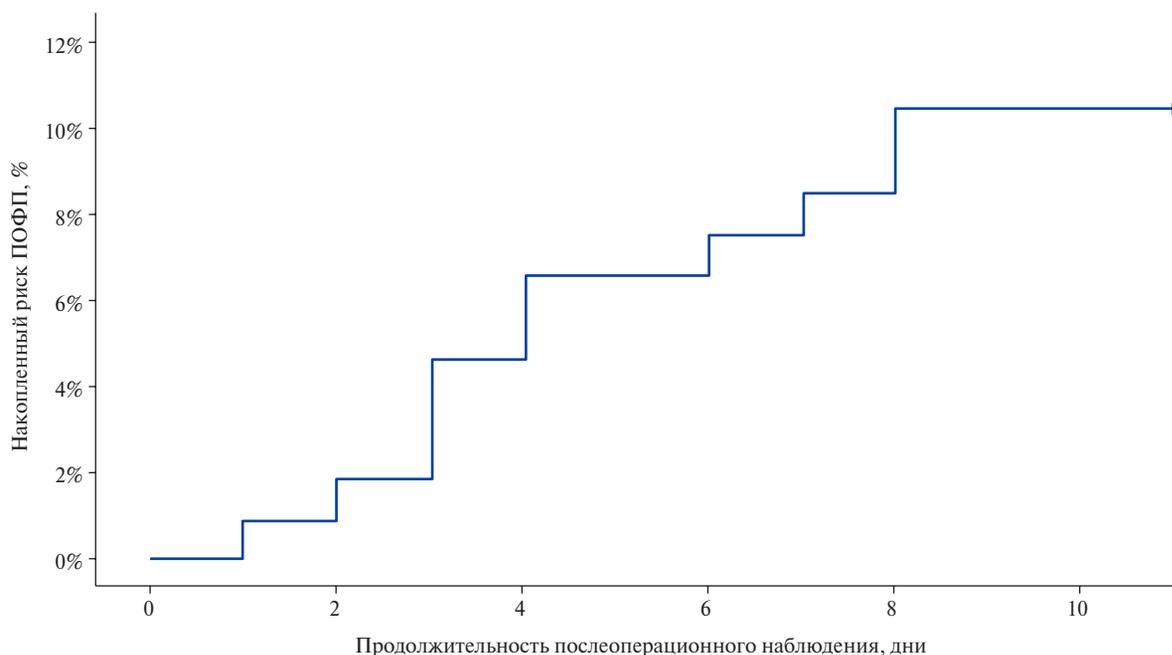
Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и фибрилляция предсердий (ФП) являются одними из самых частых нозологических форм, с которыми сталкивается клиницист. Возникая у одного пациента, заболевания значительно ухудшают обоюдное течение и прогнозы, повышают сердечно-сосудистые риски. Более того, известно, что наличие и прогрессирование ИБС ассоциировано с более низкой эффективностью медикаментозного и интервенционного лечения ФП [1]. С другой стороны, возникновение пароксизмов ФП в раннем послеоперационном периоде после операции коронарного шунтирования (КШ) может приводить к декомпенсации сердечной деятельности и повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [2], увеличивает частоту инсультов [3]. Существование такой проблемы особенно остро стоит в случае отсутствия анамнестических указаний на наличие ФП до операции КШ и первой манифестации аритмии в раннем послеоперационном периоде.

Дебют послеоперационной ФП (ПОФП) создает условия гемодинамической нестабильности, что может стать критическим относительно клинического состояния больных ИБС после КШ. Увеличение

продолжительности пребывания и лечения в отделении интенсивной терапии в сочетании с высокими рисками развития послеоперационных осложнений накладывают существенное экономическое бремя.

Стратификация риска ПОФП среди больных, направленных на КШ, является клинически значимой и сложной задачей. Клинико-анамнестические и лабораторные факторы, предложенные в качестве предикторов этого неблагоприятного исхода, продемонстрировали свои ограничения и невысокую диагностическую эффективность [4]. Вне зависимости от реализуемого патогенетического сценария, инициация ПОФП невозможна без наличия анатомического или электрофизиологического аритмогенного субстрата. Логично предположить, что более тщательное исследование функции предсердий может предоставить дополнительную информацию для решения обсуждаемой задачи.

Известно, что и спекл-трекинг эхокардиография (СТ-ЭхоКГ) является перспективным неинвазивным методом оценки функции левого предсердия (ЛП), дающим представление об изменении длины сегмента миокарда в разные фазы сердечного цикла [5]. Согласно недавно опубликованным результатам крупного метаанализа (1093 пациента из 12 исследо-



	0 дн.	2 дн.	4 дн.	6 дн.	8 дн.	10 дн.
Число пациентов, подвергшихся риску, n (%)	111 (100)	111 (100)	109 (98)	104 (94)	103 (93)	100 (90)
Число терминальных случаев, n (%)	0	2 (2)	5 (4)	1 (1)	3 (3)	0
Число больных без ПОФП, n (%)	111 (100)	109 (98)	104 (94)	103 (93)	100 (90)	100 (90)

Рис. 1. Кривая выживаемости Каплана-Майера, отражающая накопленный риск ПОФП.

**Сокращение:** ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердия.

ваний), деформационные показатели ЛП обладают важным прогностическим потенциалом в отношении определения вероятности развития ПОФП у пациентов, перенесших изолированное КШ и не имевших ранее зарегистрированных пароксизмов ФП [6]. Вместе с тем стоит признать небольшое число работ, особенно, отечественных, посвященных этой проблеме, что подчеркивает актуальность проведенного оригинального исследования.

Цель исследования: изучить возможность использования показателей деформации ЛП, полученных с помощью трансторакальной СТ-ЭхоКГ, для прогнозирования впервые возникшей ПОФП у пациентов, перенесших КШ на работающем сердце.

### Материал и методы

В данное одноцентровое проспективное исследование было включено 111 больных ИБС, направленных для проведения планового КШ. Критерии невключения: проведение повторного или сочетанного кардиохирургического вмешательства, наличие данных за перенесенный мозговой инсульт, наличие в анамнезе указаний на пароксизмы предсердной тахикардии. Из исследования исключались больные с КШ, проведенным в условиях искусственного кровообращения, пациенты с хронической сердечной недостаточностью 4 функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Всем пациентам двумя экспертами в условиях нормосистолии проводилась трансторакальная СТ-ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате экспертного класса EPIQ 5 (Philips, Нидерланды). Визуализация изучаемых структур, расчеты ультразвуковых параметров выполнялись с учетом действующих рекомендаций ASE и EACVI [7].

Двумерная эхокардиография с технологией отслеживания серого пятна и последующий анализ спектрекинга проводился на ультразвуковых изображениях с частотой кадров не менее 50 в сек. Кривые деформации ЛП были созданы путем автоматического отслеживания эндокардиальной границы в апикальной четырехкамерной проекции в конце диастолы в соответствии с R-R алгоритмом (нулевой уровень деформации установлен на зубце R). Фазовый анализ стрейна ЛП проводился следующим образом: стрейн резервуара определялся как пиковый продольный стрейн ЛП, стрейн сокращения был равен значению деформации ЛП в конце диастазы непосредственно перед началом зубца P на электрокардиограмме, а стрейн в фазу кондукта соответствовал разнице между значениями стрейна в фазу резервуара и в фазу кондукта [8]. Результаты сопоставлялись с данными о средних значениях показателей деформации ЛП у здоровых лиц: стрейн резервуара (Peak Atrial Longitudinal Strain, PALS) — 39,4% (95% доверительный интервал (ДИ): 38,0-40,8), стрейн кондукта

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Ультразвуковой показатель	Все больные (n=111)	Больные с ПОФП (n=11)	Больные без ПОФП (n=100)	P 3-4
1	2	3	4	5
Возраст, лет	62 (57-67)	64 (58-66)	62 (57-67)	0,851
Мужской пол, n (%)	93 (84)	8 (73)	85 (85)	0,677
АГ, n (%)	103 (93)	11 (100)	92 (92)	0,330
СД, n (%)	42 (38)	4 (36)	38 (38)	0,915
Ожирение, n (%)	92 (83)	9 (82)	83 (83)	0,745
ХОБЛ, n (%)	24 (22)	3 (27)	21 (21)	0,631
ХБП, n (%)	10 (9)	9 (82)	1 (1)	0,992
ХСН ФК 2, n (%)	56 (50)	3 (27)	53 (53)	0,265
ХСН ФК 3, n (%)	44 (40)	6 (55)	38 (38)	0,287
СНнФВ, n (%)	6 (5)	0	6 (6)	0,404
СНусФВ, n (%)	25 (23)	2 (18)	23 (23)	0,717

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

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердия, СД — сахарный диабет, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНусФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс.

Таблица 2

Ультразвуковые показатели пациентов, включенных в исследование

Ультразвуковой показатель	Все больные (n=111)	Больные с ПОФП (n=11)	Больные без ПОФП (n=100)	P 3-4
1	2	3	4	5
Объем ЛП, мл	57 (46-66)	57 (47-66)	54 (40-65)	0,435
Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>	28,4 (24,3-34,2)	28,4 (24,3-34,2)	27,7 (23-34,5)	0,611
ЛПдл, см	5,2 (4,8-5,5)	5,2 (4,8-5,5)	5,3 (4,7-5,5)	0,949
ЛПшир, см	3,8 (3,6-4,0)	3,8 (3,6-4,0)	3,8 (3,7-4,1)	0,925
ЛППз, см	3,8 (3,4-4,0)	3,8 (3,5-4,1)	3,6 (3,3-3,9)	0,153
ППдл, см	4,6 (4,4-4,9)	4,6 (4,4-4,9)	4,6 (4,5-4,8)	0,964
ППшир, см	3,4 (3,1-3,6)	3,4 (3,1-3,6)	3,4 (3,1-3,8)	0,804
ФВ ЛЖ, %	55 (50-59)	55 (49-59)	55 (50-57)	0,882
КДО ЛЖ, мл	100 (86-123)	105 (86-127)	96 (84-100)	0,176
PALS	31,1 (26,1-37,6)	31,1 (26,1-39,3)	31,1 (23,8-34)	0,338
LACS	12,6 (9,3-19,5)	13,8 (9,4-20,3)	12,1 (8,6-16,5)	0,326
LACtS	16,9 (12,7-21,3)	17,4 (12,8-21,3)	15,4 (11,3-22,6)	0,537

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

**Сокращения:** КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ЛПдл — верхне-нижний размер левого предсердия, ЛПшир — медиально-латеральный размер левого предсердия, ЛППз — передне-задний размер левого предсердия, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердия, ППдл — верхне-нижний размер правого предсердия, ППшир — медиально-латеральный размер правого предсердия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

(Left Atrial Conduit Strain, LACS) — 23,0% (95% ДИ: 20,7-25,2), стрейн сокращения (Left Atrial Contractile Strain, LACtS) — 17,4% (95% ДИ: 16,0-19,0) [9].

После проведения предоперационного скрининга проводилось изолированное КШ на работающем сердце, больные наблюдались до выписки из стационара для регистрации конечной точки: впервые возникшего устойчивого пароксизма ПОФП. Для контроля возникновения конечной точки во время пребывания в отделении анестезиологии и реанимации проводился непрерывный электрокардиографический мониторинг, после перевода в кардиохи-

рургическое отделение электрокардиограмма регистрировалась при появлении жалоб на неритмичное сердцебиение. Больные получали медикаментозную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Антиаритмическая терапия назначалась только в случае регистрации ПОФП.

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

Office Excel 2010. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Описание и сравнение количественных показателей выполняли с учетом распределения, соответствие которого нормальному оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормальности распределения данные описывали с помощью средней арифметической (M), стандартного отклонения (SD) и 95% ДИ. Сравнение выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии нормальности распределения указывали значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1-Q3], показатели сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводили при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Время до регистрации конечных точек оценивали с использованием метода Каплана-Мейера.

### Результаты

В ходе наблюдения ПОФП была зарегистрирована у 11 больных (10%). Медиана регистрации конечной точки составила 4 дня (рис. 1).

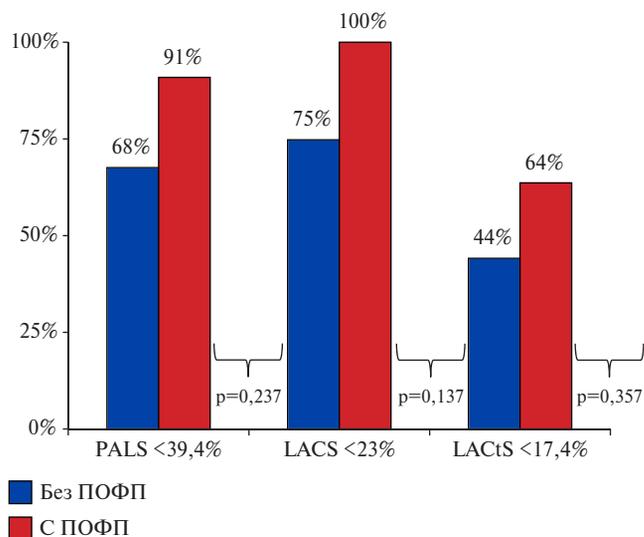
Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

При анализе исследуемых ультразвуковых параметров статистически значимых различий выявлено не было (табл. 2).

Подавляющее большинство исследуемых больных имели снижение функции ЛП, доминировали нарушения кондуктивной (94 пациента, 85%) и резервуарной функций (85 больных, 77%). Несмотря на более частую регистрацию снижений показателей деформации ЛП у больных с ПОФП, выявленные различия не носили статистически достоверного характера (рис. 2).

### Обсуждение

Важным трендом в современной коронарной хирургии является реализация персонализированного подхода, направленного на минимизацию частоты нежелательных событий после КШ, часть из которых ассоциирована с ПОФП [10]. В проведенном исследовании частота ПОФП составила 10%, что намного ниже частоты этого осложнения, представленного другими авторами. Так, Higgs M, et al., проведя мета-анализ 10 исследований (6173 участника), установили, что это осложнение возникает у 25% (95% ДИ: 0,19-0,30) больных после КШ. Похожую частоту ПОФП (24%) указывает и группа американских исследователей [11]. В недавно опубликованном оригинальном исследовании, проведенном согласно похожему дизайну, ПОФП была зарегистрирована в 33% случаев [12]. Подобные различия могут быть обусловлены



**Рис. 2.** Гистограммы сравнительного распределения частоты снижения резервуарной, кондуктивной и сократительной деформации у больных ИБС в зависимости от регистрации конечной точки.

**Сокращения:** ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердия, PALS — стрейн резервуара (Peak Atrial Longitudinal Strain), LACS — стрейн кондукта (Left Atrial Conduit Strain), LACTs — стрейн сокращения (Left Atrial Contractile Strain).

рядом факторов, связанных как с характеристиками исследуемой популяции, так и с методологическими аспектами проведения исследований.

Установленная в данном исследовании частота первой манифестации ПОФП может объясняться хирургической техникой выполнения КШ на работающем сердце, рутинно используемой в ФГБУ "ФЦССХ" Минздрава России (г. Астрахань). Известно, что воспалительные медиаторы, особенно, при наличии хронического воздействия ишемии на миокард, могут инициировать аритмогенное ремоделирование предсердий. Отказ от использования искусственного кровообращения имеет ряд преимуществ, связанных со снижением системного воспалительного ответа на оперативное вмешательство, который может выступать важным фактором инициации ПОФП [13, 14]. Другим важным хирургическим аспектом, снижающим риск ПОФП, является задняя перикардиотомия, выполненная всем больным из проведенного исследования. Имеются данные, убедительно указывающие на то, что кровь, скапливающаяся в перикардальном пространстве после кардиохирургического вмешательства, играет ведущую роль в формировании прооксидантной и провоспалительной среды, обладающей аритмогенным потенциалом [15]. Создание сообщения между полостью перикарда и левой плевральной полостью позволяет устранить этот патогенетический механизм и снизить вероятность ПОФП [16].

Большое число опубликованных работ указывает на важность предоперационной ультразвуковой

оценки функции ЛП у больных ИБС, направляемых на КШ. Часто выдвигаются гипотезы, согласно которым деформационные показатели могут предоставить дополнительную информацию о риске ПОФП [12]. Так, в одной из работ было продемонстрировано, что больные после КШ без ПОФП имели лучшие показатели резервуарной ( $26,9 \pm 6,9$  vs  $20,5 \pm 4,3$ ,  $p < 0,001$ ) и контрактильной функций ЛП ( $14,9 \pm 3,7$  vs  $12,8 \pm 3,7$ ,  $p = 0,012$ ), а также достоверно более высокое значение глобального стрейна ЛП ( $24,3 \pm 6,6$  vs  $17,7 \pm 4,1$ ,  $p < 0,001$ ) [17]. Вместе с тем стремительное увеличение числа публикаций, посвященных изучению связей между деформационными показателями ЛП и ПОФП, не привело к появлению валидного общепринятого алгоритма индивидуальной оценки риска ПОФП [18], что подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Согласно распространенной экспертной позиции, в основе инициации структурной перестройки предсердий лежат повышенная системная гемодинамическая нагрузка и локальный миокардиальный стресс [19]. Активация патогенных сигнальных путей приводит к избыточной секреции матричных протеиназ и фиброзных белков, таких как коллаген. Это приводит к увеличению жесткости миокарда (снижению его эластичности), что непосредственно сказывается на способности ЛП растягиваться и аккумулировать кровь во время систолы желудочков, нарушая его резервуарную функцию. Такой сценарий проаритмического ремоделирования предсердий объясняет имеющиеся литературные данные. Так, при проведении многофакторного анализа было установлено, что значения PALS  $< 28\%$  повышали риск ПОФП в 3,6 раза (95% ДИ: 2,2-5,9;  $p < 0,001$ ) [12]. Аналогичные результаты были получены и в крупном метаанализе [20].

В проведенном нами исследовании подавляющее большинство больных ИБС имели сниженные значения показателей деформации ЛП в сравнении с данными о средних значениях показателей деформации ЛП у здоровых лиц [9]. Возможно, неразрешенным вопросом, имеющим важное значение в контексте обсуждаемой проблемы, является отсутствие референтных диапазонов значений деформационных показателей ЛП, валидированных на разных когортах больных ИБС, направленных на операцию КШ. Этот факт может ограничивать прогностическую эффективность результатов СТ-ЭхоКГ. Это может объяснять полученные в ходе настоящего исследования результаты, указывающие на отсутствие связей между параметрами деформации миокарда ЛП, полученными в ходе дооперационного скрининга, и риском ПОФП у больных с ИБС, которым проводилось КШ на работающем сердце. Несмотря на отсутствие подобных выводов в найденных работах других исследователей, эти данные могут оказать

значимый вклад в текущее понимание взаимосвязей между структурными изменениями сердца, аритмическими осложнениями и хирургическими особенностями кардиохирургических вмешательств. Опыт проведения научного поиска в направлении прогнозирования клинически важных конечных точек указывает на отсутствие единственного предиктора и на необходимость учета большого спектра факторов, которые в комбинации определяют вероятность наступления события, в данном случае ПОФП [21]. Считается, что ПОФП является результатом сочетания у больного нескольких факторов: морфологического и электрофизиологического субстрата, триггера и факторов, обеспечивающих поддержание аритмии. Вероятно, деформационные характеристики могут помочь только в выявлении групп больных ИБС с наличием морфологической основы для возникновения ФП. Вместе с тем целый ряд существенных факторов, связанных с наличием коморбидных состояний, хирургической техникой, течением раннего послеоперационного периода, могут выполнять роль патогенетических механизмов реализации ПОФП, модифицируя автономную регуляцию, системный воспалительный ответ и электролитный баланс. Складывающаяся гетерогенность патогенетических факторов затрудняет проведение предоперационной стратификации риска ПОФП и требует комплексного подхода к решению этой проблемы на основании разработки и валидации сложных многофакторных моделей, учитывающих разные предикторы аритмии.

**Ограничения исследования.** Точность и интерпретация результатов СТ-ЭхоКГ могут зависеть от множества факторов, включая технические аспекты ультразвукового оборудования и квалификацию оператора. Кроме того, размер выборки и её состав играют значительную роль. Вероятно, для решения поставленной задачи потребуются исследования с большим числом пациентов или с учетом дополнительных параметров, таких как степень ишемии или локализация поражений коронарных артерий, наличие других доказанных предикторов ПОФП.

### Заключение

Полученные данные могут указывать на незначительный прогностический потенциал показателей деформации ЛП, полученных с помощью СТ-ЭхоКГ, для прогнозирования впервые возникшей ПОФП у пациентов, перенесших КШ на работающем сердце. Результаты исследования следует интерпретировать с позиций известных ограничений, что подчеркивает необходимость продолжения исследовательской работы для верификации первоначальных выводов.

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

## Литература/References

- Bondarenko BB, Grigoryeva AV, Sokolova LA, et al. Forecasting of recurrent atrial fibrillation after radiofrequency ablation of pulmonary veins using preoperative characteristics. *Translational Medicine*. 2020;7(5):6-16. (In Russ.) Бондаренко Б. Б., Григорьева А. В., Соколова Л. А. и др. Возможности предоперационного прогнозирования рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции легочных вен. *Трансляционная медицина*. 2020;7(5):6-16. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-5-6-16.
- Eikelboom R, Sanjanwala R, Le M-L, et al. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2021;111:544-54. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.05.104.
- Megens MR, Churilov L, Thijs V. New-Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft and Long-Term Risk of Stroke: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6. doi:10.1161/JAHA.117.007558.
- Mingalimova AR, Chashchin MG, Arutyunyan AG, et al. C-reactive protein: perioperative changes and prognostic significance in assessing the risk of atrial fibrillation in patients after coronary bypass surgery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3594. (In Russ.) Мингалимова А. Р., Чашчин М. Г., Арутюнян А. Г. и др. С-реактивный белок: периоперационная динамика и прогностическая значимость в оценке риска развития фибрилляции предсердий у пациентов после коронарного шунтирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3594. doi:10.15829/1728-8800-2023-3594.
- Ganaev KG, Vlasova EE, Avalyan AA, et al. First experience of using two-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess the association of left atrial strain with atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5026. (In Russ.) Ганаев К. Г., Власова Э. Э., Авалян А. А. и др. Первый опыт применения технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме для оценки связи нарушения деформации левого предсердия с фибрилляцией предсердий после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5026. doi:10.15829/1560-4071-2022-5026.
- Golukhova EZ, Bulaeva NI, Mrikaev DV, et al. Evaluation of left atrial strain using speckle-tracking echocardiography to predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7):5349. (In Russ.) Голухова Е. З., Булаева Н. И., Мрикаев Д. В. и др. Оценка деформации левого предсердия с помощью спекл-трекинг эхокардиографии для прогнозирования послеоперационной фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5349. doi:10.15829/1560-4071-2023-5349.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Hear J — Cardiovasc Imaging*. 2018;19:591-600. doi:10.1093/ehjci/jev042.
- Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, et al. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:59-70.e8. doi:10.1016/j.echo.2016.09.007.
- Taha A, Nielsen SJ, Bergfeldt L, et al. New-Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting and Long-Term Outcome: A Population-Based Nationwide Study From the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc*. 2021;10. doi:10.1161/JAHA.120.017966.
- Kislitsina ON, Cox JL, Shah SJ, et al. Preoperative left atrial strain abnormalities are associated with the development of postoperative atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164:917-24. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.09.130.
- Pastore MC, Degiovanni A, Grisafi L, et al. Left Atrial Strain to Predict Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2024;17. doi:10.1161/CIRCIMAGING.123.015969.
- Chen Y-C, Liu C-C, Hsu H-C, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11. doi:10.3389/fcvm.2024.1290610.
- Arslan G, Erol G, Kartal H, et al. The Incidence of Atrial Fibrillation after On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart Surg Forum*. 2021;24:E645-50. doi:10.1532/hfsf.3873.
- St-Onge S, Perrault LP, Demers P, et al. Pericardial Blood as a Trigger for Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2018;105:321-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.07.045.
- Xiong T, Pu L, Ma Y-F, et al. Posterior pericardiectomy to prevent new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16:233. doi:10.1186/s13019-021-01611-x.
- Bagherinejad Somesarayi SA, Faridi L, Mohammadi K, et al. Conventional and two-dimensional strain echocardiography in predicting postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. *Casp J Intern Med*. 2023;14:60-8. doi:10.22088/cjim.14.160.
- Fleet H, Pilcher D, Bellomo R, et al. Predicting atrial fibrillation after cardiac surgery: a scoping review of associated factors and systematic review of existing prediction models. *Perfusion*. 2023;38:92-108. doi:10.1177/02676591211037025.
- Ilov NN, Arnaudova KSh, Nechepurenko AA, et al. Role of the cardiac extracellular matrix in the onset and progression of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2S):4362. (In Russ.) Илов Н. Н., Арнаудова К. Ш., Нечепуренко А. А. и др. Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2S):4362. doi:10.15829/1560-4071-2021-4362.
- Kawczynski MJ, Gilbers M, Van De Walle S, et al. Role of pre-operative transthoracic echocardiography in predicting post-operative atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis. *EP Eur*. 2021;23:1731-43. doi:10.1093/europace/euab095.
- Iglesias-Álvarez D, Fu X, Martínez-Cereijo JM, et al. Clinical Profiling and Biomarkers for Post-Operative Atrial Fibrillation Prediction in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Clin Med*. 2023;12:3565. doi:10.3390/jcm12103565.



## Взаимосвязь содержания лейкоцитов в крови с некоторыми параметрами липидограммы у пациентов с инфарктом миокарда на фоне онкологического заболевания

Скородумова Е. Г., Скородумова Е. А., Костенко В. А., Сиверина А. В.

Исследователями из университета Хоккайдо (Tsumita T, 2022) было выявлено, что эндотелиальные клетки накапливают в сосудах злокачественных опухолей липопротеины низкой плотности (ЛНП). Одновременно эндотелий осуществляет хемотаксис нейтрофилов, которые выполняют иммуносупрессорную функцию — способствуют прогрессированию злокачественной опухоли.

**Цель.** Поиск взаимосвязи содержания лейкоцитов в крови с некоторыми параметрами липидограммы у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) на фоне онкологического заболевания.

**Материал и методы.** Обследовано 319 пациентов, находившихся на лечении в ГБУ НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2018-2023гг, которые были разделены на 3 группы: ИМ в сочетании с текущим злокачественным новообразованием (ЗНО) — 132 пациента (I группа), ИМ+ЗНО в анамнезе — 58 больных (II группа), ИМ без ЗНО — 129 больных (III группа). Оценивались данные лабораторных тестов, применяемые в рутинной практике: содержание лейкоцитов в крови, относительная величина содержания сегментоядерных нейтрофилов, общий холестерин, ЛНП.

**Результаты.** Для пациентов с ИМ на фоне ЗНО характерны более высокие уровни лейкоцитов и нейтрофилов чем в других выборках, однако содержание общего холестерина было значимо ниже в этой выборке, а уровень ЛНП статистически значимо не отличался. Больные с ИМ и перенесенными ЗНО занимали промежуточное положение между I и III группами по уровню изучаемых показателей.

**Заключение.** В целом данные о роли содержания холестерина в крови у онкологических больных противоречивы, в частности, некоторые исследования показали, что повышенный уровень холестерина является потенциальным фактором риска для развития онкологических заболеваний, в нашем исследовании, как и в ряде других, не было выявлено существенных ассоциаций между повышенным уровнем холестерина и наличием ЗНО.

Наше исследование является некоторым шагом в понимании связи концентрации холестерина в крови онкологических больных с иммунным ответом пациентов с ИМ на фоне ЗНО.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, злокачественные новообразования, атеросклероз, асептическое воспаление, липопротеины низкой плотности.

**Отношения и деятельность:** нет.

ГБУ Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия.

Скородумова Е.Г.\* — к.м.н., с.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Скородумова Е.А. — д.м.н., в.н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-5017-0214, Костенко В.А. — д.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0001-9685-7268, Сиверина А.В. — к.м.н., н.с. отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ORCID: 0000-0002-6831-2153.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
Lisavetta91@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ЗНО — злокачественные новообразования, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, RR — относительный риск.

Рукопись получена 04.06.2024  
Рецензия получена 20.06.2024  
Принята к публикации 23.07.2024



**Для цитирования:** Скородумова Е. Г., Скородумова Е. А., Костенко В. А., Сиверина А. В. Взаимосвязь содержания лейкоцитов в крови с некоторыми параметрами липидограммы у пациентов с инфарктом миокарда на фоне онкологического заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5989. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5989. EDN PJNYRI

## Relationship between the white blood cell count and some lipid profile parameters in cancer patients with myocardial infarction

Skorodumova E. G., Skorodumova E. A., Kostenko V. A., Siverina A. V.

Hokkaido University (Tsumita T, 2022) researchers found that endothelial cells accumulate low-density lipoproteins (LDL) in tumor blood vessels. At the same time, the endothelium carries out neutrophil chemotaxis, which perform an immunosuppressive function contributing to cancer progression.

**Aim.** To search for the relationship between the white blood cell (WBC) count and some lipid profile parameters in cancer patients with myocardial infarction (MI).

**Material and methods.** We examined 319 patients who were treated at Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine in 2018-2023, which were divided into three groups: MI in combination with an active cancer — 132 patients (Group I), MI+cancer in history — 58 patients (Group II), MI without cancer — 129 patients (Group III). Following laboratory data used in routine practice were assessed: WBC count, relative neutrophil count, total cholesterol, low-density lipoproteins.

**Results.** Cancer patients with MI are characterized by higher WBC and neutrophil count than in other samples. However, the total cholesterol level was significantly lower in this sample, and the LDL level was not significantly different. Patients with

MI and previous cancer occupied an intermediate position between groups I and III in terms of studied parameters.

**Conclusion.** In general, data on the role of cholesterol levels in cancer patients are contradictory. In particular, some studies have shown that elevated cholesterol levels are a potential risk factor for cancer. In our study, as in a number of others, no significant associations were identified between elevated cholesterol levels and the presence of cancer.

Our study is a step towards understanding the connection between the cholesterol concentration and the immune response in cancer patients with MI.

**Keywords:** myocardial infarction, cancer, atherosclerosis, sterile inflammation, low-density lipoproteins.

**Relationships and Activities:** none.

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia.

Skorodumova E. G.\* ORCID: 0000-0002-4649-5921, Skorodumova E. A. ORCID: 0000-0002-5017-0214, Kostenko V. A. ORCID: 0000-0001-9685-7268, Siverina A. V. ORCID: 0000-0002-6831-2153.

\*Corresponding author: Lisavetta91@mail.ru

Received: 04.06.2024 Revision Received: 20.06.2024 Accepted: 23.07.2024

**For citation:** Skorodumova E. G., Skorodumova E. A., Kostenko V. A., Siverina A. V. Relationship between the white blood cell count and some lipid profile parameters in cancer patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5989. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5989. EDN PJNYRI

### Ключевые моменты

- Содержание лейкоцитов в крови в выборке с инфарктом миокарда (ИМ) с активным злокачественным новообразованием (ЗНО) была выше, чем у пациентов с ИМ и перенесенным ЗНО, а уровень лейкоцитов у лиц с ИМ на фоне перенесенного ЗНО был выше, чем у лиц с ИМ без ЗНО.
- Уровень общего холестерина был более низким у пациентов с ИМ с активным ЗНО по сравнению с ИМ без ЗНО или с перенесенным в анамнезе онкологическим процессом, по поводу которого пациент был снят с диспансерного учета.

Онкологические заболевания — это заболевания, при которых в клетках возникают мутации, приводящие к неконтрольному размножению клеток и образованию злокачественной опухоли. Считается, что важную роль играет воспаление в эндотелии [1, 2]. Воспалительный процесс часто обнаруживается до начала метастазирования и может ему способствовать. Исследователями из университета Хоккайдо [3] было выявлено, что эндотелиальные клетки накапливают в сосудах злокачественных опухолей липопротеины низкой плотности (ЛНП). Одновременно эндотелий осуществляет хемотаксис нейтрофилов, которые выполняют иммуносупрессорную функцию — способствуют прогрессированию злокачественной опухоли [3-5]. Этот процесс асептического воспаления является очень схожим с тем, который происходит при атеросклерозе [3, 5, 6].

Целью исследования явился поиск взаимосвязи содержания лейкоцитов в крови с некоторыми параметрами липидограммы у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) на фоне злокачественного новообразования (ЗНО).

### Материал и методы

Обследовано 319 пациентов, находившихся на лечении в ГБУ НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в 2018-2023гг, которые были разделены на 3 группы: ИМ в сочетании с текущим ЗНО — 132 пациента (I группа), ИМ+ЗНО в анамнезе (пациенты

### Key messages

- White blood cell count in the sample with myocardial infarction (MI) with an active cancer was higher than in patients with MI and a history of cancer, while the white blood cell count in people with MI and a history of cancer was higher than in those with MI without cancer.
- Total cholesterol level was lower in MI patients with active cancer compared with MI without cancer or with a history of cancer.

были сняты с диспансерного учета) — 58 больных (II группа), ИМ без ЗНО — 129 больных (III группа). Половозрастные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Резюмируя результаты, представленные в таблице 1, выборки сравнимы по полу и возрасту: преобладали мужчины в среднем возрасте 61,4 [52,3;75,2].

Критерии включения:

1. развитие у больных ИМ (с подъемом и без подъема сегмента ST),
2. активное/перенесенное ЗНО,
3. подписанное информированное согласие пациента.

Критерии невключения:

1. пациенты, имеющие острое воспаление инфекционной и неинфекционной природы,
2. хронические заболевания, находившиеся в фазе обострения.

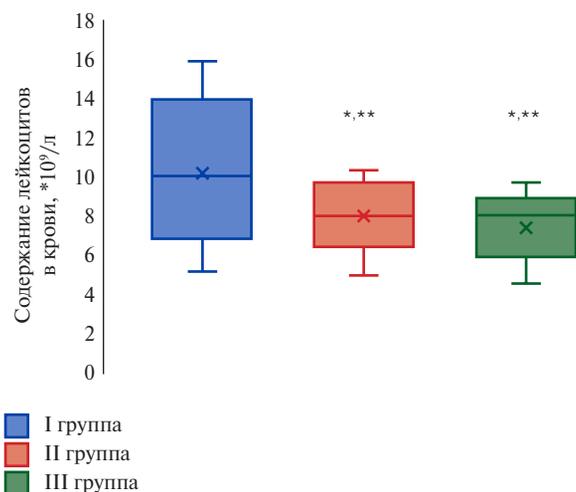
Выполнение данного исследования разрешено ЛЭК ГБУ НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, протокол № 2-05 от 11.05.2023.

Для достижения заявленной цели использовались данные лабораторных тестов, применяемые в рутинной практике: содержание лейкоцитов в крови, от-

Таблица 1

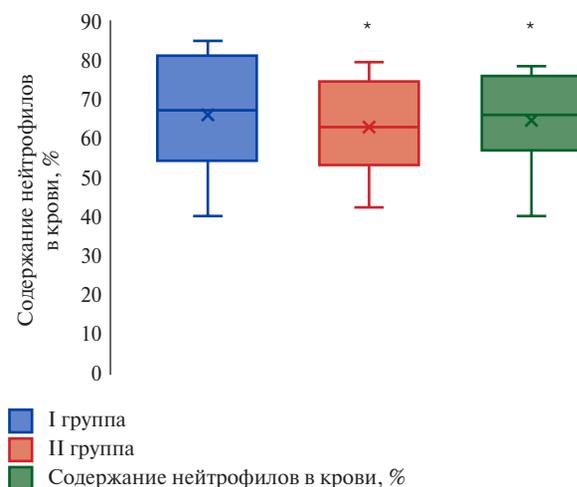
### Гендерные и возрастные параметры больных

	I группа	II группа	III группа	P-значение
	n (%)	n (%)	n (%)	
Мужчины	90 (68,2)	32 (55,2)	81 (62,8)	0,7
Женщины	42 (30,4)	26 (44,8)	48 (37,2)	0,6
Возраст	63,2±10,8	67,9±12,4	70,4±15,2	0,6



**Рис. 1.** Содержание лейкоцитов в крови.

**Примечание:** \* — различия I группы по сравнению с остальными статистически значимы при  $p < 0,05$ ; \*\* — различия II группы по сравнению с остальными статистически значимы при  $p < 0,05$ .



**Рис. 2.** Содержание нейтрофилов в крови.

**Примечание:** \* — различия I группы по сравнению с остальными статистически значимы при  $p < 0,05$ .

носительная величина содержания сегментоядерных нейтрофилов, общий холестерин (ОХС), ЛНП. Забор крови для анализов осуществлялся на момент поступления пациентов в стационар по поводу ИМ. При проверке нормальности распределения исследуемых параметров была отклонена нулевая гипотеза и как следствие использовались методы непараметрической статистики, такие как критерий Краскелла-Уоллиса с апостериорным критерием Двасс-Стил-Кричлоу-Флигнер.

### Результаты

Было проведено сравнение частоты развития ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST) в зависимости от активности онкологического процесса: в контрольной группе ИМпST наблюдался у 50 человек, в то время как ИМбпST у 82 человек. В выборке с перенесенным ЗНО ИМпST был у 25 человек, а ИМбпST — у 28 человек. В группе с текущим ЗНО ИМпST встречался у 53 человек, в то время как ИМбпST у 76 человек,  $p < 0,05$ . Таким образом, частота развития как с ИМпST, так и ИМбпST выше у пациентов с активным онкологическим процессом по сравнению с контрольной группой. В структуре онкологических новообразований у больных с текущим процессом доминировали ЗНО пищеварительной системы: 64 пациента, в то время как их количество в группе с перенесенным было равно 41 пациенту. В выборке со злокачественным поражением в анамнезе преобладали опухоли репродуктивной системы — 33 случая,  $p < 0,05$ , в то время как количество подобных заболеваний в группе с активным онкологическим процессом было 50,  $p < 0,05$ . Прочие онкологические

патологии не выходили за пределы 15% распространенности.

В выборке пациентов с текущим ЗНО несколько чаще встречались ЗНО основания языка 6 (3,1%) человек vs 0 (0%), ЗНО дна полости рта, желчевыводящих путей, поджелудочной железы: 2 (1,2%) vs 0 (0%). ЗНО пищевода — 4 (2,1%) vs 0 (0%). При этом ЗНО желудка отличались более выражено: 12 (6,2%) vs 6 (3,8%), также как и гортани 6 (3,1%) vs 2 (1,2%).

Обращало на себя внимание, что ЗНО печени встречались только в выборке пациентов с текущим ЗНО: 10 (5,2%) vs 0 (0%). Тела матки 12 (6,2%) vs 2 (1,2%), предстательной железы — 20 (10,3%) vs 9 (5,6%). ЗНО мочевого пузыря 12 (6,2%). С другой стороны, в когорте пациентов с перенесенным ЗНО несколько чаще встречались ЗНО прямой кишки 10 (6,2%) vs 4 (2,1%). Меланома — 12 (7,5%) vs 2 (1,0%). Рак молочной железы — 46 (28%) vs 22 (11,3%), ЗНО вульвы 6 (3,8%) vs 0 (0%). Одинаково часто встречались ЗНО неуточненной части языка 2 (1,0%) vs 2 (1,2%), ЗНО десны — 2 (1,0%) vs 2 (1,2%), ЗНО ободочной кишки 18 (11,2%) vs 16 (8,2%), бронхов и легкого 10 (6,2%) vs 12 (6,2%). Онкогематологические заболевания в основном несколько доминировали в выборке с текущим ЗНО.

Метастазы в выборке пациентов с текущим ЗНО имелись у 50 (26,3%) человек, но обращает на себя внимание появление отдаленных метастазов у 16 (8,4%) лиц, что говорит о прогрессировании онкологического заболевания и необходимости взятия этих пациентов под диспансерный учет и назначения специализированной терапии, что особенно затруднено в условиях наличия ИМ, который перенесли данные пациенты. При этом шансы наличия ме-

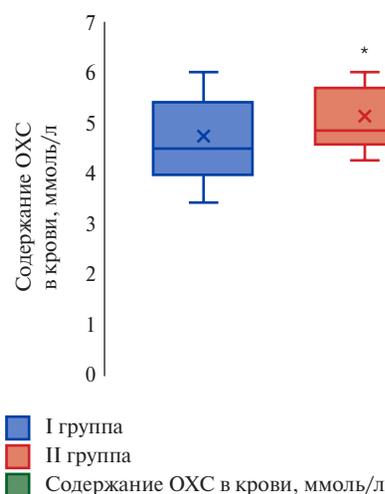


Рис. 3. Содержание ОХС в крови.

**Примечание:** \* — различия I группы по сравнению с остальными статистически значимы при  $p < 0,05$ .

**Сокращение:** ОХС — общий холестерин.

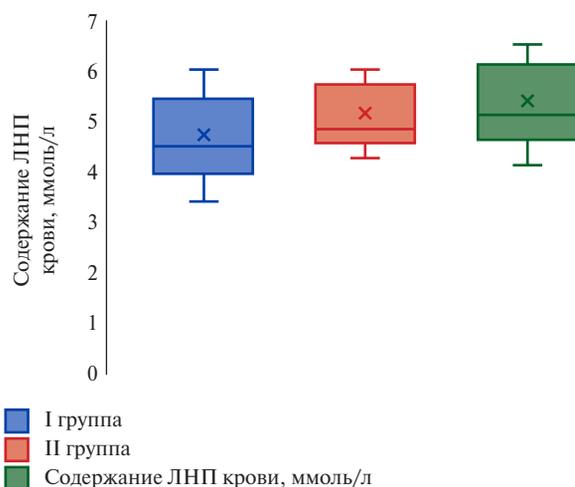


Рис. 4. Содержание ЛНП в крови.

**Сокращение:** ЛНП — липопротеины низкой плотности.

тастазов в группе активного рака были выше в 3,168 раза, по сравнению с группой перенесенного рака, различия шансов были статистически значимыми (95% доверительный интервал (ДИ): 1,725–5,821).

Медиана и квартили содержания лейкоцитов представлена в боксплоте, рисунок 1.

Медианы, а также 1 и 3 квартили, представленные на рисунке 1, свидетельствуют о более высоком уровне лейкоцитов в выборке пациентов с активным ЗНО:  $11,5 [7,7;15,9] \cdot 10^9/\text{л}$ . В выборке больных с перенесенным ЗНО содержание лейкоцитов было значимо ниже по сравнению с I группой —  $8,9 [7,8;10,3] \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,01$ . Однако в III группе среднее содержание лейкоцитов было еще более низким по сравнению с больными, имевшими сочетание ИМ+активное ЗНО —  $8,0 [6,7;7,9] \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ . При сравнении II и III выборки также имелись статистически значимые отличия,  $p=0,04$ .

На рисунке 2 представлено количество сегментоядерных нейтрофилов, выраженных в относительных значениях.

Содержание нейтрофилов в крови также выше у больных с активным ЗНО:  $77,0 [67,0;84,5]\%$ . В выборке больных с перенесенным ЗНО оно было несколько ниже по сравнению с I группой —  $69 [62,8;79,2]\%$ ,  $p=0,011$ . В III группе уровень нейтрофилов в крови был выше, по сравнению с выборкой пациентов с ИМ+активным ЗНО и составил  $73,1 [65,7;78,1]$ , однако отличия были статистически не значимы,  $p=0,4$ , а отличия между I и III когортами были статистически значимыми,  $p=0,018$ .

Уровень ОХС характеризовался динамикой, которая отличалась от содержания нейтрофилов в крови, рисунок 3.

Таблица 2

**Корреляционные связи  
между изучаемыми параметрами**

	Лейкоциты в крови, г/р	Нейтрофилы в крови, г/р
ОХС	0,093/0,134	0,048/0,443
ЛНП	0,026/0,707	0,037/0,593

**Сокращения:** ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин.

Было выявлено, что содержание ОХС в крови пациентов I группы составило  $4,5 [3,4;5,4]$  ммоль/л, второй когорты —  $4,9 [4,3;5,7]$  ммоль/л, третьей —  $5,3 [4,1;6,1]$  ммоль/л. Отмечено, что статистически значимо отличались только выборки I и III.

При этом ЛНП статистически значимых отличий не имели, рисунок 4.

Уровень ЛНП в крови пациентов I группы составлял  $3,1 [2,0;4,1]$  ммоль/л, второй когорты —  $2,9 [2,1;4,1]$  ммоль/л, третьей —  $3,2 [2,3;4,3]$  ммоль/л. При этом статистически значимые отличия отсутствовали: между I и II группами —  $p=0,88$ ; I и III когортами —  $0,78$ , а II и III выборками —  $0,48$ .

Были проанализированы коэффициенты корреляции между изучаемыми параметрами, представленными в таблице 2.

То есть у пациентов с ИМ и ЗНО корреляционной связи между изучаемыми параметрами выявлено не было.

Таким образом, не подтверждается связь между уровнями ЛНП, ОХС и содержанием лейкоцитов в крови и сегментоядерными нейтрофилами, у пациентов с ИМ и ЗНО, как текущего, так и перенесенного.

### Обсуждение

Содержание лейкоцитов в крови было статистически значимо выше у пациентов с ИМ и активным ЗНО по сравнению с пациентами, перенесшими в прошлом ЗНО. Кроме того, уровень лейкоцитов у лиц с ИМ на фоне перенесенного ЗНО был выше, чем у пациентов с ИМ без онкологического анамнеза.

Уровень ОХС был статистически значимо ниже у пациентов с ИМ и активным ЗНО по сравнению с группами пациентов с ИМ без ЗНО или с перенесенным в прошлом ЗНО.

Уровни ЛНП статистически значимо не различались между исследуемыми группами. Мы предполагаем, что данные изменения ОХС в крови пациентов с ИМ и активным ЗНО говорят о возможном избыточном потреблении ОХС, который в условиях вероятного более выраженного повреждения эндотелия формирует атеросклеротические бляшки артерий, что нуждается в дальнейшем уточнении.

Не было выявлено достоверной связи между уровнями ЛНП, ОХС и содержанием лейкоцитов, в т.ч. сегментоядерных нейтрофилов, у пациентов с ИМ на фоне как текущего, так и перенесенного ЗНО. В метаанализе J. Wang (2015) подтверждена ассоциация содержания холестерина в пище с относительным риском (RR) рака поджелудочной железы в исследованиях, проведенных в Северной Америке (RR 1,275, 95% ДИ: 1,058-1,537), но не в Европе (RR 1,149, 95% ДИ: 0,863-1,531) [7-9]. Однако в данном исследовании был ряд ограничений, например, связанных с тем, что у пациентов уровень холестерина оценивался после установления диагноза и в данном исследовании отсутствовали пациенты с ИМ, который был критерием исключения из исследования.

В целом данные о роли содержания холестерина в крови у онкологических больных противоречивы, в частности, некоторые исследования показали, что

повышенный уровень холестерина является потенциальным фактором риска для развития онкологических заболеваний [10]. В то же время в исследовании Stolzenberg-Solomon RZ, et al. (2002) также не было выявлено существенных ассоциаций между повышенным уровнем холестерина и наличием ЗНО [11].

Наше исследование является некоторым шагом вперед к пониманию связи концентрации холестерина в крови онкологических больных с иммунным ответом при ИМ на фоне ЗНО [12-15].

**Ограничения исследования.** Небольшая выборка, гетерогенность ЗНО в группах.

### Заключение

1. Медиана содержания лейкоцитов в крови в выборке с ИМ с активным ЗНО была статистически значимо выше, чем у пациентов с ИМ и перенесенным ЗНО, а уровень лейкоцитов у лиц с ИМ на фоне перенесенного ЗНО был выше, чем у лиц с ИМ без ЗНО.

2. Уровень ОХС был значимо ниже у пациентов с ИМ с активным ЗНО по сравнению с ИМ без ЗНО или с перенесенным в анамнезе онкологическим процессом, по поводу которого пациент был снят с диспансерного учета.

3. Уровни ЛНП статистически значимо не отличались в исследуемых группах.

4. Нельзя сказать, что существует связь между уровнями ЛНП, ОХС и содержанием лейкоцитов в крови и сегментоядерными нейтрофилами, у пациентов с ИМ и ЗНО как текущего, так и перенесенного.

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

### Литература/References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
- Gorbunov AY, Bobyleva ES, Zelenin VA, Suvorova EV. Role of endothelial dysfunction and early disorders of the functional state of the liver in out-of-hospital pneumonia (literature review). *Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):361-5. (In Russ.) Горбунов А. Ю., Бобылева Е. С., Зеленин В. А., Суворова Е. В. Роль эндотелиальной дисфункции и ранних нарушений функционального состояния печени при внебольничной пневмонии (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5):361-5. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-5-361-365.
- Tsumita T, Maishi N, Annan DA-M, et al. The oxidized-LDL/LOX-1 axis in tumor endothelial cells enhances metastasis by recruiting neutrophils and cancer cells. *Int J Cancer*. 2022;151(6):944-56. doi:10.1002/ijc.34134.
- Leiva O, Abdel Hameid D, Connors JM, et al. Common Pathophysiology in Cancer, Atrial Fibrillation, Atherosclerosis, and Thrombosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2021;3(5):619-34. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.011.
- Gallucci G, Turazza FM, Inno A, et al. Atherosclerosis and the Bidirectional Relationship between Cancer and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside-Part 1. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4232. doi:10.3390/ijms25084232.
- Ramos-Nino ME. The Role of Chronic Inflammation in Obesity-Associated Cancers, *International Scholarly Research Notices*. 2013;697521:25. doi:10.1155/2013/697521.
- Nguyen PHD, Le AH, Pek JSQ, et al. Extracellular vesicles and lipoproteins — Smart messengers of blood cells in the circulation. *Journal of Extracellular Biology*. 2022;1:e49. doi:10.1002/jex2.49.
- Grigorieva IN, Efimova OV, Romanova TI. Lipid metabolism disorders in patients with pancreatic cancer. *Atherosclerosis*. 2017;13(3):43-9. (In Russ.) Григорьева И. Н., Ефимова О. В., Романова Т. И. Нарушения липидного обмена у больных раком поджелудочной железы. *Атеросклероз*. 2017;13(3):43-9.
- Wang J, Wang W-J, Zhai L. Association of cholesterol with risk of pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol*. 2015;21(12):3711-9.
- Wu Q, Chen G, Wu WM, et al. Metabolic syndrome components and risk factors for pancreatic adenocarcinoma: a case-control study in China. *Digestion*. 2012;86;4:294-301.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, et al. A prospective study of medical conditions, anthropometry, physical activity, and pancreatic cancer in male smokers (Finland). *Cancer Causes Control*. 2002;13(5):417-26.
- Musikhina NA, Petelina TI, Gapon LI, et al. Inflammatory biomarkers in survivors of myocardial infarction in patients with preserved and slightly reduced left ventricular ejection fraction, five-year prospective observation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3726. (In Russ.) Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Гапон Л. И. и др. Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3726. doi:10.15829/1560-4071-2020-3726.

13. Luboyatnikova ES, Kiselev AR, Komarova MV, et al. Myocardial infarction with ST-segment elevation in patients with malignant neoplasms. *Cardiologia*. 2018;58(12):5-12. (In Russ.) Лубоятникова Е. С., Киселев А. Р., Комарова М. В. и др. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Кардиология*. 2018;58(12):5-12. doi:10.18087/cardio.2018.12.10204.
14. Luboyatnikova ES, Duplyakov DV. Acute coronary syndrome in patients with malignant neoplasms. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):140-4. (In Russ.) Лубоятникова Е. С., Дупляков Д. В. Острый коронарный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(3):140-4. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-140-144.
15. Obresan AG, Shcherbakova NV. Pathogenetic mechanisms of myocardial pathology development in patients with malignant neoplasms: current state of the problem. *Cardiologia*. 2020;60(2):142-54. (In Russ.) Обрезан А. Г., Щербакова Н. В. Патогенетические механизмы развития патологии миокарда у больных со злокачественными новообразованиями: современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2020;60(2):142-54. doi:10.18087/cardio.2020.2.n985.

## Сравнительная характеристика пациентов с сочетанием обструктивного апноэ сна и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группах интервенционного и медикаментозного лечения аритмии

Обухова Н. Т., Агальцов М. В., Драпкина О. М.

**Цель.** Сравнить особенности клинических характеристик двух групп пациентов с сочетанием обструктивного апноэ сна (ОАС) и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП), находящихся на консервативной терапии аритмии и после катетерной абляции устьев легочных вен.

**Материал и методы.** В исследование включено 362 пациента с пароксизмальной формой ФП, которым проведено респираторное мониторирование сна.

**Результаты.** Выявлено преобладание ОАС клинически значимых степеней (средние и тяжелые — 37% и 29%, соответственно), а также более высокая лекарственная нагрузка и коморбидность в группе пациентов медикаментозного лечения ФП. Пороговое значение индекса массы тела (ИМТ), при котором прогнозировался высокий риск ОАС тяжелой степени, соответствовало наличию ожирения 1 степени (ИМТ  $\geq 31$  кг/м<sup>2</sup>). Полученные результаты продемонстрировали наличие ассоциации между увеличением переднезаднего размера левого предсердия и степенью тяжести ОАС (4,1 [3,8-4,4] см,  $r=0,28$ ;  $p<0,001$ ), которые могут быть обусловлены структурным ремоделированием сердца у пациентов с сочетанием пароксизмальной формы ФП и тяжелыми формами ОАС.

**Заключение.** В когорте пациентов с пароксизмальной формой ФП выявлена высокая частота встречаемости ОАС клинически значимых степеней. В группе пациентов с сочетанием ОАС и ФП, находящихся на консервативном лечении, выявлены более неблагоприятные характеристики сердечно-сосудистой системы, большая коморбидная нагрузка по сравнению с группой пациентов, прошедших оперативное лечение.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, обструктивное апноэ сна, ремоделирование предсердий.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Благодарности.** Авторы благодарят д.м.н. Давтян К. В., к.м.н. Харлап М. С. за помощь в проведении исследования.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Обухова Н. Т.\* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-4580-8292, Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-4982-628X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[nadyaobukhova@gmail.com](mailto:nadyaobukhova@gmail.com)

ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ за час сна, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОАС — обструктивное апноэ сна, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 31.01.2024

Рецензия получена 16.05.2024

Принята к публикации 19.06.2024



**Для цитирования:** Обухова Н. Т., Агальцов М. В., Драпкина О. М. Сравнительная характеристика пациентов с сочетанием обструктивного апноэ сна и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группах интервенционного и медикаментозного лечения аритмии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5777. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5777. EDN OGFKQP

## Comparative characteristics of patients with a combination of obstructive sleep apnea and paroxysmal atrial fibrillation in the groups of interventional and conservative treatment of arrhythmia

Obukhova N. T., Agaltsov M. V., Drapkina O. M.

**Aim.** To compare the clinical characteristics of two groups of patients with a combination of obstructive sleep apnea (OSA) and paroxysmal atrial fibrillation (AF), undergoing conservative treatment for arrhythmia and after pulmonary vein isolation.

**Material and methods.** The study included 362 patients with paroxysmal AF who underwent respiratory sleep monitoring.

**Results.** A predominance of clinically significant OSA was revealed (moderate and severe — 37% and 29%, respectively), as well as a higher drug burden and comorbidity in the group of patients receiving drug treatment for AF. The threshold value of body mass index (BMI), at which a high risk of severe OSA was predicted, corresponded to class 1 obesity (BMI  $\geq 31$  kg/m<sup>2</sup>). The results obtained demonstrated an association between an increase in the left atrium anteroposterior size and the severity of OSA (4,1 [3,8-4,4] cm,  $r=0,28$ ;  $p<0,001$ ), which may be due to cardiac structural remodeling in patients with a combination of paroxysmal AF and severe OSA.

**Conclusion.** In a cohort of patients with paroxysmal AF, a high incidence of clinically significant OSA was revealed. In the group of patients with a combination of OSA and AF undergoing conservative treatment, more unfavorable cardiovascular characteristics and a more severe comorbid status were revealed compared to the group of patients undergoing surgical treatment.

**Keywords:** atrial fibrillation, obstructive sleep apnea, atrial remodeling.

**Relationships and Activities:** none.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to Doctor of Medical Science Davtyan K. V., Candidate of Medical Science Kharlap M. S. for assistance in conducting the study.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Obukhova N. T.\* ORCID: 0000-0003-4580-8292, Agaltsov M. V. ORCID: 0000-0002-4982-628X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author: [nadyaobukhova@gmail.com](mailto:nadyaobukhova@gmail.com)

**Received:** 31.01.2024 **Revision Received:** 16.05.2024 **Accepted:** 19.06.2024

**For citation:** Obukhova N. T., Agaltsov M. V., Drapkina O. M. Comparative characteristics of patients with a combination of obstructive sleep apnea and paroxysmal atrial fibrillation in the groups of interventional and conservative treatment of arrhythmia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5777. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5777. EDN OGFKQP

## Ключевые моменты

- В когорте пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) выявлена высокая частота встречаемости обструктивного апноэ сна (ОАС) клинически значимых степеней, которые требуют лечебного вмешательства.
- В группе пациентов с сочетанием ОАС и ФП, находящихся на консервативном лечении, выявлены более неблагоприятные характеристики сердечно-сосудистой системы, большая коморбидная нагрузка по сравнению с группой пациентов, прошедших оперативное лечение.
- Наряду с известными факторами риска развития ФП необходимо выявление и коррекция ОАС у пациентов с пароксизмальной ФП с целью возможного влияния на рецидивы ФП. По нашим данным, первостепенное внимание следует уделять пациентам, находящимся на консервативном лечении аритмии.

## Key messages

- In a cohort of patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF), a high incidence of clinically significant obstructive sleep apnea (OSA) was revealed.
- In the group of patients with a combination of OSA and AF undergoing conservative treatment, more unfavorable cardiovascular characteristics of the system and more severe comorbid status were revealed compared to the group of patients undergoing surgical treatment.
- Along with the known risk factors for AF, OSA in patients with paroxysmal AF should be diagnosed and treated in order to influence the AF recurrence. According to our data, priority attention should be paid to patients undergoing conservative treatment of arrhythmia.

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее часто встречающимся нарушениям ритма сердца. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность, социальное и экономическое бремя ФП для систем здравоохранения разных стран мира последние 30 лет растёт [1-3].

Частично увеличение частоты ФП связано с возрастом и ожирением. Однако, несмотря на многочисленные исследования, современные представления о механизмах, лежащих в основе ФП, до конца не изучены [4].

Одним из новых модифицируемых факторов риска возникновения и прогрессирования ФП является обструктивное апноэ сна (ОАС). Распространенность средней и тяжелой степени ОАС среди пациентов с ФП колеблется от 21% до 74% по сравнению с популяционной распространенностью, составляющей 17% у мужчин и 10% у женщин в возрасте 50-70 лет [5, 6]. По оценкам, ~85% случаев ОАС остаются не диагностированными, а соответственно, и нелечеными [7].

ОАС характеризуется повторяющимся коллапсом верхних дыхательных путей во время сна [8]. Эпизоды остановок дыхания обструктивного характера сопровождаются преходящей гипоксемией, а в тяжелых случаях — гиперкапнией, колебанием дыхательных усилий грудной клетки для обеспечения вдоха, кульминацией которых является реакция коры головного мозга в виде ЭЭГ-активации с возобновлением проходимости дыхательных путей.

Было показано, что ОАС и ФП имеют несколько общих факторов риска: возраст, ожирение, артериальная гипертензия, мужской пол и ишемическая болезнь сердца [9]. Также ОАС влияет на патофизиологические механизмы ФП. К ним относятся гипоксия и гиперкапния, что вызывает дисбаланс вегетативной нервной системы. Это может создать условия для возникновения аритмогенного субстрата в предсердиях [10, 11]. Отрицательное внутригрудное давление при ОАС возникает в результате форсированного вдоха при закрытых дыхательных путях. Эти силы могут увеличивать размер предсердий и постнагрузку на сердце, приводя к ремоделированию предсердий. Повышение уровня маркеров воспаления, выявляемое у пациентов с ОАС, также увеличивает риск развития ФП [12]. И наконец, ОАС может напрямую приводить к фиброзу и ремоделированию левого предсердия (ЛП) [13]. Концентрация в крови ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) у больных с ФП в сочетании с ОАС выше, чем у пациентов с нарушениями дыхания во сне без аритмии и ассоциируется с площадью фиброза ЛП [14, 15].

Связь и взаимовлияние ОАС и ФП очевидны. Однако большинство работ показало эту взаимосвязь у пациентов с сочетанием ОАС и ФП, получавших хирургическое лечение аритмии [16-18]. В доступной нам литературе аналогичная группа пациентов, получавшая медикаментозное лечение ФП, не анализировалась с точки зрения представленности и возможного влияния ОАС на основные характеристики сердечно-сосудистой патологии. Это обусловило цель нашего исследования.

Цель исследования: сравнить частоту встречаемости сочетанной сердечно-сосудистой патологии, лекарственную нагрузку, показатели внутрисердечной гемодинамики в зависимости от наличия и степени тяжести ОАС у пациентов с пароксизмальной формой ФП в группах лечения нарушения ритма сердца оперативными (радиочастотная и криобаллонная изоляция устьев легочных вен) и консервативными (антиаритмическая терапия и терапия коморбидных заболеваний) методами.

### Материал и методы

В исследование включены 362 пациента с пароксизмальной формой ФП, госпитализированных в ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России в период с 2016 по 2023гг. Медиана возраста — 62 года [54-67], мужчины составили 170 (46,9%) обследованных. Пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 (n=115) — пациенты с ФП, находящиеся на консервативной терапии аритмии, группа 2 (n=247) — пациенты с ФП после катетерного лечения. Всем пациентам выполнялись общий и биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы.

Диагностика ОАС проводилась при помощи регистратора для кардиореспираторного мониторинга сна (Astrocard, Медитек, Россия). Данный прибор является прибором 3-го диагностического уровня, рекомендованным Европейским респираторным обществом для объективной диагностики ОАС [19]. Прибор регистрирует дыхательный поток, дыхательные движения грудной клетки, частоту сердечных сокращений и уровень сатурации  $O_2$ . С учетом рекомендаций 2.6 версии руководства по оценке сна и ассоциированных событий Американской академии медицины сна [20], ОАС определялось как прекращение воздушного потока на  $\geq 90\%$  от исходного продолжительностью  $\geq 10$  сек при сохранении дыхательных усилий. Обструктивное гипопноэ определялось как снижение воздушного потока на  $\geq 30\%$  от исходного уровня продолжительностью  $\geq 10$  сек, которое сопровождалось падением насыщения уровня кислорода в крови на  $\geq 3\%$  при сохранении дыхательных усилий. Гипоксемия ночью определялась как снижение среднего уровня насыщения кислорода крови  $< 92\%$ . Надир сатурации определялся как минимальный уровень кислорода за ночь исследования. Степень тяжести ОАС определялась по индексу апноэ-гипопноэ (ИАГ), который отражает количество эпизодов апноэ/гипопноэ за час исследования. Границей нормы для ОАС явилось значение ИАГ  $< 5$  эпизодов/ч. Степень тяжести ОАС была определена как степень при значении ИАГ от 5 до 14 эпизодов/ч, средняя степень тяжести — ИАГ от 15 до 30 эпизодов/ч, тяжелая степень — ИАГ  $> 30$  эпизо-

дов/ч. Наличие центрального апноэ сна как преобладающего нарушения дыхания во сне, а также хронической сердечной недостаточности, кардиомиопатий, легочной гипертензии, персистирующей и постоянной формы ФП являлось критерием не включения в исследование.

Отбор пациентов для проведения катетерного лечения ФП проводился на основании клиничко-анамнестических данных в соответствии с "Клиническими рекомендациям Всероссийского научного общества аритмологов по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств" от 2017г, "Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий" от 2020, 2023гг.

Как видно из полученных данных, пациенты, находящиеся на консервативном лечении ФП, демонстрируют больший процент встречаемости ОАС, что может влиять на дальнейшее течение аритмии. В связи с этим целью нашей работы являлось привлечение внимания практикующих врачей к данной группе пациентов как группе с наиболее часто встречающимся методом лечения аритмии в реальной клинической практике.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 25, Microsoft Excel 365. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Для проверки различий между двумя группами использовали t-критерий Стьюдента при нормальном распределении или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Достоверность различия переменной между несколькими группами проверялась тестом Краскелла-Уоллеса или с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера, где это применимо. Для проверки наличия корреляционной взаимосвязи между переменными использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении или коэффициент Спирмена при распределении, отличном от нормального. Для оценки степени влияния на наличие ОАС тяжелой степени каждого из введенных в модель факторов при фиксированных на среднем уровне других факторов был проведен ROC-анализ. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ .

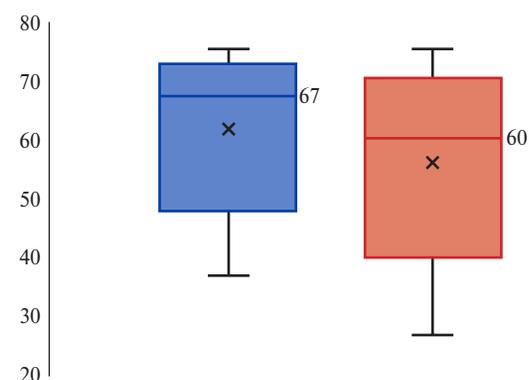
Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов

Признак	Общая группа	Группа 1 (консервативное лечение)	Группа 2 (катетерное лечение)	p-value*
Возраст, полных лет, Ме [IQR]	62 [54-67]	67 [58,5-70]	60 [53-65]	<0,001
Пол, %	мужчины			
	46,9	39,1	50,6	0,054
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [IQR]	29,7 [26,8-33,1]	32,4 [27,8-36,7]	29,4 [27,7-32,4]	<0,001
Наличие ОАС (ИАГ >5 эпизодов/ч), %	67	97,4	57,5	<0,001
ОАС легкой степени тяжести, % <sup>1</sup>	33	27,4	21,7	P <sub>ANI</sub> <5 (группа 2)-P <sub>ANI</sub> >5 (группа 1)<0,001
ОАС средней степени тяжести, % <sup>1</sup>	37	31,8	22,9	
ОАС тяжелой степени, % <sup>1</sup>	29	38,2	12,9	
Артериальная гипертензия, %	83,1	88,1	74,9	0,002
Ишемическая болезнь сердца, %	8,2	21	4,4	<0,001
Сахарный диабет, %	9,1	25	6,9	<0,001
Ожирение, %	51,1	62,6	45,7	<0,001
Количество получаемых препаратов, абс., Ме [IQR]	3 [2-4]	5 [3-7]	3 [2-4]	<0,001

**Примечание:** <sup>1</sup> — от общего числа пациентов с диагностированным ОАС, \* — различия между группами 1 и 2.

**Сокращения:** ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ за час сна, ИМТ — индекс массы тела, ОАС — обструктивное апноэ сна.



■ Группа медикаментозной терапии  
■ Группа интервенционного вмешательства

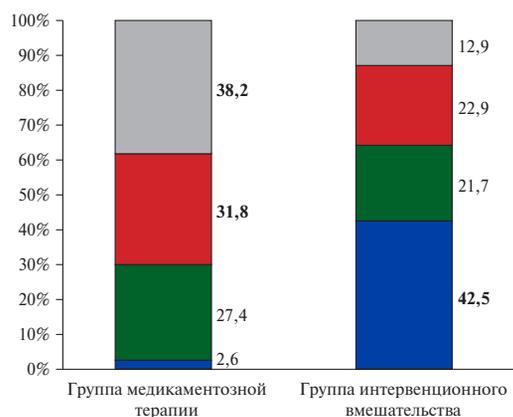
Рис. 1. Сравнение возраста пациентов с ФП при различных тактиках лечения.

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Доля мужчин в нашем исследовании оказалась меньше, чем женщин, что не соответствует распределению заболевания среди полов в общей популяции. Медиана индекса массы тела (ИМТ) свидетельствовала о преобладании избыточной массы тела у пациентов. При этом ОАС было диагностировано у 67% пациентов, из них две трети лиц имели клинически значимые степени ОАС. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (в 83,1% всех случаев).

Пациенты в группе катетерного лечения были моложе пациентов, получавших консервативную терапию (60 [53-65] и 67 [58,5-70] лет, соответственно,  $p < 0,001$ ) (рис. 1).



■ Отсутствие нарушений дыхания во сне  
■ ОАС легкой степени  
■ ОАС легкой степени  
■ ОАС тяжелой степени

Рис. 2. Сравнение структуры степени тяжести нарушений дыхания во сне у пациентов с ФП при различных тактиках лечения.

**Сокращение:** ОАС — обструктивное апноэ сна.

По данным рисунка 2, в структуре группы консервативного лечения преобладали пациенты с клинически значимыми степенями ОАС (31,8% и 38,2%, соответственно), в то время как в группе хирургического лечения чаще встречались пациенты без нарушений дыхания во сне (42,5%). Достоверно чаще оперативному вмешательству подвергались пациенты без нарушений дыхания во сне по сравнению с пациентами с наличием ОАС любой степени тяжести ( $p < 0,001$ ).

Группа медикаментозного лечения была достоверно более отягощенной по сравнению с группой катетерного лечения. В этой группе достоверно чаще встречались пациенты с артериальной гипертензией

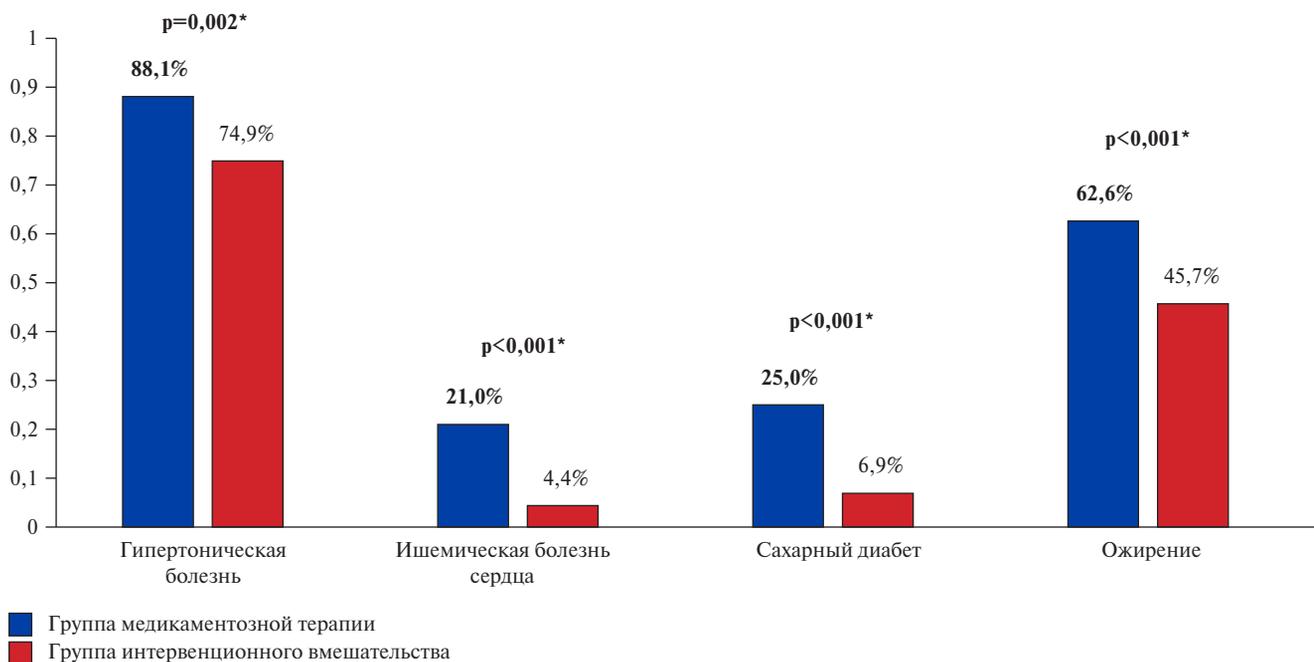


Рис. 3. Сравнение частоты встречаемости сопутствующей патологии у пациентов с ФП при различных тактиках лечения.

Примечание: \* — различия между группами 1 и 2.

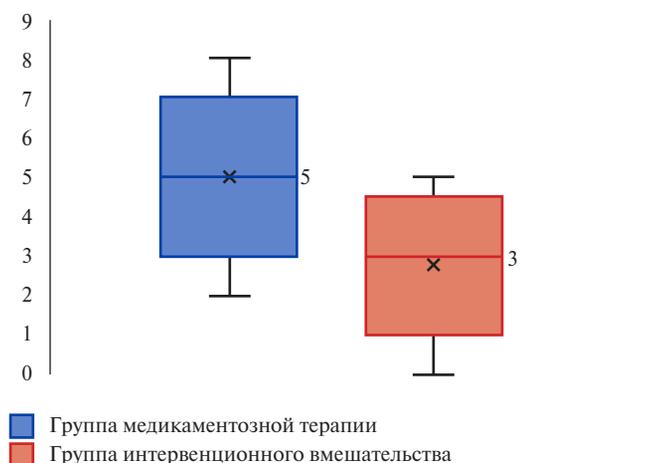


Рис. 4. Сравнение объема лекарственной нагрузки у пациентов с ФП при различных тактиках лечения.

(p=0,002), ишемической болезнью сердца (p<0,001), сахарным диабетом 2 типа (p<0,001), ожирением (p<0,001) (рис. 3).

Также в 1 группе по сравнению со 2 отмечалась более высокая лекарственная нагрузка, в среднем пациенты получали по 5 и 3 лекарственных средства, соответственно (p<0,001). Среди них наиболее часто использовались антиаритмические, гипотензивные, гиполипидемические и гипогликемические группы препаратов (рис. 4).

Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи прогноза ОАС тяжелой степени и ИМТ,

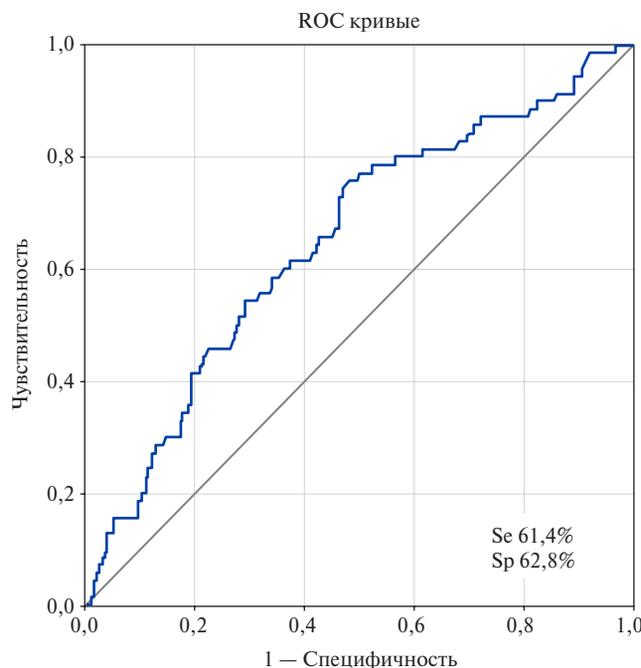


Рис. 5. Прогнозирование ОАС тяжелой степени по значению ИМТ.

составила  $0,652 \pm 0,036$  с 95% доверительным интервалом: 0,582-0,723. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001). При ИМТ равном или превышающем  $31 \text{ кг/м}^2$  у пациентов с пароксизмальной ОАС тяжелой степени (рис. 5).

Медиана средней и минимальной сатурации в общей группе составила 95 [93-96]% и 77 [72-82]%, соответственно. Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между значением средней сатурации кислорода в крови и толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) (-0,282,  $p=0,011$ ), минимальной сатурации кислорода в крови и толщиной МЖП (-0,291,  $p=0,009$ ), минимальной сатурации кислорода в крови и толщиной задней стенки левого желудочка (-0,232,  $p=0,038$ ). Также получена слабая положительная корреляционная связь между средней и минимальной сатурацией и значением фракции выброса левого желудочка (0,3,  $p=0,006$ ).

При анализе данных эхокардиографии у пациентов без деления на группы установлено наличие прямой корреляционной связи между степенью тяжести апноэ и переднезадним размером ЛП (4,1 [3,8-4,4] см,  $r=0,28$ ;  $p<0,001$ ).

### Обсуждение

В нашей когорте частота встречаемости ОАС у пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 67%, при этом в структуре тяжести заболевания преобладали клинически значимые формы (средние и тяжелые — 37% и 29%, соответственно). Это совпадает с данными других исследователей [6, 21, 22] и еще раз подчеркивает повышенную распространенность ОАС в когорте пациентов с ФП.

При делении на группы в ходе исследования выявлено преобладание ОАС тяжелых степеней, большая лекарственная нагрузка и коморбидность в группе пациентов медикаментозного лечения ФП. Возможной причиной полученных результатов может служить возраст, наличие более выраженного ожирения и большая коморбидность этой группы. В свою очередь, вышеперечисленные факты могут обуславливать достоверно большую лекарственную нагрузку. Данные Milicic Ivanovski D, et al. подтверждают, что пациенты с ОАС характеризуются более высокой распространенностью коморбидной патологии [23]. Патофизиологические механизмы ОАС потенцируют возникновение или усугубление проявлений метаболического синдрома. Окислительный стресс при ОАС способствует развитию сахарного диабета, нарушению чувствительности к инсулину, резистентности к лептину и дислипидемии [24, 25].

Некоторыми исследователями получены данные о большей частоте встречаемости артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сахарного диабета среди пациентов с ОАС средней и тяжелой степени по сравнению с лицами без ОАС [23]. Ruel G, et al. продемонстрировали независимую связь между наличием ОАС средней или тяжелой степени и мультиморбидностью, которая определялась как наличие трех и более сопутствующих заболеваний [26].

Исследование с участием пациентов, стратифицированных по ИАГ, доказало, что индекс SCORE повышается с увеличением тяжести ОАС [27]. Таким образом, сочетание ОАС и сопутствующих заболеваний может увеличивать кардиометаболический риск [28].

Доказано, что ИМТ является независимым фактором риска ОАС [29]. Нами предпринята попытка спрогнозировать высокий риск наличия ОАС у пациентов с ФП на основании значений ИМТ. Пороговое значение ИМТ, при котором прогнозировался высокий риск ОАС тяжелой степени, соответствовало наличию ожирения 1 степени (ИМТ  $\geq 31$  кг/м<sup>2</sup>).

Повторяющиеся эпизоды ОАС приводят к гипоксемии, дисбалансу вегетативной нервной системы, колебаниям внутригрудного давления. Эти патогенетические механизмы лежат в основе ремоделирования сердца [16]. Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали наличие ассоциации между увеличением переднезаднего размера ЛП и степенью тяжести ОАС (4,1 [3,8-4,4] см,  $r=0,28$ ;  $p<0,001$ ), а также между показателями средней и минимальной сатурации кислорода в крови и толщиной задней стенки левого желудочка и МЖП. Это также подтверждает возможное влияние ОАС на развитие и закрепление ФП в виде структурного ремоделирования сердца.

Учитывая высокую встречаемость ОАС среди пациентов с пароксизмальной формой ФП по имеющимся литературным данным [5, 6], а также по результатам нашего исследования целесообразно проведение диагностики нарушений дыхания во сне у пациентов с ФП, имеющих высокий риск развития ОАС. Игнорирование данного фактора риска может сказываться как на частоте рецидива ФП, так и на ремоделировании камер сердца.

### Заключение

В когорте пациентов с пароксизмальной формой ФП выявлена высокая частота встречаемости ОАС клинически значимых степеней. В группе пациентов с сочетанием ОАС и ФП, находящихся на консервативном лечении, выявлены более неблагоприятные характеристики сердечно-сосудистой системы, большая коморбидная нагрузка по сравнению с группой пациентов, прошедших оперативное лечение.

**Благодарности.** Авторы благодарят д.м.н. Давтян К.В., к.м.н. Харлап М.С. за помощь в проведении исследования.

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

## Литература/References

- Shamloo AS, Dagres N, Arya A, et al. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med.* 2019;57(2):99-109. doi:10.2478/rjim-2018-0045.
- Calvo D, Filgueiras-Rama D, Jalife J. Mechanisms and Drug Development in Atrial Fibrillation. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):505-25. doi:10.1124/pr.117014183.
- Karnik AA, Gopal DM, Ko D, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Growing and Important Problem. *Cardiol Clin.* 2019;37(2):119-29. doi:10.1016/j.ccl.2019.01.001.
- Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110(9):1042-6. doi:10.1161/01.CIR.000140263.2089742.
- Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J.* 2008;29(13):1662-9. doi:10.1093/eurheartj/ehn214.
- Abumumar AM, Dorian P, Newman D, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018;41(5):601-7. doi:10.1002/clc.22933.
- Kapur VK, Redline S, Nieto FJ, et al. Sleep Heart Health Research Group. The relationship between chronically disrupted sleep and healthcare use. *Sleep.* 2002;25(3):289-96.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-94. doi:10.1378/chest.14-0970.
- Moula AI, Parrini I, Tetta C, et al. Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation. *J Clin Med.* 2022;11(5):1242. doi:10.3390/jcm11051242.
- Lu Z, Nie L, He B, et al. Increase in vulnerability of atrial fibrillation in an acute intermittent hypoxia model: importance of autonomic imbalance. *Auton Neurosci.* 2013;177(2):148-53. doi:10.1016/j.autneu.2013.03.014.
- Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm.* 2010;7(9):1263-70. doi:10.1016/j.hrthm.2010.03.020.
- May AM, Mehra R. Obstructive sleep apnea: role of intermittent hypoxia and inflammation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(5):531-44. doi:10.1055/s-0034-1390023.
- Ramos P, Rubies C, Torres M, et al. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells. *Respir Res.* 2014;15(1):54. doi:10.1186/1465-9921-15-54.
- Pavlova VA, Ionin VA, Barashkova EI, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) levels in patients with obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. In: Forum of young cardiologists "Upward movement". Collection of abstracts. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(7S):36. (In Russ.) Павлова В. А., Ионин В. А., Барашкова Е. И. и др. Уровень ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и фибрилляцией предсердий. Форум молодых кардиологов "Движение вверх". Сборник тезисов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7S):36. doi:10.15829/1560-4071-2023-7S. EDN XVMZZC.
- Ionin VA, Pavlova VA, Ananyin AM, et al. Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis. *Arterial hypertension.* 2022;28(4):405-18. (In Russ.) Ионин В. А., Павлова В. А., Ананьин А. М. и др. Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):405-18. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418.
- Iwasaki Y. Mechanism and management of atrial fibrillation in the patients with obstructive sleep apnea. *J Arrhythm.* 2022;38(6):974-80. doi:10.1002/joa3.12784.
- Tanaka N, Tanaka K, Hirao Y, et al. Home Sleep Apnea Test to Screen Patients With Atrial Fibrillation for Sleep Apnea Prior to Catheter Ablation. *Circ J.* 2021;85(3):252-60. doi:10.1253/circj.CJ-20-0782.
- Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):47-51. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.343.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013;41(3):523-38. doi:10.1183/09031936.00226711.
- Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
- Agaltsov MV, Drapkina OM, Davtyan KV, Arutyunyan GG. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation after catheter treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(1):36-42. (In Russ.) Агальцов М. В., Драпкина О. М., Давтян К. В., Арутюнян Г. Г. Распространенность нарушений дыхания во сне у пациентов с фибрилляцией предсердий после перенесенного катетерного лечения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):36-42. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-36-42.
- Milicic Ivanovski D, Milicic Stanic B, Kopitovic I. Comorbidity Profile and Predictors of Obstructive Sleep Apnea Severity and Mortality in Non-Obese Obstructive Sleep Apnea Patients. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(5):873. doi:10.3390/medicina59050873.
- Lavie L. Oxidative Stress — A Unifying Paradigm in Obstructive Sleep Apnea and Comorbidities. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2009;51(4):303-12. doi:10.1016/j.pcad.2008.08.003.
- Cizza G, Piaggi P, Lucassen EA, et al. Obstructive Sleep Apnea Is a Predictor of Abnormal Glucose Metabolism in Chronically Sleep Deprived Obese Adults. *PLOS ONE.* 2013;8(5):e65400. doi:10.1371/journal.pone.0065400.
- Ruel G, Martin SA, Lévesque JF, et al. Association between multimorbidity and undiagnosed obstructive sleep apnea severity and their impact on quality of life in men over 40 years old. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2018;3:e10. doi:10.1017/gheg.2018.9.
- Archontogeorgis K, Voulgaris A, Nena E, et al. Cardiovascular Risk Assessment in a Cohort of Newly Diagnosed Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2018;2018:6572785. doi:10.1155/2018/6572785.
- McNicholas WT. Obstructive sleep apnoea and comorbidity — an overview of the association and impact of continuous positive airway pressure therapy. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(3):251-61. doi:10.1080/17476348.2019.1575204.
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002.

## Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении дапаглифлозина в составе различных схем терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Журавлева М. В.<sup>1,2</sup>, Недогода С. В.<sup>3</sup>, Гагарина Ю. В.<sup>2</sup>, Марин Т. В.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить влияние применения лекарственного препарата дапаглифлозин в составе различных схем терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка  $\leq 40\%$  (ХСНнФВ), получающих препараты по программе льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) в рамках федерального проекта (ФП) "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (ССЗ) на достижение целевого показателя (ЦП) "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" (БСК) Государственной программы "Развитие здравоохранения". Оценить затраты на снижение уровня смертности от БСК на 1 случай смерти на 100 тыс. населения и достижение 1 процентного пункта ЦП "снижение смертности населения от БСК".

**Материал и методы.** В качестве целевой популяции пациентов рассматривались российские пациенты старше 18 лет с диагнозом ХСНнФВ  $\leq 40\%$  II-IV функционального класса по NYHA, включенные в программу ЛЛО. Использовали модель, разработанную на основе результатов исследования DAPA-HF. Оценивали затраты на лекарственные препараты, число дополнительно сохраненных жизней, влияние лекарственной терапии на достижение ЦП "снижение смертности населения от БСК" и другие показатели в Российской Федерации (РФ) в целом и в каждом субъекте РФ при применении дапаглифлозина в составе различных схем терапии ХСНнФВ, включающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ), бета-блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидов, сердечные гликозиды.

**Результаты.** В 2024г затраты на терапию 181351 пациента с ХСНнФВ, включенных в программу ЛЛО в рамках ФП "Борьба с ССЗ", дапаглифлозином в сочетании со стандартной терапией (СТ) составят 9265,4 млн руб., в сочетании с СТ без АРНИ (СТ, включая иАПФ/БРА) — 8161,7 млн руб., в сочетании с СТ, включающей АРНИ (СТ, включая АРНИ) — 17837,3 млн руб. Дополнительное число сохраненных жизней при применении дапаглифлозина в комбинации с СТ оказалось равным 2394, в комбинации с СТ без АРНИ — 2340, в комбинации с СТ, включая АРНИ — 2913. Затраты на терапию одного пациента в течение года при применении дапаглифлозина в сочетании с СТ составили 51090,90 руб., в сочетании с СТ без АРНИ — 45004,72 руб., в сочетании с СТ, включая АРНИ — 98358,00 руб.

В 2024г процент (%) достижения ЦП в рамках ФП "Борьба с ССЗ" для дапаглифлозина в сочетании с СТ — 11,22%, в сочетании с СТ без АРНИ (СТ, включая иАПФ/БРА) — 10,96%, в сочетании с СТ, включающей АРНИ (СТ, включая АРНИ) — 13,65%; величина затрат, необходимая для достижения 1% ЦП снижения смертности от БСК в 2024г составила для дапаглифлозина в сочетании с СТ — 828,1 млн руб., в сочетании с СТ без АРНИ (СТ, включая иАПФ/БРА) — 748,2 млн руб., в сочетании с СТ, включающей АРНИ (СТ, включая АРНИ) — 1293,3 млн руб.

**Заключение.** Среди рассмотренных 3 вариантов добавления дапаглифлозина к СТ (АРНИ или иАПФ/БРА, включая иАПФ/БРА, включая АРНИ), наименьшая величина затрат, необходимая для достижения 1% ЦП "снижения смертности от БСК", характеризует сценарий СТ без АРНИ (СТ, включая иАПФ/БРА), что говорит о его предпочтительности в рамках ФП "Борьба ССЗ". При этом сценарий СТ с АРНИ обладает наибольшей величиной затрат, необходимой для достижения 1% ЦП "снижения смертности от БСК", что говорит о наименьшей клинико-экономической целесообразности применения данной схемы терапии.

**Ключевые слова:** дапаглифлозин, хроническая сердечная недостаточность, целевой показатель, смертность от болезней системы кровообращения, Государственная программа "Развитие здравоохранения".

**Отношения и деятельность.** Публикация результатов исследования при поддержке компании АстраЗенека Фармасьюттикалз. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

<sup>1</sup>ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия.

Журавлева М. В.\* — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, вице-президент РКО, проректор по развитию регионального здравоохранения и клинической работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Гагарина Ю. В. — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4459-3034, Марин Т. В. — доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8974-4457.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doc@pharmset.ru

АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БСК — болезни системы кровообращения, ГП — государственная программа, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2, ЛЖ — левый желудочек, ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смертность, СТ — стандартная терапия, ФВ — фракция выброса, ФП — федеральный проект, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЦП — целевой показатель.

Рукопись получена 28.06.2024

Рецензия получена 19.07.2024

Принята к публикации 30.07.2024



**Для цитирования:** Журавлева М. В., Недогода С. В., Гагарина Ю. В., Марин Т. В. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении дапаглифлозина в составе различных схем терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):6027. doi: 10.158829/1560-4071-2024-6027. EDN ZIARUH

## Cost-effectiveness of dapagliflozin as part of various treatment regimens for prevention of cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of cardiovascular mortality" of the State Program "HealthCare Development" in patients with heart failure with reduced ejection fraction

Zhuravleva M. V.<sup>1,2</sup>, Nedogoda S. V.<sup>3</sup>, Gagarina Yu. V.<sup>2</sup>, Marin T. V.<sup>2</sup>

**Aim.** To evaluate the dapagliflozin as part of various treatment regimens in patients with heart failure (HF) with reduced ejection fraction (HFrEF)  $\leq 40\%$  receiving medications within federal preferential drug program to achieve the "Reduction of cardiovascular mortality" of the State Program "HealthCare Development". To estimate the costs of reducing the cardiovascular mortality rate by 1 death per 100 thousand of population and achieving 1 percentage point of the target indicator "Reduction of cardiovascular mortality".

**Material and methods.** The target patient population was Russian patients aged over 18 years diagnosed with NYHA class II-IV HFrEF ( $\leq 40\%$ ), included in the federal preferential drug program. We used model developed based on the DAPA-HF study results. We assessed the costs of drugs, the number of lives saved, the impact of therapy on achievement of the target indicator "Reduction of cardiovascular mortality" and other indicators in the Russian Federation (RF) as a whole and in each subject of the Russian Federation while using dapagliflozin as part of various treatment regimens for HFrEF including angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi)/angiotensin II receptor blockers (ARB) or angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi), beta blockers, diuretics, mineralocorticoid antagonists, cardiac glycosides.

**Results.** In 2024, the treatment cost of 181351 patients with HFrEF included in the federal preferential drug program with dapagliflozin in combination with standard therapy (ST) will be RUB9265,4 million; in combination with ST without ARNi (ST including ACEi/ARB) — RUB8161,7 million; in combination with ST including ARNi — RUB17837,3 million. The additional number of lives saved when using dapagliflozin in combination with standard therapy was 2394, in combination with standard therapy without ARNi — 2340, in combination with standard therapy, including ARNi — 2913. Costs of therapy per patient per year when using dapagliflozin in combination with standard therapy amounted to RUB51090,90; in combination with standard therapy without ARNi — RUB45004,72; in combination with standard therapy, including ARNi — RUB98358,00.

In 2024, the percentage (%) of achievement of the federal target for dapagliflozin in combination with ST is 11,22%, while in combination with standard therapy without ARNi (ST including ACEi/ARB) — 10,96%, in combination with ST including ARNi — 13,65%. Achievement of a 1% target reduction in cardiovascular mortality in 2024 required RUB828,1 million for dapagliflozin in combination with ST, while in

combination with ST without ARNi (ST including ACEi/ARB) — RUB748,2 million, in combination with ST including ARNi — RUB1293,3 million.

**Conclusion.** Among the 3 options considered for adding dapagliflozin to ST (ARNi or ACEi/ARB, including ACEi/ARB, including ARNi), ST without ARNi (ST including ACEi/ARB) has the lowest cost required to achieve a 1% target reduction in cardiovascular mortality. At the same time, the standard therapy with ARNi has the highest cost required to achieve a 1% target reduction in cardiovascular mortality, which indicates its least cost-effectiveness.

**Keywords:** dapagliflozin, heart failure, target indicator, cardiovascular mortality, State Program "HealthCare Development".

**Relationships and Activities.** Publication of the study results was supported by AstraZeneca Pharmaceuticals. In preparing the article, the authors maintained independent opinions.

<sup>1</sup>Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow; <sup>2</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>3</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Zhuravleva M. V.\* ORCID: 0000-0002-9198-8661, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Gagarina Yu. V. ORCID: 0000-0002-4459-3034, Marin T. V. ORCID: 0000-0002-8974-4457.

\*Corresponding author: doc@pharmset.ru

**Received:** 28.06.2024 **Revision Received:** 19.07.2024 **Accepted:** 30.07.2024

**For citation:** Zhuravleva M. V., Nedogoda S. V., Gagarina Yu. V., Marin T. V. Cost-effectiveness of dapagliflozin as part of various treatment regimens for prevention of cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of cardiovascular mortality" of the State Program "HealthCare Development" in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):6027. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6027. EDN ZIARUH

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) характеризуется высокой смертностью, значительными затратами и требует особого внимания на уровне амбулаторного звена. В Российской Федерации (РФ) наблюдается быстрый рост числа пациентов с ХСН: в 1998г — 6,1% (здесь и далее % от всего населения), в 2002г — 7,1%, в 2007г — 8,4%, к 2017г — 8,5% [1]. Частота ХСН увеличивается с возрастом: от 0,3% в возрасте 20-29 лет, до 70% среди лиц старше 90 лет [2].

ХСН является одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности (ССС) [2]. Смертность у больных с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНнФВ, ФВ  $\leq 40\%$ ) выше, чем у больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ФВ  $> 40\%$ ) [3, 4]. Внутрибольничная летальность при ХСН варьирует от 2 до 20%. Смертность в первые 30 дней после выписки из стационара (постгоспитальная летальность) — 11,3% [5].

ХСН характеризуется высоким социально-экономическим бременем. Экономический ущерб,

обусловленный ХСН, составляет 152,3 млрд руб. в год (в ценах 2020г), в т.ч. медицинские затраты — 16,6 млрд руб., прямые немедицинские затраты — 47,1 млрд руб. и суммарные косвенные (непрямые) затраты — 88,6 млрд руб. [6].

Снижение смертности от болезней системы кровообращения (БСК) является одним из основных приоритетов системы здравоохранения РФ. В рамках государственной программы (ГП) "Развитие здравоохранения" действует федеральный проект (ФП) "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (ССЗ). В настоящее время установлен целевой показатель (ЦП) "снижение смертности от БСК" до 450 случаев на 100 тыс. населения к 2030г<sup>1</sup>.

С начала 2020г субъектам РФ в рамках ФП "Борьба с ССЗ" выделяются субсидии для обеспе-

<sup>1</sup> Единый план по достижению национальных целей развития Российской Федерации на период до 2024 года и на плановый период до 2030 года. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 01.10.2021 № 2765-р.

чения препаратами в целях профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторных условиях среди пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), получивших лечение в виде аортокоронарного шунтирования, ангиопластики коронарных артерий со стентированием и/или катетерной абляции в связи с ССЗ в течение двух лет после перенесенного сердечно-сосудистого события (далее — Программа)<sup>2</sup>. Препараты, доступные в рамках Программы, регулируются специальным перечнем (далее — Перечень)<sup>3</sup>. С сентября 2022г в перечень добавили 8 препаратов для лечения ХСН, 3 из которых являются относительно дорогостоящими: валсартан+сакубитрил<sup>4</sup>, дапаглифлозин<sup>5</sup> и эмпаглифлозин.

С 2024г в Программу добавлена новая группа пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и страдающих фибрилляцией предсердий в сочетании с ХСНнФВ (ФВ  $\leq 40\%$ )<sup>6</sup>. Соответственно, с 2024г увеличился ежегодный размер субсидий на Программу с 9,52 млрд руб. до 11,52 млрд руб.<sup>7</sup>. При этом в ряде регионов дефицит финансирования Программы был отмечен в 2023г и во многих регионах ожидается дефицит финансирования в 2024г.

<sup>2</sup> <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/bssz>.

<sup>3</sup> Приказ Минздрава РФ от 11 сентября 2023г № 469н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов в целях обеспечения пациентов, 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 со дня постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства".

<sup>4</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Юперии ЛП-003532 от 30.05.2022. Ссылка: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7d0968ec-80cf-4d88-90a0-5a443682e8be1](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d0968ec-80cf-4d88-90a0-5a443682e8be1).

<sup>5</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Форсига, ЛП-002596 от 16.03.2022. Ссылка: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2819cf05-156f-4182-9751-4fa3357d9774](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2819cf05-156f-4182-9751-4fa3357d9774).

<sup>6</sup> Приказ Минздрава РФ от 6 февраля 2024г № 37н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов в целях обеспечения в амбулаторных условиях лекарственными препаратами лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, страдающих ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с подтвержденным эхокардиографией в течение предшествующих 12 месяцев значением фракции выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ , а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний".

<sup>7</sup> Распоряжение Правительства РФ от 22.09.2023 № 2554-р "Об утверждении изменений, вносимых в распределения иных межбюджетных трансфертов и субсидий бюджетам субъектов Российской Федерации, на оснащение и переоснащение некоторых медицинских центров и организаций, а также на обеспечение профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении".

В проекте российских клинических рекомендаций по ХСН [2], а также в действующих европейских клинических рекомендациях [7], в первой линии терапии в составе комбинированной четырехкомпонентной терапии всем пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью и сниженной ФВ ЛЖ ( $\leq 40\%$ ) рекомендуется назначать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера-2 (иНГЛТ2) дапаглифлозин и эмпаглифлозин (все четыре группы препаратов имеют уровень доказательности IA и являются обязательными компонентами терапии), а также ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) (валсартан+сакубитрил) (уровень доказательности IB) в качестве замены иАПФ [7]. Ввиду относительно высокой стоимости препаратов классов иНГЛТ2, а также некоторых компонентов первой линии терапии (АРНИ), необходима оценка экономической целесообразности различных схем их применения в рамках Программы с точки зрения влияния на достижение ЦП "снижение смертности населения от БСК".

Целью данного исследования является оценка влияния применения препаратов классов иНГЛТ2 в составе различных схем стандартной терапии (СТ) (включая применение иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) или АРНИ из ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) у пациентов с ХСНнФВ (ФВ  $\leq 40\%$ ) на достижение ЦП "снижение смертности населения от БСК" ГП "Развитие здравоохранения" РФ и субъектов РФ. Оценить затраты на предотвращение одного события "ССС", затраты на снижение уровня смертности от БСК на 1 случай смерти на 100 тыс. населения, затраты на достижение 1 процентного пункта ЦП "снижение смертности населения от БСК".

## Материал и методы

### Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов

В качестве целевой популяции рассматривались российские пациенты, имеющие подтвержденный диагноз ХСНнФВ NYHA II-IV и получающие препараты в рамках льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) в рамках ФП "Борьба с ССЗ" [8], а именно: пациенты, перенесшие ОНМК, ИМ, проведенное аортокоронарное шунтирование, ангиопластику коронарных артерий со стентированием и/или катетерной абляции или пациенты, страдающие ИБС, в сочетании с фибрилляцией предсердий и с ХСНнФВ (ФВ  $\leq 40\%$ )<sup>8</sup>. Согласно данным Минздрава России к 1 сентября 2023г ЛЛО получали 754 тыс. пациен-

<sup>8</sup> Приказ Минздрава РФ от 6 февраля 2024г № 37н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов в целях обеспечения в амбулаторных условиях".

Таблица 1

Расчет количества пациентов с ХСНнФВ, среди получающих льготные препараты по Программе ЛЛО в 2024-2025гг

Показатель	Значение	Ссылка
Количество пациентов с ХСН, перенесших ОНМК, ИМ и оперативные вмешательства в 2024г и включенных в Программу	904800	расчетная величина
Доля пациентов с ХСНнФВ <sup>7</sup>	24%	[8]
Количество пациентов с ХСНнФВ	217152	расчетная величина
Расчетное количество пациентов с ИБС+фибрилляция предсердий+ХСНнФВ, получающих препараты по Программе в 2024г	56000	<sup>8</sup>
Общее количество пациентов с ХСНнФВ, получающих препараты по Программе в 2024г	273152	расчетная величина
Доля пациентов с ХСН NYHA II-IV	77%	[1, 2]
Количество пациентов с ХСНнФВ	210873	расчетная величина
Доля пациентов с сахарным диабетом 1 типа (исключены из расчета)	2%	[9]
Доля пациентов с скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (исключены из расчета)	12%	
Количество пациентов, получающих терапию в 2024г	181351	расчетная величина
Ежегодное увеличение популяции, %	10%	допущение
Количество пациентов, получающих терапию в 2025г	199486	расчетная величина

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

тов [8], исходя из допущения о равномерной заболеваемости к концу 2023г прирост количества пациентов, получающих ЛЛО, составил 9,1% (822545 пациентов), дополнительно в работе было сделано допущение о 10% приросте пациентов, получающих ЛЛО в 2024г. Таким образом, количество пациентов с ХСН, получающих ЛЛО в 2024г, среди пациентов, перенесших острое сердечно-сосудистое событие, составило 904800 пациентов, из них доля пациентов со сниженной ФВ составляет 24%<sup>9</sup>. Кроме того, в 2024г препараты по Программе стали получать пациенты, страдающие ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий и с ХСНнФВ, или дополнительно 56 тыс. пациентов<sup>8</sup>. Таким образом, общее число пациентов с ХСНнФВ, которые получают препараты для лечения ХСН по Программе в 2024г, составит 273152 человека. Настоящее исследование основывается на данных рандомизированного клинического исследования DAPA-HF [9], где критериями исключения являлись сахарный диабет 1 типа, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и NYHA I, в связи с чем данные популяции так же были исключены. Расчет целевой популяции представлен в таблице 1.

**Расчет ЦП "снижение смертности населения от БСК"**

На момент написания статьи в рамках ГП "Развитие здравоохранения" установлен ЦП смертности населения от БСК в 2030г — 450 смертей от БСК на 100 тыс. населения, при этом ЦП на промежуточные даты (2024-2029гг) не установлены, в связи с чем для определения значения данных показателей на 2023-2025гг было рассчитано необходимое ежегодное снижение смертности от БСК для достижения

Таблица 2

Расчетные ЦП "снижения смертности населения от БСК" в 2023-2025гг

Год	2023	2024	2025
Целевой показатель	552,2	537,6	523,0

Таблица 3

Величина затрат на лекарственную терапию

Терапия	Величина затрат на 1/4 месяца терапии, руб.
СТ	469,58
СТ + Дапа	1074,34
СТ, включая иАПФ/БРА	342,70
СТ, включая иАПФ/БРА + ДАПА	947,45
СТ, включая АРНИ	1431,60
СТ, включая АРНИ + ДАПА	2037,83

**Сокращения:** АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДАПА — дапаглифлозин, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СТ — стандартная терапия.

к 2030г установленного ЦП смертности. Согласно данным единой межведомственной информационно-статистической системы в 2022г смертность от БСК в РФ составляла 566,8 смертей на 100 тыс. населения<sup>10</sup>. Было сделано предположение, что улучшение показателей смертности будет происходить равномерно во времени (линейная интерполяция). Таким образом, были рассчитаны ЦП по снижению смертности населения от БСК на 2023-2025гг (табл. 2).

<sup>9</sup> <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/bssz>.

<sup>10</sup> <https://www.fedstat.ru/indicator/55382?ysclid=lnwu4a5lga834133958>.

Таблица 4

**Расчет затрат для достижения 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" ФП "Борьба с ССЗ" в 2024-2025гг в РФ**

	СТ+ДАПА vs CT	CT без АРНИ+ДАПА vs CT без АРНИ	CT с АРНИ+ДАПА vs CT с АРНИ
Возможное количество предотвращенных исходов в течение 2024г, чел.	2394	2340	2913
Величина затрат на ЛП в течение 2024г, млн руб.	9265,4	8161,7	17837,3
% достижения ЦП в 2024г	11,22%	10,96%	13,65%
Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ в 2024г, млн руб.	826,2	744,4	1306,8
Возможное количество предотвращенных исходов в течение 2025г, чел.	2595	2530	3201
Величина затрат на ЛП в течение 2025г, млн руб.	10066,6	8866,7	19396,8
% достижения ЦП в 2025г	12,2%	11,9%	15,0%
Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ в 2025г, млн руб.	828,1	748,2	1293,3

**Сокращения:** АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ДАПА — дапаглифлозин, ЛП — лекарственные препараты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ — стандартная терапия, ЦП — целевой показатель.

### Методика расчета достижения ЦП "снижение смертности от БСК"

Основанием для фармакоэкономической модели послужило исследование The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial [9, 10]. Была разработана модель Маркова, позволяющая оценить вероятность наступления смерти по причине ССЗ, а также затраты на лекарственную терапию. Были рассмотрены субпопуляции пациентов, получавших следующие схемы терапии:

1. СТ, включающая следующие препараты с указанием частоты применения по рандомизированному клиническому исследованию DAPA-HF: (АРНИ — 11%, иАПФ — 56%, БРА — 28%, бета-блокаторы — 96%, диуретики — 93%, сердечные гликозиды — 19%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 71%) — в сравнении с применением дапаглифлозина в добавление к СТ (СТ+Дапа);

2. СТ, без применения АРНИ (СТ, включая иАПФ/БРА) — в сравнении с применением дапаглифлозина в добавление к СТ, включая иАПФ/БРА (СТ, включая иАПФ/БРА+Дапа);

3. СТ, при которой АРНИ назначалось всей популяции пациентов (СТ, включая АРНИ) — в сравнении с применением дапаглифлозина в добавление к СТ, включая АРНИ (СТ, включая АРНИ+Дапа).

На основании кривых кумулятивного распределения вероятностей наступления события "ССЗ" в каждой из подгрупп пациентов были созданы наборы псевдоданных об исходе "ССЗ" на уровне индивидуального пациента с последующим построением кривых Каплана-Мейера и их аппроксимации путём построения параметрических моделей выживаемости с использованием следующих распределений: Вейбулла, Гомпертца, лог-логистического, логнормального распределения, и обобщенного гамма рас-

пределения. Было выбрано обобщенное гамма распределение (generalized gamma) как наиболее точно описывающее все 3 подгруппы пациентов согласно критерию АИС.

В дальнейшем на основании аппроксимированных кривых выживаемости и разработанной модели Маркова проводился расчет величины затрат на терапию и количества ССС, которые возможно дополнительно предотвратить в каждой из схем терапии. Один цикл модели Маркова принимался равным 1/4 месяца, горизонт моделирования составил 5 лет. Исходя из разности вероятности наступления ССС в конце цикла для каждого из препаратов сравнения относительно СТ, а также величины затрат на лекарственную терапию, рассчитывалось количество ССС, которые возможно предотвратить при применении каждого из препаратов сравнения в дополнение к СТ, а также необходимую для этого величину затрат.

Расчет затрат на лекарственную терапию проводился исходя из текущих клинических рекомендаций по ХСН [2]. Были выбраны все применяемые на данный момент препараты для терапии ХСН в соответствии с вероятностью их назначения в рассматриваемых схемах терапии, согласно исследованию DAPA-HF, как описано выше. Рассчитывали медианную стоимость единицы действующего вещества согласно данным Государственного реестра лекарственных средств<sup>11</sup>, после чего рассчитывали затраты в течение одного цикла в модели для каждой из схем терапии исходя из допущения, что препараты в рамках каждого класса назначаются с одинаковой вероятностью (табл. 3).

Влияние применения различных схем терапии на достижение ЦП "снижение смертности населения

<sup>11</sup> <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx>.

Таблица 5

**Расчет затрат для достижения 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" ФП "Борьба с ССЗ" в 2024-2025гг в регионах РФ**

Год	2024						2025					
	% достижения ЦП, за год			Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ за год, млн руб.			% достижения ЦП, за год			Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ за год, млн руб.		
Показатель	СТ	СТ без АРНИ	СТ+100% АРНИ	СТ	СТ без АРНИ	СТ+100% АРНИ	СТ	СТ без АРНИ	СТ+100% АРНИ	СТ	СТ без АРНИ	СТ+100% АРНИ
Российская Федерация	11,2	11,0	13,6	826,2	744,4	1306,8	12,2	11,9	15,0	828,1	748,2	1293,3
Алтайский край	13,0	12,7	15,8	14,1	12,7	22,3	14,1	13,7	17,4	14,1	12,8	22,1
Амурская область	7,2	7,1	8,8	4,6	4,1	7,2	7,9	7,7	9,7	4,6	4,1	7,1
Архангельская область (кроме Ненецкого автономного округа)	8,6	8,4	10,4	7,8	7,0	12,3	9,3	9,1	11,5	7,8	7,0	12,2
Астраханская область	12,7	12,4	15,4	5,8	5,2	9,2	13,8	13,5	17,1	5,8	5,2	9,0
Белгородская область	4,3	4,2	5,3	11,6	10,5	18,4	4,7	4,6	5,8	11,6	10,5	18,1
Брянская область	4,8	4,7	5,9	8,0	7,2	12,7	5,3	5,1	6,5	8,0	7,2	12,5
Владимирская область	5,7	5,6	7,0	10,7	9,6	16,9	6,2	6,1	7,7	10,7	9,6	16,7
Волгоградская область	7,0	6,9	8,5	17,4	15,7	27,6	7,6	7,4	9,4	17,5	15,8	27,3
Вологодская область	8,3	8,1	10,1	8,7	7,8	13,7	9,0	8,8	11,2	8,7	7,8	13,5
Воронежская область	4,7	4,6	5,7	13,9	12,6	22,0	5,1	5,0	6,3	14,0	12,6	21,8
Еврейская автономная область	8,0	7,8	9,7	1,1	1,0	1,8	8,7	8,4	10,7	1,1	1,0	1,8
Забайкальский край	7,1	6,9	8,6	5,7	5,1	9,0	7,6	7,4	9,4	5,7	5,2	9,0
Ивановская область	28,3	27,7	34,5	5,8	5,2	9,1	30,7	29,9	37,9	5,8	5,2	9,0
Иркутская область	4,5	4,4	5,5	15,6	14,1	24,7	4,9	4,7	6,0	15,7	14,2	24,5
Кабардино-Балкарская Республика	21,6	21,1	26,3	3,7	3,3	5,9	23,4	22,8	28,9	3,7	3,4	5,8
Калининградская область	20,7	20,2	25,2	5,8	5,2	9,1	22,4	21,8	27,6	5,8	5,2	9,0
Калужская область	12,1	11,8	14,7	6,3	5,7	10,0	13,0	12,7	16,1	6,4	5,8	10,0
Камчатский край	9,5	9,3	11,5	2,0	1,8	3,1	10,3	10,0	12,7	2,0	1,8	3,1
Карачаево-Черкесская Республика	12,2	12,0	14,9	1,6	1,5	2,6	13,3	12,9	16,4	1,6	1,5	2,5
Кемеровская область	12,5	12,2	15,2	16,6	15,0	26,3	13,5	13,2	16,7	16,7	15,1	26,1
Кировская область	11,2	10,9	13,6	8,5	7,7	13,5	12,1	11,8	14,9	8,5	7,7	13,3
Костромская область	10,3	10,1	12,5	5,0	4,5	7,9	11,2	10,9	13,8	5,0	4,5	7,8
Краснодарский край	14,0	13,6	17,0	30,9	27,9	48,9	15,1	14,7	18,7	31,0	28,0	48,4
Красноярский край	7,3	7,2	8,9	16,3	14,6	25,7	7,9	7,7	9,8	16,3	14,8	25,5
Курганская область	19,6	19,1	23,8	4,5	4,1	7,2	21,1	20,5	26,0	4,6	4,1	7,1
Курская область	7,8	7,6	9,5	6,0	5,4	9,4	8,4	8,2	10,4	6,0	5,4	9,3
Ленинградская область	25,9	25,3	31,5	7,6	6,8	12,0	28,2	27,5	34,8	7,6	6,8	11,8
Липецкая область	7,9	7,7	9,6	7,4	6,7	11,7	8,5	8,3	10,5	7,4	6,7	11,6
Магаданская область	13,2	12,9	16,1	0,7	0,7	1,2	15,1	14,7	18,6	0,7	0,6	1,1
г. Москва	9,3	9,0	11,3	58,4	52,7	92,4	10,0	9,8	12,4	58,6	53,0	91,5
Московская область	9,9	9,7	12,0	39,0	35,1	61,7	10,7	10,5	13,2	39,0	35,3	61,0
Мурманская область	15,0	14,7	18,3	4,1	3,7	6,5	16,5	16,0	20,3	4,1	3,7	6,4
Ненецкий автономный округ	25,6	25,0	31,2	0,2	0,2	0,3	34,8	33,9	42,9	0,2	0,1	0,2
Нижегородская область	7,8	7,6	9,4	25,0	22,6	39,6	8,4	8,2	10,4	25,1	22,7	39,2
Новгородская область	7,8	7,6	9,5	4,8	4,3	7,5	8,4	8,2	10,4	4,8	4,3	7,5
Новосибирская область	11,72	11,46	14,27	18,6	16,8	29,4	12,71	12,39	15,67	18,7	16,9	29,1
Омская область	11,3	11,0	13,7	11,1	10,0	17,5	12,2	11,9	15,0	11,1	10,1	17,4
Оренбургская область	11,0	10,7	13,4	12,8	11,6	20,3	11,9	11,6	14,7	12,9	11,6	20,1
Орловская область	7,8	7,6	9,4	6,3	5,7	10,0	8,4	8,2	10,4	6,3	5,7	9,9
Пензенская область	13,8	13,5	16,8	9,7	8,7	15,3	15,0	14,6	18,5	9,7	8,8	15,1
Пермский край	11,0	10,8	13,4	16,3	14,7	25,8	12,0	11,7	14,7	16,4	14,8	25,6

Таблица 5. Продолжение

Год	2024						2025					
	% достижения ЦП, за год			Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ за год, млн руб.			% достижения ЦП, за год			Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ за год, млн руб.		
Приморский край	6,9	6,7	8,3	12,6	11,4	20,0	7,5	7,3	9,2	12,6	11,4	19,7
Псковская область	15,8	15,4	19,2	6,4	5,8	10,1	17,1	16,7	21,1	6,4	5,8	10,0
Республика Адыгея	15,6	15,3	19,0	3,0	2,7	4,8	17,1	16,7	21,2	3,0	2,7	4,7
Республика Алтай	7,2	7,1	8,8	0,9	0,8	1,4	7,9	7,7	9,7	0,9	0,8	1,4
Республика Башкортостан	15,6	15,3	19,0	18,6	16,8	29,4	16,9	16,5	20,9	18,7	16,9	29,1
Республика Бурятия	11,9	11,6	14,5	4,7	4,2	7,4	12,8	12,5	15,8	4,7	4,3	7,4
Республика Дагестан	1,7	1,7	2,1	6,7	6,0	10,6	1,9	1,8	2,3	6,8	6,1	10,5
Республика Ингушетия	43,1	42,2	52,5	0,7	0,7	1,2	46,8	45,6	57,7	0,7	0,7	1,2
Республика Калмыкия	10,3	10,1	12,6	1,2	1,1	1,9	11,2	10,9	13,8	1,2	1,1	1,9
Республика Карелия	8,2	8,0	10,0	4,6	4,1	7,2	8,9	8,7	11,0	4,5	4,1	7,1
Республика Коми	14,3	14,0	17,5	4,6	4,1	7,3	15,5	15,2	19,2	4,6	4,2	7,2
Республика Крым	12,1	11,8	14,7	11,9	10,7	18,9	13,0	12,7	16,1	12,0	10,8	18,7
Республика Марий Эл	17,9	17,5	21,8	3,0	2,7	4,8	19,7	19,2	24,3	3,0	2,7	4,7
Республика Мордовия	16,1	15,7	19,6	3,3	3,0	5,2	17,4	17,0	21,5	3,3	3,0	5,1
Республика Саха (Якутия)	14,1	13,8	17,1	3,5	3,2	5,6	15,3	14,9	18,8	3,5	3,2	5,5
Республика Северная Осетия — Алания	5,2	5,1	6,3	3,8	3,4	5,9	5,6	5,5	6,9	3,8	3,4	5,9
Республика Татарстан	10,5	10,2	12,7	20,6	18,6	32,6	11,4	11,1	14,0	20,6	18,6	32,2
Республика Тыва	24,7	24,1	30,0	1,0	0,9	1,6	25,8	25,1	31,8	1,0	0,9	1,6
Республика Хакасия	15,9	15,5	19,3	3,2	2,9	5,0	17,4	17,0	21,5	3,1	2,8	4,9
Ростовская область	10,0	9,8	12,2	27,0	24,3	42,7	10,8	10,6	13,4	27,0	24,4	42,2
Рязанская область	8,0	7,8	9,7	7,4	6,7	11,7	8,7	8,5	10,7	7,4	6,7	11,6
Самарская область	14,3	14,0	17,5	16,1	14,5	25,4	15,5	15,2	19,2	16,1	14,5	25,1
г. Санкт-Петербург	6,8	6,7	8,3	30,5	27,4	48,2	7,4	7,2	9,1	30,5	27,6	47,7
Саратовская область	23,1	22,5	28,1	14,7	13,2	23,2	24,9	24,3	30,7	14,7	13,3	23,0
Сахалинская область	115,2	112,6	140,2	1,5	1,3	2,3	121,7	118,6	150,2	1,5	1,4	2,4
Свердловская область	11,9	11,6	14,4	28,2	25,4	44,6	12,8	12,5	15,8	28,3	25,6	44,2
г. Севастополь	28,4	27,7	34,5	2,9	2,6	4,5	30,3	29,6	37,4	2,9	2,6	4,5
Смоленская область	8,7	8,5	10,6	6,7	6,0	10,5	9,4	9,2	11,6	6,7	6,0	10,4
Ставропольский край	7,5	7,4	9,2	14,4	13,0	22,8	8,2	8,0	10,1	14,4	13,0	22,5
Тамбовская область	13,7	13,4	16,7	6,3	5,7	10,0	14,9	14,5	18,4	6,3	5,7	9,9
Тверская область	4,3	4,2	5,2	10,5	9,4	16,5	4,7	4,5	5,7	10,4	9,4	16,3
Томская область	13,2	12,9	16,0	5,3	4,8	8,4	14,3	13,9	17,6	5,4	4,8	8,4
Тульская область	15,1	14,8	18,4	9,0	8,1	14,2	16,3	15,9	20,1	9,0	8,2	14,1
Тюменская область без автономных округов	11,4	11,2	13,9	7,1	6,4	11,3	12,3	12,0	15,2	7,2	6,5	11,2
Удмуртская Республика	16,8	16,4	20,5	8,1	7,3	12,7	18,3	17,9	22,6	8,0	7,3	12,5
Ульяновская область	9,5	9,3	11,6	8,7	7,9	13,8	10,4	10,1	12,8	8,8	7,9	13,7
Хабаровский край	7,6	7,4	9,3	7,9	7,1	12,4	8,2	8,0	10,2	7,9	7,1	12,3
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	36,2	35,4	44,0	4,2	3,8	6,7	39,2	38,2	48,4	4,2	3,8	6,6
Челябинская область	12,0	11,8	14,7	17,0	15,3	26,8	13,1	12,7	16,1	17,0	15,4	26,5
Чеченская Республика	16,0	15,7	19,5	2,5	2,3	4,0	17,4	17,0	21,5	2,5	2,3	3,9
Чувашская Республика	19,9	19,5	24,3	6,5	5,9	10,3	21,7	21,2	26,8	6,5	5,9	10,1
Чукотский автономный округ	9,2	9,0	11,2	0,2	0,2	0,4	10,0	9,7	12,3	0,2	0,2	0,4
Ямало-Ненецкий автономный округ	15,0	14,7	18,3	1,2	1,0	1,8	15,8	15,4	19,5	1,2	1,1	1,9
Ярославская область	9,4	9,2	11,5	7,2	6,5	11,4	10,2	9,9	12,5	7,3	6,6	11,3

**Сокращения:** АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СТ — стандартная терапия, ЦП — целевой показатель.

от БСК" рассчитывалось как доля смертей, которые возможно предотвратить при применении дапаглифлозина в дополнение к соответствующей схеме СТ, по отношению к общему количеству смертей от БСК, которые необходимо предотвратить для выполнения ЦП "снижение смертности населения от БСК", рассчитанному как произведения населения РФ и разницы в ЦП "снижение смертности населения от БСК" за отчётный и следующий за ним год.

### Результаты

В результате моделирования терапии пациентов с ХСНнФВ  $\leq 40\%$  с II-IV функционального класса NYHA было рассчитано количество дополнительно сохраненных жизней при добавлении дапаглифлозина в зависимости от стандарта терапии, величина затрат на предотвращение 1-й смерти от БСК.

Проведенный анализ показал, что затраты на дапаглифлозин и СТ по схеме СТ, включая АРНИ 98358,00 руб. в первый год, неизменно существенно преобладают над затратами на дапаглифлозин и СТ по схеме СТ без АРНИ, включая иАПФ/БРА 45004,72 руб. в первый год, так и над затратами на основную дапаглифлозин и СТ — 51090,90 руб.

Расчет затрат для достижения 1% ЦП "снижение смертности населения от БСК" ГП "Развитие здравоохранения" при применении дапаглифлозина в дополнение к различным стандартам терапии у пациентов с ХСНнФВ II-IV функционального класса NYHA в 2024-2025гг в РФ и регионах в таблицах 4 и 5, соответственно.

Приведённые расчеты ожидаемо показывают наименьшие затраты при применении дапаглифлозина в дополнение к схеме СТ без АРНИ, включая иАПФ/БРА: 8161,7 млн руб. При этом использование данной схемы терапии также ассоциировано и с наименьшей эффективностью: 10,96% от ЦП "снижение смертности населения от БСК", однако применение альтернативных схем терапии приводит к непропорциональному увеличению затрат относительно прироста эффективности. Так, затраты на основную СТ выше на 14% (9265,4 млн руб.), при этом прирост эффективности составил 2% (11,22% от ЦП "снижение смертности населения от БСК"). В случае применения дапаглифлозина в дополнение к схеме СТ, включая АРНИ, прирост затрат составит 119% (17837,3 млн руб.) при приросте эффективности в 24% (достижение ЦП "снижение смертности населения от БСК" составит 13,65%).

Таким образом, величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ в 2024г, оказалась наименьшей при применении дапаглифлозина в дополнение к схеме СТ без АРНИ, включая иАПФ/БРА, и составила в 2024г 744,4 млн

руб. При применении дапаглифлозина в дополнение к схеме СТ и СТ, включая АРНИ, величина затрат составит 826,2 (больше на 11%) и 1306,8 (больше на 76%) млн руб.

Наименьшая величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ в 2025г, так же при применении дапаглифлозина в дополнение к схеме СТ без АРНИ, включая иАПФ/БРА, составила 748,2 млн руб. При применении дапаглифлозина в дополнение к схеме СТ и СТ с АРНИ величина затрат составит 828,1 (больше на 11%) и 1293,3 (больше на 73%) (табл. 5).

**Ограничения исследования.** Ограничением исследования является отсутствие официальных данных по числу пациентов, принимающих препараты в рамках ЛЛО на 2024г, а также отсутствие информации по промежуточным целевым индикаторам как на федеральном, так и на региональном уровнях. Решением вопроса стала выработка ряда предположений, как правило, основанных на мнении экспертного сообщества, в т.ч. и посредством анализа подходов в подобных расчетах в фармакоэкономических исследованиях, проведенных в России по данному вопросу ранее, а также цели, зафиксированные в рамках ГП "Развитие здравоохранения".

### Заключение

Выбор в пользу дапаглифлозина в комбинации со схемой СТ без АРНИ, включая иАПФ/БРА, может служить эффективной и, самое главное, экономической альтернативой применения дорогих препаратов АРНИ в условиях дефицита бюджета здравоохранения и растущей с каждым годом потребностью лечить все больше и больше пациентов с ХСНнФВ NYHA II-IV, у которых имеются показания для назначения лекарственных препаратов по программе ЛЛО.

Среди рассмотренных 3 вариантов добавления дапаглифлозина к СТ (АРНИ или иАПФ/БРА, включая иАПФ/БРА, включая АРНИ), наименьшая величина затрат, необходимая для достижения 1% ЦП "снижения смертности от БСК", характеризует сценарий СТ без АРНИ (СТ, включая иАПФ/БРА), что говорит о его предпочтительности в рамках ФП "Борьба ССЗ". При этом сценарий СТ с АРНИ обладает наибольшей величиной затрат, необходимой для достижения 1% ЦП "снижения смертности от БСК", что говорит о наименьшей клинико-экономической целесообразности применения данной схемы терапии.

**Отношения и деятельность.** Публикация результатов исследования при поддержке компании Астра-Зенека Фармасьютикалз. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

## Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *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.
2. Russian Society of Cardiology (RSC). Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *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.
3. Reznik EV, Nikitin IG. Treatment algorithm for patients with chronic heart failure with low left ventricular ejection fraction. *Archives of Internal Medicine*. 2018;8(2):85-99. (In Russ.) Резник Е. В., Никитин И. Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(2):85-99. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99.
4. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data met analysis. *Eur. Heart J*. 2012;33(14):1750e7. doi:10.1093/eurheartj/ehr254.
5. 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.
6. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovsky VV, et al. Socio-economic damage caused by chronic heart failure in the Russian Federation. *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.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. doi:10.1002/ehfj.2333.
8. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical recommendations OSSN—RKO—RNМOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6). (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН—РКО—РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6). doi:10.18087/cardio.2475.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
10. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFREF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):811-8. doi:10.1016/j.jchf.2020.04.008.



## Клиническая эффективность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с метаболическими нарушениями: результаты *post hoc* анализов исследования ТРИКОЛОР

Карпов Ю. А.<sup>1</sup>, Логунова Н. А.<sup>2</sup>, Квасников Б. Б.<sup>2</sup>, Хомицкая Ю. В.<sup>2</sup>

**Цель.** Описание антигипертензивной эффективности терапии тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипин/индапамид/периндоприл и оценка предикторов ее клинической эффективности у пациентов в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и наличия или отсутствия сахарного диабета (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** Исследование ТРИКОЛОР (NCT03722524) — наблюдательное проспективное исследование (n=1247), продемонстрировавшее высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. В подгрупповой анализ в зависимости от ИМТ были включены данные 1144 пациентов. Во втором подгрупповом анализе 1128 пациентов были стратифицированы в зависимости от сопутствующего СД 2 типа.

**Результаты.** У пациентов с избыточной массой тела (избМТ)/ожирением и СД отмечалась хорошая антигипертензивная эффективность ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, сопоставимая по степени снижения артериального давления (АД) с группами сравнения (пациенты с нормальным ИМТ и пациенты без СД). При этом пациенты с нормальным ИМТ по сравнению с пациентами с избМТ и ожирением имели значимо более низкие значения систолического АД (САД) (через 4 и 12 нед.) и диастолического АД (ДАД) (через 2 и 12 нед.). В подгруппах в зависимости от статуса СД не было отмечено значимых различий по снижению уровня САД и ДАД на всех точках наблюдения. К 12 нед. наблюдения снижение АД в группе пациентов с нормальным ИМТ составило 32,9 (10,5)/15,3 (8,6) мм рт.ст., в группе с избМТ — 33,2 (11,3)/14,2 (8,5) мм рт.ст., в группе с ожирением — 33,9 (12,3)/14,1 (8,8) мм рт.ст. ( $p > 0,05$  для сравнений между группами).

Целевого уровня (ЦУ) АД  $< 140/90$  мм рт.ст. уже через 2 нед. терапии достигли большее количество пациентов с нормальным ИМТ, по сравнению с группой с избМТ (50,8% vs 37,2%,  $p = 0,009$ ). К 12 нед. наблюдения подавляющее большинство пациентов, вне зависимости от ИМТ и статуса СД, достигли ЦУ АД  $< 140/90$  мм рт.ст., что демонстрирует хороший и быстрый ответ на терапию тройной ФК.

**Заключение.** Таким образом, данные проведенных дополнительных анализов исследования ТРИКОЛОР демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, вне зависимости от наличия у пациентов с АГ СД, а также избМТ или ожирения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, индекс массы тела, избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприл.

**Отношения и деятельность.** Данное исследование и подгрупповые анализы финансировались компанией "Сервье". Автор Карпов Ю. А. сообщил о том, что являлся национальным координатором в данном исследовании. Авторы Логунова Н. А., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В. сообщили, что являются сотрудниками компании "Сервье".

**ID исследования:** NCT03722524.

<sup>1</sup>ФБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>Компания "Сервье", Москва, Россия.

Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Логунова Н. А.\* — к.м.н., медицинский менеджер, ORCID: 0000-0001-5683-5902, Квасников Б. Б. — к.м.н., менеджер медицинской группы, ORCID: 0000-0002-0806-7061, Хомицкая Ю. В. — к.м.н., медицинский директор, ORCID: 0000-0002-3228-2714.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [natalya.logunova@servier.com](mailto:natalya.logunova@servier.com)

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, избМТ — избыточная масса тела, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КПМ — кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром, КР — коэффициент регрессии, МТ — масса тела, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОШ — отношение шансов, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — фиксированная комбинация, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦУ — целевой уровень, АНА — Американская кардиологическая ассоциация, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 22.05.2024

Рецензия получена 11.06.2024

Принята к публикации 28.06.2024



**Для цитирования:** Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В. Клиническая эффективность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с метаболическими нарушениями: результаты *post hoc* анализов исследования ТРИКОЛОР. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5997. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5997. EDN GCUWDD

## Clinical effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination in patients with metabolic disorders: results of *post hoc* analyzes of the TRICOLOR study

Karpov Yu. A.<sup>1</sup>, Logunova N. A.<sup>2</sup>, Kvasnikov B. B.<sup>2</sup>, Khomitskaya Yu. V.<sup>2</sup>

**Aim.** To describe antihypertensive effectiveness of triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril and assess predictors of its clinical effectiveness in patients depending on body mass index (BMI) and presence of type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** This observational prospective study TRICOLOR (NCT03722524) (n=1247) demonstrated high antihypertensive effectiveness and good tolerability of amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination.

Subgroup analyzes based on BMI included data from 1144 patients. In a second subgroup analysis, 1128 patients were stratified according to concomitant T2D.

**Results.** In patients with overweight/obesity and diabetes, good antihypertensive effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril was observed, comparable in blood pressure (BP) reduction with the comparison groups (patients with normal BMI and patients without diabetes). At the same time, patients with normal BMI,

compared with patients with overweight and obesity, had significantly lower systolic BP (SBP) (after 4 and 12 weeks) and diastolic BP (DBP) (after 2 and 12 weeks). In the subgroups, depending on the diabetes status, there were no significant differences in the decrease in SBP and DBP levels at all follow-up points. By the 12<sup>th</sup> week, BP decrease in the group of patients with normal BMI was 32,9 (10,5)/15,3 (8,6) mm Hg, in the group with overweight — 33,2 (11,3)/14,2 (8,5) mm Hg, in the obesity group — 33,9 (12,3)/14,1 (8,8) mm Hg ( $p>0,05$  for intergroup comparison).

Target BP <140/90 mm Hg already after 2 weeks of therapy achieved a higher number of patients with a normal BMI compared to overweight group (50,8% vs 37,2%,  $p=0,009$ ). By the 12<sup>th</sup> week, the vast majority of patients, regardless of BMI and diabetes status, achieved a target BP <140/90 mm Hg, which demonstrates a good and rapid response to triple fixed-dose therapy.

**Conclusion.** Thus, additional analyzes of the TRICOLOR study demonstrate the high antihypertensive effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients, regardless of the presence of diabetes, overweight or obesity.

**Keywords:** hypertension, body mass index, overweight, obesity, diabetes, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril.

**Relationships and Activities.** This study and subgroup analyzes were funded by Servier. Author Karpov Yu. A. reported being the country coordinator for this study.

Authors Logunova N. A., Kvasnikov B. B., Khomitskaya Yu. V. reported that they were employees of the Servier company.

**Trial ID:** NCT03722524.

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>2</sup>Servier company, Moscow, Russia.

Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Logunova N. A.\* ORCID: 0000-0001-5683-5902, Kvasnikov B. B. ORCID: 0000-0002-0806-7061, Khomitskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-3228-2714.

\*Corresponding author: natalya.logunova@servier.com

**Received:** 22.05.2024 **Revision Received:** 11.06.2024 **Accepted:** 28.06.2024

**For citation:** Karpov Yu. A., Logunova N. A., Kvasnikov B. B., Khomitskaya Yu. V. Clinical effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination in patients with metabolic disorders: results of *post hoc* analyzes of the TRICOLOR study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5997. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5997. EDN GCUWDD

### Ключевые моменты

- На протяжении последних десятилетий параллельно с увеличением распространённости артериальной гипертензии (АГ) наблюдается прогрессивный рост распространённости избыточной массы тела (избМТ)/ожирения и сахарного диабета (СД). Имеются убедительные данные о взаимосвязи между индексом массы тела и риском сердечно-сосудистых событий.
- Признаётся важность вопроса раннего начала антигипертензивной терапии, в т.ч., у лиц с избМТ/ожирением и сопутствующим СД.
- Данные проведенных субанализов исследования ТРИКОЛОР у пациентов с избМТ/ожирением и СД демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл, размер клинической эффективности которой не зависел от наличия у пациентов с АГ СД, а также избМТ или ожирения.

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой значительное бремя для населения в целом за счет существенного вклада в высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность во всем мире. Распространённость АГ во всем мире выросла с 594 млн в 1975г до 1,13 млрд в 2015г [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ3 (2020-2022гг), проведенного в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространённость АГ в Российской Федерации (РФ) также остаётся высокой и составляет 53,9%, и только 44,0% (48,2% жен-

### Key messages

- Over the past decades, alongside with the increase in the hypertension (HTN) prevalence, there has been a progressive increase in the prevalence of overweight/obesity and diabetes. There is strong evidence of a relationship between body mass index and the risk of cardiovascular events.
- The importance of early initiation of antihypertensive therapy is recognized, including in persons with overweight/obesity and concomitant diabetes.
- Data from subanalyses of the TRICOLOR study in patients with overweight/obesity and diabetes demonstrate the high antihypertensive effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with hypertension, the clinical effectiveness of which did not depend on the presence of diabetes, overweight or obesity.

щины и 37,4% мужчины) достигают целевого уровня (ЦУ) артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. [2]. На протяжении последних десятилетий параллельно с увеличением распространённости АГ наблюдается прогрессивный рост распространённости ожирения — более чем в 3 раза у мужчин и более чем в 2 раза у женщин [3]. По данным того же эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3 (2020-2022гг), в период пандемии COVID-19 около четверти мужчин (25,4%) и женщин (25,9%) имели нормальную массу тела (МТ), треть женщин (33,7%) и 44% мужчин — избыточную МТ (избМТ) [4]. Распространённость в РФ ожирения среди мужчин и женщин, по этим же данным, составляет 30,0% и 39,5%, соответственно [4].

Ожирение и избыточный вес являются установленными независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая инсульт, сахарный диабет (СД) и ряд других заболеваний. Кроме того, это также факторы риска развития АГ [5]. Даже выделяют термин "obesity-related hypertension", т.е. АГ, связанная с ожирением [6]. Среди пациентов с избыточным весом/ожирением распространенность АГ составляет ~50% и увеличивается с возрастанием индекса МТ (ИМТ) [7]. С другой стороны, почти 70% пациентов с АГ имеют избыточный вес, причем >30% страдают ожирением [8].

Имеются убедительные данные о взаимосвязи между ИМТ и риском ССЗ. Показано, что у лиц с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> увеличение на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> ассоциировано с повышением риска ССЗ на 40% [9], а при увеличении ИМТ на каждые 3 кг/м<sup>2</sup> риск АГ увеличивается у мужчин на 50% и на 57% у женщин [10]. У лиц с избыточным весом или ожирением риск развития АГ в 3-4 раза выше по сравнению с людьми с нормальным ИМТ в общей популяции [11].

Очевидна взаимосвязь между АГ и СД. С одной стороны, АГ ухудшает течение сопутствующего СД, с другой — пациенты с СД имеют в 3 раза более высокую распространенность АГ, чем у здоровых [7]. СД оказывает негативное влияние на течение АГ, увеличивая потребность в более интенсивной антигипертензивной терапии (АГТ), что сопровождается трудностями в достижении целевых значений АД и увеличивает риск развития ранних сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней. Сочетание АГ и СД связано с 6-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых событий по сравнению со здоровыми людьми [12]. АГ у пациентов с СД связана с повышением на 57% риска любого ССЗ и на 72% — риска смерти от всех причин после поправки на демографические и клинические переменные [13].

Поэтому, признавая наличие сложной взаимосвязи между метаболическими, ССЗ и почечными заболеваниями, Американская кардиологическая ассоциация (АНА) недавно представила концепцию нового комбинированного заболевания и ввела понятие "кардиоваскулярно-почечно-метаболический синдром" (КПМ), подчеркивая тесные связи и взаимодействие между этими тремя областями здоровья (ССЗ, хроническая болезнь почек (ХБП) и СД 2 типа). Эта принципиально новая концепция представляет собой не только углубленный анализ потенциальных механизмов, участвующих в КПМ, но и обосновывает патогенетически единые подходы для эффективного лечения этого сложного синдрома [14]. Преимущества в лечении таких пациентов имеют препараты, оказывающие не только прямой антигипертензивный эффект, но и обладающие доказанными органопротективными свойствами в со-

четании с метаболической нейтральностью и безопасностью при длительном использовании. В частности, эксперты АНА при лечении КПМ у пациентов с СД отдают предпочтение ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента или блокаторам ангиотензиновых рецепторов [14].

Не вызывает сомнения, что наличие метаболических нарушений может оказывать влияние на эффективность АГТ и достижение ЦУ АД, поэтому было решено на основании данных наблюдательного исследования ТРИКОЛОР оценить антигипертензивную эффективность тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипин/индапамид/периндоприл, а также определить возможные предикторы эффективности терапии у пациентов в зависимости от ИМТ, а также наличия или отсутствия СД 2 типа. Полученные результаты и являются предметом данной публикации.

### Материал и методы

Исследование ТРИКОЛОР (NCT03722524) (Применение Тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии) является наблюдательным проспективным исследованием, проведенным на большой выборке амбулаторных пациентов (n=1247) с АГ, первичной конечной точкой которого являлось изменение уровня АД через 3 мес. наблюдения [15].

В ранее опубликованной статье по основным результатам исследования ТРИКОЛОР были подробно описаны материалы и методы этого исследования [15].

Все включенные в исследование пациенты принимали ФК амлодипин/индапамид/периндоприл 1 раз в день в трех различных дозировках (5/1,25/5 мг, 5/2,5/10 мг и 10/2,5/10 мг). За 12 нед. наблюдения показана хорошая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл. К концу наблюдения отмечалось значимое снижение уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) — на 33,5 и 14,3 мм рт.ст., соответственно (p<0,001). Через 3 мес. наблюдения ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. достигли подавляющее большинство (93,4%) пациентов, а более жесткого ЦУ АД  $\leq 130/80$  мм рт.ст. — 67,8% пациентов [15].

В ходе проведения этих двух подгрупповых анализов — в зависимости от ИМТ и наличия/отсутствия СД 2 типа — для описания основных исходных характеристик в указанной популяции использовались методы описательной статистики. Для описания количественных переменных рассчитывались следующие статистические характеристики: количество наблюдений (N), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал

Таблица 1

**Основные исходные демографические и клинические характеристики  
популяции пациентов в зависимости от ИМТ (n=1144)**

Характеристики	Нормальный ИМТ, группа 1 (n=201)	избМТ, группа 2 (n=501)	Ожирение, группа 3 (n=442)	Значение p, группа 1 vs 2	Значение p, группа 1 vs 3	Значение p, группа 2 vs 3
<b>Демографические характеристики</b>						
Возраст — лет, среднее (SD)	56,3 (12,3)	59,9 (10,1)	59,9 (9,9)	0,0008	0,0006	1,0000
Мужчины, n (%)	85 (42,3)	222 (44,3)	144 (32,6)	1,0000	0,0598	0,0015
Масса тела — кг, среднее (SD)	67,5 (8,0)	79,7 (9,1)	94,5 (12,3)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
ИМТ — кг/м <sup>2</sup> , среднее (SD)	23,2 (1,4)	27,5 (1,4)	33,7 (3,5)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
<b>Клинические характеристики</b>						
<b>Степень АГ — n (%)</b>						
— 1 степень	88 (43,8)	192 (38,3)	143 (32,4)	0,1996	0,0086	0,1263
— 2 степень	94 (46,8)	268 (53,5)	268 (60,6)	0,4563	0,0413	0,1393
— Длительность АГ — лет, среднее (SD)	8,8 (7,4)	10,3 (7,0)	11,6 (7,4)	0,0033	<0,0001	0,0217
<b>Курение, n (%)</b>						
— Курят в настоящее время	56 (27,9)	113 (22,6)	87 (19,7)	0,5182	0,3533	0,5182
— Курили в прошлом	25 (12,4)	76 (15,2)	59 (13,3)	NA	NA	NA
ИБС, n (%)	33 (16,4)	132 (26,3)	121 (27,4)	0,0107	0,0107	1,0000
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	12 (6,0)	39 (7,8)	29 (6,6)	1,0000	1,0000	1,0000
ХСН I-II ФК по NYHA, n (%)	37 (18,4)	151 (30,1)	189 (42,8)	0,0025	<0,0001	0,0005
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	7 (3,5)	22 (4,4)	24 (5,4)	1,0000	1,0000	1,0000
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	140 (69,7)	395 (78,8)	368 (83,3)	0,0046	<0,0001	0,1663
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	13 (6,5)	69 (13,8)	124 (28,1)	0,0102	<0,0001	<0,0001
Сахарный диабет, n (%)	12 (6,0)	40 (8,0)	60 (13,6)	0,7925	0,0232	0,0232
Дислипидемия, n (%)	91 (45,3)	312 (62,3)	326 (73,8)	<0,0001	<0,0001	0,0003
ХБП (протеинурия), n (%)	12 (6,0)	19 (3,8)	29 (6,6)	0,9733	1,0000	0,2761
САД — мм рт.ст., среднее (SD)	157,1 (10,5)	158,6 (11,1)	159,5 (11,6)	0,3016	0,0133	0,3016
ДАД — мм рт.ст., среднее (SD)	90,6 (7,57)	91,3 (7,7)	91,6 (8,1)	0,8313	0,3016	1,0000
ЧСС — уд./мин, среднее (SD)	73,7 (7,57)	73,5 (8,27)	74,7 (9,2)	1,0000	1,0000	0,3016

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, избМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

для среднего (95% ДИ), медиана (Me). Описание качественных признаков было представлено в виде долей в процентах и абсолютного числа наблюдений, а также 95% ДИ для доли (расчет по методу Уилсона). Исходные характеристики были проанализированы в выборке пациентов, начавших лечение. Динамика САД и ДАД также оценивались в выборке пациентов, начавших лечение. При проведении сравнительного анализа данных в случае их нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента для парных измерений. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню признака, измеренного количественно, использовался критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера.

Оценка предикторов антигипертензивной эффективности осуществлялась с помощью построения одномерных и многомерных регрессионных моделей. Для оценки статистической взаимосвязи между независимой количественной переменной и исходом ис-

пользовали критерий хи-квадрат Пирсона, для категориальных переменных — точный критерий Фишера.

Следующие исходные характеристики пациентов были использованы в качестве независимых переменных при построении регрессионных моделей: возраст, пол, ИМТ, степень АГ (2 ст.), окружность талии, курение, наличие в анамнезе дислипидемии, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА), СД, ХБП. Кроме того, в качестве ковариат были выбраны: прием статинов, бета-блокаторов, наличие высокой/умеренной приверженности терапии, количество дополнительных препаратов, прием сахароснижающих препаратов, в частности, гликлазида. Величина статистической значимости для одномерного анализа была установлена на уровне  $p < 0,05$ . Далее проводился многомерный линейный регрессионный анализ, в который включали все значимые предикторы, выявленные в ходе одномерного анализа.

Таблица 2

Основные показатели эффективности в подгруппах пациентов в зависимости от ИМТ

Параметры	Нормальный ИМТ, группа 1 (n=201)	избМТ, группа 2 (n=501)	Ожирение, группа 3 (n=442)	Значение p, группа 1 vs 2	Значение p, группа 1 vs 3	Значение p, группа 2 vs 3
<b>САД, мм рт.ст.</b>						
Исходно (V1), среднее (SD)	157,1 (10,5)	158,6 (11,1)	159,5 (11,6)	0,117	0,006	0,117
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	138,2 (11,1)	140,1 (10,3)	139,5 (11,0)	0,090	0,219	0,879
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	129,3 (9,4)	131,3 (9,1)	131,3 (9,4)	0,029	0,029	1,000
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	123,9 (7,0)	125,6 (7,3)	125,6 (6,7)	0,019	0,014	1,000
<b>ΔСАД, мм рт.ст.</b>						
V2-V1, среднее (SD)	-18,8 (-11,3)	-18,5 (-10,2)	-20,0 (-12,1)	1,000	0,538	0,481
V3-V1, среднее (SD)	-27,7 (-11,3)	-27,4 (-11,4)	-28,4 (-12,4)	1,000	0,970	0,710
V4-V1, среднее (SD)	-32,9 (-10,5)	-33,2 (-11,6)	-33,9 (-12,3)	1,000	0,269	0,269
<b>ДАД, мм рт.ст.</b>						
Исходно (V1), среднее (SD)	90,6 (7,5)	91,3 (7,7)	91,6 (8,1)	0,553	0,314	0,706
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	81,7 (6,6)	83,4 (6,8)	83,3 (7,1)	0,0094	0,0094	1,000
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	78,6 (6,6)	79,4 (6,3)	79,6 (6,3)	0,192	0,063	0,597
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	75,4 (5,5)	77,3 (5,7)	77,5 (5,6)	0,0002	0,0001	1,000
<b>ΔДАД, мм рт.ст.</b>						
V2-V1, среднее (SD)	-9,0 (-7,7)	-8,0 (-7,5)	-8,3 (-7,7)	0,835	0,837	0,837
V3-V1, среднее (SD)	-12,1 (-9,0)	-12,1 (-8,2)	-12,0 (-8,1)	1,000	1,000	1,000
V4-V1, среднее (SD)	-15,3 (-8,6)	-14,2 (-8,5)	-14,1 (-8,8)	0,592	0,592	1,000
<b>Достижение ЦУ АД &lt;140/90 мм рт.ст., n (%)</b>						
Через 2 нед. (V2)	98 (50,8)	183 (37,2)	187 (42,8)	0,009	0,173	0,173
Через 4 нед. (V3)	153 (79,3)	376 (75,7)	340 (78,0)	1,000	1,000	1,000
Через 12 нед. (V4)	182 (96,3)	467 (94,5)	421 (96,8)	1,000	1,000	0,729
<b>Достижение ЦУ АД ≤130/80 мм рт.ст., n (%)</b>						
Через 2 нед. (V2)	17 (8,8)	31 (6,3)	33 (7,6)	1,000	1,000	1,000
Через 4 нед. (V3)	54 (28,0)	109 (21,9)	92 (21,1)	0,315	0,315	1,000
Через 12 нед. (V4)	93 (49,2)	195 (39,5)	168 (38,6)	0,073	0,073	1,000

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ΔДАД — изменение диастолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, избМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ΔСАД — изменение систолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления, V1 — визит 1 (включения), V2 — визит 2, V3 — визит 3, V4 — визит 4, SD — стандартное отклонение.

**Результаты**

**Подгрупповой анализ данных в зависимости от исходного ИМТ**

В первом проведенном дополнительном анализе, выполненном в зависимости от исходного ИМТ, все пациенты исследования ТРИКОЛОР, имевшие исходные данные по ИМТ, были стратифицированы в три подгруппы: нормальный ИМТ (<25 кг/м<sup>2</sup>), избМТ (ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирение (ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>). Из 1144 пациентов, включенных в анализ, 201 (17,6%) имел нормальный ИМТ (группа 1), 501 (43,8%) — избМТ (группа 2), 442 (38,6%) — ожирение (группа 3).

Исходно пациенты с избМТ и ожирением по сравнению с лицами с нормальным ИМТ были значимо старше (p=0,0006 для двух сравнений), чаще имели такие факторы сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия (p<0,0001 для двух сравнений), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) (p=0,0102 и p<0,0001

для двух сравнений), поражение органов-мишеней в виде ГЛЖ (p=0,0046 и p<0,0001, соответственно), а также ИБС (p=0,0107 для двух сравнений) и ХСН (p=0,0025 и p<0,0001, соответственно). На момент включения в исследование пациенты с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ и избМТ имели значимо большую длительность течения АГ (11,6 (7,4) лет vs 8,8 (7,35) лет и 10,3 (7,0) лет), у них значимо чаще встречался СД (p=0,0232 для двух сравнений). Исходно пациенты с ожирением, но не с избМТ по сравнению с нормальным ИМТ имели более высокое среднее САД (159,5 (11,6), 158,6 (11,1) vs 157,1 (10,5) мм рт.ст., p=0,006 и p=0,117, соответственно), без значимых различий по среднему ДАД между группами (табл. 1).

На фоне терапии тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл во всех трех подгруппах отмечалось значимое снижение показателей САД и ДАД по сравнению с исходным уровнем и в сравнении с пре-

Таблица 3

**Взаимосвязь исходных характеристик и неприверженности терапии к 12 нед.\* с разделением на группы в зависимости от ИМТ с корректировкой на величину ИМТ. Мультивариативный анализ**

Параметры	Группа	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение p
<b>Значимые предикторы неприверженности терапии к 12 нед.</b>			
Большее значение ДАД (мм рт.ст.)	группа 1	0,89 (0,79; 0,99)	0,0388
Большее значение ЧСС (уд./мин)		1,14 (1,02; 1,28)	0,0270
Большее количество дополнительных препаратов		1,97 (0,96; 3,73)	0,0394
Старший возраст (лет)	группа 2	1,04 (1,00; 1,08)	0,0448
Степень АГ (1 ст.)		2,30 (1,08; 5,04)	0,0328
Наличие НТГ		2,84 (1,18; 6,41)	0,0145
Наличие ИМ		2,93 (1,03; 7,22)	0,0276
Наличие сахарного диабета		2,78 (0,98; 6,85)	0,0360

**Примечание:** \* — вынесены только значимые предикторы неприверженности терапии. Группа 1 — пациенты с нормальным ИМТ, группа 2 — пациенты с избыточным ИМТ.  
**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ИМ — инфаркт миокарда, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

**Взаимосвязь исходных характеристик и достижения ЦУ АД к 12 нед.\* с разделением на группы в зависимости от ИМТ с корректировкой на величину ИМТ. Мультивариативный анализ**

Параметры	Группа (№)	Отношение шансов (95% ДИ)	Значение p
<b>Значимые предикторы достижения ЦУ АД &lt;140/90 мм рт.ст. к 12 нед.</b>			
Старший возраст (лет)	группа 2	0,95 (0,91; 0,99)	0,0315
Большее значение САД (мм рт.ст.)	группа 1	0,80 (0,68; 0,91)	0,0022
Большая продолжительность АГ (лет)	группа 1	0,89 (0,82; 0,96)	0,0033
	группа 3	0,93 (0,88; 0,99)	0,0140
Наличие ИБС	группа 1	0,06 (0,01; 0,29)	0,0011
<b>Значимые предикторы достижения ЦУ АД &lt;130/80 мм рт.ст. к 12 нед.</b>			
Мужской пол	группа 1	0,49 (0,27; 0,88)	0,0180
Старший возраст (лет)	группа 1	0,97 (0,94; 0,99)	0,0093
Большее значение САД (мм рт.ст.)	группа 1	0,96 (0,93; 0,99)	0,0123
Большее значение ДАД (мм рт.ст.)	группа 3	0,96 (0,94; 0,99)	0,0039
Степень АГ (2 ст.)	группа 1	0,20 (0,07; 0,50)	0,0010
	группа 2	0,47 (0,23; 0,95)	0,0380
	группа 3	0,33 (0,12; 0,81)	0,0186
Наличие ГЛЖ	группа 2	0,61 (0,38; 0,98)	0,0406
Наличие ИБС	группа 3	0,50 (0,31; 0,77)	0,0024
Наличие сахарного диабета	группа 3	0,52 (0,28; 0,93)	0,0318

**Примечание:** \* — вынесены только значимые предикторы достижения ЦУ АД. Группа 1 — пациенты с нормальным ИМТ, группа 2 — пациенты с избыточным ИМТ, группа 3 — пациенты с ожирением.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления.

дыдущим визитом, без значимых различий между подгруппами сравнения (табл. 2). Так, через 12 нед. наблюдения значимое снижение АД по сравнению с исходным уровнем составило: в группе пациентов с нормальным ИМТ — на 32,9 (10,5)/15,3 (8,6) мм рт.ст., у пациентов с избыточным ИМТ — на 33,2 (11,3)/14,2 (8,5) мм рт.ст., в группе с ожирением — на 33,9 (12,3)/14,1 (8,8) мм рт.ст. ( $p < 0,0001$  для всех групп срав-

нения). При этом пациенты с нормальным ИМТ по сравнению с пациентами с избыточным ИМТ и ожирением уже через 4 нед. наблюдения имели значимо более низкий уровень САД: 129,3 (9,4) мм рт.ст. vs 131,3 (9,1) и 131,3 (9,4) мм рт.ст. ( $p = 0,029$  для обоих межгрупповых сравнений). Подобная тенденция сохранялась и к концу наблюдения, через 12 нед.: 123,9 (7,0) мм рт.ст. vs 125,6 (7,3) и 125,6 (6,7) мм рт.ст. ( $p = 0,019$  и  $p = 0,014$  для обо-

Таблица 5

**Основные исходные демографические и клинические характеристики популяции пациентов с наличием и отсутствием СД**

Характеристики	Пациенты без СД (n=1016)	Пациенты с СД (n=112)	Значение p для сравнения между группами
<b>Демографические характеристики</b>			
Возраст — лет, среднее (SD)	58,9 (10,56)	62,0 (8,90)	0,0110
Мужчины, n (%)	398 (39,2)	46 (41,1)	0,7600
Масса тела — кг, среднее (SD)	82,8 (13,98)	87,4 (16,49)	0,0037
Окружность талии — см, среднее (SD)	92,9 (12,67)	97,8 (13,70)	<0,0001
Индекс массы тела — кг/м <sup>2</sup> , среднее (SD)	28,9 (4,51)	30,9 (5,45)	<0,0001
<b>Клинические характеристики</b>			
<b>Степень АГ — n (%)</b>			
— 1 степень	88 (8,7)	1 (0,9)	0,0013
— 2 степень	907 (89,3)	110 (98,2)	0,0012
— Длительность АГ — лет, среднее (SD)	10,1 (7,02)	13,7 (8,48)	<0,0001
<b>Курение, n (%)</b>			
— Курят в настоящее время	241 (23,7)	13 (11,6)	0,0027
— Курили в прошлом	144 (14,2)	16 (14,3)	1,0000
ИБС, n (%)	231 (22,7)	50 (44,6)	<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	67 (6,6)	12 (10,7)	0,1094
ХСН I-II ФК по NYHA, n (%)	308 (30,3)	66 (58,9)	<0,0001
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	41 (4,0)	12 (10,7)	0,0025
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	791 (77,9)	100 (89,3)	0,0018
Ранний анамнез сердечно-сосудистой патологии, n (%)	312 (30,7)	35 (31,2)	0,4210
Дислипидемия, n (%)	626 (61,6)	92 (82,1)	<0,0001
ХБП, n (%)	97 (9,5)	24 (21,4)	0,0023
Прием сахароснижающих препаратов	26 (2,6)	80 (71,4)	<0,0001
Прием гликлазида (среди принимающих сахароснижающие препараты)	2 (0,2)	20 (17,9)	<0,0001
САД — мм рт.ст., среднее (SD)	158,6 (11,19)	159,4 (11,33)	1,0000
ДАД — мм рт.ст., среднее (SD)	91,4 (7,84)	90,3 (7,89)	1,0000
ЧСС — уд./мин, среднее (SD)	74,0 (8,46)	74,8 (8,94)	1,0000

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

их сравнений, соответственно) (табл. 2). Что касается значимых различий в уровне ДАД в подгруппах, то пациенты с нормальным ИМТ уже через 2 нед. наблюдения имели значимо более низкий уровень ДАД по сравнению с пациентами с избМТ и ожирением: 81,7 (6,6) мм рт.ст. vs 83,4 (6,8) и 83,3 (7,1) мм рт.ст. (p=0,009 для обоих сравнений). К концу наблюдения сохранялась та же тенденция в сравниваемых выше подгруппах: 75,4 (5,5) мм рт.ст. vs 77,3 (5,7) и 77,5 (5,6) мм рт.ст. (p=0,0001 для обоих сравнений). При этом по величине снижения ДАД значимых различий между группами не отмечалось (табл. 2).

Если говорить про достижение ЦУ АД, то уже через 2 нед. наблюдения в группе с нормальным ИМТ, по сравнению с группой с избМТ, значимо больше пациентов достигли уровня АД <140/90 мм рт.ст. — 50,8% vs 37,2% (p=0,009) (табл. 2). При этом на более поздних сроках наблюдения (4 и 12 нед.) значимых различий между всеми тремя подгруппами по данно-

му параметру не достигнуто. Также не отмечено значимых различий между подгруппами сравнения в доле пациентов, достигших ЦУ АД ≤ 130/80 мм рт.ст., на всех точках наблюдения (табл. 2). Важно отметить, что доля пациентов, достигших ЦУ АД, от визита к визиту возрастала в каждой из трех групп, достигая максимума к 12 нед., в то время как межгрупповых отличий в этом показателе к 12 нед. не наблюдалось.

В ходе регрессионного анализа было проанализировано влияние различных клинико-демографических характеристик, которые отражены в разделе "Материал и методы", на клиническую эффективность ФК в указанной подгруппе пациентов. В статье остановимся только на тех, которые продемонстрировали значимое влияние на эффективность и контроль терапии.

Отрицательными предикторами достижения ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. без разделения на подгруппы (с корректировкой на ИМТ) к 12 нед. наблюдения

Таблица 6

## Основные показатели эффективности в популяции пациентов с наличием и отсутствием СД

Параметры	Пациенты без СД (n=1016)	Пациенты с СД (n=112)	Значение p для сравнения между группами
<b>САД, мм рт.ст.</b>			
Исходно (V1), среднее (SD)	158,6 (11,2)	159,4 (11,3)	1,0000
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	139,6 (10,6)	139,6 (11,0)	1,0000
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	130,8 (9,2)	131,6 (9,3)	1,0000
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	125,1 (6,9)	126,7 (7,8)	0,5781
<b>ΔСАД, мм рт.ст.</b>			
V2-V1, среднее (SD)	-19,0 (11,2)	-19,6 (11,2)	1,0000
V3-V1, среднее (SD)	-27,8 (11,8)	-27,7 (11,9)	1,0000
V4-V1, среднее (SD)	-33,5 (11,7)	-32,8 (12,0)	1,0000
<b>ДАД, мм рт.ст.</b>			
Исходно (V1), среднее (SD)	91,4 (7,8)	90,3 (7,9)	1,0000
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	83,1 (6,8)	82,7 (7,3)	1,0000
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	79,3 (6,3)	79,1 (6,4)	1,0000
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	76,9 (5,7)	77,7 (5,2)	1,0000
<b>ΔДАД, мм рт.ст.</b>			
V2-V1, среднее (SD)	-8,3 (7,6)	-7,7 (7,4)	1,0000
V3-V1, среднее (SD)	-12,1 (8,2)	-11,2 (8,8)	1,0000
V4-V1, среднее (SD)	-14,5 (8,7)	-12,8 (8,5)	1,0000
<b>Достижение ЦУ АД &lt;140/90 мм рт.ст., n (%)</b>			
Через 2 нед. (V2)	419 (41,2)	50 (44,6)	1,0000
Через 4 нед. (V3)	778 (76,6)	85 (75,9)	1,0000
Через 12 нед. (V4)	951 (93,6)	105 (93,8)	1,0000
<b>Достижение ЦУ АД &lt;130/80 мм рт.ст., n (%)</b>			
Через 2 нед. (V2)	76 (7,5)	7 (6,2)	1,0000
Через 4 нед. (V3)	423 (41,6)	38 (33,9)	1,0000
Через 12 нед. (V4)	704 (69,3)	64 (57,1)	0,0922

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ΔДАД — изменение диастолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, САД — систолическое артериальное давление, ΔСАД — изменение систолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, СД — сахарный диабет, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления, V1 — визит 1 (включения), V2 — визит 2, V3 — визит 3, V4 — визит 4, SD — стандартное отклонение.

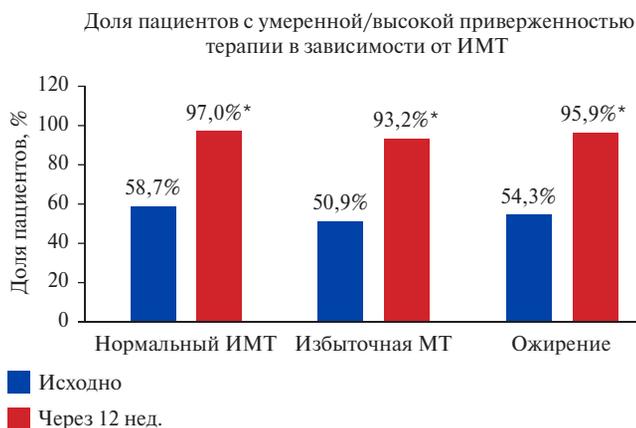
были: пожилой возраст (отношение шансов (ОШ) 0,96, 95% ДИ: 0,93-0,99), более высокий исходный уровень САД (ОШ 0,95, 95% ДИ: 0,92-0,99), большая продолжительность АГ (ОШ 0,93, 95% ДИ: 0,90-0,97), наличие ИБС (ОШ 0,48, 95% ДИ: 0,26-0,91).

При разделении на подгруппы в зависимости от ИМТ, указанные выше предикторы оказывали свое влияние не во всех подгруппах. У лиц с нормальным ИМТ — большее исходное САД, большая длительность АГ и наличие ИБС, у лиц с избМТ — пожилой возраст, а у лиц с ожирением — только большая длительность АГ (табл. 4).

Если говорить о более жестком контроле АД <130/80 мм рт.ст. к 12 нед. наблюдения без разделения на подгруппы (с корректировкой на ИМТ), то отрицательными предикторами были: мужской пол (ОШ 0,67, 95% ДИ: 0,52-0,85), также более высокий исходный уровень САД (ОШ 0,98, 95% ДИ: 0,97-0,99) и ДАД (ОШ 0,98, 95% ДИ: 0,96-0,99), 2 степень АГ исходно (ОШ 0,31, 95% ДИ: 0,19-0,50), большая про-

должительность АГ (ОШ 0,97, 95% ДИ: 0,96-0,99), наличие ГЛЖ (ОШ 0,71, 95% ДИ: 0,52-0,98) и ИБС (ОШ 0,66, 95% ДИ: 0,50-0,87) (табл. 4). Хотелось бы отметить, что наибольший вклад оказывали мужской пол, 2 ст. АГ исходно и наличие ИБС у пациента, т.е. при наличии этих признаков пациенты хуже достигали целевых значений АД. В то же время позитивным предиктором достижения этого целевого значения АД являлось наличие протеинурии у пациента (ОШ 1,79, 95% ДИ: 1,06-3,08) (табл. 4).

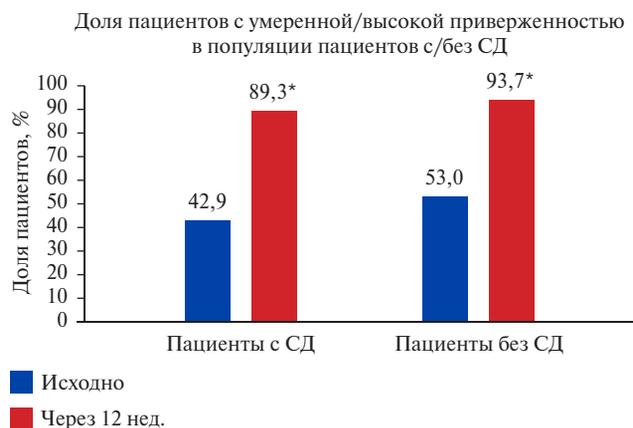
При анализе отдельно по подгруппам в зависимости от ИМТ (с корректировкой на величину ИМТ), в группе с нормальным ИМТ негативное влияние на достижение ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. оказывали исходно более высокий уровень САД (ОШ 0,80, 95% ДИ: 0,68-0,91), большая длительность течения АГ (ОШ 0,89, 95% ДИ: 0,82-0,96), наличие ИБС в анамнезе (ОШ 0,06, 95% ДИ: 0,01-0,31). В подгруппе с избМТ таким негативным предиктором являлся старший возраст (ОШ 0,95, 95% ДИ: 0,91-0,99),



**Рис. 1.** Динамика доли пациентов (%) с умеренной/высокой приверженностью терапии в подгруппах в зависимости от ИМТ.

**Примечание:** \* —  $p < 0,0001$  по сравнению с исходным.

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела.



**Рис. 2.** Динамика доли пациентов (%) с умеренной/высокой приверженностью терапии в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия СД.

**Примечание:** \* —  $p < 0,0001$  по сравнению с исходным.

**Сокращение:** СД — сахарный диабет.

а у пациентов с ожирением — большая длительность течения АГ (ОШ 0,93, 95% ДИ: 0,88-0,99).

Что касается более жесткого контроля АД  $\leq 130/80$  мм рт.ст., то негативное влияние в группе с нормальным ИМТ (с корректировкой на величину ИМТ) оказывали такие факторы, как мужской пол (ОШ 0,49, 95% ДИ: 0,27-0,88), старший возраст (ОШ 0,97, 95% ДИ: 0,94-0,99), более высокий исходный уровень САД (ОШ 0,96, 95% ДИ: 0,93-0,99), 2 ст. АГ (ОШ 0,20, 95% ДИ: 0,07-0,50). В подгруппе с избМТ — исходное наличие 2 ст. АГ (ОШ 0,47, 95% ДИ: 0,23-0,95) и наличие ГЛЖ (ОШ 0,61, 95% ДИ: 0,38-0,98), а в группе с ожирением — более высокий исходный уровень ДАД (ОШ 0,96, 95% ДИ: 0,94-0,99), исходная 2 ст. АГ (ОШ 0,33, 95% ДИ: 0,12-0,81), а также наличие ИБС (ОШ 0,50, 95% ДИ: 0,31-0,77) и СД 2 типа (ОШ 0,52, 95% ДИ: 0,28-0,93).

Что касается оценки приверженности терапии, то исходно между подгруппами сравнения не отмечалось значимых различий в доле пациентов с умеренной/хорошей приверженностью терапии: 58,7%, 50,9% и 54,3% — в группах с нормальным ИМТ, с избМТ и ожирением, соответственно. Через 12 нед. наблюдения доля приверженных пациентов значительно увеличилась до 97,0%, 93,2% и 95,9% в тех же подгруппах, соответственно ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1).

В ходе анализа отдельных подгрупп в зависимости от ИМТ (с корректировкой на величину ИМТ), у лиц с нормальным ИМТ положительное влияние на приверженность терапии оказывало большее исходное значение ДАД (ОШ 0,89, 95% ДИ: 0,79-0,99), а обратное, негативное влияние — большие исходный уровень частоты сердечных сокращений (ОШ 1,14, 95% ДИ: 1,02-1,28) и увеличение количества дополнительных препаратов (ОШ 1,97, 95% ДИ: 0,96-3,73), т.е. пациенты с исходно более высоким

уровнем ДАД, более низким уровнем частоты сердечных сокращений и меньшим количеством принимаемых препаратов имели больше шансов быть приверженными назначенной терапии. В подгруппе с избМТ такие факторы, как старший возраст (ОШ 1,04, 95% ДИ: 1,00-1,08), исходное наличие 1 ст. АГ (ОШ 2,30, 95% ДИ: 1,08-5,04), НТГ (ОШ 2,84, 95% ДИ: 1,18-6,41), наличие ИМ (ОШ 2,93, 95% ДИ: 1,03-7,22) и СД в анамнезе (ОШ 2,78, 95% ДИ: 0,98-6,85) значимо повышали шансы неприверженности терапии (табл. 3). В подгруппе с ожирением значимых предикторов неприверженности терапии до и после корректировки на величину ИМТ выявлено не было.

#### Подгрупповой анализ данных у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия СД

Целью еще одного выполненного *post hoc* анализа исследования ТРИКОЛОР было описание антигипертензивной эффективности и предикторов клинического эффекта у пациентов с сопутствующим СД. С этой целью из общей популяции пациентов исследования ТРИКОЛОР были выделены подгруппы пациентов с исходным наличием или отсутствием СД, которые составили 112 (9,0%) и 1016 (88,5%) пациентов, соответственно. Пациенты популяции с СД, по сравнению с пациентами без СД, были значимо старше, 62,0 (8,9) vs 58,9 (10,6) лет, с большим ИМТ (30,9 (5,5) vs 28,9 (4,5) кг/м<sup>2</sup>) и длительностью течения АГ (8,5 vs 7,0 лет), чаще встречалась 2 ст. АГ (98,2% vs 89,3%). Пациенты с СД были более коморбидные: в анамнезе чаще встречались такие сопутствующие заболевания, как ИБС, ХСН, инсульт/ТИА, ХБП, и такие факторы сердечно-сосудистого риска, как дислипидемия и ГЛЖ. В группе с СД сахароснижающие препараты принимали 71,4% пациентов, среди них наиболее часто — препарат сульфонилмочевины гликлазид — в 17,9% случаев. Не было значимых раз-

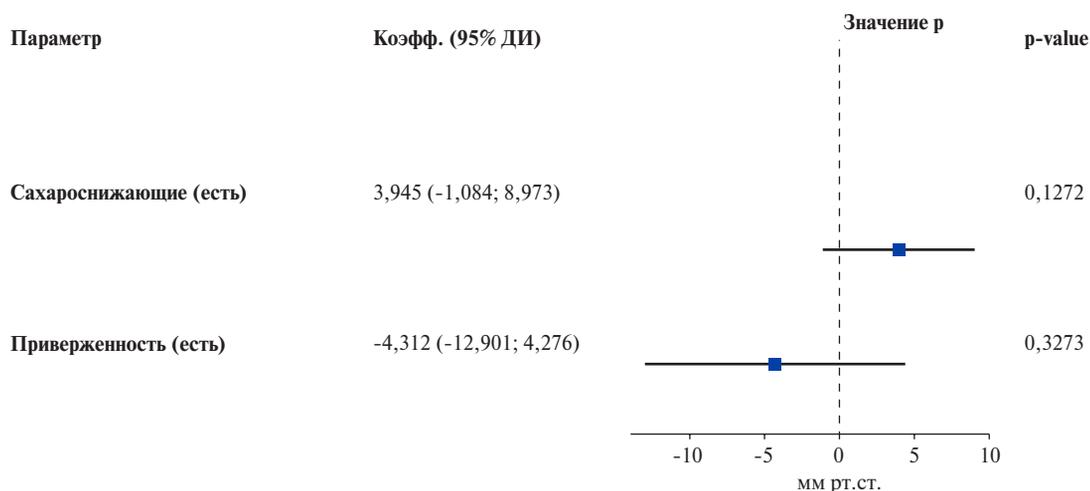
Таблица 7

**Взаимосвязь исходных характеристик и показателей эффективности терапии к 12 нед.\*  
в подгруппе пациентов с СД. Сводная таблица по одномерным моделям**

Параметры	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	Значение p
Значимые предикторы изменения САД к 12 нед.		
Гликлазид	6,65 (0,96; 12,34)	0,0241
Значимые предикторы изменения ДАД к 12 нед.		
Инсульт/ТИА	-5,35 (-10,67; -0,03)	0,0514
Умеренная/высокая приверженность терапии	-6,73 (-12,76; -0,70)	0,0310
Сахароснижающие препараты	4,15 (0,58; 7,72)	0,0248
Гликлазид	4,07 (-0,03; 8,16)	0,0542
Параметры	ОШ (95% ДИ)	Значение p
Значимые предикторы достижения ЦУ АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. к 12 нед.		
ИМТ	0,92 (0,84; 0,99)	0,0351
Сахароснижающие препараты	0,35 (0,14; 0,81)	0,0163

**Примечание:** \* — вынесены только значимые предикторы достижения ЦУ АД. Группа 1 — пациенты с нормальным ИМТ, группа 2 — пациенты с избыточной массой тела, группа 3 — пациенты с ожирением.

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЦУ АД — целевой уровень артериального давления.



**Рис. 3.** Взаимосвязь изменения ДАД к 12 нед. и характеристик пациента в подгруппе с СД. Многомерная линейная модель.

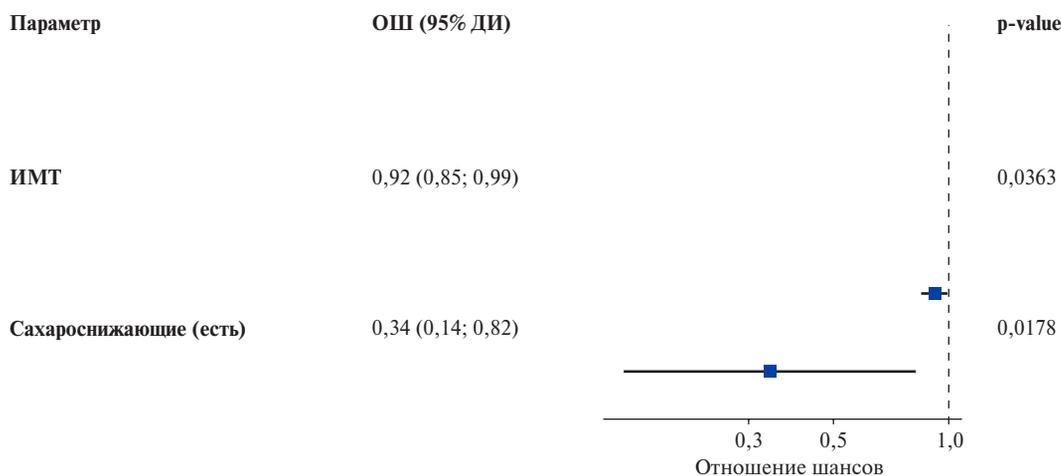
**Сокращение:** ДИ — доверительный интервал.

личий между подгруппами с наличием и отсутствием СД по исходному среднему АД — 159,4 (11,3)/90,3 (7,8) и 158,6 (11,2)/91,4 (7,8) мм рт.ст. Основные исходные демографические и клинические характеристики представлены в таблице 5.

На фоне терапии тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, у пациентов в обеих подгруппах (с СД и без него) отмечалось значимое снижение показателей САД и ДАД по сравнению с исходным уровнем и в сравнении с предыдущим визитом ( $p < 0,0001$  для всех межвизитных сравнений). Величина снижения АД к 12 нед. терапии в группе с СД составила  $-32,8 \pm 12,0 / -12,8 \pm 8,5$  мм рт.ст., что было сопоставимо с группой без СД  $-33,5 \pm 11,7 / -14,5 \pm 8,7$  мм рт.ст.

На каждом последующем визите (через 2, 4 и 12 нед. наблюдения) отмечался значимый прирост доли пациентов, достигших ЦУ АД  $< 140/90$  мм рт.ст. и  $\leq 130/80$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ), без значимых различий между группами сравнения. Через 12 нед. в группах с СД и без него подавляющее большинство пациентов достигли ЦУ АД  $< 140/90$  мм рт.ст. (93,8% и 93,6%, соответственно). При этом более жестких целевых значений АД  $\leq 130/80$  мм рт.ст. достигли номинально меньшее количество пациентов группы СД, по сравнению с группой без СД (57,1% vs 69,3%,  $p = 0,09$ ) (табл. 6).

Что касается оценки приверженности терапии, то исходных значимых различий между группами с СД



**Рис. 4.** Взаимосвязь достижения целевого АД  $\leq 130/80$  мм рт.ст. и характеристик пациента в подгруппе с СД. Многомерная линейная модель.  
**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов.

и без него по уровню приверженности не выявлено. К концу наблюдения в обеих группах значительно большее количество пациентов имели умеренный или высокий уровень приверженности, по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,0001$ ), без значимых различий между группами сравнения (рис. 2).

При анализе предикторов эффективности терапии (взаимосвязи изменения САД/ДАД к 12 нед. терапии), выявлены значимые негативные предикторы: прием сахароснижающего препарата гликлазида — для САД (коэффициент регрессии (КР) 6,65; 95% ДИ: 0,96-12,34,  $p=0,024$ ) и для ДАД (КР 4,07; 95% ДИ: -0,03-8,16,  $p=0,054$ ), сахароснижающие препараты в целом (КР 4,15; 95% ДИ: 0,58-7,72,  $p=0,025$ ), в то время как наличие инсульта/ТИА в анамнезе (КР -5,35; 95% ДИ: -10,67-0,03;  $p=0,051$ ) и умеренной/высокой приверженности у пациента (КР -6,73; 95% ДИ: -12,76-0,70;  $p=0,031$ ) значительно повышали шансы снижения ДАД к 12 нед. (табл. 7).

При построении многомерной модели для оценки взаимосвязи между ДАД и приемом сахароснижающих препаратов, а также фактом достижения высокой/умеренной приверженности к 12 нед. наблюдения значимой взаимосвязи не выявлено (рис. 3).

При оценке взаимосвязи между достижением ЦУ АД  $\leq 130/80$  мм рт.ст. и исходными характеристиками пациентов, значимыми негативными предикторами являлись: большой ИМТ (ОШ 0,92, 95% ДИ: 0,85-0,99,  $p=0,036$ ) и прием сахароснижающих препаратов (ОШ 0,35, 95% ДИ: 0,14-0,81,  $p=0,016$ ).

При построении многомерной модели влияние значимых факторов на достижение ЦУ АД сохранялось: ИМТ (ОШ 0,92, 95% ДИ: 0,85-0,99,  $p=0,036$ ) и прием сахароснижающих препаратов (ОШ 0,34, 95% ДИ: 0,14-0,82,  $p=0,018$ ) (рис. 4).

### Обсуждение

Цель выполненных подгрупповых анализов состояла в описании антигипертензивной эффективности тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с метаболическими нарушениями (избМТ/ожирение и СД), а также в оценке возможных негативных и позитивных предикторов эффективности и контроля АД у этих категорий пациентов.

В нашем анализе в зависимости от ИМТ, исходно пациенты в подгруппах с ожирением и избМТ, по сравнению с нормальным ИМТ, были более тяжелые с учетом большей распространенности факторов сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней (ГЛЖ, дислипидемии и НТГ) и наличия коморбидной патологии (ИБС, ХСН, СД 2 типа), что может быть объяснено более старшим возрастом и большей длительностью течения АГ у пациентов с метаболическими нарушениями. Подгруппа пациентов с ожирением, но не с избМТ, по сравнению с нормальным ИМТ, имели более высокое среднее САД, что также объяснимо с учетом средней длительности АГ в подгруппах.

Во втором выполненном субанализе пациенты с СД также были более коморбидные с учетом большей распространенности сопутствующей патологии (ИБС, ХСН, инсульта/ТИА, ХБП), при этом среднее САД и ДАД исходно было сопоставимо с пациентами без СД.

На фоне терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл по сравнению с исходными значениями САД и ДАД отмечалась значимая динамика АД на всех визитах наблюдения во всех подгруппах наблюдения ( $p < 0,0001$ ) вне зависимости от ИМТ и статуса СД, что демонстрирует хорошую антигипертензивную эффективность ФК, независимо от наличия сопутствующей метаболической патологии. При этом,

если говорить о сравнении между подгруппами, то через 4 и 12 нед. наблюдения пациенты с нормальным ИМТ имели значимо более низкие значения САД по сравнению с пациентами с избМТ и ожирением ( $p=0,029$  для обоих сравнений через 4 нед.;  $p=0,019$  (группа 1 vs 2) и  $p=0,014$  (группа 1 vs 3) через 12 нед.), без значимых различий в снижении АД между подгруппами сравнения, что не согласуется с рядом данных о том, что величина антигипертензивного эффекта тем выше, чем выше исходное АД, т.е. так называемым эффектом Вилдера, согласно которому средний ответ в популяции зависит от среднего значения показателя до терапии [16-18]. Не исключено, что это может быть связано с влиянием других факторов, например, особенностями фармакокинетики (распределения и клиренса) антигипертензивных препаратов у пациентов с ожирением [19], что может влиять на их эффективность в отношении АД, а также большей отягощенностью сопутствующими атеросклеротическими заболеваниями и метаболическими нарушениями, согласно результатам нашего анализа, и более высокой активацией симпатической нервной системы в группах пациентов с избМТ и ожирением [20].

Что касается снижения уровня ДАД, несмотря на отсутствие значимых различий в исходном уровне ДАД между группами, уже через 2 нед. пациенты с нормальным ИМТ имели более низкие значения ДАД по сравнению с лицами с избМТ и ожирением ( $p=0,009$ ), что можно объяснить лучшим и более быстрым ответом на терапию у лиц с нормальным ИМТ как более молодых, а также причинами, указанными выше. Подобные различия между группами сравнения отмечались и через 12 нед. наблюдения.

Следует отметить, что тренды снижения САД и ДАД в течение 2, 4 и 12 нед. терапии согласуются с систематическим ревью, моделирующего ответ АД на некомбинированную АГТ на основе 18 исследований. Согласно модели, уже через 1 нед. достигается 50% от максимального оцениваемого эффекта в отношении АД, а на 4 нед. терапии практически достигается плато величины снижения АД: например, в группах нормальной, избМТ и ожирения величина снижения САД составила ~18-19 мм рт.ст. через 2 нед. терапии, в то время как на 4 нед. она составила все лишь ~28 мм рт.ст. от исходного значения, а на 12 нед. ~33 мм рт.ст. от исходного значения, т.е. величина снижения между 4 и 12 нед. терапии была в несколько раз меньше эффекта в первые 2 нед. [21].

Если говорить про пациентов с СД, то не отмечалось значимых различий по снижению уровня САД и ДАД в подгруппах в зависимости от статуса СД на всех точках наблюдения, что свидетельствует о хорошем и быстром антигипертензивном ответе на терапию тройной ФК, независимо от наличия СД. Кроме того, определённый вклад в отсутствие разли-

чий могли внести другие антигипертензивные препараты, которые получали пациенты, помимо ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, в частности, бета-адреноблокаторы. Пациенты с СД характеризовались большей частотой встречаемости у них таких клинических состояний, как ИБС, ХСН, что могло оказать влияние и на сопутствующую сердечно-сосудистую терапию, в частности с использованием бета-блокаторов, что, в свою очередь, могло повлиять на АГТ пациентов в исследовании ТРИКОЛОР. Однако, формально, в рамках описываемых подгрупповых анализов, мы не оценивали влияние сопутствующей АГТ на продемонстрированный размер клинического антигипертензивного эффекта ФК амлодипин/индапамид/периндоприл.

Говоря о достижении ЦУ АД в нашем исследовании, мы не обнаружили влияния ИМТ или наличия СД у пациентов на частоту достижения целевых значений АД как  $<140/90$ , так и  $\leq 130/80$  мм рт.ст. на всех точках наблюдения (2, 4 и 12 нед.). Только в одном случае, когда ИМТ оставался в диапазоне нормальных значений, пациенты чаще достигали ЦУ АД  $<140/90$  мм рт.ст. по сравнению с лицами с избМТ и ожирением через 2 нед. с момента старта терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл (50,8% vs 37,2% и 42,8%, соответственно). Наблюдаемый результат можно объяснить более быстрым ответом на проводимую терапию у лиц с нормальным ИМТ в первую очередь тем, что меньшая величина ИМТ, по данным ряда работ, ассоциируется с более выраженным ответом на проводимую АГТ с применением каждого из трех классов препаратов, входящих в состав указанной ФК [22]. Ионов М. и др. опубликовали данные анализа  $>89$  тыс. электронных медицинских записей пациентов с АГ, проходивших лечение в специализированном центре. Анализ клинических показателей  $>5$  тыс. пациентов выявил имеющиеся взаимосвязи между ответом на проводимую АГТ одним из 5 основных классов препаратов, рекомендованных для назначения, и различными клинико-демографическими характеристиками, включая ИМТ. Авторами продемонстрировано, что более низкие значения ИМТ ассоциировались с более выраженным ответом на проводимую терапию каждым из пяти основных рекомендованных классов антигипертензивных препаратов [22].

В нашем исследовании пациенты с нормальным ИМТ характеризовались более молодым возрастом, меньшей продолжительностью АГ и меньшей величиной среднего САД, которое также явилось положительным предиктором ответа на АГТ, согласно результатам упомянутого выше анализа [23]. Хотелось бы отметить, что в исследовании ТРИКОЛОР к 12 нед. наблюдения подавляющее большинство пациентов во всех подгруппах, вне зависимости от исходной величины ИМТ и статуса СД, достигали ЦУ АД

<140/90 мм рт.ст., что, на наш взгляд, не противоречит ранее упомянутым данным, но свидетельствует о том, что использование ФК амлодипин/индапамид/периндоприл позволяет добиваться быстрого и необходимого ответа на АГТ в широкой популяции пациентов с АГ.

Имеющиеся популяционные исследования показывают, что вероятность недостаточного контроля АД у пациентов с ожирением примерно на 50% выше, чем у пациентов с АГ и нормальной МТ [23]. В наблюдательном популяционном когортном исследовании, включавшем 51229 пациентов с АГ и СД, у пациентов с ожирением вероятность контроля АД по сравнению с лицами с нормальным ИМТ была значительно ниже [24]. Подобные результаты о наличии сильной взаимосвязи между контролем АД и увеличением ИМТ были получены в исследовании HYDRA, в котором были проанализированы данные 45125 последовательных посетителей первичной медико-санитарной помощи в Германии. В ходе анализа процент пациентов с АД  $\geq$ 140/90 мм рт.ст. среди пациентов с нормальной МТ составил 34,3%, у пациентов с избМТ — 60,6%, при ожирении 1-3 степени — от 72,9% до 77,1% [23].

Интересным представляется проведенный анализ предикторов эффективности в зависимости от ИМТ, где наиболее значимыми негативными факторами, которые снижали шансы достижения ЦУ АД, у лиц с нормальным ИМТ (группа 1) были мужской пол, 2 ст. АГ, наличие ИБС. У пациентов с избМТ (группа 2) наибольший вклад вносили 2 ст. АГ, наличие ГЛЖ, а у лиц с ожирением (группа 3) — наличие ИБС и СД 2 типа. Все эти факторы плохого контроля АД согласуются с данными одного российского наблюдения у амбулаторных пациентов с АГ, в котором ведущими факторами недостижения ЦУ АД являлись: мужской пол, АГ III стадии и 2-й степени, высокий сердечно-сосудистый риск, ожирение и ГЛЖ. При этом мужской пол (ОШ 4,2;  $p=0,008$ ), большая длительность АГ (ОШ 1,08;  $p=0,041$ ) и высокая степень АГ (ОШ 2,82;  $p=0,027$ ) оказались в тесной взаимосвязи с наличием ожирения у пациентов [25].

В анализе у пациентов с СД значимыми предикторами эффективности, понижающими шансы для контроля АД, являлись прием сахароснижающих препаратов, в частности, гликлазида, и увеличение ИМТ, а наличие инсульта/ТИА в анамнезе и умеренной/высокой приверженности у пациента значимо повышало шансы для контроля АД, что отчасти коррелирует с литературными данными. Как показывают научные данные, лечение различными пероральными сахароснижающими препаратами может оказывать неоднозначное влияние на АД. Группа тиазолидиндионов продемонстрировала снижение АД, в то время как лечение производными сульфонилмочевины, наоборот, — повышение АД [26, 27].

В большом ретроспективном когортном исследовании Duggirala M, et al. у 1231 пациента с АГ и СД использование пероральных сахароснижающих препаратов, по сравнению с использованием диеты и физических упражнений или использованием инсулина (ОШ 0,73, 95% ДИ: 0,56-0,95), также снижало шансы на контроль АД [28]. Однако в нашем исследовании это, скорее всего, влияние конфаундеров, которые могли сопровождать прием гликлазида (более выраженная гликемия, большая продолжительность СД, сопутствующая коморбидность и т.д.), которые не удалось выявить в ходе регрессионных анализов. Поэтому мы не склонны рассматривать эти результаты через призму влияния самого класса препаратов сульфонилмочевины на проводимую АГТ.

Вопрос приверженности терапии среди пациентов с АГ и СД заслуживает отдельного внимания. В литературе имеются противоречивые данные об уровне приверженности терапии среди пациентов с АГ и СД.

Ряд исследований демонстрируют высокий уровень приверженности среди пациентов с АГ и СД [28], другие авторы отмечают низкий ее уровень [29]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о более низком уровне приверженности при сочетании АГ и СД. Так, в исследовании Jankowska-Polanska B, et al. [30], включавшем 1303 пациента с АГ, само по себе наличие АГ оказывало положительное влияние на приверженность лечению, в то время как сочетание АГ и СД имело значимое негативное влияние на приверженность лечению. Предикторами более высокой приверженности были женский пол, высшее образование, отсутствие работы на момент включения в исследование [30]. Среди факторов, повышающих уровень приверженности, в других работах отмечается пол (женский), раса (европеоидная), семейное положение (замужем/женат), уровень образования (высшее), социально-экономический и культурный уровень (высокий) [31-33]. Авторы румынского ретроспективного исследования, проанализировавшие 525 пациентов с АГ в единой городской базе семейной медицины, показали, что прием АГП в виде ФК положительно ассоциирован с высокой приверженностью [34].

В нашем исследовании во всех изучаемых подгруппах по сравнению с группами сравнения не было значимой разницы в исходном уровне приверженности терапии. Через 12 нед. отмечалось значимое позитивное влияние приема тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл на уровень приверженности терапии во всех изучаемых подгруппах пациентов. При этом факторами, негативно влияющими на приверженность, были пожилой возраст, наличие в анамнезе ИМ и ХСН.

Вопрос влияния возраста на приверженность терапии обсуждался нами в ранее опубликованных

работах [35, 36]. По данным литературы, имеются противоречивые данные в отношении влияния возраста на приверженность терапии. С одной стороны, пожилой возраст рассматривается как классический фактор неприверженности терапии вследствие наличия у пациентов возможных когнитивных нарушений, депрессивных расстройств и приема большого количества назначенных препаратов [37]. С другой стороны, имеются свидетельства, что более молодые пациенты с АГ (35-40 лет) обладают более низкой приверженностью АГТ по сравнению с лицами более старшего возраста по причине различных проблем (неприятие нового диагноза и связанный с этим отказ от терапии, большая вариабельность АД, недооценка врачами сердечно-сосудистого риска у таких пациентов) [38, 39]. В проведенном нами дополнительном анализе данных исследования ТРИКОЛОР в зависимости от возраста (до 65 лет и 65 лет и старше) на фоне 3-месячной терапии ФК амлодипин/индапамид/периндоприл отмечался значимый прирост в уровне приверженности терапии, однако значимых различий между подгруппами в зависимости от возраста не отмечалось [36].

В отношении влияния коморбидности на приверженность терапии также имеются неоднозначные данные литературы, свидетельствующие как о положительном, так и о негативном влиянии сопутствующей коморбидной патологии на приверженность терапии [40, 41].

Подводя итог, полученные нами данные расширяют понимание применения ФК амлодипин/индапамид/периндоприл при ведении пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями.

### Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Erratum in: *Lancet*. 2022; 399(10324):520.
2. Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3785. (In Russ.) Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785.
3. Tanaka M, Itoh H. Hypertension as a Metabolic Disorder and the Novel Role of the Gut. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(8):63. doi:10.1007/s11906-019-0964-5.
4. Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3793. (In Russ.) Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3793. doi:10.15829/1728-8800-2023-3793.
5. Harsha DW, Bray GA. Weight Loss and Blood Pressure Control (Pro). *Hypertension*. 2008;51:1420-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.09411.
6. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1170-8. doi:10.1038/ajh.2010.172.
7. Przewak A, Bielka W, Pawlik A. Hypertension and Type 2 Diabetes — The Novel Treatment Possibilities. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(12):6500. doi:10.3390/ijms23126500.
8. Expert panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1855-6. doi:10.1001/archinte.158.17.1855.
9. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
10. Zou ZY, Yang YD, Wang S, et al. The importance of blood lipids in the association between BMI and blood pressure among Chinese overweight and obese children. *Br J Nutr*. 2016;116(1):45-51. doi:10.1017/S0007114516001744.
11. Chen Z, Smith M, Du H, et al. Blood pressure in relation to general and central adiposity among 5,000,000 adult Chinese men and women. *Int J Epidemiol*. 2015;44(4):1305-19. doi:10.1093/ije/dyv012.
12. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama study. *Stroke*. 2007;38:2063-9. doi:10.1161/STROKEAHA.106.479642.
13. Chen G, McAlister FA, Walker RL, et al. Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: The importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011;57:891-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162446.
14. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606-35. doi:10.1161/CIR.0000000000001184.
15. Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные

### Заключение

Таким образом, у пациентов с избМТ/ожирением и СД отмечалась хорошая антигипертензивная эффективность ФК амлодипин/индапамид/периндоприл, сопоставимая по степени снижения АД с группами сравнения (пациенты с нормальным ИМТ и пациенты без СД).

Негативными предикторами эффективности у пациентов в зависимости от ИМТ были: старший возраст, исходно более высокий уровень САД, большая длительность АГ, наличие 2 ст. АГ, наличие в анамнезе ГЛЖ, ИБС, ИМ и ХСН. У пациентов в зависимости от статуса наличия СД негативными предикторами эффективности терапии являлись прием сахароснижающих препаратов, в частности, гликлазида, и большой ИМТ, а наличие инсульта/ТИА в анамнезе и умеренной/высокой приверженности у пациента значимо повышало шансы для контроля ДАД.

Данные о позитивных и негативных предикторах и о влиянии тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл на клиническую эффективность у пациентов с метаболическими нарушениями могут иметь практическое значение в ведении пациентов с АГ и сопутствующими метаболическими нарушениями.

**Отношения и деятельность.** Данное исследование и подгрупповые анализы финансировались компанией "Сервь". Автор Карпов Ю.А. сообщил о том, что являлся национальным координатором в данном исследовании. Авторы Логунова Н.А., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. сообщили, что являются сотрудниками компании "Сервь".

- результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОП. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
16. Messerli FH, Bangalore S, Schmieder RE. Wilder's principle: pre-treatment value determines post-treatment response. *Eur Heart J*. 2015;36(9):576-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu467.
  17. Kario K, Saito I, Kushiro T, et al. Persistent olmesartan-based blood pressure—lowering effects on morning hypertension in Asians: the HONEST study. *Hypertens Res*. 2016;39:334-41. doi:10.1038/hr.2015.148.
  18. Hu H, Zhang J, Wang Y, et al. Impact of baseline blood pressure on the magnitude of blood pressure lowering by nifedipine gastrointestinal therapeutic system: refreshing the Wilder's principle. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3179-86. doi:10.2147/DDDT.S143551.
  19. Barras M, Legg A. Drug dosing in obese adults. *Aust Prescr*. 2017;40(5):189-93. doi:10.18773/austprescr.2017.053.
  20. Grassi G, Biffi A, Seravalle G, et al. Sympathetic Neural Overdrive in the Obese and Overweight State. *Hypertension*. 2019;74(2):349-58. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12885.
  21. Lasserson DS, Buclin T, Glasziou P. How quickly should we titrate antihypertensive medication? Systematic review modelling blood pressure response from trial data. *Heart*. 2011;97(21):1771-5. doi:10.1136/hrt.2010.221473.
  22. Ionov M, Zvartau N, Semakova A, et al. Response rate and patients' characteristics associated with effective antihypertensive monotherapy. *Journal of Hypertension*. 2019;37(1):p e105. doi:10.1097/01.hjh.0000571352.43815.03.
  23. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):904-10. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.05.017.
  24. Fink JT, Magnan EM, Johnson HM, et al. Blood Pressure Control and Other Quality of Care Metrics for Patients with Obesity and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(4):391-9. doi:10.1007/s40292-018-0284-x.
  25. Larina VN, Fedorova EV, Mikhailusova MP, Golovko MG. Problems of insufficient control of target blood pressure levels in the outpatient practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):7-14. (In Russ.) Ларина В.Н., Федорова Е.В., Михайлузова М.П., Головки М.Г. Проблемы недостаточного контроля целевого уровня артериального давления в амбулаторной практике. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):7-14. doi:10.26442/00403660.2021.01.200586.
  26. Raji A, Seely EW, Bekins SA, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2003;26:172-8.
  27. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2058-64. doi:10.2337/diacare.25.11.2058.
  28. Duggirala M, Cuddihy R, Cuddihy M, et al. Predictors of Blood Pressure Control in Patients With Diabetes and Hypertension Seen in Primary Care Clinics. *American Journal of Hypertension*. 2005;18(6):833-8. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.12.016.
  29. Fortuna RJ, Nagel AK, Rocco TA, et al. Patient experience with care and its association with adherence to hypertension medications. *Am J Hypertens*. 2017;31(3):340-5. doi:10.1093/ajh/hpx200.
  30. Jankowska-Polańska B, Świętoniowska-Lonc N, Karniej P, et al. Influential factors in adherence to the therapeutic regime in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021;173:108693. doi:10.1016/j.diabres.2021.108693.
  31. Daniel AC, Veiga EV. Factors that interfere the medication compliance in hypertensive patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(3):331-7. doi:10.1590/s1679-45082013000300012.
  32. Karakurt P, Kasikci M. Factors affecting medication adherence in patients with hypertension. *J Vasc Nurs*. 2012;30(4):118-26. doi:10.1016/j.jvn.2012.04.002.
  33. Tibebe A, Mengistu D, Bulto LN. Adherence to prescribed antihypertensive medications and associated factors for hypertensive patients attending chronic follow-up units of selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017;11(4):47-52.
  34. Tilea I, Petra D, Voidazan S, et al. Treatment adherence among adult hypertensive patients: a cross-sectional retrospective study in primary care in Romania. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:625-35. doi:10.2147/PPA.S162965.
  35. Boytsov SA, Karpov YuA, Logunova NA, et al. Ways to increase adherence to anti-hypertensive therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5202. (In Russ.) Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Логунова Н.А. и др. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27(9):5202. doi:10.15829/1560-4071-2022-5202.
  36. Karpov YuA, Logunova NA, Kvasnikov BB, Khomitskaya YuV. New data from a subanalysis of the TRICOLOR study: antihypertensive effectiveness of the triple single-pill combination of amlodipine/indapamide/perindopril and predictors of effectiveness and blood pressure control in young patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5597. (In Russ.) Карпов Ю.А., Логунова Н.А., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОП: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5597. doi:10.15829/1560-4071-2023-5597.
  37. Burnier M, Polychronopoulou E, Wuerzner G. Hypertension and Drug Adherence in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:49. doi:10.3389/fcvm.2020.00049.
  38. Johnson HM, Warner RC, Bartels CM, LaMantia JN. "They're younger... it's harder." Primary providers' perspectives on hypertension management in young adults: a multi-center qualitative study. *BMC Res Notes*. 2017;10:9. doi:10.1186/s13104-016-2332-8.
  39. Hill M, Houston N. Adherence to antihypertensive therapy. Chapter. 2002;131:390-2.
  40. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641.
  41. Chapman RH. Predictors of Adherence With Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(10):1147-52. doi:10.1001/archinte.165.10.

## Прогнозирование госпитальной летальности у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа: роль клеточных индексов системного воспаления

Боковиков И. Ф.<sup>1,2</sup>, Протасов К. В.<sup>1</sup>

**Цель.** У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) оценить значение клеточных индексов системного воспаления в прогнозе госпитальной летальности.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование методом "случай-контроль" были включены 125 больных ИМ и СД2, 25 из которых умерли в период индексной госпитализации. Определяли клеточный состав крови и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в первые и третьи сутки от момента госпитализации. В группах госпитальной летальности и выживших пациентов рассчитывали и сравнивали клеточные индексы системного воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО), нейтрофильно-моноцитарное отношение (НМО), моноцитарно-лимфоцитарное отношение (МЛО), тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО), индекс системного воспаления (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRI)) и средние уровни вЧСРБ, а также их динамику. Прогностическую роль изучаемых показателей оценивали с помощью однофакторной и многофакторной логистической регрессии.

**Результаты.** В группе умерших пациентов, в сравнении с выжившими, были больше класс по Killip, индекс массы тела, объем вмешательства по количеству имплантированных стентов, выше уровень вЧСРБ, ниже фракция выброса левого желудочка. Госпитальная летальность была ассоциирована с вЧСРБ (отношение шансов 1,03 при 95% доверительном интервале: 1,003-1,05,  $p=0,029$ ), НЛО (2,56 [1,73-9,78],  $p<0,001$ ), НМО (1,16 [1,001-1,35],  $p=0,04$ ), МЛО (23,7 [3,1-182,6],  $p=0,002$ ), SII (1,001 [1,0-1,001],  $p=0,028$ ), SIRI (1,29 [1,09-1,52],  $p=0,003$ ) через 48 ч после поступления, а также со степенью изменения вЧСРБ (1,03 [1,003-1,05],  $p=0,025$ ), НЛО (1,58 [1,21-2,06],  $p=0,001$ ), SII (1,001 [1,0-1,001],  $p=0,028$ ) в течение первых трех суток. По результатам скорректированного многофакторного регрессионного анализа была выявлена совокупность независимых предикторов, обеспечивающая наибольшую точность оценки вероятности летального исхода: НЛО, SII и SIRI через 48 ч после поступления, степень изменения вЧСРБ, индекс массы тела и количество имплантированных стентов.

**Заключение.** В работе продемонстрирована значимость клеточных индексов системного воспаления НЛО, SII и SIRI в оценке прогноза госпитальной летальности у пациентов с ИМ в сочетании с СД2.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, сахарный диабет, госпитальная летальность, клеточный индекс системного воспаления.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск; <sup>2</sup>ГБУЗ Иркутская ордена "Знака почета" областная клиническая больница, Иркутск, Россия.

Боковиков И. Ф.\* — аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики, врач-кардиолог кардиологического отделения с ПИТиР, ORCID: 0000-0003-0721-9550, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
ivan\_cardiologist@mail.ru

вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МЛО — моноцитарно-лимфоцитарное отношение, НЛО — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, НМО — нейтрофильно-моноцитарное отношение, ОШ — отношение шансов, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТЛО — тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение, ФВ — фракция выброса, SII — индекс системного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа.

Рукопись получена 07.03.2024

Рецензия получена 14.05.2024

Принята к публикации 17.06.2024



**Для цитирования:** Боковиков И. Ф., Протасов К. В. Прогнозирование госпитальной летальности у пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа: роль клеточных индексов системного воспаления. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5823. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5823. EDN QKKOCJ

## Prediction of in-hospital mortality in patients with myocardial infarction and type 2 diabetes: the role of cellular indices of systemic inflammation

Bokovikov I. F.<sup>1,2</sup>, Protasov K. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess the value of cellular indices of systemic inflammation in the prognosis of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (MI) in combination with type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** The retrospective case-control study included 125 patients with myocardial infarction and T2D, 25 of whom died during the index hospitalization. The cellular composition of the blood and the level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were determined on the first and third days of hospitalization. In the groups of deceased and surviving patients, cellular indices of systemic inflammation were calculated and compared (neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), neutrophil-monocyte ratio (NMR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), systemic inflammation index (SII), systemic inflammation response index (SIRI) and average hsCRP levels). The prognostic role of the studied parameters was assessed using univariate and multivariate logistic regression.

**Results.** Deceased patients, compared with survived ones, had higher Killip class, body mass index, number of stents implanted, higher hsCRP levels, and lower left ventricular ejection fraction. In-hospital mortality was associated with hsCRP (odds ratio of 1,03 with 95% confidence interval of 1,003-1,05,  $p=0,029$ ), NLR (2,56 [1,73-9,78],  $p<0,001$ ), NMR (1,16 [1,001-1,35],  $p=0,04$ ), MLR (23,7 [3,1-182,6],  $p=0,002$ ), SII (1,001 [1,0-1,001],  $p=0,028$ ), SIRI (1,29 [1,09-1,52],  $p=0,003$ ) 48 hours after admission, as well as with the degree of hsCRP change (1,03 [1,003-1,05],  $p=0,025$ ), NLR (1,58 [1,21-2,06],  $p=0,001$ ), SII (1,001 [1,0-1,001],  $p=0,028$ ) during the first three days. Adjusted multivariate regression analysis identified a set of independent predictors with greatest accuracy in assessing the death probability: NLR, SII and SIRI 48 hours after admission, the degree of hsCRP change, body mass index and the number of implanted stents.

**Conclusion.** The work demonstrated the significance of cellular indices of systemic inflammation (NLR, SII and SIRI) in assessing the prognosis of in-hospital mortality in patients with MI combined with T2D.

**Keywords:** myocardial infarction, diabetes, in-hospital mortality, cellular index of systemic inflammation.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk; <sup>2</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia.

Bokovikov I. F.\* ORCID: 0000-0003-0721-9550, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180.

\*Corresponding author:  
ivan\_cardiologist@mail.ru

**Received:** 07.03.2024 **Revision Received:** 14.05.2024 **Accepted:** 17.06.2024

**For citation:** Bokovikov I. F., Protasov K. V. Prediction of in-hospital mortality in patients with myocardial infarction and type 2 diabetes: the role of cellular indices of systemic inflammation. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5823. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5823. EDN QKKOCJ

### Ключевые моменты

- В исследовании получены доказательства ассоциации системного воспаления с ранними неблагоприятными исходами инфаркта миокарда (ИМ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2).
- Продемонстрирована возможность использования клеточных индексов системного воспаления (нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, индекс системного воспаления SII и индекс системного воспалительного ответа SIRI) как предикторов неблагоприятных событий у пациентов с ИМ и СД2.
- Разработанная модель прогноза госпитальной летальности, включающая клеточные индексы системного воспаления и традиционные факторы риска, позволит оптимизировать стратификацию риска при ИМ в сочетании с СД2.

### Key messages

- The study provided evidence of the association of systemic inflammation with early adverse outcomes of myocardial infarction (MI) in patients with type 2 diabetes (T2D).
- The potential of cellular indices of systemic inflammation (neutrophil-lymphocyte ratio, systemic inflammation index and systemic inflammation response index) as predictors of adverse events in patients with myocardial infarction and type 2 diabetes has been demonstrated.
- The developed model for predicting in-hospital mortality, including cellular indices of systemic inflammation and traditional risk factors, will optimize risk stratification for MI in combination with type 2 diabetes.

Сердечно-сосудистые заболевания, такие как острый инфаркт миокарда (ИМ), характеризуется широкой распространённостью и повышенным уровнем смертности и инвалидизации населения. Госпитальная летальность от ИМ до сих пор остается высокой, достигая 10,5% [1].

Известно, что повреждение сердечной мышцы при ИМ в сочетании с гипоксией приводит к активации источников цитокинов, включая иммунокомпетентные клетки, кардиомиоциты и скелетную мускулатуру [2]. Дисбаланс в сторону чрезмерного и стойкого провоспалительного ответа приводит к постинфарктному ремоделированию миокарда и ухудшению прогноза после ИМ [3]. Высокий уровень лейкоцитов крови является сильным независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ. Клеточные индексы системного воспаления — отношения, рассчитанные по показателям периферической крови, такие как нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО) [4], нейтрофильно-моноцитарное отношение

(НМО) [5], тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО) [6] и моноцитарно-лимфоцитарное отношение (МЛО) [7], индекс системного иммунного воспаления (SII) [8], индекс системной воспалительной реакции (SIRI) [9], широко используются для оценки прогноза и тяжести различных заболеваний в силу их доступности в реальной клинической практике. Предпринимались попытки изучения прогностической значимости вышеуказанных индексов при сердечно-сосудистых заболеваниях. В частности, высокий уровень НЛО явился независимым предиктором летального исхода при ИМ [7]. "Новые" индексы системного воспаления SII и SIRI были выше у пациентов с ИМ, по сравнению со стабильной ишемической болезнью сердца [8]. Индекс SIRI также явился независимым фактором риска развития больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и определял прогноз у пациентов с ИМ, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) [4, 9].

Наличие сахарного диабета 2 типа (СД2) ухудшает прогноз при ИМ. Крупные наблюдательные иссле-

дования показали, что у пациентов с СД2 более высокая тридцатидневная и одногодичная летальность после ИМ. Тяжесть и продолжительность СД2 достоверно коррелируют с прогнозом [10]. Как показали многочисленные экспериментальные и клинические исследования, СД2 — это провоспалительное состояние [11], что является одной из причин высокого сердечно-сосудистого риска у больных СД2. В ряде работ изучались клеточные индексы системного воспаления при диабете. Оказалось, что высокий уровень НЛО ассоциирован с макрососудистыми осложнениями диабета [12]. Сравнительный анализ прогностического значения клеточных индексов системного воспаления в оценке риска госпитальной летальности больных ИМ в сочетании с СД2 ранее не проводился. Это и определило цель данной работы: оценить прогностическую ценность клеточных индексов системного воспаления в прогнозе госпитальной летальности у пациентов с ИМ в сочетании с СД2.

### Материал и методы

По своему дизайну это было ретроспективное одностороннее исследование по типу "случай-контроль". Были включены пациенты с ИМ с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы и СД2, поступившие на лечение в региональный сосудистый центр в период с 2018 по 2020гг. Критерии включения: возраст от 45 до 75 лет, верифицированный ИМ, пЧКВ. Критерии невключения: хронические иммуновоспалительные заболевания, застойная хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек с расчётной скоростью клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, злокачественные новообразования в анамнезе, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения и ЧКВ в предшествующие 30 суток. Критерии исключения: случаи госпитальной летальности в первые 48 ч, кардиогенный шок при поступлении, преходящая гипергликемия, новая коронавирусная инфекция, госпитальная пневмония. Диагноз ИМ<sup>1</sup> и СД2<sup>2</sup> верифицировали по стандартным критериям.

Всем пациентам проведены трансторакальная эхокардиография с оценкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), рассчитанной методом Simpson. Оценивали антропометрические данные. Учитывали уровни тропонина Т, глюкозы, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), креатинина крови, скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ при поступлении и в динамике через 48 ч после пЧКВ.

У всех пациентов при поступлении и через 48 ч определяли количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов в крови

$$\begin{aligned} \text{НЛО} &= \frac{\text{нейтрофилы, } 10^9/\text{л}}{\text{лимфоциты, } 10^9/\text{л}} & \text{НМО} &= \frac{\text{нейтрофилы, } 10^9/\text{л}}{\text{моноциты, } 10^9/\text{л}} \\ \text{ТЛО} &= \frac{\text{тромбоциты, } 10^9/\text{л}}{\text{лимфоциты, } 10^9/\text{л}} & \text{МЛО} &= \frac{\text{моноциты, } 10^9/\text{л}}{\text{лимфоциты, } 10^9/\text{л}} \\ \text{SII} &= \frac{\text{тромбоциты, } 10^9/\text{л} * \text{нейтрофилы, } 10^9/\text{л}}{\text{лимфоциты, } 10^9/\text{л}} \\ \text{SIRI} &= \frac{\text{нейтрофилы, } 10^9/\text{л} * \text{моноциты, } 10^9/\text{л}}{\text{лимфоциты, } 10^9/\text{л}} \end{aligned}$$

Рис. 1. Формулы расчета клеточных индексов системного воспаления.

**Сокращения:** МЛО — моноцитарно-лимфоцитарное отношение, НЛО — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, НМО — нейтрофильно-моноцитарное отношение, ТЛО — тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение, SII — индекс системного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа.

и рассчитывали клеточные индексы системного воспаления НЛО, НМО, ТЛО, МЛО, SII, SIRI по формулам (рис. 1) [8, 13]. Определяли степень их изменения между первым и вторым измерением.

Исследование клеточного состава крови проводили на гематологическом анализаторе BC-6800Plus ("Mindray", Китай). вЧСРБ определяли методом иммуноферментного анализа крови на анализаторе BS-200 ("Mindray", Китай).

Для оценки прогностического значения исследуемых показателей из общей выборки (313 пациентов с ИМ и СД2) по критериям включения и исключения в группу "случаев" включены 25 пациентов, умерших в период госпитализации (медиана выживаемости 6 (3;22) дней). В группу "контролей" включены выжившие пациенты с ИМ и СД2, сходные по полу и возрасту, из расчёта 4:1. Таким образом, общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 125 (68 мужчин и 57 женщин), средний возраст — 65 (61;69) лет.

На первом этапе ассоциации изучаемых показателей с развитием летального исхода определяли с помощью однофакторной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) развития события при изменении предиктора на единицу. На втором этапе для выявления совокупности независимых предикторов летального исхода проводили многофакторный регрессионный анализ. В качестве ковариат в уравнение регрессии включали показатели воспаления, ассоциированные с летальным исходом по результатам однофакторной регрессии без поправки (многофакторная модель 1), с поправкой на пол, возраст и индекс массы тела (ИМТ) (многофакторная модель 2) и с поправкой на пол, возраст, ИМТ и общепризнанные предикторы неблагоприятного прогноза ИМ: креатинин крови при поступлении, ФВ ЛЖ через 48 ч, класс Killip, количество имплан-

<sup>1</sup> [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4).

<sup>2</sup> [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ИМ и СД2

Показатель	Группа случаев госпитальной летальности (n=25)	Группа выживших (n=100)	ОШ [95% ДИ] <sup>а</sup>	p <sup>б</sup>
Мужчины/женщины, n (%)	14/11 (56/44)	54/46 (54/46)	1,08 [0,45-2,62]	0,858
Возраст, годы	67,0 (62;69)	65,0 (59;70)	1,01 [0,95-1,09]	0,702
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	34,5 (31,1;37,2)	29,4 (26,5;34,3)*	1,18 [1,07-1,3]	0,001
ТрТ при поступлении, мкг/л	1,3 (0,5;2,5)	1,8 (0,2;2,5)*	1,00 [0,88-1,14]	0,978
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	115,4 (102;119)	101,9 (89;119)*	1,01 [0,99-1,03]	0,194
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	55,3 (42,6;63,1)	59,4 (47,1;72,9)	0,98 [0,95-1,01]	0,146
вчСРБ, г/л				
— при поступлении	26,0 (21;37)	21,5 (13,35;29,4)	1,01 [0,99-1,03]	0,092
— через 48 ч	17,0 (14;54,7)	10,6 (7,2;16)*	1,03 [1,003-1,05]	0,029
ДвчСРБ	-9,5 (-15;0,2)	-9,8 (-15;-5,4)	1,03 [1,003-1,05]	0,025
Глюкоза плазмы крови при поступлении, ммоль/л	11,3 (8,7;14,7)	10,9 (8,6;14,2)	1,02 [0,93-1,13]	0,649
Фракция выброса левого желудочка, %	39,0 (34;44)	45,5 (41;49)*	0,9 [0,84-0,97]	0,005
Количество имплантированных стентов			4,58 [2,04-10,29]	<0,001
1	10 (40,0)	82 (82,0) <sup>†</sup>		
2	13 (52,0)	16 (16,0)		
3	2 (8,0)	2 (2,0)		
Класс Killip при поступлении			2,0 [1,04-3,85]	0,038
I	17 (68,0)	85 (85,0)		
II	4 (16,0)	10 (10,0)		
III	4 (16,0)	5 (5,0)		

**Примечание:** данные представлены в виде Me (ИР) или абсолютного количества (n) и доли в %; <sup>а</sup> — ОШ и 95% ДИ развития события при изменении предиктора на единицу; <sup>б</sup> — уровень значимости p предиктора по критерию Вальда; \* — p<0,05 для межгрупповых различий средних значений; <sup>†</sup> — p χ<sup>2</sup> Пирсона <0,05.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ДвчСРБ — степень изменения высокочувствительного С-реактивного белка, ТрТ — тропонин Т.

тированных стентов (многофакторная модель 3). Для скорректированной многофакторной модели строили ROC-кривую, рассчитывали площадь под кривой (AUC). Вычисляли ОШ (95% ДИ) развития неблагоприятного исхода у больных с ИМ и СД2.

Получено информированное согласие пациентов на проведение вмешательства. Протокол исследования одобрен комитетами по этике ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ГБУЗ Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница. В изучаемых группах рассчитывали и сравнивали средние значения или доли (%) вышеуказанных показателей. Использовали непараметрические методы статистики. Средние значения отображали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИР). Статистическую значимость различий в группах оценивали по U-критерию Манна-Уитни, критерию согласия Пирсона (хи-квадрат, χ<sup>2</sup>). Применяли пакеты прикладных программ "Statistica 8.0", "IBM SPSS Statistics 26".

**Результаты**

Всем пациентам выполнено пЧКВ, из них прямое стентирование без ангиопластики — 43 (34,4%), тромболитис в рамках фармакоинвазивного подхода — 27 (21,6%). Двойную антитромбоцитарную терапию получали 100% (n=25) пациентов основной группы

и 99,0% (n=99) контрольной группы, бета-адреноблокаторы — 88,0% (n=22) и 99,0% (n=99), соответственно, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — 84,0% (n=21) и 97,0% (n=97), антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 80,0% (n=20) и 96,0% (n=96), статины — 96,0% (n=24) и 95,0% (n=95), сахароснижающие препараты — 92,0% (n=23) и 97,0% (n=97). Различий в назначенной терапии в исследуемых группах не было (p>0,05). Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1. Основными причинами внутригоспитальной летальности явились острая сердечная недостаточность и желудочковые нарушения ритма.

Из таблицы следует, что в группе умерших ИМТ и вчСРБ в динамике были больше, а ФВ ЛЖ — меньше, чем в группе выживших. По результатам однофакторной регрессии госпитальная летальность была ассоциирована с ИМТ, динамикой вчСРБ, ФВ ЛЖ, количеством имплантированных стентов и тяжестью сердечной недостаточности по Killip.

В таблице 2 приведены клеточный состав крови и клеточные индексы системного воспаления, определяемые в момент поступления, на третьи сутки, а также степени их изменения, рассчитанные между первым и вторым измерением.

Таким образом, среди изучаемых клеточных индексов по результатам однофакторной логистической

Таблица 2

## Клетки крови и клеточные индексы воспаления у пациентов с ИМ и СД2

Показатель	Группа случаев госпитальной летальности (n=25)	Группа выживших (n=100)	ОШ [95% ДИ] <sup>а</sup>	p <sup>б</sup>
<b>Лейкоциты, *10<sup>9</sup>/л</b>				
— при поступлении	13,7 (12,5;16,3)	12,9 (9,3;14,6)	1,09 [0,97-1,22]	0,138
— через 48 ч	10,9 (9,8;12,8)	9,2 (7,9;10,5)*	1,31 [1,11-1,54]	0,001
<b>Нейтрофилы, *10<sup>9</sup>/л</b>				
— при поступлении	9,1 (7,7;9,7)	8,3 (6,1;10,1)	1,03 [0,9-1,18]	0,629
— через 48 ч	6,1 (4,9;9,7)*	5,3 (4,3;6,7)*	1,26 [1,07-1,49]	0,005
<b>Лимфоциты, *10<sup>9</sup>/л</b>				
— при поступлении	1,8 (1,7;2,3)	1,9 (1,5;2,7)	1,16 [0,74-1,83]	0,508
— через 48 ч	1,9 (1,3;2,3)	2,0 (1,7;2,4)*	0,58 [0,28-1,19]	0,137
<b>Тромбоциты, *10<sup>9</sup>/л</b>				
— при поступлении	216,0 (190;256)	230,5 (187;284)	0,997 [0,990-1,004]	0,397
— через 48 ч	218,0 (184;251)	253,5 (198;292)*	0,990 [0,982-0,998]	0,015
<b>Моноциты, *10<sup>9</sup>/л</b>				
— при поступлении	1,1 (0,7;1,3)	0,8 (0,5;1,1)*	2,76 [1,07-7,1]	0,035
— через 48 ч	1,0 (0,8;1,2)	0,8 (0,7;1)*	3,36 [1,1-10,3]	0,033
<b>НЛО</b>				
— при поступлении	4,6 (3,5;5,6)	4,3 (2,5;5,5)	0,99 [0,85-1,18]	0,994
— через 48 ч	5,6 (4,6;6,7)	2,7 (2,1;3,2)*	2,56 [1,73-3,78]	<0,001
— ΔНЛО	0,7 (-0,3;1,9)	-1,4 (-3;-0,2)*	1,58 [1,21-2,06]	0,001
<b>НМО</b>				
— при поступлении	8,7 (6,8;13,3)	9,8 (7,4;15,6)	0,98 [0,93-1,03]	0,345
— через 48 ч	6,8 (6,2;8,4)	6,5 (5,4;8,01)*	1,16 [1,001-1,35]	0,048
— ΔНМО	-0,6 (-6,04;1,01)	-3,4 (-8,9;-0,6)*	1,09 [0,998-1,19]	0,055
<b>МЛО</b>				
— при поступлении	0,5 (0,3;0,7)	0,3 (0,2;0,6)	2,83 [0,83-9,67]	0,097
— через 48 ч	0,5 (0,4;0,8)	0,4 (0,3;0,5)*	23,7 [3,1-182,6]	0,002
— ΔМЛО	0,01 (-0,2;0,4)	0,03 (-0,2;0,2)	2,36 [0,71-7,78]	0,159
<b>ТЛО</b>				
— при поступлении	127,5 (91;138,9)	115,4 (85,4;149,6)	0,997 [0,988-1,01]	0,556
— через 48 ч	114,5 (85,5;151,2)	119,6 (94,6;161,5)	1,004 [0,998-1,01]	0,204
— ΔТЛО	-2,4 (-14,9;34,4)	4,5 (-14,9;32,2)	1,01 [0,99-1,011]	0,113
<b>SII</b>				
— при поступлении	916,5 (703;1312)	902,7 (665;1324)	1,00 [0,999-1,001]	0,783
— через 48 ч	698,5 (506;861)	627,7 (426;855)	1,001 [1,0-1,001]	0,028
— ΔSII	-245,7 (-565;-68)	-277,9 (-627;11)	1,001 [1,0-1,001]	0,028
<b>SIRI</b>				
— при поступлении	5,1 (3,4;7,1)	3,1 (1,5;5,6)	1,06 [0,973-1,16]	0,171
— через 48 ч	3,5 (2,3;5,9)	2,1 (1,6;2,9)*	1,29 [1,09-1,52]	0,003
— ΔSIRI	-0,8 (-3,3;1,1)	-0,9 (-3;0,5)	1,09 [0,995-1,19]	0,063

**Примечание:** данные представлены в виде Me (IP) или абсолютного количества (n) и доли в %; <sup>а</sup> — ОШ и 95% ДИ развития события при изменении предиктора на единицу; <sup>б</sup> — уровень значимости p предиктора по критерию Вальда; \* — p<0,05 для межгрупповых различий средних значений; Δ — степень изменения.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МЛО — моноцитарно-лимфоцитарное отношение, НЛО — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, НМО — нейтрофильно-моноцитарное отношение, ОШ — отношение шансов, ТЛО — тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение, SII — индекс системного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа.

регрессии с летальным исходом были ассоциированы вчСРБ, НЛО, НМО, МЛО, SII, SIRI через 48 ч после поступления, а также степень изменения вчСРБ, НЛО, SII.

Вышеперечисленные показатели были пошаговым способом включены в многофакторный логи-

стический регрессионный анализ. Всего таким образом в анализ включено 10 ковариат. По результатам анализа получена совокупность независимых предикторов, обеспечивающая наибольшую точность оценки вероятности летального исхода у больных ИМ и СД2 (табл. 3).

Таблица 3

**ОШ развития летального исхода у пациентов с ИМ и СД2 в скорректированных и нескорректированных моделях**

Предиктор	Модель 1		Модель 2		Модель 3	
	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
ДвчСРБ	1,05 [1,02-1,08]	0,004	1,04 [1,00-1,07]	0,028	1,04 [1,01-1,08]	0,017
НЛО через 48 ч	6,97 [3,05-15,95]	<0,001	7,95 [2,76-22,9]	<0,001	8,74 [2,28-33,48]	0,002
SII через 48 ч	0,99 [0,992-0,998]	<0,001	0,99 [0,991-0,998]	0,001	0,99 [0,991-0,998]	0,006
SIRI через 48 ч	1,26 [1,07-1,49]	0,006	1,32 [1,1-1,58]	0,003	1,39 [1,12-1,71]	0,003
ИМТ	—	—	1,26 [1,02-1,56]	0,035	1,26 [1,02-1,56]	0,035
Количество имплантированных стентов	—	—	—	—	6,57 [1,34-32,2]	0,02

**Примечание:** модель 1 — без поправки, -2 Log правдоподобия =43,699, R<sup>2</sup> Нэйджелкерка 0,757; модель 2 — с поправкой на пол, возраст и ИМТ; -2 Log правдоподобия =38,214, R<sup>2</sup> Нэйджелкерка 0,792; модель 3 — с поправкой на пол, возраст, ИМТ, креатинин при поступлении, ФВ ЛЖ, количество имплантированных стентов и тяжесть сердечной недостаточности по Killip; -2 Log правдоподобия =32,564, R<sup>2</sup> Нэйджелкерка 0,827.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, НЛО — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, ОШ — отношение шансов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, SII — индекс системного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, ДвчСРБ — степень изменения высокочувствительного С-реактивного белка.

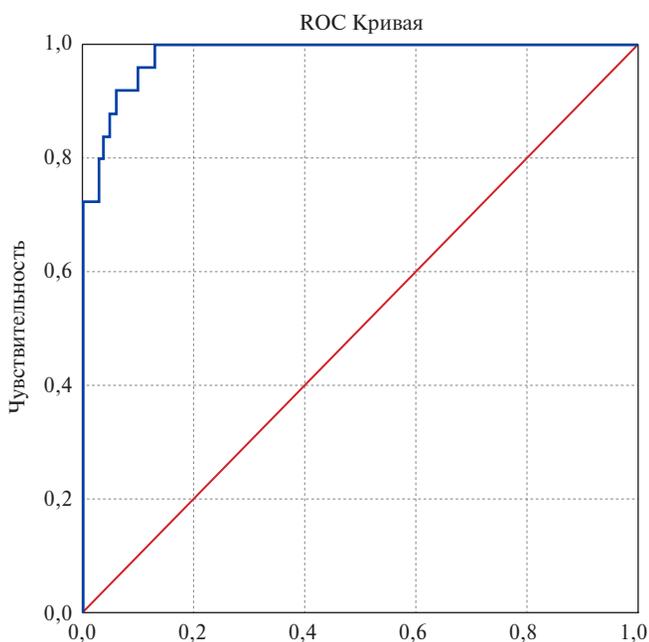


Рис. 2. ROC-кривая и площадь под кривой для прогностической модели 3.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и значения логистической регрессионной функции, составила  $0,982 \pm 0,009$  с 95% ДИ: 0,965-0,999 ( $p < 0,001$ ), что соответствует отличной информативности классификатора. Пороговое значение функции  $P(1)$  в точке cut-off составило 0,159. Значение функции, равное или превышающее данное значение, соответствовало высокому риску летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 76,0% и 97,0%, соответственно, точность модели 0,928. Корректировка порога классификации исхода из результатов анализа ROC-кривой позволила увеличить чувствительность с 76% до 92%.

**Обсуждение**

Известно, что выраженность системного и локального (в зоне ишемического повреждения) воспалительных процессов при ИМ отчётливо коррелирует с изменениями клеточного состава периферической крови [14]. Особенностью данного исследования явилась разработка модели прогнозирования госпитальной летальности на основе клеточных индексов системного воспаления у пациентов с ИМ в сочетании с СД2. Сравнительный анализ клинических данных показал, что в группе умерших были более выражены систолическая дисфункция ЛЖ и сердечная недостаточность по Killip, больший объем вмешательства по количеству имплантированных стентов, что было ожидаемым фактом и отражало большую тяжесть поражения миокарда. При поступлении различия всех изучаемых клеточных показателей (за исключением моноцитов в группе умерших) отсутствовали. На третьи сутки течения ИМ в обеих группах расчетные индексы уменьшились, за исключением НЛО, что свидетельствует о снижении степени активности воспаления и инициации репаративного процесса на третьи сутки после реваскуляризации миокарда.

При проведении многофакторного регрессионного анализа без поправки (модель 1) были определены следующие предикторы летального исхода: НЛО, SII и SIRI в динамике, а также степень изменения вчСРБ. После поправки на пол, возраст и ИМТ (модель 2), на пол, возраст, массу тела, креатинин крови, ФВ ЛЖ, количество имплантированных стентов и степень тяжести острой сердечной недостаточности (модель 3) найденные предикторы, а также ИМТ и количество имплантированных стентов, сохранили свое предсказательное значение.

Для оценки информативности скорректированной модели прогноза и для определения порогового значения логистической регрессионной функции были построены ROC-кривая и рассчитана AUC (рис. 2).

Однако степень снижения вЧСРБ, НЛО и СИ была более выраженной в группе выживших пациентов, а уровни вЧСРБ, НМО, МЛО, МНР, СИ, SIRI на третьи сутки были выше в группе умерших. Все это указывает на замедленный темп снижения активности воспаления в группе госпитальной летальности. Первоначальный провоспалительный ответ не переходит в противовоспалительную репаративную фазу, что приводит к усилению повреждения и ремоделирования миокарда и увеличивает риск неблагоприятного исхода [14].

Результаты многофакторного регрессионного анализа и ROC-анализа позволили выявить совокупность независимых предикторов госпитальной летальности пациентов с ИМ и СД2. Как оказалось, наибольшей прогностической значимостью обладают 3 расчетных клеточных индекса (НЛО, СИ, SIRI через 48 ч от начала госпитализации), а также степень изменения вЧСРБ через 48 ч, количество имплантированных стентов и ИМТ. Предсказательная ценность модели не снижалась при включении таких известных предикторов риска смерти от ИМ, как ФВ ЛЖ, креатинин крови, класс Killip, количество имплантированных стентов, что указывает на самостоятельное прогностическое значение изучаемых расчетных индексов. Созданная математическая модель позволяет с высокой точностью ( $AUC=0,982$ ) оценить вероятность развития летального исхода у пациента с ИМ в сочетании с СД2 на госпитальном этапе. Прогностическое значение клеточных индексов системного воспаления при ИМ изучалось в ряде ранее опубликованных работ. В одном из исследований было показано, что значение индекса SIRI  $\geq 7,8$  было связано с более высокой частотой (17,1%,  $p<0,001$ ) развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИМ, перенёвших пЧКВ ( $n=328$ ), в первые 30 дней [15]. В исследовании Ji Z, et al. (2021) была отмечена способность НЛО предсказывать госпитальную летальность у пациентов с ИМ в возрасте  $<76$  лет при значении  $>5,5$  (ОШ 4,356, 95% ДИ: 2,552-7,435,  $p<0,001$ ) [16]. Более высокие уровни СИ были независимо связаны с 30-дневной сердечно-сосудистой смертностью (ОШ 2,37, 95% ДИ: 1,34-4,19,  $p=0,003$ ) у пациентов с ИМ после пЧКВ [17]. Zhang X, et al. (2021) была отмечена прогностическая роль вЧСРБ у пациентов с острым ИМ вне зависимости от установленных традиционных факторов риска [18]. В вышеприведенных работах, в отличие от данного исследования, были пациенты с ИМ и без СД2, а динамические изменения индексов в первые двое суток не учитывались. По нашим данным, прогноз госпитальной летальности точнее оценивается при их определении на третьи сутки течения ИМ, тогда как в большин-

стве работ по данной теме клеточные индексы определялись в первые сутки ИМ [15-18].

Значимость клеточных индексов воспаления в оценке прогноза летального исхода у больных ИМ и СД2 исследовалась в единичных работах. Ранее нами проведен сравнительный анализ клеточных индексов системного воспаления у больных ИМ с СД и без него, согласно которому при наличии СД отмечен более высокий индекс НЛО ( $5,3\pm 1,3$  и  $4,7\pm 0,9$ ;  $p=0,038$ ) и замедленная динамика снижения вЧСРБ (на  $14,7\pm 5,3$  и  $18,2\pm 5,3$  мг/л;  $p=0,013$ ) [19]. В исследовании Ji Z, et al. (2021) риск развития летального исхода у пациентов с СД2 в группе с НЛО  $>5,5$  оказался в 6,6 раза выше, чем в группе с низким уровнем НЛО (95% ДИ: 2,6-16,5,  $p<0,001$ ), однако это были пациенты с ИМ без подъёма сегмента ST [16]. Роль новых клеточных индексов воспаления СИ и SIRI в прогнозе госпитальной летальности у больных ИМ и СД2 в доступной нам литературе не отражена.

Индекс ТЛО в изучаемых группах статистически значимо не различался и поэтому не был включен в многофакторный анализ. Кроме того, индекс МЛО, который был ассоциирован с прогнозируемым исходом в однофакторной регрессии, не вошел в скорректированную модель. Следовательно, клеточные индексы, при расчете которых не использовались нейтрофилы, обладали меньшей предсказательной ценностью.

Возможными ограничениями в нашем исследовании являлись, во-первых, малый объём выборки при краткосрочном периоде наблюдения, во-вторых, ретроспективный одноцентровый дизайн исследования.

Таким образом, по результатам работы впервые установлена высокая информативность совокупности простых и доступных в реальной клинической практике клеточных индексов воспаления НЛО, СИ, SIRI в прогнозе госпитальной летальности больных с ИМ в сочетании с СД2.

### Заключение

Полученные в работе данные подтверждают потенциальное значение клеточных индексов системного воспаления для оценки прогноза госпитальной летальности у пациентов с ИМ в сочетании с СД2.

Создана математическая модель прогноза и установлена совокупность независимых предикторов госпитальной летальности больных ИМ и СД2, включающая НЛО, СИ, SIRI, а также степень изменения вЧСРБ в первые двое суток, количество имплантированных стентов коронарных артерий и ИМТ.

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

## Литература/References

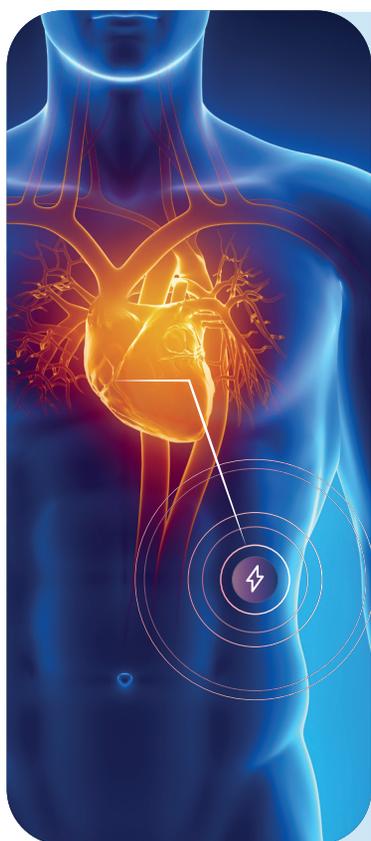
- Shchinova AM, Potekhina AV, Dolgusheva YA. Comparison of in-hospital and long-term mortality and assessment of their predictors in patients who suffered myocardial infarction and unstable angina. and others. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(2):77-85. (In Russ.) Шчинова А. М., Потехина А. В., Долгушева Ю. А. Сопоставление госпитальной и отдаленной летальности и оценка их предикторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию и др. *Альманах клинической медицины*. 2023;51(2):77-85. doi:10.18786/2072-0505-2023-51-013.
- Musikhina NA, Petelina TI, Kostousova AI. Biomarkers of inflammation in post-myocardial infarction patients with preserved and slightly reduced left ventricular ejection fraction, five-year prospective follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3726. (In Russ.) Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Костоусова А. И. Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3726. doi:10.15829/1560-4071-2020-3726.
- Anzai T. Inflammatory Mechanisms of Cardiovascular Remodeling. *Circulation Journal*. 2018;82(3):629-35. doi:10.1253/circj.CJ-18-0063.
- Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, et al. The predictive Value of Total Neutrophil Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting In-hospital Mortality and Complications after STEMI. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6(1):35-41. doi:10.5681/jcvtr.2014.007.
- Varman A, Alkan S. Evaluation of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, mean platelet volume, and neutrophil/monocyte ratio in patients with benign breast lesions. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2021;122(7):489-92. doi:10.4149/BLL\_2021\_079.
- Xu X, Cai L, Chen T, et al. Predictive value of inflammation-based Glasgow prognostic score, platelet-lymphocyte ratio, and global registry of acute coronary events score for major cardiovascular and cerebrovascular events during hospitalization in patients with acute myocardial infarction. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(14):18274-86. doi:10.18632/aging.203273.
- Kahraman S, Agus HZ, Avci Y, et al. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) Is Associated With Residual Syntax Score in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*. 2021;72(2):166-73. doi:10.1177/0003319720958556.
- Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, et al. Investigation of the associations of novel inflammatory biomarkers — Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) — With the severity of coronary artery disease and acute coronary syndrome occurrence. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(17):9553. doi:10.3390/ijms23179553.
- Han K, Shi D, Yang L, et al. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Annals of medicine*. 2022;54(1):1667-77. doi:10.1080/07853890.2022.2083671.
- Milazzo V, Cosentino N, Genovese S, et al. Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Impact on Short and Long-Term Mortality. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:153-69. doi:10.1007/5584\_2020\_481.
- Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, et al. Inflammation as a precursor of atherothrombosis, diabetes and early vascular aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):963. doi:10.3390/ijms23020963.
- Zhang C, Chen H, Cui S, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio, Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Their Dynamic Changes with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study in China. *Endocr Res*. 2022;47(3-4):138-52. doi:10.1080/07435800.2022.2127757.
- Chaulin AM, Grigorieva YV, Pavlova TV, et al. Diagnostic value of clinical blood test for cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. (In Russ.) Чаулин А. М., Григорьева Ю. В., Павлова Т. В. и др. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3923. doi:10.15829/1560-4071-2020-3923.
- Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther*. 2018;186:73-87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
- Chao Qu, Xiang Li, Hai Gao. The Impact of Systemic Inflammation Response Index on the Prognosis of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2023;24(5):153. doi:10.31083/j.rcm2405153.
- Ji Z, Liu G, Guo, J, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is an important indicator predicting in-hospital death in AMI patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:706852. doi:10.3389/fcvm.2021.706852.
- Vatan MB, Çakmak AC, Ağaç S, et al. The systemic immune-inflammation index predicts impaired myocardial perfusion and short-term mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Angiology*. 2023;74(4):365-73. doi:10.1177/00033197221106886.
- Zhang X, Wang S, Fang S, et al. Prognostic role of high sensitivity C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:659446. doi:10.3389/fcvm.2021.659446.
- Bokovikov IF, Protasov KV, Khramtsova NA. Leukocyte indicators of inflammation in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *Baikal Medical J*. 2023;2(3):34-6. (In Russ.) Боковиков И. Ф., Протасов К. В., Храмова Н. А. Лейкоцитарные показатели воспаления у пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа. *Байкальский медицинский журнал*. 2023;2(3):34-6. doi:10.57256/2949-0715-2023-3-34-36.

# Болезнь Фабри может быть невыявленной причиной нарушения ритма и гипертрофии миокарда<sup>1</sup>

## Болезнь Фабри (БФ)

Редкая наследственная **лизосомная болезнь накопления**, обусловленная снижением активности  $\alpha$ -галактозидазы А и накоплением гликофинголипидов в сердце и других тканях.

**Поражение сердца** при этом заболевании характеризуется **гипертрофией левого желудочка** и фиброзом миокарда, которые могут быть причиной развития **аритмий и сердечной недостаточности<sup>2</sup>**.



Скрининг на болезнь Фабри **необходим при наличии гипертрофии левого желудочка  $\geq 13$  мм с нарушением ритма и /или проводимости и одного из дополнительных симптомов:**



Боли / жжения в ладонях и / или стопах (акропарестезии)



Сниженного потоотделения или отсутствия пота



Инсультов в анамнезе, возникших в возрасте до 50 лет



Плохой переносимости жары



Ангиокератом



Снижения слуха



Признаков ХБП\* (снижение рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

Исключить болезнь Фабри у пациента с гипертрофией миокарда и аритмией просто и доступно! Направьте его на **бесплатную диагностику**, обратившись по номеру горячей линии



**8-800-100-28-55**

(в будние дни с 04:00 до 19:00 по московскому времени)

\*ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

1. Клинические рекомендации «Болезнь Фабри» МЗ РФ, 2019 г.

2. Piegoni M. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. Клин фармаколог 2021;30(2):6-16

Программа создана и функционирует при финансовой поддержке ООО «Такеда Фармасьютикалс», 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация не является рекомендацией компании Такеда, рекламой компании или ее продукции, не должна быть основанием для принятия каких-либо решений или осуществления каких-либо действий. Решение о выборе метода лечения конкретного пациента должно приниматься лечащим врачом.

VV-MEDMAT-91946 сентябрь 2023

## Предикторы расширения полости левого желудочка и формирования аневризмы левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы

Тишкина И. Е.<sup>1</sup>, Переверзева К. Г.<sup>2</sup>, Никифоров А. А.<sup>2</sup>, Никифорова Л. В.<sup>2</sup>, Лаут М. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Установить предикторы расширения полости левого желудочка (ЛЖ) и формирования постинфарктной аневризмы ЛЖ (ПАЛЖ) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМnST) и/или формированием зубца Q электрокардиограммы (ЭКГ).

**Материал и методы.** Проведено регистровое исследование пациентов, поступивших с ИМnST и/или формированием зубца Q ЭКГ в первые 24 ч от начала заболевания в период с 1 ноября 2022г по 31 марта 2023г. В исследование включено 138 пациентов. Средний возраст пациентов составил 62±11 года. Лечение и обследование проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020г) "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы". У пациентов были определены уровни стимулирующего фактора роста (sST2), пропротеин конвертазы субтилизин-кексин 9 типа, N-концевого промозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного C-реактивного белка методом иммуноферментного анализа в первые сутки заболевания. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа — пациенты с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ, n=25 (18,1%), 2 группа — пациенты без нарушения геометрии ЛЖ, n=113 (81,9%). Для определения независимых предикторов расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ выполняли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ.

**Результаты.** Данное исследование показало, что при возрастании уровня sST2 на 1 нг/л увеличиваются шансы расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ в 1,53 раза. Передняя локализация ИМ повышает шансы расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ в 63,55 раза. Увеличение рСКФ на 2 сутки госпитализации на 1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> уменьшает шансы расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ в 1,07 раза.

**Заключение.** Исследование показало, что передняя локализация инфаркта миокарда и увеличение уровня sST2 повышают шансы расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, расширение левого желудочка, постинфарктная аневризма левого желудочка, предикторы.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГБУ РО Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Тишкина И. Е.\* — врач кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда с палатой интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-2604-1033, Переверзева К. Г. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Никифоров А. А. — к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии с курсом фармации, ORCID: 0000-0001-9742-4528, Никифорова Л. В. — с.н.с. центральной научной лаборатории, ORCID: 0000-0001-6296-9034, Лаут М. В. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0009-0006-6091-8309.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
irina.tishkina@mail.ru

ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ПАЛЖ — постинфарктная аневризма левого желудочка, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9, sST2 — стимулирующий фактор роста.

Рукопись получена 28.12.2023

Рецензия получена 28.04.2024

Принята к публикации 17.06.2024



**Для цитирования:** Тишкина И. Е., Переверзева К. Г., Никифоров А. А., Никифорова Л. В., Лаут М. В. Предикторы расширения полости левого желудочка и формирования аневризмы левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5743. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5743. EDN SWAJYS

## Predictors of left ventricular dilatation and left ventricular aneurysm development in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

Tishkina I. E.<sup>1</sup>, Pereverzeva K. G.<sup>2</sup>, Nikiforov A. A.<sup>2</sup>, Nikiforova L. V.<sup>2</sup>, Laut M. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To establish predictors of left ventricular (LV) dilatation and post-infarction left ventricular aneurysm (LVA) development in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and/or with Q wave.

**Material and methods.** This registry study included patients admitted with STEMI and/or with Q wave in the first 24 hours from the disease onset in the period from November 1, 2022 to March 31, 2023. The study included 138 patients. The mean age of the patients was 62±11 years. Treatment and examination were carried out in accordance with the current Russian clinical guidelines (2020) on STEMI. The levels of stimulating growth factor expressed by genome 2 (sST2), proprotein convertase subtilisin-kexin type 9, N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein were determined in patients by enzyme immunoassay on the first day of the disease. The patients were divided into two following groups: group 1 — patients with LV dilatation/LVA, n=25 (18,1%), group 2 — patients without

LV geometry disorders, n=113 (81,9%). Univariate and multivariate regression analyses were performed to determine independent predictors of LV dilatation/post-infarction LVA.

**Results.** This study showed that with an increase in sST2 levels by 1 ng/L, the probability of LV dilatation/LVA formation increase by 1,53 times. Anterior location of myocardial infarction increases the probability of LV dilatation/LVA formation by 63,55 times. An increase in eGFR on day 2 of hospitalization by 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> reduces the probability of LV dilatation/LVA formation by 1,07 times.

**Conclusion.** The study showed that anterior location of myocardial infarction and increased sST2 levels increase the probability of LV dilatation/LVA formation.

**Keywords:** myocardial infarction, left ventricular dilatation, post-infarction left ventricular aneurysm, predictors.

**Relationships and Activities:** none.

\*Corresponding author: irina.tishkina@mail.ru

<sup>1</sup>Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan; <sup>2</sup>Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.

Tishkina I. E.\* ORCID: 0000-0002-2604-1033, Pereverzeva K. G. ORCID: 0000-0001-6141-8994, Nikiforov A. A. ORCID: 0000-0001-9742-4528, Nikiforova L. V. ORCID: 0000-0001-6296-9034, Laut M. V. ORCID: 0009-0006-6091-8309.

**Received:** 28.12.2023 **Revision Received:** 28.04.2024 **Accepted:** 17.06.2024

**For citation:** Tishkina I. E., Pereverzeva K. G., Nikiforov A. A., Nikiforova L. V., Laut M. V. Predictors of left ventricular dilation and left ventricular aneurysm development in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5743. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5743. EDN SWAJYS

### Ключевые моменты

- Увеличение выживаемости больных с инфарктом миокарда (ИМ) привело к увеличению количества пациентов с осложнениями ИМ. Одним из таких осложнений является аневризма левого желудочка (ЛЖ), формирование которой увеличивает госпитальную смертность больных ИМ, частоту развития нарушений ритма и сердечной недостаточности.
- Частота формирования расширения и постинфарктной аневризмы ЛЖ по данным нашей работы составила 18,1%.
- Передняя локализация ИМ и уровень стимулирующего фактора роста являются предикторами формирования расширения и постинфарктной аневризмы ЛЖ.

### Key messages

- Increased survival of patients with myocardial infarction (MI) has led to an increase in the number of patients with MI complications. One of these complications is left ventricular (LV) aneurysm, the formation of which increases in-hospital mortality in patients with MI, the incidence of arrhythmias and heart failure.
- The incidence of dilatation and post-infarction LV aneurysm according to our work was 18,1%.
- Anterior MI location and the level of stimulating growth factor are predictors of dilatation and post-infarction LV aneurysm development.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. Наиболее серьезным проявлением ИБС является инфаркт миокарда (ИМ). В последние годы отмечается увеличение заболеваемости ИМ [2] и в то же время снижение смертности от него за счет широкого распространения реперфузионной терапии [3], рост числа выживших пациентов с его осложнениями. Одним из таких осложнений является постинфарктная аневризма левого желудочка (ПАЛЖ). Частота ее формирования по данным разных авторов колеблется от 0,2% [4] до 15,9% [5]. Формирование ПАЛЖ ухудшает прогноз больных с ИМ за счет увеличения частоты развития тяжелой сердечной недостаточности, желудочковых нарушений ритма, механических осложнений, остановки сердца [4, 5].

В развитии ПАЛЖ выделяют две фазы: раннее выпячивание и позднее ремоделирование. Фаза раннего выпячивания и расширения левого желудочка (ЛЖ) начинается сразу после развития ИМ и может растягиваться до 2 нед. В последующие 2-4 нед. начинается фаза позднего ремоделирования ЛЖ и формирования ПАЛЖ [6].

В последние годы в медицинской литературе появляются данные о роли биомаркеров [7] как пре-

дикторов формирования ПАЛЖ. Выявление комбинации общеклинических факторов риска развития ПАЛЖ с биомаркерами позволит определить пациентов угрожаемых по развитию ПАЛЖ для последующей оптимизации профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий у данной категории пациентов.

В связи с этим нами запланирована и проводится научно-исследовательская работа по выявлению факторов риска расширения полости ЛЖ (расширения ЛЖ)/формирования ПАЛЖ у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и/или формированием зубца Q электрокардиограммы (ЭКГ).

Цель: установить предикторы расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ у пациентов с ИМпST и/или формированием зубца Q ЭКГ, поступивших в первые 24 ч от начала клинической картины ИМ.

### Материал и методы

Проведено проспективное исследование пациентов, поступивших с ИМпST и/или формированием зубца Q ЭКГ в первые 24 ч от начала заболевания в инфарктное отделение Государственного бюджетного учреждения Рязанской области "Областной клинический кардиологический диспансер" в период с 1 ноября 2022г по 31 марта 2023г. В исследование включено 138 пациентов. Средний возраст пациентов составил  $62 \pm 11$  года. 25 пациентов (18,1%) имели расширение ЛЖ/формирование ПАЛЖ. Лечение и обследование

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика и сопутствующая патология у пациентов обеих групп

Показатель	Расширение ЛЖ/формирование ПАЛЖ, n=25	Без нарушения геометрии ЛЖ, n=113	p
Возраст, лет	67±10	61±11	0,02*
Женский пол, n (%)	15 (60)	36 (31,9)	0,008*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,4 [24,7; 31,2]	28,4 [25,6; 31,6]	0,52
Анамнез курения, n (%)	13 (52)	57 (50,4)	0,89
Отягощенная наследственность, n (%)	13 (52)	69 (61,1)	0,4
ГБ, n (%)	23 (92)	80 (72,1)	0,04*
ИБС, n (%)	13 (52)	42 (37,2)	0,18
ХСН в анамнезе, n (%)	6 (24)	14 (12,4)	0,14
Анемия, n (%)	2 (8)	3 (2,7)	0,22
СД 2 типа, n (%)	9 (36)	27 (23,9)	0,21
ОНМК, n (%)	1 (4)	8 (7,1)	1,0
ХОБЛ, n (%)	3 (12)	6 (5,3)	0,37
Хронический пиелонефрит, n (%)	9 (36)	18 (15,9)	0,02*

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

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПАЛЖ — постинфарктная аневризма левого желудочка, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Характеристика ИМ у пациентов исследуемых групп

Показатель	Расширение ЛЖ/формирование ПАЛЖ, n=25	Без нарушения геометрии ЛЖ, n=113	p
Q-ИМ, n (%)	25 (100)	100 (88,5)	0,08*
Передняя локализация ИМ, n (%)	23 (92)	46 (40,7)	<0,001*
Длительность болевого синдрома, ч	3,0 [2,5; 5,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,37
Время до реперфузионной терапии, ч			
— ТЛТ	2,5 [1,8; 3,1], n=12	2,0 [1,5; 3,8], n=43	0,85
— ЧКВ	8,0 [4,0; 10,0], n=22	6,0 [4,0; 9,0], n=109	0,26
Killip 2-4, n (%)	11 (44)	20 (17,7)	0,004*
Впервые возникшая ФП, n (%)	6 (24)	15 (13,3)	0,18
ХСН при выписке, n (%)	25 (100)	91 (80,5)	0,02*

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

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ПАЛЖ — постинфарктная аневризма левого желудочка, ТЛТ — тромболитическая терапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

пациентов проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России (2020г) "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы" [8]. Наличие подъема сегмента ST оценивалось в соответствии с критериями подъема сегмента ST клинических рекомендаций [8]. Локализация ИМ определялась по наличию подъема сегмента ST и/или образованию зубца Q в отведениях I, AVL, V1-6 для переднего, передне-бокового ИМ; в отведениях II, III, AVF, V5-9 для нижнего, нижне-задне-бокового ИМ [9]. У пациентов были определены уровни стимулирующего фактора роста (sST2), пропротеин конвертазы субтилизин-кексин тип 9 (PCSK9), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP) и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) методом иммуноферментного анализа в первые сутки заболевания.

Расширение ЛЖ/формирование ПАЛЖ оценивалось по данным эхокардиографии в 1 сут. госпитализации и к моменту выписки из стационара. Нарушение формы ЛЖ во время систолы и потеря им эллипсоидной формы расценивались как расширение ЛЖ. ПАЛЖ определялась как истонченный сегмент миокарда с дискинезией во время диастолы и систолы и патологическим контуром во время диастолы [10].

На основании полученных данных проведена оценка анамнеза, сопутствующей патологии, клинической картины, проводимого обследования, лечения, уровня биомаркеров и их взаимосвязь с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ к моменту выписки их стационара.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10, StatTech v. 3.1.8. Для описания качественных показателей использовали

Таблица 3

## Показатели лабораторного обследования и уровни биомаркеров в исследуемых группах

Показатель	Расширение ЛЖ/формирование ПАЛЖ, n=25	Без нарушения геометрии ЛЖ, n=113	p
КФК-МВ при поступлении, Е/л	149,9 [40; 329,1]	103,0 [35,8; 197]	0,31
КФК-МВ на 2 сут., Е/л	224 [73,2; 356,9]	123,7 [64,7; 210,9]	0,03*
Тропонин I при поступлении, нг/л	6222 [536; 15859]	6475,5 [1854,5; 19745,2]	0,57
СРБ, нг/мл	1449,2 [1146,2; 1752,1], n=23	1309,3 [1096,4; 1522,1], n=57	0,48
NT-проBNP, пг/мл	55,09 [21; 88,7], n=23	29,4 [17,6; 53], n=57	0,1
sST2, нг/мл	5455 [2472,50; 8391,3], n=23	2040 [1418,8; 4243,8], n=57	0,01*
РССК9, нг/мл	0,53 [0,43; 0,61], n=23	0,54 [0,40; 0,62], n=57	0,64
ХС, ммоль/л	5,8±1,3	5,5±1,3	0,38
ЛНП, ммоль/л	3,4±1,0	3,4±1,1	0,93
ЛВП, ммоль/л	1,3 [1,2; 1,6]	1,1 [0,9; 1,4]	<0,001*
ТГ, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,8]	1,5 [1,1; 1,9]	0,15
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,1±20,7	79,2±20,4	0,004*
СКФ на 2 сут., мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	57,4±18,5	72,3±19,0	<0,001*
Глюкоза крови, ммоль/л	7,5 [6,0; 9,6]	7,5 [6,0; 9,6]	0,26
Лейкоциты крови в 1 сут., ×10 <sup>9</sup> /л	10,3 [8,1; 13,5]	12,3 [10,5; 14,8]	0,1
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	94,0 [73,3; 108,0]	87,0 [72,0; 97,0]	0,2
Креатинин на 2 сут., мкмоль/л	99,5 [90,5; 120,7]	91,1 [78,7; 102,2]	0,03*

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

**Сокращения:** КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ПАЛЖ — постинфарктная аневризма левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС — общий холестерин, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, РССК9 — пропротеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9, sST2 — стимулирующий фактор роста.

частоты и проценты (%). Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Непрерывные переменные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения ( $M \pm SD$ ), непрерывные переменные с распределением отличным от нормального в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием нижнего и верхнего квартилей  $Me [Q1-Q3]$ . Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществлялся при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ). Различия в показателях между группами считали значимыми при  $p < 0,05$ . Для определения факторов, связанных с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ, выполняли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ методом логистической регрессии с пошаговым исключением признаков. В многофакторную регрессионную модель включали переменные, показавшие на этапе проведения однофакторного регрессионного анализа значимую связь с исходом ( $p < 0,05$ ). Дискриминантную способность многофакторной модели оценивали с помощью площади под ROC-кривой (AUC).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России 16.09.2022. Для участия в исследовании пациенты подписывали форму добровольного информированного согласия.

Определение уровня биомаркеров было проведено группе из 80 пациентов: 23 пациента с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ и 57 пациентов, выбранных генератором случайных чисел из числа включенных на сайте <https://calcsoft.ru/generator-chisel>, ввиду ограниченного финансирования. Критерии не включения в исследование: перенесенный ИМ; ИМ 4 и 5 типов; наличие клинически значимой сопутствующей патологии (активные онкологические заболевания, тяжелая печеночная недостаточность, хроническая болезнь почек 5 стадии, психические заболевания); не подписание формы добровольного информированного согласия.

### Результаты

Пациенты были разделены на две группы. 1 группу составили пациенты с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ, n=25 (18,1%), 2 группу — пациенты без нарушения геометрии ЛЖ, n=113 (81,9%).

Пациенты с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ были старше, среди них преобладали женщины. Различий по уровню индекса массы тела, анам-

Таблица 4

Показатели инструментальных методов исследования

Показатель	Расширение ЛЖ/формирование ПАЛЖ, n=25	Без нарушения геометрии ЛЖ, n=113	p
ФВ ЛЖ по Симпсону на 1 сут. госпитализации, %	41 [38; 43]	46 [44; 47]	0,005*
ФВ ЛЖ по Симпсону на 10-12 сут. госпитализации, %	40 [37; 45]	48 [45; 53]	<0,001*
Подъем сегмента ST на ЭКГ при поступлении, мм	4,0 [3,0; 5,5]	2,0 [2,0; 3,0]	<0,001*
Наличие зубца Q при поступлении, n (%)	21 (85)	80 (80)	0,18
Кровоток в инфаркт-зависимой артерии, n (%)			
— TIMI 0	2 (9,1)	2 (1,8)	0,07
— TIMI 1-2	1 (4,5)	18 (16,5)	0,15
— TIMI 3	19 (86,4)	89 (81,7)	0,66
Инфаркт-зависимая артерия, n (%)			
— ПМЖА	23 (92)	43 (38,1)	<0,001*
— ОА	1 (4)	5 (4,4)	0,9
— ПКА	1 (4)	57 (50,4)	<0,001*
— ВТК	0	3 (2,7)	0,4
— ДВ	0	4 (3,5)	0,32
— ЗБВ	0	1 (0,9)	0,63
Степень поражения ПМЖА, n (%)			
— Стеноз <90%	3 (13)	4 (9,3)	0,64
— Стеноз 90-99%	6 (26,1)	26 (60,5)	0,008*
— Окклюзия	14 (60,9)	13 (30,2)	0,02*
Проведение ЧКВ, n (%)	22 (88)	109 (96,5)	0,08

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

Сокращения: ВТК — ветвь тупого края, ДВ — диагональная ветвь, ЗБВ — задняя боковая ветвь, ЛЖ — левый желудочек, ОА — огибающая артерия, ПАЛЖ — постинфарктная аневризма левого желудочка, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction.

незу курения и отягощенной наследственности в исследуемых группах не было (табл. 1).

Анализ предшествующих заболеваний показал, что пациенты с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ в отличие от пациентов без нарушения геометрии ЛЖ чаще имели в анамнезе гипертоническую болезнь (ГБ) и хронический пиелонефрит, причинно-следственной связи между артериальной гипертензией и хроническим пиелонефритом не выявлено. По остальным нозологиям значимых различий в исследуемых группах получено не было (табл. 1).

У 92% пациентов с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ был Q-ИМ передней локализации. Различий во времени до проведения реперфузионной терапии (тромболитической терапии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)), длительности болевого синдрома между исследуемыми группами получено не было. В группе больных с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ пациенты при поступлении чаще имели явления острой левожелудочковой недостаточности по классификации Killip 2-4 класса, при выписке им чаще выставлялся диагноз хронической сердечной недостаточности (табл. 2).

При анализе данных лабораторного обследования и уровня биомаркеров было выявлено, что в группе пациентов с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ такие показатели, как креатинфосфокиназа-МВ и креатинин на 2 сут. пребывания в стационаре,

sST2, липопротеиды высокой плотности, были выше в сравнении с пациентами без расширения ЛЖ. Пациенты 1 группы имели более низкие показатели расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) в сравнении с пациентами 2 группы (табл. 3). Проведенный корреляционный анализ показал тесную корреляционную связь по Чеддоку между показателями pСКФ при поступлении и на 2 сут. пребывания в стационаре ( $\rho=0,73$ ), что послужило основанием для использования только показателя pСКФ на 2 сут. госпитализации в многофакторном регрессионном анализе.

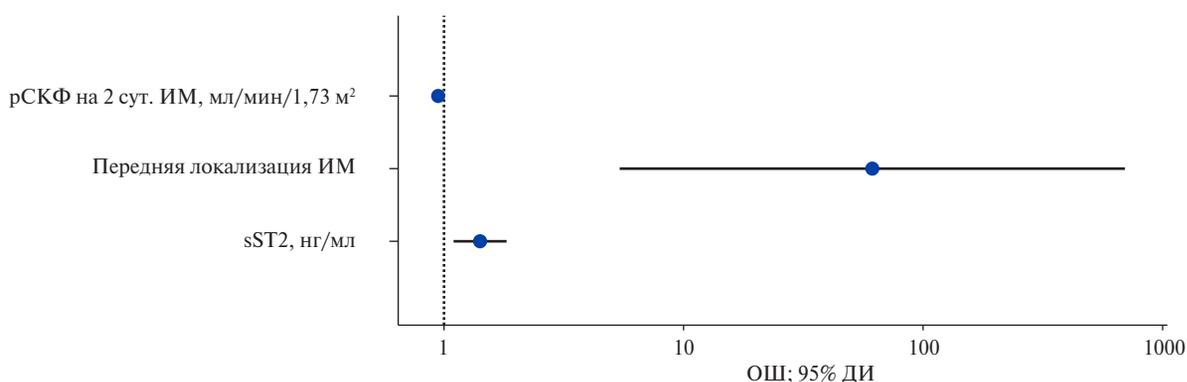
По данным эхокардиографии пациенты с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ в 1 и на 10-12 сут. госпитализации имели более низкие показатели фракции выброса (ФВ) ЛЖ, определяемой по Симпсону, в отличие от пациентов без расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ. Проведенный корреляционный анализ показал тесную корреляционную связь по Чеддоку между показателями ФВ при поступлении и перед выпиской из стационара ( $\rho=0,76$ ), что послужило основанием для использования только показателя ФВ ЛЖ перед выпиской в многофакторном регрессионном анализе.

На ЭКГ при поступлении у пациентов 1 группы регистрировался больший подъем сегмента ST в отведениях, определяющих локализацию ИМ. По дан-

**Предикторы формирования расширения/ПАЛЖ по данным однофакторного и многофакторного регрессионного анализов**

Однофакторный регрессионный анализ			
Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, лет	1,05	1,006-1,097	0,03
Пол	0,3	0,13-0,76	0,01
Передняя локализация ИМ	16,8	3,77-74,52	<0,001
Kiip 2-4	3,7	1,45-9,22	0,006
pCKФ на 2 сут. ИМ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,97	0,95-0,99	0,006
ФВ ЛЖ по Симпсону на 10-12 сут., %	0,8	0,73-0,880	<0,001
sST2, нг/л	1,27	1,07-1,499	0,006
ЛВП, ммоль/л	11,0	2,56-47,75	0,001
Подъем сегмента ST, мм	1,7	1,31-2,24	<0,001
Многофакторный регрессионный анализ			
pCKФ на 2 сут. ИМ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	0,93	0,89-0,98	0,006
sST2, нг/мл	1,53	1,13-2,07	0,006
Передняя локализация ИМ	63,55	5,51-732,89	0,001

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, pCKФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, sST2 — стимулирующий фактор роста.



**Рис. 1.** Оценки ОШ с 95% ДИ для изучаемых предикторов показателя формирования расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, pCKФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, sST2 — стимулирующий фактор роста.

ным коронароангиографии у пациентов этой группы в 92% случаях инфаркт-зависимой была передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА), во 2 группе — в 38,1%,  $p < 0,001$  (табл. 4).

В дальнейшем нами был выполнен однофакторный регрессионный анализ, включающий в себя показатели, статистически значимо отличающиеся в исследуемых группах (табл. 5), а затем многофакторный регрессионный анализ, в который были также включены пол, возраст, уровни СРБ, NT-проBNP и PCSK9. На основании многофакторного регрессионного анализа методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности расширения ЛЖ/

формирования ПАЛЖ в зависимости от показателей локализация ИМ, pCKФ на 2 сут. ИМ, уровня sST2. Число наблюдений составило 76. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = -0,993 + 4,152X_{\text{Передняя локализация ИМ}} + 0,422X_{\text{sST2, нг/л}} - 0,069X_{\text{pCKФ на 2 сут. ИМ, мл/мин/1,73 м}^2}$$

где P — вероятность расширения,  $X_{\text{Передняя локализация ИМ}}$  — локализация ИМ (0 — ИМ не передней локализации, 1 — передняя локализация ИМ),  $X_{\text{sST2, нг/л}}$  — sST2 (нг/л),  $X_{\text{pCKФ на 2 сут. ИМ, мл/мин/1,73 м}^2}$  — pCKФ на 2 сут. ИМ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения

коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 66,9% наблюдаемой дисперсии показателя расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ.

Данное исследование показало, что при возрастании уровня sST2 на 1 нг/л увеличиваются шансы расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ в 1,53 раза. Передняя локализация ИМ повышает шансы расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ в 63,55 раза. Увеличении рСКФ на 2 сут. ИМ на 1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> уменьшает шансы расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ в 1,07 раза.

Площадь под ROC-кривой составила  $0,93 \pm 0,04$  с 95% ДИ: 0,86-1,000. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,24. Расширение ЛЖ/формирование ПАЛЖ прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 95,5% и 79,6%, соответственно (рис. 1).

### Обсуждение

Широкое распространение реперфузионной терапии привело к снижению частоты формирования ПАЛЖ. Так, по данным метаанализа Vallabhajosyula S, et al. (2020), частота формирования ПАЛЖ после ИМпСТ составляет 0,3%, в то же время в отдельных исследованиях этот показатель достигает 10-15% [4-6]. В данной работе частота расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ составила 18,1% к моменту выписки из стационара. Это больше частоты формирования ПАЛЖ у других исследователей, т.к. в группе расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ входили пациенты с расширением полости ЛЖ к верхушке, что было расценено как первая фаза — фаза выпячивания в формировании ПАЛЖ.

В группе пациентов с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ пациенты были старше, среди них преобладали женщины. В работе Xing Y, et al. (2022) возраст старше 65 лет в 8 раз увеличивал вероятность развития ПАЛЖ у больных с ИМ [11]. По данным Zhang Z, et al. (2020), женский пол, уровень NT-proBNP, время до ЧКВ, наличие зубцов QS на исходной ЭКГ, зоны нарушений локальной сократимости по передней стенке и верхушке ЛЖ были предикторами развития ПАЛЖ у пациентов с ИМпСТ [12]. You J, et al. (2021) установили, что ФВ ЛЖ ниже 40,5%, передняя локализация ИМ, стойкость подъема сегмента ST на ЭКГ, время до ЧКВ и показатели по шкале SYNTAX Score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) независимо коррелировали с возникновением ПАЛЖ [5]. В данной работе у всех пациентов с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ был Q-ИМ преиму-

щенственно передней локализации, при поступлении и перед выпиской они имели более низкие показатели ФВ ЛЖ (41% и 40%, соответственно) и больший подъем сегмента ST на ЭКГ в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ. Инфаркт-зависимой артерией у 92% пациентов 1 группы была ПМЖА, 60,9% пациентов имели ее полную окклюзию. Во 2 группе ПМЖА была в качестве инфаркт-зависимой артерии у 38,1% пациентов, среди них полная окклюзия имела у 30,2%. ПМЖА обеспечивает кровоснабжение передней стенки ЛЖ, при ее поражении и отсутствии коллатерального кровоснабжения отмечается большая зона некроза и ишемии миокарда, что способствует формированию ПАЛЖ.

В данной работе пациенты с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ в анамнезе чаще имели ГБ; различий в частоте предшествующей ИБС между группами получено не было. В других работах влияние предшествующей развитию ИМ кардиальной патологии на риск формирования ПАЛЖ неоднозначно. В работе Xing Y, et al. (2022) пациенты с ПАЛЖ в анамнезе чаще имели ГБ, ИБС [11], а в работе Celebi S, et al. (2019) связи между наличием ГБ, ИБС и ее тяжестью получено не было [7]. Наличие в анамнезе хронического пиелонефрита со временем приводит к развитию хронической болезни почек. Было показано, что у пациентов с ИМпСТ и повышенным уровнем креатинина чаще развиваются госпитальные осложнения ИМ [13]. В данной работе пациенты с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ имели более низкие показатели рСКФ и высокие креатинина при поступлении и на 2 сут. ИМ. В исследовании Feng Y, et al. (2018) показано, что снижение функции почек является независимым фактором риска формирования ПАЛЖ после ИМ, и указано, что механизм данного взаимодействия нуждается в дальнейшем исследовании [14].

В последние годы наряду с общеклиническими показателями для прогнозирования осложнений ИМ и формирования ПАЛЖ используют различные биомаркеры. Наиболее изучена роль таких биомаркеров, как NT-proBNP, СРБ [7, 12], появились работы по изучению PCSK9 и sST2 как предикторов развития осложнений ИМ. Дылева Ю.А. и др. (2015) показали, что определение уровня sST2 в 1-е сут. ИМ позволяет прогнозировать риск развития дезадаптивного ремоделирования ЛЖ с большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с NT-proBNP [15]. При этом необходимо отметить, что в работе Дылевой Ю.А. и др. оценивалось именно ремоделирование ЛЖ [15], анализ связи уровней sST2 с расширением ЛЖ/формированием ПАЛЖ не проводился. У больных с ИМ повышается уровень PCSK9 в крови, это способствует активации провоспалительных цитокинов [16] и тромбоцитов, что усугубляет микрообструкцию и приводит к расширению зоны

инфаркта [17], а Minana G, et al. (2020) установили связь между повышенным уровнем PCSK9 при ИМ и низким показателем ФВ ЛЖ через 6 мес. после ИМ [18]. В проведенной работе было показано, что при повышении уровня sST2 возрастает риск расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ у больных с ИМпСТ.

**Ограничения исследования.** Необходимо отметить, что исследование ограничено малой выборкой пациентов. В связи с этим, планируется увеличить количество пациентов, включенных в анализ биомаркеров, определить исходы пациентов через год после индексного ИМ и возможные предикторы их возникновения, оценить частоту формирования ПАЛЖ.

### Литература/References

- Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality from ischemic heart disease: analysis of data from the World Health Organization and coronary artery disease risk factors from NCD Risk Factor Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:005375. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
- Danilov AV, Kobzar II, Nagibin OA, et al. Morbidity and mortality from cardiovascular diseases in Ryazan district: 2014-2018. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):439-49. (In Russ.) Данилов А. В., Кобзарь И. И., Нагибин О. А. и др. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области: 2014-2018 гг. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):439-49. doi:10.23888/HMJ201973439-449.
- Parshikova EN, Filippov EV. Variations in all-cause mortality in patients with myocardial infarction with elevation of the ST segment according to the type of reperfusion therapy received (data of Ryazan region, 2018-2020). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(4):479-87. (In Russ.) Паршикова Е. Н., Филиппов Е. В. Смертность от всех причин у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от типа реперфузионной терапии (данные рязанской области, 2018-2020 гг.). *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*. 2020;28(4):479-87. doi:10.23888/PAVLOVJ2020284479-487.
- Vallabhajosyula S, Kanwar S, Aung H, et al. Temporal Trends and Outcomes of Left Ventricular Aneurysm After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2020;133:32-8. doi:10.1016/j.amjcard.2020.07.043.
- You J, Gao L, Shen Y, et al. Predictors and long-term prognosis of left ventricular aneurysm in patients with acute anterior myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in the contemporary era. *Thorax Dis*. 2021;13(3):1706-16. doi:10.21037/jtd-20-3350.
- Meizlish JL, Berger HJ, Plankey M, et al. Functional left ventricular aneurysm formation after acute anterior transmural myocardial infarction. Incidence, natural history, and prognostic implications. *N Engl J Med*. 1984;311(16):1001-6. doi:10.1056/NEJM198410183111601.
- Celebi S, Celebi OO, Cetin S, et al. The Usefulness of Admission Plasma NT-pro BNP Level to Predict Left Ventricular Aneurysm Formation after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(6):1129-37. doi:10.5935/abc.20190226.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *РКЖ*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Orlov VN. Manual of electrocardiography. M.: Medical Information Agency, 2017 p. 560. (In Russ.) Орлов В. Н. Руководство по электрокардиографии. М.: Медицинское информационное агентство, 2017 п. 560. ISBN 978-5-8948-1983-9.
- Otto K. Clinical echocardiography: a practical guide. M.: Logosphere, 2019. p. 1320. (In Russ.) Отто К. Клиническая эхокардиография: практическое руководство. М.: Логосфера, 2019 п.1320. ISBN: 5986570642.
- Xing Y, Wang C, Wu H, et al. Development and Evaluation of a Risk Prediction Model for Left Ventricular Aneurysm in Patients with Acute Myocardial Infarction in Northwest China. *Int J Gen Med*. 2022;15:6085-96. doi:10.2147/IJGM.S372158.
- Zhang Z, Guo J. Predictive risk factors of early onset left ventricular aneurysm formation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Heart Lung*. 2020;49(1):80-5. doi:10.1016/j.hrtlng.2019.09.005.
- Zhu J, Liu W, Li J, et al. A Small Increase in Serum Creatinine within 48 h of Hospital Admission Is an Independent Predictor of In-Hospital Adverse Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: Findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in the China Project. *Cardiol Res Pract*. 2023;2023:1374206. doi:10.1155/2023/1374206.
- Feng Y, Wang Q, Chen G, et al. Impaired renal function and abnormal level of ferritin are independent risk factors of left ventricular aneurysm after acute myocardial infarction: A hospital-based case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12109. doi:10.1097/MD.00000000000012109.
- Dyleva YuA, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. Significance of stimulating growth factor ST2 and NT-proBNP in assessment of postinfarction remodeling of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(12):63-71. (In Russ.) Дылева Ю. А., Груздева О. В., Акбашева О. Е. и др. Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(12):63-71. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-63-71.
- Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One*. 2014;9(9):e106294. doi:10.1371/journal.pone.0106294.
- Qi Z, Hu L, Zhang J, et al. PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9) Enhances Platelet Activation, Thrombosis, and Myocardial Infarct Expansion by Binding to Platelet CD36. *Circulation*. 2021;143(1):45-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046290.
- Minana G, Nunez J, Bayes-Genis A, et al. Role of PCSK9 in the course of ejection fraction change after ST-segment elevation myocardial infarction: a pilot study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):117-22. doi:10.1002/ehf2.12533.

Анализ проводился среди пациентов с ПАЛЖ и пациентов с расширением полости ЛЖ к моменту выписки из стационара.

### Заключение

Данное исследование показало, что повышение уровня sST2 и передняя локализация ИМ увеличивают шансы расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ. Увеличение рСКФ на 2 сут. госпитализации уменьшает шансы расширения ЛЖ/формирования ПАЛЖ.

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

## Возможности прогнозирования умеренно сниженной и низкой фракции выброса левого желудочка у пациентов в постинфарктном периоде

Олейников В. Э.<sup>1</sup>, Салямова Л. И.<sup>1</sup>, Донецкая Н. А.<sup>1,2</sup>, Вдовкин А. В.<sup>2</sup>, Чернова А. А.<sup>1</sup>, Вершинина О. Д.<sup>1</sup>, Томашевская Ю. А.<sup>1</sup>, Бабкина И. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Анализ показателей ишемического и реперфузионного повреждения, а также миокардиальной работы для выявления предикторов сниженной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <50% через 24 нед. после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) у больных, перенесших реваскуляризацию.

**Материал и методы.** Включено 65 больных (возраст 58 (52; 60) лет), которым на 7-10-е сут. и через 24 нед. проводили обследование. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца определяли показатели ишемического и реперфузионного повреждения. По спекл-трекинг эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивали параметры миокардиальной работы.

**Результаты.** Все 65 больных завершили исследование. По результатам ЭхоКГ пациентов разделили на группы: 1 — 45 человек с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , 2 — 20 больных с ФВ ЛЖ <50%. У пациентов с ФВ  $\geq 50\%$  через 24 нед. после ИМнСТ отмечено уменьшение массы ишемического повреждения на 32,3% ( $p=0,001$ ) за счет регресса массы рубца на 28% ( $p=0,008$ ) и периинфарктной гетерогенной зоны на 33,3% ( $p=0,020$ ). Во 2 группе показатели не изменились. На повторном визите выявлено уменьшение количества лиц с микрососудистой обструкцией в группе ФВ  $\geq 50\%$  с 44 до 16% ( $p<0,001$ ), ФВ <50% — с 65 до 40% ( $p=0,045$ ). По ЭхоКГ глобальная потерянная работа в 1 группе уменьшилась с 77 (50,5; 105,5) до 59 (43; 92) мм рт.ст.% ( $p=0,042$ ); во 2 группе исходно — 99,5 (59; 181), повторно — 104,5 (58,5; 156,5) мм рт.ст.% ( $p=0,765$ ). Эффективность и индекс глобальной работы преобладали у пациентов с ФВ  $\geq 50\%$  на двух визитах ( $p<0,05$ ).

Определены предикторы снижения ФВ ЛЖ через 24 нед. после ИМнСТ: масса ишемического повреждения, рубцовой ткани, микрососудистой обструкции, индекс глобального контрастирования по МРТ; эффективность и индекс глобальной работы по ЭхоКГ.

**Заключение.** МРТ сердца с контрастированием и спекл-трекинг ЭхоКГ являются взаимодополняющими методами, позволяющими количественно оценить морфофункциональную картину постинфарктного кардиосклероза и прогнозировать развитие умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ в среднесрочном периоде.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография сердца, ишемическое реперфузионное повреждение, спекл-трекинг эхокардиография, миокардиальная работа, фракция выброса левого желудочка, инфаркт миокарда.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-25-00381.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; <sup>2</sup>ГБУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Салямова Л. И. — к.м.н., доцент, доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7130-0316, Донецкая Н. А. — зав. отделением лучевой диагностики, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Пензенской области, ассистент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6423-6889, Вдовкин А. В. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-0142-381X, Чернова А. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0009-0002-7957-8034, Вершинина О. Д. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-4127-6607, Томашевская Ю. А. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0003-3374-9205, Бабкина И. А. — аспирант кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-3845-0854.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
v.oleynikov@gmail.com

vчTnI — высокочувствительный тропонин I, ИГК — индекс глобального контрастирования, ИЛС — индекс локальной сократимости, ИМ — инфаркт миокарда, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСО — микрососудистая обструкция, ПГЗ — периинфарктная гетерогенная зона, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, GCW — глобальная полезная работа, GWE — эффективность глобальной работы, GWI — индекс глобальной работы, GWW — глобальная потерянная работа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 03.05.2024

Рецензия получена 16.05.2024

Принята к публикации 22.05.2024



**Для цитирования:** Олейников В. Э., Салямова Л. И., Донецкая Н. А., Вдовкин А. В., Чернова А. А., Вершинина О. Д., Томашевская Ю. А., Бабкина И. А. Возможности прогнозирования умеренно сниженной и низкой фракции выброса левого желудочка у пациентов в постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5938. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5938. EDN QSKPBD

## Potential of predicting mildly reduced and reduced left ventricular ejection fraction in patients in the post-infarction period

Oleynikov V. E.<sup>1</sup>, Salyamova L. I.<sup>1</sup>, Donetskaya N. A.<sup>1,2</sup>, Vdovkin A. V.<sup>2</sup>, Chernova A. A.<sup>1</sup>, Vershinina O. D.<sup>1</sup>, Tomashevskaya Yu. A.<sup>1</sup>, Babkina I. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To analyze ischemic and reperfusion injury characteristics, as well as myocardial performance, to identify predictors of reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF) <50% 24 weeks after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in patients who underwent revascularization.

**Material and methods.** The study included 65 patients (age 58 (52; 60) years), who were examined on days 7-10 and after 24 weeks. Based on cardiac magnetic resonance imaging (MRI), parameters of ischemic and reperfusion injury

were determined. Speckle tracking echocardiography was used to evaluate the myocardial function.

**Results.** All 65 patients completed the study. Based on echocardiography, patients were divided into following groups: 1 — 45 people with LVEF  $\geq 50\%$ , 2 — 20 patients with LVEF <50%. In patients with LVEF  $\geq 50\%$  24 weeks after STEMI, there was a decrease in the ischemia injury mass by 32,3% ( $p=0,001$ ) due to regression of the scar mass by 28% ( $p=0,008$ ) and the peri-infarct heterogeneous zone by

33,3% ( $p=0,020$ ). In group 2, the indicators did not change. At the repeat visit, there was a decrease in the number of people with microvascular obstruction in the group of LVEF  $\geq 50\%$  from 44 to 16% ( $p<0,001$ ), while in LVEF  $<50\%$  — from 65 to 40% ( $p=0,045$ ). According to echocardiography, global wasted work in group 1 decreased from 77 (50,5; 105,5) to 59 (43; 92) mm Hg% ( $p=0,042$ ), while in group 2, it increased from 99,5 (59; 181) to 104,5 (58,5; 156,5) mm Hg% ( $p=0,765$ ). Global work efficiency and global work index prevailed in patients with LVEF  $\geq 50\%$  at two visits ( $p<0,05$ ).

The following predictors of decreased LVEF were determined 24 weeks after STEMI: ischemia injury mass, scar tissue, microvascular obstruction, global contrast index according to MRI; global work efficiency and global work index on echocardiography.

**Conclusion.** Contrast-enhanced cardiac MRI and speckle tracking echocardiography are complementary methods that allow quantitative morphofunctional assessment of post-infarction cardiosclerosis and predict the development of mildly reduced and reduced LVEF in the medium term.

**Keywords:** cardiac magnetic resonance imaging, ischemia-reperfusion injury, speckle tracking echocardiography, myocardial work, left ventricular ejection fraction, myocardial infarction.

**Relationships and Activities.** The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation, project № 23-25-00381.

<sup>1</sup>Penza State University, Penza; <sup>2</sup>Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia.

Oleynikov V.E.\* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Salyamova L.I. ORCID: 0000-0001-7130-0316, Donetskaya N.A. ORCID: 0000-0001-6423-6889, Vdovkin A.V. ORCID: 0000-0002-0142-381X, Chernova A.A. ORCID: 0009-0002-7957-8034, Vershinina O.D. ORCID: 0000-0002-4127-6607, Tomashevskaya Yu. A. ORCID: 0000-0003-3374-9205, Babkina I.A. ORCID: 0000-0002-3845-0854.

\*Corresponding author: v.oleynikof@gmail.com

**Received:** 03.05.2024 **Revision Received:** 16.05.2024 **Accepted:** 22.05.2024

**For citation:** Oleynikov V.E., Salyamova L.I., Donetskaya N.A., Vdovkin A.V., Chernova A.A., Vershinina O.D., Tomashevskaya Yu. A., Babkina I.A. Potential of predicting mildly reduced and reduced left ventricular ejection fraction in patients in the post-infarction period. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5938. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5938. EDN QSKPBD

### Ключевые моменты

- Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием и спекл-трекинг эхокардиография позволяют количественно оценить морфофункциональную картину постинфарктного кардиосклероза.
- Только у больных с фракцией выброса левого желудочка  $\geq 50\%$  выявлен благоприятный регресс большинства показателей ишемически-реперфузионного повреждения и глобальной потерянной работы.
- Высокие значения показателей ишемически-реперфузионного повреждения по данным магнитно-резонансной томографии, а также низкие эффективность и индекс глобальной работы по эхокардиографии являются предикторами снижения фракции выброса левого желудочка менее 50% в среднесрочном периоде.

Современные методики лечения пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) способствовали значительному снижению смертности в острую и последующие стадии заболевания. Однако развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) в постинфарктном периоде остается серьезной проблемой у данной когорты больных [1]. Оценка фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) при эхокардиографии (ЭхоКГ) позволяет фенотипировать пациентов для определения прогноза и подбора адекватной фармакотерапии [2].

Методы визуализации используют как для первоначальной оценки ишемического повреждения при

### Key messages

- Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging and speckle tracking echocardiography make it possible to quantitatively assess the morphofunctional characteristics of post-infarction cardiosclerosis.
- Only patients with left ventricular ejection fraction  $\geq 50\%$  showed favorable regression of ischemia-reperfusion injury and global wasted work.
- Severe ischemia-reperfusion injury according to magnetic resonance imaging, as well as global work efficiency and global work index on echocardiography are predictors of a left ventricular ejection fraction decrease less than 50% in the medium term.

ИМ, так и для выявления больных с высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий. ЭхоКГ позволяет оценить объемные показатели, глобальную и региональную систолическую функцию ЛЖ [2]. Однако изолированное нарушение сократимости миокарда, например, без изменения лабораторных маркеров не дает информации о наличии или отсутствии инфаркта, поскольку гибернирующий или оглушенный миокард жизнеспособен, но при этом находится в состоянии гипокинеза [3]. Относительно недавно предложен новый показатель миокардиальной работы, основанный на анализе кривой давление-деформация по результатам спекл-трекинг ЭхоКГ [4]. Отсутствие зависимости данного параметра от постнагрузки на ЛЖ по сравнению с ФВ и глобальной продольной деформацией обе-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп

Показатели		ФВ ЛЖ ≥50% (n=45)	ФВ ЛЖ <50% (n=20)	p
Возраст, лет		57 (51; 60)	58,5 (52,5; 62)	0,413
Женщины, n (%)		1 (2,2)	1 (5)	0,549
Мужчины, n (%)		44 (97,8)	19 (95)	0,549
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		27,7±4,0	26,9±3,4	0,451
Стенокардия в анамнезе, n (%)		14 (31)	7 (35)	0,750
Артериальная гипертензия, n (%)		40 (88,9)	15 (75)	0,152
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.		126,8±11,7	126,5±15,8	0,933
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.		79,3±8,3	78,5±9,6	0,735
Частота сердечных сокращений, уд./мин		71,8±10,9	74,6±9,1	0,358
Передняя нисходящая артерия в качестве симптом-связанной, n (%)		18 (40)	9 (45)	0,706
Фармакоинвазивная реваскуляризация, n (%)		14 (31,1)	8 (40,0)	0,485
Первичное ЧКВ, n (%)		31 (68,9)	12 (60,0)	0,485
Время "боль-тромболизис", мин		90 (50; 120)	140 (105; 210)	0,082
Время "боль-стент", мин		220 (150; 380)	360 (220; 620)	0,088
<b>Медикаментозное лечение</b>				
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	исходно	45 (100)	20 (100)	1,000
	24 нед.	45 (100)	20 (100)	1,000
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	исходно	43 (95,6)	19 (95)	0,588
	24 нед.	38 (84,4)	12 (60)	0,066
β-адреноблокаторы, n (%)	исходно	44 (97,8)	18 (90)	0,460
	24 нед.	32 (71,1)	14 (70)	0,838
Диуретики, n (%)	исходно	8 (17,8)	5 (25)	0,737
	24 нед.	8 (17,8)	6 (30)	0,436
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	исходно	7 (15,6)	0 (0)	0,152
	24 нед.	4 (8,9)	1 (5)	0,970
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, n (%)	исходно	4 (8,9)	0 (0)	0,414
	24 нед.	3 (6,7)	0 (0)	0,588
Статины, n (%)	исходно	45 (100)	20 (100)	1,000
	24 нед.	45 (100)	20 (100)	1,000
Эзетемиб, n (%)	исходно	0 (0)	0 (0)	1,000
	24 нед.	42 (93,3)	12 (60)	0,004

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, n — количество больных, p — достоверность.

спечивает более детальную оценку систолической функции ЛЖ [4].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением является уникальной методикой, позволяющей не только проанализировать структуру и функции сердца, но и идентифицировать зону инфаркта, количественно охарактеризовать его размер и глубину поражения, наличие и выраженность микрососудистой обструкции (МСО), интрамиокардиального кровоизлияния [5]. Вышеперечисленные показатели представляют несомненный интерес при изучении эффективности лечения и оценке прогноза больных после ИМ.

Цель исследования — анализ показателей ишемического и реперфузионного повреждения, а также миокардиальной работы для выявления предикторов сниженной ФВ ЛЖ <50% через 24 нед. после ИМпСТ у больных, перенесших реваскуляризацию.

**Материал и методы**

В открытое проспективное сравнительное исследование включено 65 больных в возрасте 30-70 лет с острым ИМпСТ 1 типа в соответствии с четвертым универсальным определением Европейского общества кардиологов (2018г). Возраст больных составил 58 (52; 60) лет. Среди включенных лиц преобладали мужчины (n=63; 96,9%). Вся документация, включая индивидуальную карту регистрации данных, была одобрена Локальным комитетом по этике (№ 5 от 29.01.2021).

В исследование не включали пациентов с сужением ствола левой коронарной артерии >30%; повторным или рецидивирующим ИМ; острой сердечной недостаточностью III-IV функционального класса при поступлении или ХСН III-IV функционального класса в анамнезе; гипертрофией ЛЖ по данным ЭхоКГ (толщина межжелудочковой перегородки и/или зад-

ней стенки ЛЖ >14 мм); врожденными и приобретенными пороками сердца; другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Медикаментозное лечение ИМпСТ осуществляли в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (2020г). На 7-10 сут. от индексного события и через 24 нед. пациентам выполняли инструментальное и лабораторное обследование.

МРТ сердца проводили на томографе GE SIGNA Voyager 1,5 Тл (GE HealthCare, США) с контрастированием одномолярным гадолиний-содержащим препаратом (гадотеровая кислота, GE Healthcare, Норвегия). Тканевый анализ изображений осуществляли с помощью CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Канада). Определяли массу ишемического повреждения, в т.ч. рубцовой ткани и перинфарктной гетерогенной зоны (ПГЗ); наличие МСО и ее массу; индекс глобального контрастирования (ИГК), индекс локальной сократимости (ИЛС).

Спекл-трекинг ЭхоКГ проводили на ультразвуковом сканере Vivid E95 (GE Healthcare, США) с измерением стандартных структурных, объемных показателей ЛЖ и расчетом ФВ. Миокардиальную работу сердца анализировали по результатам автоматической обработки на EchoPac Software Only (GE Healthcare, США). Регистрировали индекс глобальной работы (GWI), эффективность глобальной работы (GWE), глобальную полезную (GCW) и глобальную потерянную работу (GWW).

Высокочувствительный тропонин I (вчТnI) определяли на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) трижды во время госпитализации; в работе использовали наибольшее значение. N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) измеряли в крови с помощью иммуноферментного анализатора Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия).

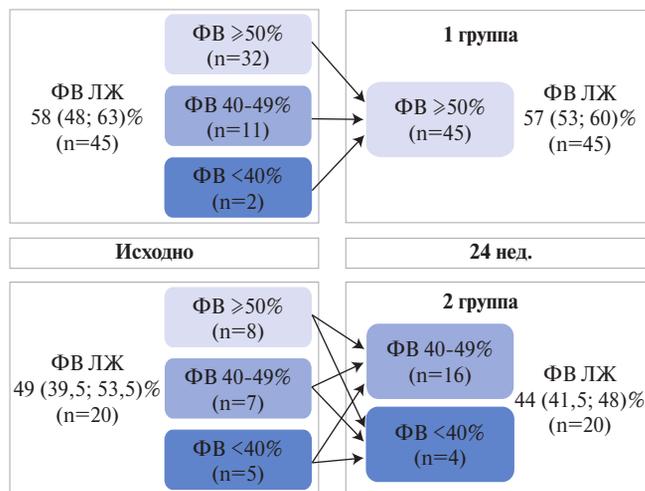


Рис. 1. Индивидуальная динамика ФВ ЛЖ у больных в группах сравнения. Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

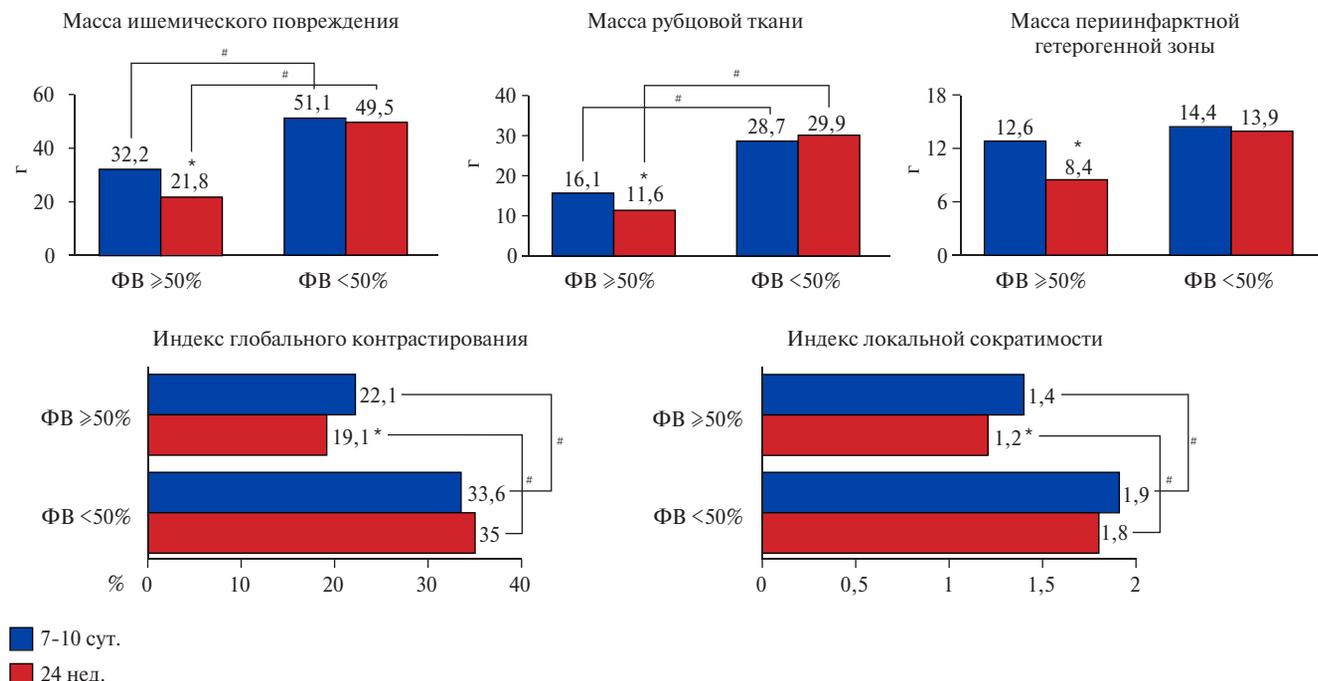


Рис. 2. Динамика показателей ишемического повреждения в группах. Примечание: \* — p<0,05 — внутригрупповые различия, # — p<0,05 — межгрупповые различия. Сокращение: ФВ — фракция выброса.

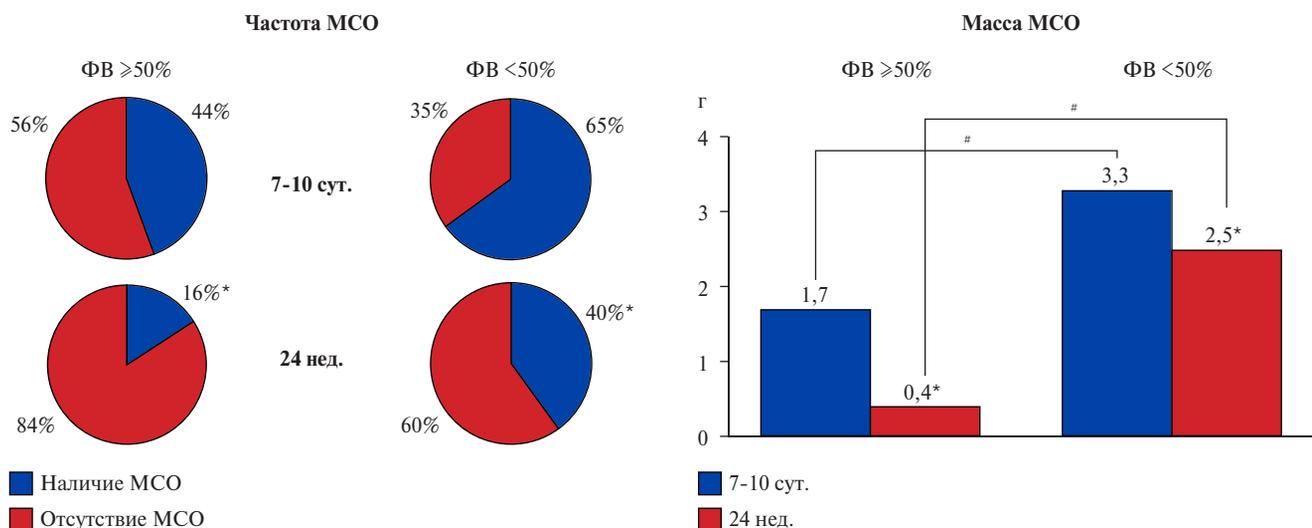


Рис. 3. Наличие и выраженность МСО в группах.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — внутригрупповые различия, # —  $p < 0,05$  — межгрупповые различия.

Сокращения: МСО — микрососудистая обструкция, ФВ — фракция выброса.

Статистическую обработку данных проводили программой STATISTICA 13 (StatSoft, США). Предварительно анализировали распределение данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении показатели представлены как  $M \pm SD$ . В случае непараметрического распределения указывали  $Me$  ( $Q 25\%$ ;  $Q 75\%$ ). Межгрупповые различия анализировали критерием Стьюдента при параметрических данных, критерием Манна-Уитни — при непараметрических. Внутригрупповую динамику изучали с помощью критерия Стьюдента и Вилкоксона, соответственно. Несвязанные качественные характеристики анализировали критерием  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, связанные — критерием МакНемара. Для выявления независимых факторов риска сниженной ФВ ЛЖ  $< 50\%$  на 24 нед. по данным лабораторных и инструментальных исследований применяли однофакторную логистическую регрессию. Регрессионный анализ Кокса использовали для поиска предикторов умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ среди клиничко-anamnestических данных, лабораторных и инструментальных показателей, медикаментозного лечения, зарегистрированных в острую стадию ИМпСТ. При  $p < 0,05$  различия считали значимыми.

### Результаты

Все 65 больных завершили 24-нед. исследование. По результатам ЭхоКГ пациентов разделили на группы, в 1 группу из которых вошли 45 человек с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ , во 2 — 20 больных с ФВ ЛЖ  $< 50\%$ . Группы не различались по клиничко-anamnestическим данным, реваскуляризации, фармакотерапии (табл. 1).

Исходные значения ФВ ЛЖ в группах представлены на рисунке 1. Статистически значимой внутригрупповой динамики показателя к окончанию наблюдения в обеих группах не зарегистрировано.

У пациентов с ФВ  $\geq 50\%$  через 24 нед. после ИМпСТ отмечено уменьшение массы ишемического повреждения за счет регресса массы ПГЗ и рубцовой ткани (рис. 2). Во 2 группе эти показатели существенно не изменились. Важно отметить, что во 2 группе масса ишемического повреждения за счет рубцовой ткани как на 7-10 сут., так и через 24 нед. была значимо больше, чем в 1 группе.

Частота выявления МСО в обеих группах исходно и по окончании наблюдения не отличалась. На повторном визите отмечено уменьшение количества лиц с МСО как у пациентов с ФВ  $\geq 50\%$ , так и  $< 50\%$  (рис. 3). Масса МСО во 2 группе была в 1,9 раза больше на 7-10 сут., а спустя 24 нед. в 6,25 раз. Хотя показатель уменьшился в обеих группах к концу исследования, однако в 1 группе на 76,5%, тогда как во 2 только на 24,2% ( $p < 0,001$ ).

Также во 2 группе выявлены более высокие значения ИГК и ИЛС на двух визитах (рис. 2). Причем в противоположность 1 группе, где эти показатели значимо снизились, во 2 группе существенных изменений не произошло.

Среди параметров ЭхоКГ исходно GWE, GWI и GCW преобладали у пациентов с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ . В дальнейшем в данной группе выявлено благоприятное снижение уровня GWW (рис. 4). У больных с ФВ  $< 50\%$  характеристики миокардиальной работы не изменились на протяжении всего периода наблюдения. Примечательно, что спустя 24 нед. параметры GWE, GWI и GCW также были выше в 1 группе.

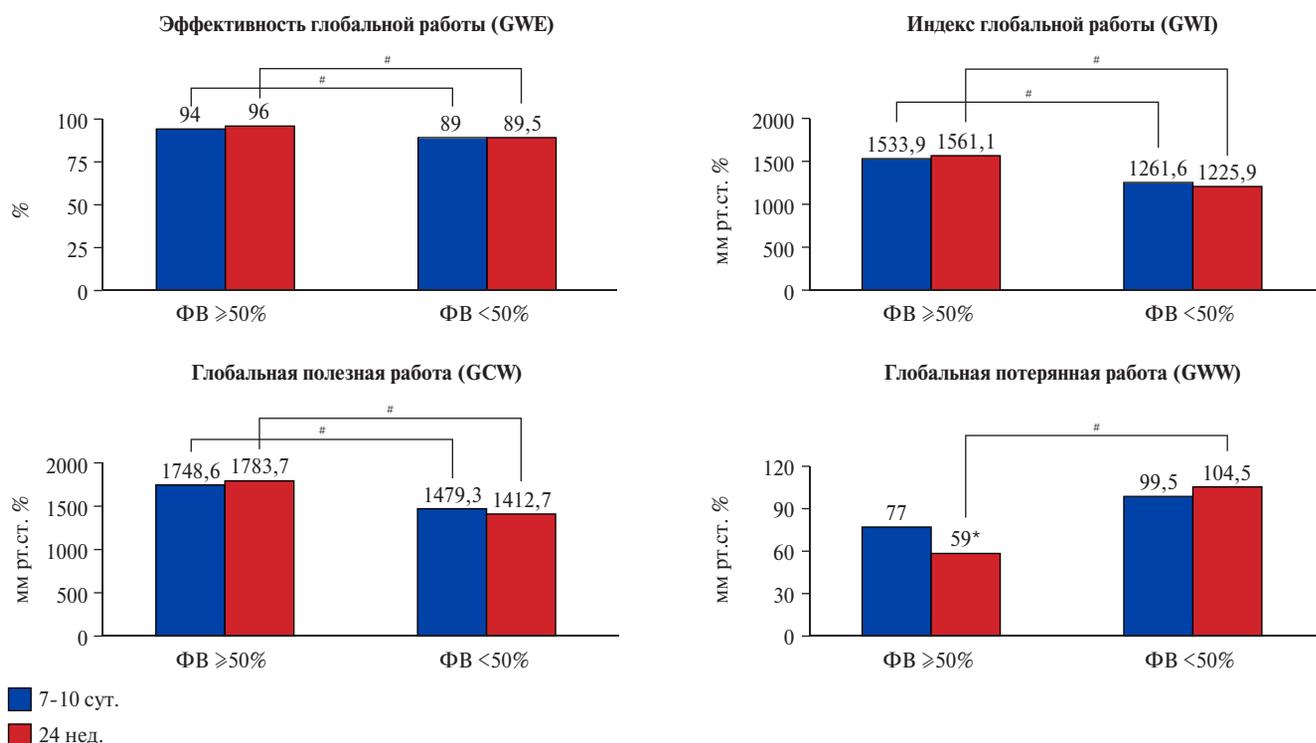


Рис. 4. Динамика показателей миокардиальной работы в группах.

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — внутригрупповые различия, # —  $p < 0,05$  — межгрупповые различия.

Сокращения: ФВ — фракция выброса, GCW — глобальная полезная работа, GWE — эффективность глобальной работы, GWI — индекс глобальной работы, GWW — глобальная потерянная работа.

Таблица 2

Независимые переменные, ассоциированные со сниженной ФВ ЛЖ &lt;50% через 24 нед. после ИМпСТ

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Масса ишемического повреждения, г	1,039 (1,014-1,066)	<0,001
Масса рубцовой ткани, г	1,061 (1,022-1,101)	<0,001
Наличие МСО	3,619 (1,085-12,067)	0,031
Масса МСО, г	2,169 (1,088-4,323)	0,006
ИЛС	10,289 (2,765-38,290)	<0,001
ИГК, %	1,072 (1,028-1,119)	<0,001
GWI, мм рт.ст.%	0,998 (0,996-0,999)	0,002
GCW, мм рт.ст.%	0,998 (0,997-0,999)	0,002
GWW, мм рт.ст.%	1,009 (1,0002-1,0173)	0,033
NT-proBNP, пг/мл	1,001 (1,0001-1,0025)	0,011

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИГК — индекс глобального контрастирования, ИЛС — индекс локальной сократимости, МСО — микрососудистая обструкция, ОШ — отношение шансов, GCW — глобальная полезная работа, GWI — индекс глобальной работы, GWW — глобальная потерянная работа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Прогнозирование снижения ФВ ЛЖ &lt;50% через 24 нед. после ИМпСТ по данным регрессионного анализа

Показатель	RR (95% ДИ)	p
Масса ишемического повреждения, г	1,016 (1,002-1,031)	0,025
Масса рубцовой ткани, г	1,017 (1,003-1,032)	0,019
Масса МСО, г	1,101 (1,005-1,207)	0,039
ИГК, %	1,028 (1,003-1,053)	0,025
ИЛС	2,701 (1,263-5,774)	0,010
GWE, %	0,960 (0,923-0,998)	0,041
GWI, мм рт.ст.%	0,999 (0,998-0,999)	0,046
ФВ ЛЖ, %	0,951 (0,913-0,991)	0,016
вчТпI, пг/мл	1,000005 (1,000002-1,000008)	0,002

Сокращения: вчТпI — высокочувствительный тропонин I, ДИ — доверительный интервал, ИГК — индекс глобального контрастирования, ИЛС — индекс локальной сократимости, ЛЖ — левый желудочек, МСО — микрососудистая обструкция, ФВ — фракция выброса, RR — относительный риск, GWE — эффективность глобальной работы, GWI — индекс глобальной работы.

В свою очередь, GWW преобладал у больных с ФВ ЛЖ &lt;50%.

Уровень вчТпI в 1 группе в острую стадию заболевания составил 18402,1 (5214,35; 37733,4) пг/мл, во 2 группе — 81786,2 (29627,8; 160388,0) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Уровень NT-proBNP на 7-10 сут. у больных с ФВ ЛЖ>50% оказался равен 243,8 (58,7; 424,1) пг/мл, с ФВ ЛЖ <50% — 225,4 (138,1; 281,3) пг/мл ( $p_{1-2}=0,966$ ). В дальнейшем отмечено снижение показателя в 1 группе до 58,9 (12,8; 212,8) пг/мл ( $p_{0-24}=0,013$ ) без динамики во 2 — 179,5 (23; 1173,4) пг/мл ( $p_{0-24}=0,285$ ;  $p_{1-2}=0,122$ ).

В ходе логистического регрессионного анализа были проанализированы показатели МРТ, ЭхоКГ, NT-proBNP, фармакотерапия, зарегистрированные через 24 нед. от ИМпСТ. Выявлены следующие независимые переменные, продемонстрировавшие влияние на ФВ ЛЖ <math><50\%</math> (табл. 2): масса ишемического повреждения и рубцовой ткани, наличие и выраженность МСО, ИЛС, ИГК по МРТ; GWI, GCW и GWW по результатам спекл-трекинг ЭхоКГ; NT-proBNP.

Для определения предикторов снижения ФВ ЛЖ через 24 нед. после ИМпСТ с помощью регрессионного анализа Кокса были проанализированы клинико-anamnestические данные, медикаментозное лечение, лабораторные параметры (вчТnI, NT-proBNP), показатели МРТ и спекл-трекинг ЭхоКГ, результаты коронароангиографии, зарегистрированные во время госпитализации. Выявлены следующие предикторы (табл. 3): масса ишемического повреждения и рубцовой ткани, масса МСО, ИГК, ИЛС по данным МРТ; ФВ ЛЖ, GWE и GWI по спекл-трекинг ЭхоКГ; вчТnI.

### Обсуждение

Размер зоны некроза и глубина поражения при ИМпСТ являются одними из ключевых факторов, определяющих тяжесть инвалидизации и смертность больных в постинфарктном периоде [5]. Поэтому большое количество клинических исследований направлено на своевременное выявление группы пациентов, имеющих потенциально неблагоприятный прогноз с целью оптимизации медикаментозного и хирургического лечения.

Определяемая по результатам трансторакальной ЭхоКГ ФВ ЛЖ остается важным предиктором выживаемости пациентов с острым коронарным синдромом, широко используемым в рутинной практике. Значение <math><40\%</math> ассоциировано со смертью 15% больных в течение 6 мес. после индексного события [6]. Также представляет несомненный интерес изучение пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, частота которой колеблется в пределах 10-25%. Данная когорта характеризуется высоким риском несердечно-сосудистых событий по сравнению с больными с низкой ФВ ЛЖ [7]. В настоящем исследовании исходно частота умеренно сниженной и низкой ФВ составила 38,5%, уменьшившись спустя 24 нед. до 30,8%.

МРТ сердца все шире используется для идентификации пациентов с высоким риском повторных кардиоваскулярных событий после ИМпСТ. Диагностика поражения миокарда при МРТ основана на особенностях кинетики гадолиния, проникающего только через поврежденные мембраны кардиомиоцитов и накапливающегося во внеклеточном пространстве, что позволяет идентифицировать выраженные в различной степени дисфункциональные зоны миокарда [8].

В эксперименте на животных было показано уменьшение массы инфаркта с течением времени, особенно, после реперфузии [9]. У пациентов с ИМ также отмечен регресс размера некроза через 2 мес. после индексного события [9]. Важно отметить, что в настоящей работе уменьшение общей массы ишемического повреждения как за счет рубцовой ткани, так и ПГЗ произошло только у пациентов с ФВ  $\geq 50\%$ . Кроме того, сниженная сократительная функция ЛЖ ассоциировалась с более высокими значениями массы ишемического повреждения за счет рубца в острую стадию заболевания и в постинфарктном периоде. Подобные закономерности выявлены также для ИГК и ИЛС. Известно, что по мере увеличения ИГК отмечается снижение вероятности улучшения сократимости сегментов миокарда. Сегменты с трансмуральной протяженностью инфаркта  $>50\%$  имеют минимальную возможность восстановления сократительной функции, несмотря на успешную коронарную реваскуляризацию [8].

Феномен МСО или "no-reflow" — это результат вазоконстрикции микроциркуляторного русла в сочетании с дистальной эмболизацией элементами атеросклеротической бляшки, частицами фибрина, тромбоцитов и эритроцитов [10]. МСО является предиктором повторных сердечно-сосудистых событий и неблагоприятного ремоделирования ЛЖ [10]. Наличие сохраненной ФВ ЛЖ через 24 нед. после ИМпСТ характеризовалось уменьшением частоты МСО в 2,75 раза, во 2 группе — в 1,6 раза. Несмотря на то, что в группах сравнения отмечено снижение массы показателя, она преобладала у пациентов с умеренно сниженной и низкой ФВ на двух визитах.

Показатели миокардиальной работы позволяют с высокой точностью оценивать систолическую функцию ЛЖ у больных ИБС, в т.ч. в сочетании с ХСН. Продemonстрирована высокая положительная корреляция ФВ ЛЖ с GWI, GWE, GCW, отрицательная — с GWW [11]. По данным российских исследователей GWE и GWW способны прогнозировать развитие неблагоприятного исхода в течение 1,5 лет после ИМ и реваскуляризации [12]. В исследовании Mahdavi ME, et al., выявлена связь между показателями миокардиальной работы и глубиной поражения миокарда после ИМ. В частности, GWI, GWE и GCW оказались наибольшими в непораженных сегментах, имели промежуточные значения в сегментах с нетрансмуральным инфарктом, наименьшими — в сегментах с трансмуральным поражением миокарда [13]. В другой работе показатель GWE был значительно снижен у пациентов после ИМ, а также страдающих ХСН с низкой ФВ ЛЖ по сравнению со здоровыми людьми [14]. В свою очередь, улучшение параметров работы на фоне модуляции сократимости миокарда и медикаментозной терапии у больных ХСН и фибрилляцией предсердий свидетельствует об эффективности лечения [15].

В настоящем исследовании при динамическом анализе показателей спекл-трекинг ЭхоКГ пациенты с ФВ ЛЖ <50% характеризовались неблагоприятными значениями большинства параметров миокардиальной работы на 7-10 сут. и через 24 нед. после ИМпСТ. При этом только в 1 группе снизился уровень GWW без его динамики в группе сравнения.

### Заключение

Сниженная ФВ ЛЖ в постинфарктном периоде обусловлена определенными характеристиками ишемического и реперфузионного повреждения, миокардиальной работы, NT-proBNP. Кроме того, зарегистрированные в острую стадию заболевания по-

казатели МРТ, спекл-трекинг ЭхоКГ, а также  $vTnI$  способны прогнозировать снижение ФВ ЛЖ через 24 нед. после ИМпСТ.

Таким образом, МРТ сердца с контрастированием и спекл-трекинг ЭхоКГ являются взаимодополняющими методами, позволяющими количественно оценить морфофункциональную картину постинфарктного кардиосклероза и прогнозировать развитие умеренно сниженной и низкой ФВ ЛЖ в среднесрочном периоде.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда, проект № 23-25-00381.

### Литература/References

- Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Assessment of prevalence and monitoring of outcomes in patients with heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):4204. (In Russ.) Шлякто Е.В., Звартан Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Значимость оценки распространенности и мониторинга исходов у пациентов с сердечной недостаточностью в России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):4204. doi:10.15829/1560-4071-2020-4204.
- Krikunov PV, Vasyuk YuA, Krikunova OV. Predictive value of echocardiography in post myocardial infarction setting. Part 1. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(12):120-8. (In Russ.) Крикунов П.В., Васюк Ю.А., Крикунова О.В. Прогностическая значимость эхокардиографии после острого инфаркта миокарда. Часть 1. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(12):120-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-12-120-128.
- Souto ALM, Souto RM, Teixeira ICR, et al. Myocardial Viability on Cardiac Magnetic Resonance. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(5):458-69. doi:10.5935/abc.20170056.
- Olsen FJ, Skaarup KG, Lassen MCH, et al. Normal Values for Myocardial Work Indices Derived From Pressure-Strain Loop Analyses: From the CCHS. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2022;15(5):e013712. doi:10.1161/CIRCIMAGING.121.013712.
- Terenicheva MA, Shakhnovich RM, Stukalova OV, et al. Correlations between clinical and laboratory findings and prognostically unfavorable CMR-based characteristics of acute ST-elevation myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(1):44-51. (In Russ.) Тереничева М.А., Шахнович Р.М., Стукалова О.В. и др. Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с развитием прогностически неблагоприятных характеристик инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. *Кардиология*. 2021;61(1):44-51. doi:10.18087/cardio.2021.1.n1373.
- Furtado RHM, Juliasz MG, Chiu FYJ, et al. Long-term mortality after acute coronary syndromes among patients with normal, mildly reduced, or reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):442-52. doi:10.1002/ehf2.14201.
- Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*. 2022;19(2):100-16. doi:10.1038/s41569-021-00605-5.
- Garcia MJ, Kwong RY, Scherrer-Crosbie M, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention and Council on Clinical Cardiology. State of the Art: Imaging for Myocardial Viability: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13. doi:10.1161/HCI.0000000000000053.
- West AM, Kramer CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging of myocardial infarction, viability, and cardiomyopathies. *Curr Probl Cardiol*. 2010;35(4):176-220. doi:10.1016/j.cpcardiol.2009.12.002.
- Alekseeva YaV, Vyshlov EV, Ussov VYu, et al. Microvascular injury phenomena in myocardial infarction. *The Siberian Medical Journal*. 2018;33(4):19-26. (In Russ.) Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Усов В.Ю. и др. Феномены микрососудистого повреждения при остром инфаркте миокарда. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(4):19-26. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-4-19-26.
- Zhu H, Guo Y, Wang X, et al. Myocardial Work by Speckle Tracking Echocardiography Accurately Assesses Left Ventricular Function of Coronary Artery Disease Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;5:727389. doi:10.3389/fcvm.2021.727389.
- Timofeeva TM, Safarova AF, Kobalava ZhD, et al. Predictive possibilities of parameters of myocardial work of left ventricle in patients with first myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *Medical alphabet*. 2023;(6):7-14. (In Russ.) Тимофеева Т.М., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. и др. Предикторные возможности параметров миокардиальной работы левого желудочка у пациентов с первым инфарктом миокарда и чрескожным коронарным вмешательством. *Медицинский алфавит*. 2023;(6):7-14. doi:10.33667/2078-5631-2023-6-7-14.
- Mahdiui ME, van der Bijl P, Abou R, et al. Myocardial Work, an Echocardiographic Measure of Post Myocardial Infarct Scar on Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance. *The American journal of cardiology*. 2021;151:1-9. doi:10.1016/j.amjcard.2021.04.009.
- El Mahdiui M, van der Bijl P, Abou R, et al. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency in Healthy Individuals and Patients with Cardiovascular Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(9):1120-7. doi:10.1016/j.echo.2019.05.002.
- Safiullina AA, Uskach TM, Dobrovol'skaja SV, et al. Myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and implanted cardiac contractility modulators according to echocardiography. *Terapevticheskij arhiv*. 2021;93(12):1443-50. (In Russ.) Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Добровольская С.В. и др. Ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными модуляторами сердечной сократимости по данным эхокардиографии. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1443-50. doi:10.26442/00403660.2021.12.201218.



## Нейтрофильные внеклеточные ловушки — перспективный маркер неблагоприятного прогноза у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом

Котова Е. О.<sup>1,2</sup>, Моисеева А. Ю.<sup>1</sup>, Кобалава Ж. Д.<sup>1,2</sup>, Писарюк А. С.<sup>1,2</sup>, Кассина Д. В.<sup>3</sup>, Гурьев А. С.<sup>3</sup>, Гусарова Т. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Определение прогностического значения формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) в мазках крови у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ).

**Материал и методы.** Проспективно включено 46 пациентов с достоверным диагнозом ИЭ и 50 пациентов с клапанными пороками сердца без ИЭ, госпитализированных в кардиохирургический стационар в 2021-2022гг (г. Москва), сопоставимых по полу и возрасту. Всем пациентам проводилось определение НВЛ при поступлении и в динамике через 7 дней после операции исследованием окрашенных мазков крови по типу мазка с помощью системы автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 (Россия). Включенные в исследование пациенты проспективно наблюдались в течение госпитального периода лечения (Me [IQR] 30,0 [21,0-41,0] дней) для регистрации первичной комбинированной конечной точки (госпитальная летальность от всех причин, эмболические, внутрисердечные, инфекционные осложнения) и отдельных ее компонентов.

**Результаты.** Пациенты с ИЭ были преимущественно представлены лицами мужского пола (n=37, 80,4%) с медианой возраста 55,5 [44,0-70,0] лет. Первичная комбинированная конечная точка была зарегистрирована у 76,1% (n=35) обследованных с ИЭ. Уровень НВЛ в динамике через 7 дней был значительно выше у пациентов с ИЭ, имевших события из первичной комбинированной конечной точки, чем в группе оперированных пациентов с пороками сердца без ИЭ (Me [IQR] 4,4 [0,6-26,6] vs 2,9 [1,1-4,3], соответственно, p<0,05). Пациенты с ИЭ, умершие в стационаре, отличались достоверно более высоким уровнем НВЛ по сравнению с выжившими пациентами с ИЭ и группой контроля как при поступлении (9,2 [1,8-18,9] vs 4,2 [0,3-28,5] и 3,4 [1,7-6,9], соответственно, p<0,05), так и в динамике (18,2 [5,2-26,6] vs 4,0 [1,0-26,6] и 2,9 [1,1-4,3], соответственно, p<0,001). Пороговое значение НВЛ в динамике  $\geq 11,2\%$  с высокой точностью прогнозировало летальный исход в стационаре (чувствительность 80,0%, специфичность 90,0%, положительная прогностическая ценность 66,7%, отрицательная прогностическая ценность 100,0%, площадь под кривой 0,915, p=0,003) и развитие послеоперационного сепсиса (чувствительность 75,0%, специфичность 88,0%, положительная прогностическая ценность 60,0%, отрицательная прогностическая ценность 100,0%, площадь под кривой 0,884, p=0,01). Полученные отрезные значения достоверно предсказывали вероятность летального исхода — отношение шансов (ОШ) 23,9 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,7-344,8, p=0,02) и сепсиса — ОШ 22,0 (95% ДИ: 1,9-256,8, p=0,01) в стационаре у оперированных пациентов с ИЭ.

**Заключение.** Уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек в мазках крови у оперированных пациентов с ИЭ является новым перспективным маркером прогнозирования осложненного течения заболевания. Значения НВЛ  $\geq 11,2\%$  у оперированных пациентов с ИЭ в 24 раза увеличивают вероятность госпитальной летальности и в 22 раза — развитие послеоперационного сепсиса.

**Ключевые слова:** нейтрофильные внеклеточные ловушки, инфекционный эндокардит, прогноз, нейтрофилы, нетоз, врожденный иммунитет, сепсис.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 22-75-10012) с использованием человеческого биоматериала, собранного и сохраняемого в рамках научной

программы. Оборудование для сбора, хранения и транспортировки биоматериала человека, оборудование для обследования пациентов приобретено за счет средств Программы стратегического академического лидерства РУДН, Приоритет 2030.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Котова Е. О.\* — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-9643-5089, Моисеева А. Ю. — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0003-0718-5258, Кобалава Ж. Д. — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Писарюк А. С. — к. м. н., врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии; доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0003-4103-4322, Кассина Д. В. — н. с. лаборатории биомедицинских методов исследования, ORCID: 0000-0002-6759-9121, Гурьев А. С. — к. ф. - м. н., с. н. с. лаборатории биомедицинских методов исследования, ORCID: 0000-0001-8823-7819, Гусарова Т. А. — зав. патологоанатомическим отделением, ORCID: 0000-0003-1827-2197.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [mauschen@inbox.ru](mailto:mauschen@inbox.ru)

ДИ — доверительный интервал, ИЭ — инфекционный эндокардит, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность, ОШ — отношение шансов, ППКТ — первичная комбинированная конечная точка, ППЦ — положительная прогностическая ценность, AUC — площадь под кривой.

Рукопись получена 20.09.2023

Рецензия получена 08.11.2023

Принята к публикации 20.12.2023



**Для цитирования:** Котова Е. О., Моисеева А. Ю., Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Кассина Д. В., Гурьев А. С., Гусарова Т. А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки — перспективный маркер неблагоприятного прогноза у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5624. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5624. EDN PBXUQU

## Neutrophil extracellular traps as a promising marker of poor prognosis in operated patients with infective endocarditis

Kotova E. O.<sup>1,2</sup>, Moiseeva A. Yu.<sup>1</sup>, Kobalava Zh. D.<sup>1,2</sup>, Pisaryuk A. S.<sup>1,2</sup>, Kassina D. V.<sup>3</sup>, Guryev A. S.<sup>3</sup>, Gusarova T. A.<sup>2</sup>

**Aim.** To assess the prognostic value of the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) in blood smears of operated patients with infective endocarditis (IE).

**Material and methods.** We prospectively included 46 patients with verified IE and 50 patients with valvular heart disease without IE, hospitalized in a cardiac surgery hospital in 2021-2022 (Moscow), comparable by sex and age. In all patients, NETs were determined upon admission and 7 days after surgery using the MECOS-Ts2 automated microscope (Russia). Patients included in the study were prospectively followed during the in-hospital period (ME [IQR] 30,0 [21,0-41,0] days) for the primary composite endpoint (in-hospital all-cause mortality, embolic, intracardiac, infectious complications) and its individual components.

**Results.** Patients with IE were predominantly male (n=37, 80,4%) with a median age of 55,5 [44,0-70,0] years. The primary combined endpoint was recorded in 76,1% (n=35) of those examined with IE. The NET level after 7 days was significantly higher in patients with IE who had primary combined endpoint events than in the group of operated patients with heart defects without IE (Me [IQR] 4,4 [0,6-26,6] vs 2,9 [1,1-4,3], respectively, p<0,05). Patients with IE who died in the hospital had a significantly higher NET level compared with surviving patients with IE and the control group as at admission (9,2 [1,8-18,9] vs 4,2 [0,3-28,5] and 3,4 [1,7-6,9], respectively, p<0,05), and in dynamics (18,2 [5,2-26,6] vs 4,0 [1,0-26,6] and 2,9 [1,1-4,3], respectively, p<0,001). The threshold value of dynamic NET  $\geq 11,2\%$  predicted in-hospital death with high accuracy (sensitivity 80,0%, specificity 90,0%, positive predictive value 66,7%, negative predictive value 100,0%, area under the curve 0,915, p=0,003) and the development of postoperative sepsis (sensitivity 75,0%, specificity 88,0%, positive predictive value 60,0%, negative predictive value 100,0%, area under the curve 0,884, p=0,01). The obtained cut-off values significantly predicted the death (OR 23,9 (95% CI 1,7-344,8, p=0,02)) and sepsis (OR 22,0 (95% CI 1,9-256,8, p=0,01)) in the hospital in operated patients with IE.

**Conclusion.** The NET level in blood smears of operated patients with IE is a new promising marker for predicting the disease complicated course. NETs  $\geq 11,2\%$  in operated patients with IE increase the probability of hospital mortality by 24 times and postoperative sepsis by 22 times.

**Keywords:** neutrophil extracellular traps, infective endocarditis, prognosis, neutrophils, NETosis, innate immunity, sepsis.

**Relationships and Activities.** The work was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 22-75-10012) using human biomaterial collected and preserved as part of a scientific program. Equipment for collecting, storing and transporting human biomaterial, equipment for examining patients was purchased with funds from the Strategic Academic Leadership Program of the Peoples' Friendship University of Russia, Prioritet 2030.

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow; <sup>3</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia.

Kotova E. O.\* ORCID: 0000-0002-9643-5089, Moiseeva A. Yu. ORCID: 0000-0003-0718-5258, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Pisaryuk A. S. ORCID: 0000-0003-4103-4322, Kassina D. V. ORCID: 0000-0002-6759-9121, Guryev A. S. ORCID: 0000-0001-8823-7819, Gusarova T. A. ORCID: 0000-0003-1827-2197.

\*Corresponding author:  
mauschen@inbox.ru

**Received:** 20.09.2023 **Revision Received:** 08.11.2023 **Accepted:** 20.12.2023

**For citation:** Kotova E. O., Moiseeva A. Yu., Kobalava Zh. D., Pisaryuk A. S., Kassina D. V., Guryev A. S., Gusarova T. A. Neutrophil extracellular traps as a promising marker of poor prognosis in operated patients with infective endocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5624. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5624. EDN PBXUQU

### Ключевые моменты

- Нейтрофильные внеклеточные ловушки в мазках крови представляют новый прогностический маркер осложненного течения инфекционного эндокардита.
- Показано, что значения нейтрофильных внеклеточных ловушек в мазках крови пациентов с инфекционным эндокардитом выше 11,2% в 24 раза увеличивают вероятность госпитальной летальности и в 22 раза — развитие послеоперационного сепсиса.
- Представленные данные позволяют обсуждать значимый вклад нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенез инфекционного эндокардита и развитие осложнений.

Достигнутые успехи современных диагностических и лечебных подходов ведения пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ) не приводят

### Key messages

- Neutrophil extracellular traps in blood smears represent a novel prognostic marker for complicated infective endocarditis.
- Level of neutrophil extracellular traps in blood smears of patients with infective endocarditis above 11,2% increase the probability of in-hospital mortality by 24 times and postoperative sepsis by 22 times.
- The presented data makes it possible to discuss the significant contribution of neutrophil extracellular traps to the pathogenesis of infective endocarditis and complications.

к достаточному снижению заболеваемости и летальности, наоборот, наблюдаются опасные тенденции к их росту, а прогноз болезни остается неблагоприятным. Остро необходимым представляется поиск ранних предикторов осложненного течения ИЭ на

любом этапе болезни, в т.ч. после хирургического лечения. Существующие маркеры оценки риска неблагоприятных событий при ИЭ применяются редко и не обладают оптимальной прогностической ценностью [1]. Основываясь на современной концепции патогенеза ИЭ — иммунотромбозе, обсуждается роль нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) как возможного раннего и патогенетически обоснованного маркера прогрессирования инфекции, в особенности, эмболических событий и госпитальной летальности [2, 3]. Впервые нетоз как компонент врожденного иммунитета, отличный от фагоцитоза и дегрануляции, и основанный на формировании НВЛ в ответ на инфекцию, описал Brinkmann V, et al. в 2004г [3]. Стимуляция нейтрофилов патогенами и в большей степени медиаторами воспаления вызывает высвобождение из них хроматиновых волокон с антимикробными компонентами, такими как эластаза, катепсин G и миелопероксидаза с формированием НВЛ. Роль НВЛ заключается в захвате и уничтожении патогенных микроорганизмов [3]. Однако избыточная продукция НВЛ, по всей видимости, приводит к повреждению клеток, прогрессированию воспаления и тромбообразованию [4, 5]. В патогенезе ИЭ предполагается развитие неконтролируемого процесса нетоза. Однако роль НВЛ у пациентов с ИЭ не изучена, в частности, после кардиохирургических вмешательств. Таким образом, целью данного исследования являлось определение прогностической значимости формирования НВЛ у оперированных пациентов с ИЭ.

### Материал и методы

Проспективное когортное исследование выполнено у пациентов старше 18 лет, подписавших информированное согласие на сбор обезличенных медицинских данных. Включено 46 оперированных пациентов с достоверным диагнозом ИЭ по критериям Дюка 2015 [1, 6], госпитализированных в кардиохирургический стационар (г. Москва) в 2021-2022гг, и 50 пациентов, оперированных по поводу клапанных пороков сердца, исключая ИЭ, в качестве группы контроля. Не включали пациентов с неактивным ИЭ, небактериальным тромбоэндокардитом, активными онкологическими заболеваниями и получающих иммуносупрессивную терапию. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (протокол № 27 от 18.03.2021).

Всем пациентам выполняли традиционные лабораторно-инструментальные обследования, в т.ч.

оценку маркеров воспаления и эхокардиографическое исследование сердца. Исследование уровня НВЛ проводили в мазках крови от каждого пациента основной группы и группы контроля при поступлении и на 7 сут. после кардиохирургической операции. Временной интервал в 7 дней был выбран эмпирически, как усредненный показатель для оценки динамики лабораторных показателей на фоне проводимого лечения. Из пробирки с ЭДТА брали 2 мл крови для изготовления стерильных мазков на предметных стеклах по типу "монослой" с дальнейшей фиксацией в красителе-фиксаторе эозине метиленовом синем по Май-Грюнвальду ("ООО Минимед", Россия) (3,5 мин) и окраской в красителе Азур-Эозин по Романовскому-Гимзе ("ООО Минимед", Россия) (20-25 мин)<sup>1</sup>. Микроскопию окрашенных мазков проводили с помощью системы автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 (ООО "Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)", Россия)<sup>1</sup>. Далее выполнялся подсчет количества нативных неразрушенных фагоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов) и уровня НВЛ по формуле:  $\text{НВЛ, \%} = \frac{N_{\text{НВЛ}}}{(N_{\text{нативные нейтрофилы}} + N_{\text{эозинофилы}} + N_{\text{базофилы}})} \times 100\%$ .

Исходы исследовались за период лечения в кардиохирургическом стационаре. Оценивалась первичная комбинированная конечная точка (ПККТ) и отдельные ее компоненты: госпитальная летальность от всех причин, эмболические события, внутрисердечные (абсцесс, фистула/перфорация клапана, отрыв хорд, увеличение регургитации/вегетаций, дисфункция протеза) и инфекционные (сепсис) осложнения.

Статистический анализ проведен в программе IBM SPSS Statistics, Version 27. Количественные переменные описывали как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Также оценивалась отрицательная (ОПЦ) и положительная прогностическая ценность (ППЦ). Пороговые значения для количественных предикторов устанавливались на основе ROC-анализа при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности с определением площади под кривой (AUC). Связь между определенным исходом и фактором риска оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана-Мейера, сравнение производили с помощью логрангового критерия. Во всех видах анализа статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ .

<sup>1</sup> Волков А, Мосальская Д, Гурьев А, авторы; ООО "Медтехнопарк", патенто-обладатель. Способ определения относительного количества этотически трансформированных фагоцитов. Пат. 2712179 Рос. Федерация. Опубл. 24.01.2020.

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика оперированных пациентов с ИЭ и пороками сердца без ИЭ

Параметр	Оперированные ИЭ+ (n=46)	Оперированные ИЭ- (n=50)
Мужчин, n (%)	37 (80,4)	40 (80,0)
Локализация поражений клапана/вегетаций:		
— Один клапан		
• Трикуспидальный клапан, n (%)	15 (32,6)*	1 (2,0)*
• Аортальный клапан, n (%)	11 (23,9)*	41 (82,0)*
• Митральный клапан, n (%)	9 (19,6)	4 (8,0)
— Два клапана		
• Аортальный и митральный клапан, n (%)	5 (10,9)	4 (8,0)
• Митральный и трикуспидальный клапан, n (%)	3 (6,5)	0 (0)
• Аортальный и трикуспидальный клапан, n (%)	2 (4,3)	0 (0)
— Три клапана		
• Аортальный, митральный и трикуспидальный клапан, n (%)	1 (2,2)	0 (0)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)		
• Артериальная гипертензия, n (%)	25 (54,3)*	50 (100)*
• Сердечная недостаточность в анамнезе, n (%)	23 (50,0)	37 (74,0)
• Ишемическая болезнь сердца, n (%)	8 (17,4)*	50 (100)*
• Фибрилляция предсердий, n (%)	6 (13,0)	20 (40,0)
• Вирусный гепатит С, n (%)	4 (8,7)	9 (18,0)
Хроническая болезнь почек, n (%)	18 (39,1)*	2 (4,0)*
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (15,2)*	14 (28,0)*
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	7 (15,2)	7 (14,0)
Хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма, n (%)	4 (8,7)	1 (2,0)
Хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма, n (%)	4 (8,7)	8 (16,0)
Внутривенное употребление психоактивных препаратов, n (%)	17 (37,0)*	0 (0)*
Индекс Чарльсон, баллы, Ме [IQR]	4,0 [2,0-6,0]	4,0 [2,0-5,0]

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — значимость различий между группами.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, Ме — медиана, IQR — интерквартильный размах.

### Результаты

Оперированные пациенты с ИЭ были преимущественно представлены лицами мужского пола среднего возраста с частым поражением трикуспидального и аортального клапанов (табл. 1). У половины пациентов имелись сердечно-сосудистые заболевания, часто встречался вирусный гепатит С, хроническая болезнь почек и сахарный диабет. Первичный ИЭ отмечался у 37,0% (n=17) пациентов. В структуре вторичного ИЭ преобладали дегенеративные пороки сердца, так же как и у оперированных пациентов с пороками сердца без ИЭ.

Внутрисердечные осложнения при поступлении имелись у 84,8% (n=39) пациентов с ИЭ, представленные отрывом хорд (23,9%, n=11), абсцессами клапанов (23,9%, n=11), перфорацией створок (21,7%, n=10), параклапанными фистулами (8,7%, n=6) и дисфункцией протеза (6,5%, n=3). Сочетанные повреждения клапанного аппарата имелись у 2 пациентов. Эмболические события до операции наблюдались у 23,9% (n=11) пациентов, после операции эмболических событий не было ни у одного наблюдавшегося.

Дооперационная антибактериальная терапия проводилась всем пациентам с ИЭ (медиана составила 27,5 [17,3-38,8] дней), из них в большинстве случа-

ев были назначены схемы, включающие гликопептиды в 82,6% (n=38) случаев, несколько реже — цефалоспорины 50,0% (n=23), аминогликозиды 28,3% (n=13) и карбапенемы 21,7% (n=10). После операции антибактериальная терапия продолжалась в среднем 2-6 нед.

Осложненное течение раннего послеоперационного периода имелось у 76,1% (n=35) пациентов с ИЭ, наиболее часто отмечалось острое повреждение почек у 54,3% (n=25) и постперикардиотомный синдром у 28,3% (n=13) пациентов. Госпитальная летальность среди оперированных пациентов с ИЭ составила 10,9% (n=5).

Этиологическая принадлежность ИЭ установлена у 84,9% пациентов, преимущественно представленная стафилококками (41,3%), с преобладанием *Staphylococcus aureus* (34,8%), энтерококками (10,9%) и стрептококками (10,9%). Сочетание возбудителей *Enterococcus faecalis* + *S. aureus* выявлено у 10,9% пациентов. Другие возбудители определены у 4,4% обследованных, представленные *Pseudomonas aeruginosa* (2,2%) и *Granulicatella adiacence* (2,2%). У 3 (6,5%) пациентов выявлен ИЭ, вызванный *Bartonella quintana*. Исследование уровня НВЛ в зависимости от этиопатогенетического агента не выявило значимых различий.

Таблица 2

**Динамика уровня НВЛ в группе оперированных пациентов с ИЭ и оперированных пациентов с пороками сердца без ИЭ**

Группа	НВЛ 0 дней, %, Ме [IQR]	НВЛ 7 дней, %, Ме [IQR]
Оперированные пациенты с ИЭ	4,2 [2,0-6,2]	4,3 [2,3-6,2]*
Оперированные с пороками сердца без ИЭ	3,4 [1,7-6,9]	2,9 [1,1-4,3]*

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — значимость различий НВЛ в динамике через 7 дней после операции по сравнению с оперированными пациентами с пороками сердца без ИЭ.

**Сокращения:** ИЭ — инфекционный эндокардит, Ме — медиана, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, IQR — интерквартильный размах.

Таблица 3

**Уровень НВЛ в зависимости от наличия событий из ПККТ у оперированных пациентов с ИЭ по сравнению с группой контроля**

Показатель	ИЭ с событиями ПККТ	ИЭ без событий ПККТ	Оперированные с пороками сердца без ИЭ
НВЛ 0 дней, Ме [IQR], %	4,8 [0,4-28,5]	3,7 [1,5-5,5]	3,4 [1,7-6,9]
НВЛ 7 дней, Ме [IQR], %	4,4 [0,6-26,6]*	4,0 [2,4-4,9]	2,9 [1,1-4,3]*

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — значимость различий между группой ИЭ с событиями ПККТ.

**Сокращения:** ИЭ — инфекционный эндокардит, Ме — медиана, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, ПККТ — первичная комбинированная конечная точка, IQR — интерквартильный размах.

Таблица 4

**Уровень НВЛ у оперированных пациентов в зависимости от госпитальной летальности по сравнению с группой контроля**

Показатель	ИЭ с госпитальной летальностью	ИЭ без госпитальной летальности	Оперированные с пороками сердца без ИЭ
НВЛ 0 дней, Ме [IQR], %	9,2 [1,8-18,9]*, †	4,2 [0,3-28,5]*	3,4 [1,7-6,9]†
НВЛ 7 дней, Ме [IQR], %	18,2 [5,2-26,6]§,	4,0 [1,0-26,6]§	2,9 [1,1-4,3]

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , † —  $p < 0,05$ , § —  $p < 0,001$ , || —  $p < 0,001$  — значимость различий между группами.

**Сокращения:** ИЭ — инфекционный эндокардит, Ме — медиана, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, IQR — интерквартильный размах.

Внутригрупповых отличий по уровню НВЛ при поступлении и в динамике не было выявлено как в основной группе пациентов с ИЭ, так и в группе контроля (оперированные пациенты с пороками сердца без ИЭ). При этом уровни НВЛ при поступлении достоверно не отличались между пациентами с ИЭ и без ИЭ, что, вероятно, объясняется длительным дооперационным периодом антибактериальной терапии в основной группе, повлиявшей на активность воспаления (рис. 1, табл. 2). Однако обращала внимание достоверная разница между уровнем НВЛ на 7 день после операции в группе с ИЭ и группе контроля, что, вероятно, связано с наличием бактериального воспаления и одновременно свидетельствует об отсутствии вклада хирургического лечения в повышение НВЛ, сопровождающегося лишь асептическим воспалением.

События из ПККТ наблюдались у 76,1% (n=35) оперированных пациентов с ИЭ и ассоциировались с повышением уровня НВЛ через 7 дней после операции, по сравнению с оперированными пациентами с пороками сердца без ИЭ (табл. 3). В группе контроля за период наблюдения события из ПККТ не было.

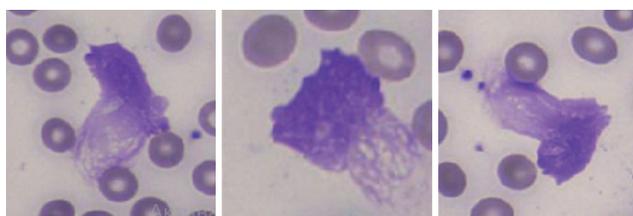


Рис. 1. НВЛ у пациентов с ИЭ (окраска по Романовскому-Гимзе (×500)).

При анализе отдельных компонентов ПККТ отмечались более высокие уровни НВЛ у пациентов с ИЭ в отношении госпитальной летальности как при поступлении, так и в динамике, по сравнению с выжившими пациентами с ИЭ и оперированными пациентами с пороками сердца без ИЭ (табл. 4).

Методом ROC-анализа вычислено пороговое значение НВЛ в динамике для прогнозирования госпитальной летальности, составившее 11,2%, характеризующееся чувствительностью 80,0%, специфичностью 90,0%, ППЦ 66,7%, ОПЦ 100,0%, AUC 0,915,  $p=0,003$  (рис. 2).

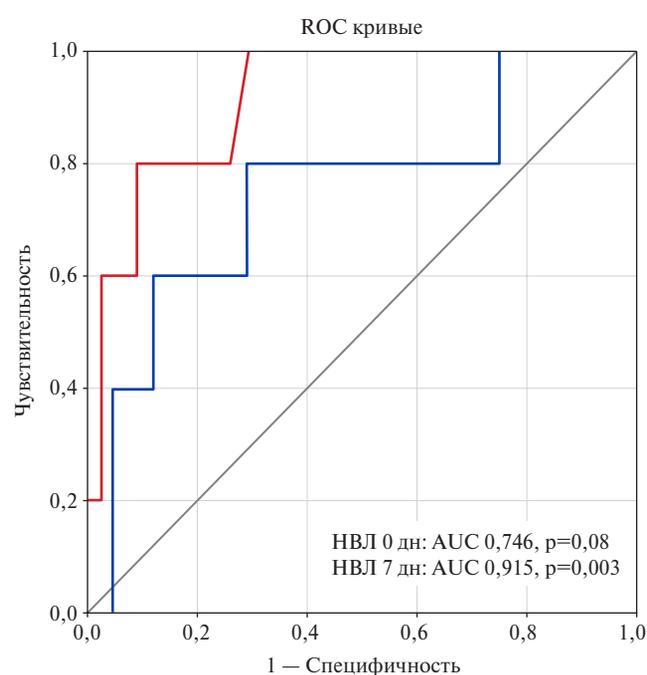
При проведении многофакторного регрессионного анализа выявлено, что уровень НВЛ выше найден-

Таблица 5

## Однофакторный и многофакторный анализ вероятности развития госпитальной летальности при ИЭ

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
НВЛ 7 дней $\geq 11,2\%$	37,0	3,3-416,9	0,0001	23,9	1,7-344,8	0,02
Послеоперационный сепсис	44,0	4,8-401,6	0,0001	15,8	1,0-273,0	0,05
Возраст $\geq 60$ лет	1,4	0,2-8,8	0,71	—	—	—
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	1,5	0,3-9,3	0,64	—	—	—
Эмболические события	0,6	0,1-6,1	0,69	—	—	—
<i>Staphylococcus sp.</i>	0,4	0,1-2,5	0,33	—	—	—
Левосторонний ИЭ	2,9	0,3-27,2	0,32	—	—	—
Вегетации $\geq 13$ мм	0,1	0,1-1,1	0,09	—	—	—

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИЭ — инфекционный эндокардит, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, ОШ — отношение шансов.

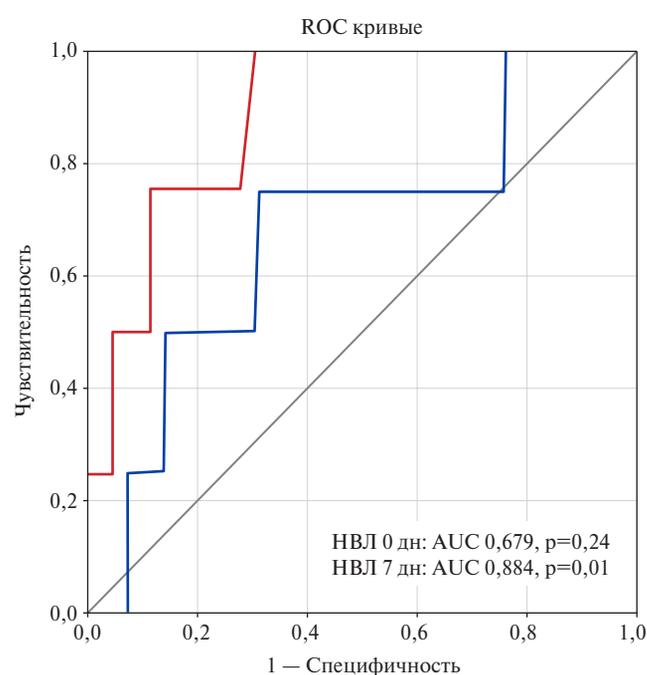


Источник кривой:

- НВЛ 0 дн
- НВЛ 7 дн
- Опорная линия

**Рис. 2.** Анализ ROC-кривой: связь значения НВЛ при поступлении и в динамике с госпитальной летальностью у оперированных пациентов с ИЭ.

**Сокращение:** НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки.



Источник кривой:

- НВЛ 0 дн
- НВЛ 7 дн
- Опорная линия

**Рис. 3.** Анализ ROC-кривой: связь значения НВЛ при поступлении и в динамике с развитием сепсиса у оперированных пациентов с ИЭ.

**Сокращение:** НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки.

ного отрезного значения повышал вероятность госпитальной летальности у оперированных пациентов с ИЭ (ОШ 23,9; 95% ДИ: 1,7-344,8, p=0,02) (табл. 5).

Наличие внутрисердечных осложнений при поступлении также ассоциировалось с достоверно более высокими исходными уровнями НВЛ по сравнению с пациентами без аналогичных изменений (табл. 6).

Сепсис в послеоперационном периоде у пациентов с ИЭ диагностирован у 8,7% (n=4) пациентов

и также ассоциировался с повышением уровня НВЛ в динамике (табл. 7).

Методом ROC-анализа вычислено пороговое значение НВЛ в динамике для прогнозирования послеоперационного сепсиса, также составившее 11,2%, характеризующееся чувствительностью 75,0%, специфичностью 88,0%, ППЦ 60,0%, ОПЦ 100,0%, AUC 0,884, p=0,01 (рис. 3). Найденное отрезное значение НВЛ в динамике в 22 раза увеличивало вероятность

Таблица 6

**Уровень НВЛ в зависимости от наличия внутрисердечных осложнений у оперированных пациентов с ИЭ по сравнению с оперированными пациентами с пороками сердца без ИЭ**

Показатель	ИЭ с внутрисердечными осложнениями	ИЭ без внутрисердечных осложнений	Оперированные с пороками сердца без ИЭ
НВЛ 0 дней, Ме [IQR], %	4,8 [0,4-28,5]*	1,3 [0,3-6,2]*	3,4 [1,7-6,9]
НВЛ 7 дней, Ме [IQR], %	4,3 [2,1-6,0]	4,0 [2,6-6,8]	2,9 [1,1-4,3]

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — значимость различий между группами.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, Ме — медиана, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, IQR — интерквартильный размах.

Таблица 7

**Уровень НВЛ в зависимости от развития сепсиса у оперированных пациентов с ИЭ по сравнению с оперированными пациентами с пороками сердца без ИЭ**

Показатель	ИЭ с послеоперационным сепсисом	ИЭ без послеоперационного сепсиса	Оперированные с пороками сердца без ИЭ
НВЛ 0 дней, Ме [IQR], %	7,1 [2,6-15,9]	4,2 [1,9-6,2]	3,4 [1,7-6,9]
НВЛ 7 дней, Ме [IQR], %	15,4 [5,2-24,6]*,**	2,9 [0,8-22,3]*	2,9 [1,1-4,3]**

Примечание: \*, \*\* —  $p < 0,05$  — значимость различий между группами.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, Ме — медиана, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, IQR — интерквартильный размах.

Таблица 8

**Уровень НВЛ в зависимости от наличия эмболических событий у оперированных пациентов с ИЭ по сравнению с оперированными пациентами с пороками сердца без ИЭ**

Показатель	ИЭ с эмболическими событиями	ИЭ без эмболических событий	Оперированные с пороками сердца без ИЭ
НВЛ 0 дней, Ме [IQR], %	4,8 [1,3-6,2]	4,2 [2,4-8,5]	3,4 [1,7-6,9]
НВЛ 7 дней, Ме [IQR], %	2,6 [1,8-5,3]	4,9 [2,6-9,1]	2,9 [1,1-4,3]

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, Ме — медиана, НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки, IQR — интерквартильный размах.

развития сепсиса у оперированных пациентов с ИЭ (ОШ 22,0 (95% ДИ: 1,9-256,8,  $p=0,01$ )).

Интерес представляет клиническое наблюдение пациентки с длительным анамнезом внутривенной наркомании и ИЭ трикуспидального клапана, вызванным *S. aureus*, у которой развился ранний протезный ИЭ, сопровождавшийся 19-кратным увеличением НВЛ в динамике (1,3%→24,6%).

Таким образом, исходно высокие уровни НВЛ могут свидетельствовать о тяжелом инфекционном поражении клапанного аппарата сердца, однако увеличение этого показателя в динамике также ассоциировано с развитием осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с ИЭ (сепсис, ранний протезный ИЭ), что свидетельствует о важности определения уровня НВЛ в динамике.

Мы также проанализировали связь уровня НВЛ с развитием эмболических событий, однако в нашей когорте пациентов данной закономерности обнаружено не было, что, вероятно, было обусловлено давностью эмболических событий в предшествующие госпитализации и отсутствием их в послеоперационном периоде (табл. 8).

При многофакторном регрессионном анализе предикторами эмболических осложнений являлись традиционные показатели: правосторонний ИЭ (ОШ 34,09 (95% ДИ: 3,99-291,16),  $p < 0,0001$ ), внутривенная наркомания (ОШ 10,46 (95% ДИ: 2,50-43,81),  $p < 0,001$ ), вирусный гепатит С (ОШ 7,50 (95% ДИ: 2,00-28,05),  $p < 0,002$ ) и увеличение размера вегетаций (ОШ 3,89 (95% ДИ: 1,18-12,84),  $p < 0,02$ ).

При анализе выживаемости также отмечались худшие показатели у оперированных пациентов с ИЭ и НВЛ  $\geq 11,2\%$  в динамике через 7 дней после операции (рис. 4). Отметим, что расхождение кривых Каплана-Мейера отмечалось уже в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, повышение НВЛ в динамике  $\geq 11,2\%$  у оперированных пациентов с ИЭ ассоциировалось с осложненным течением раннего послеоперационного периода и худшей выживаемостью.

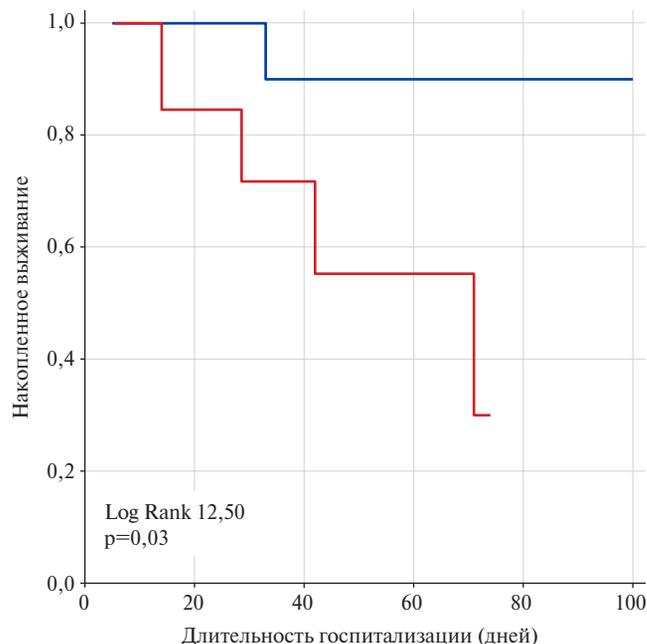
**Обсуждение**

Иммунотромбоз является новым патофизиологическим механизмом при инфекционных заболеваниях и представляет собой физиологический про-

цесс активации эндотелиального, тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, приводящий к высвобождению НВЛ, служащих для захвата и уничтожения бактерий, попавших в кровоток [2, 7]. В отечественной и зарубежной литературе имеются сведения о том, что образование НВЛ играет важную роль при разных аутоиммунных заболеваниях [8, 9], а также при бактериальных, вирусных, грибковых инфекциях, в т.ч. при сепсисе [4, 10, 11].

Изучение НВЛ при ИЭ ограничивается только экспериментальными исследованиями. Анализ литературы свидетельствует как о позитивном, так и о негативном влиянии формирования НВЛ на патофизиологические процессы, происходящие в тканях и органах. Jung CJ, et al. (2015) продемонстрировали амбивалентную роль НВЛ на крысиной модели ИЭ (n=9, НВЛ в вегетациях), вызванного *Streptococcus mutans*: с одной стороны, на ранних стадиях заболевания НВЛ обладали защитным механизмом, сдерживающим инфекцию, с другой стороны — на поздних стадиях болезни происходило развитие неконтролируемого нетоза, приводящего к усилению коагуляции, способствующему росту вегетации, прогрессированию воспаления, повреждению клапанов и подклапанных структур [10]. Схожие результаты получены Hsu CC, et al. (2019) также на крысиной модели ИЭ (НВЛ в вегетациях), вызванного *S. aureus*, подтвердившие существенную роль НВЛ в росте вегетаций [12]. В этом же исследовании было выявлено, что введение ДНКазы I значительно уменьшало размер вегетаций. Таким образом, можно предположить, что активность инфекционного процесса негативно влияет на образование НВЛ, определяя развитие неконтролируемого нетоза.

Исследования НВЛ на пациентах с ИЭ отсутствуют, однако имеются данные, полученные от пациентов с инфекциями кровотока. Так, Li RHL, et al. (2018) у пациентов с сепсисом продемонстрировали негативную роль НВЛ в прогнозировании госпитальной летальности, ассоциированной с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной дисфункции [4]. В наше исследование были включены пациенты с осложненным ИЭ, потребовавшим кардиохирургического лечения. Среди обследованных с ИЭ мы наблюдали более высокий уровень НВЛ, особенно в динамике, отличающийся от показателей у оперированных пациентов с пороками сердца без ИЭ, что, вероятно, свидетельствует о развитии неконтролируемого нетоза при ИЭ, приведшем к деструктивным процессам в сердце. Также у оперированных пациентов с ИЭ нами выявлена связь высокого уровня НВЛ с неблагоприятным прогнозом (госпитальной летальностью и инфекционными осложнениями). Отдельно отметим, что повышение уровня НВЛ не имело связи с самим фактом хирургического вмешательства, т.к. мы не наблюдали



Источник кривой:

— НВЛ 7 дн < 11,2%

— НВЛ 7 дн > 11,2%

**Рис. 4.** Кривые выживаемости Каплана-Мейера у оперированных пациентов с ИЭ в госпитальном периоде в зависимости от уровня НВЛ через 7 дней после операции.

**Сокращение:** НВЛ — нейтрофильные внеклеточные ловушки.

прироста уровня НВЛ после кардиохирургических операций у пациентов группы контроля. Данный феномен позволяет предположить связь повышения НВЛ в группе пациентов с ИЭ именно в контексте наличия тяжелой бактериальной инфекции.

Исследования по определению пороговых уровней НВЛ для прогнозирования неблагоприятных событий единичны. В частности, у 73 пациентов с сепсисом различной этиологии было отмечено, что при уровне НВЛ  $\geq 23,0\%$  летальность наблюдалась в 100% случаев [13]. В другом исследовании, включившем 34 пациента с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, отмечено, что повышение НВЛ  $\geq 16\%$  служит критерием негативного прогноза заболевания и риска летального исхода [14]. В ходе нашего исследования определен отрезной уровень для прогнозирования госпитальной летальности у оперированных пациентов с ИЭ, составивший 11,2%, при котором вероятность смерти в стационаре увеличивалась в 24 раза. Более низкие пороговые уровни НВЛ, полученные нами, вероятно, объясняются особенностью изучаемой популяции — одновременное сочетание осложненного течения ИЭ с предшествующей длительной антибактериальной терапией (медиана дооперационного антибактериального лечения — 27,5 дней), уменьшающей актив-

ность воспаления, но не позволяющей добиться полного контроля над инфекцией.

Более того, нам удалось определить отрезной уровень для прогнозирования септических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с ИЭ, также составивший 11,2%, при котором в 22 раза увеличивалась вероятность развития сепсиса у оперированных пациентов. Аналогичных данных в научной литературе мы не нашли. Тем не менее наши результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями у пациентов с сепсисом любой этиологии, свидетельствующими о высоком уровне НВЛ при инфекциях кровотока [4, 13].

Отсутствие ассоциаций этиологической принадлежности ИЭ и уровня циркулирующих НВЛ в крови в нашем исследовании могло быть связано с несколькими причинами. Во-первых, некоторые микроорганизмы, в частности, *S. aureus*, способны вырабатывать различные факторы вирулентности, препятствующие образованию или способствующие разрушению НВЛ, ограничивая их количество и защитную активность, реализуя механизмы ускользания бактерии от системы врожденного иммунитета для выживания в среде хозяина [7]. Во-вторых, вовлеченность большого количества НВЛ в состав вегетации могла нивелировать их уровень в циркулирующей крови. В-третьих, недостаточное количество пациентов с установленной этиологией ИЭ, а также трудности определения истинной этиологической принадлежности ИЭ могли внести вклад в получение неопределенных результатов. Для подтверждения этих гипотез необходимо проведение дальнейших исследований на большей популяции пациентов с ИЭ с определением уровня НВЛ в разных видах биологического материала (цельная кровь, ткани резецированных клапанов, вегетации).

Связь маркеров воспаления и НВЛ имеет разнонаправленные ассоциации. Так, Zhang F, et al. (2017) у 23 пациентов с сепсисом не получили корреляционных связей НВЛ с параметрами воспаления [15], в отличие от Zuo Y, et al. (2020), продемонстрировавших четкие взаимосвязи маркеров воспаления и НВЛ у 50 пациентов с COVID-19 [16]. В нашем исследовании не выявлено ассоциаций между лейкоцитами, скоростью оседания эритроцитов, С-реактивным белком и НВЛ, что может быть связано с низкой активностью воспаления на фоне предшествующей антибактериальной терапии.

В единичных экспериментальных исследованиях на крысиной модели ИЭ была выявлена связь НВЛ с увеличением размеров вегетаций и эмболическими событиями [10, 12]. Учитывая особенности патогенеза ИЭ, основанные на имунотромбозе, мы также предполагали наличие связи НВЛ с эмболиями. Однако в нашей когорте пациентов данная гипотеза не нашла подтверждения, что могло быть связано с некоторыми

ограничениями исследования. Так как уровень НВЛ динамичен, наиболее информативно его изучение в непосредственной близости от наблюдаемого события. Мы имели возможность исследовать уровень НВЛ при поступлении в стационар, когда эмболические события были отдаленно свершившимися, а в послеоперационном периоде мы не наблюдали ни одного события. Вышесказанное определяет необходимость проведения дальнейших исследований на широкой популяции пациентов с ИЭ.

Таким образом, НВЛ являются новыми перспективными маркерами оценки прогноза у пациентов с ИЭ, в т.ч. оперированных. Значения НВЛ  $\geq 11,2\%$  с высокой точностью предсказывают наступление летального исхода в стационаре и развитие послеоперационного сепсиса, а также неконтролируемое течение инфекционного процесса с развитием внутрисердечных и инфекционных осложнений. Для расширения прогностического потенциала НВЛ, в первую очередь направленного на своевременную оценку риска эмболических событий, актуально продолжение исследований на более крупных популяциях пациентов с ИЭ.

**Ограничения исследования.** ИЭ относится к непредсказуемым заболеваниям, что определяет необходимость постоянного поиска новых возможностей оценки прогноза и определения неблагоприятного течения заболевания. Исследуемая нами группа пациентов, госпитализированных в кардиохирургический стационар по причине невозможности контроля над течением ИЭ и имеющая длительный этап консервативного лечения, неизбежно имела ограничения для изучения, такие как низкая частота развития анализируемых событий из конечных точек и длительные временные промежутки между возникновением неблагоприятного события и взятием крови на исследование.

Также следует отметить отсутствие стандартизированной методики определения НВЛ [17, 18]. НВЛ могут быть идентифицированы как различными методами (гистохимические исследования с последующей световой микроскопией, проточная цитофлуориметрия, иммунофлуоресцентная микроскопия, различные другие виды микроскопии — конфокальная, сканирующая и трансмиссионная электронная, а также другие), так и в различных формах — от изучения компонентов НВЛ (внеклеточная ДНК, нейтрофильная эластаза 2, миелопероксидаза и катепсин G, гистоны H1, H2A, H2B, H3 и H4 и другие) до определения целых клеток. В зарубежных исследованиях преимущественно представлено изучение компонентов НВЛ без их количественной оценки. Мы применили простой в исполнении метод, разработанный в России, по изучению целно клеточного состава клеток крови с обнаружением НВЛ в мазках при автоматической микроскопии<sup>1</sup>, позволивший

нам провести количественный подсчет форменных элементов для выведения пороговых значений. Однако, безусловно, это несколько ограничило прямое сравнение полученных результатов с рядом ранее проведенных немногочисленных исследований.

### Заключение

НВЛ в крови у оперированных пациентов с ИЭ являются новыми перспективными маркерами прогнозирования осложненного течения заболевания. Значения НВЛ  $\geq 11,2\%$  у оперированных пациентов с ИЭ в 24 раза увеличивают вероятность госпиталь-

ной летальности и в 22 раза — развитие послеоперационного сепсиса.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 22-75-10012) с использованием человеческого биоматериала, собранного и сохраняемого в рамках научной программы. Оборудование для сбора, хранения и транспортировки биоматериала человека, оборудование для обследования пациентов приобретено за счет средств Программы стратегического академического лидерства РУДН, Приоритет 2030.

### Литература/References

- Demin A, Kobalava Z, Skopin I, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. *Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(10):5233. (In Russ.) Демин А., Кобалава Ж., Скопин И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. *Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5233. doi:10.15829/1560-4071-2022-5233.
- Pisaryuk A, Zamarashkina V, Safarova N, et al. Coagulation Disorders in Infective Endocarditis: Role of Pathogens, Biomarkers, Antithrombotic Therapy (Systematic Review). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(3):320-31. (In Russ.) Писарюк А., Замарашкина В., Сафарова Н. и др. Роль нарушений в системе гемостаза при инфекционном эндокардите: связь с возбудителем, биомаркеры, место антиромботической терапии (систематический обзор). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(3):320-31. doi:10.20996/1819-6446-2022-06-14.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5. doi:10.1126/science.1092385.
- Li R, Tablin F. A Comparative Review of Neutrophil Extracellular Traps in Sepsis. *Front Vet Sci*. 2018;5:291. doi:10.3389/fvets.2018.00291.
- Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):134-47. doi:10.1038/nri.2017.105.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Meyers S, Crescente M, Verhamme P, Martinod K. Staphylococcus aureus and Neutrophil Extracellular Traps: The Master Manipulator Meets Its Match in Immunothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(3):261-76. doi:10.1161/ATVBAHA.121.316930.
- Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):178ra40. doi:10.1126/scitranslmed.3005580.
- Schauer C, Janko C, Munoz L, et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med*. 2014;20(5):511-7. doi:10.1038/nm.3547.
- Jung C, Yeh C, Hsu R, et al. Endocarditis pathogen promotes vegetation formation by inducing intravascular neutrophil extracellular traps through activated platelets. *Circulation*. 2015;131(6):571-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011432.
- Yipp B, Petri B, Salina D, et al. Infection-induced NETosis is a dynamic process involving neutrophil multitasking in vivo. *Nat Med*. 2012;18(9):1386-93. doi:10.1038/nm.2847.
- Hsu C, Hsu R, Ohniwa R, et al. Neutrophil Extracellular Traps Enhance Staphylococcus Aureus Vegetation Formation through Interaction with Platelets in Infective Endocarditis. *Thromb Haemost*. 2019;119(5):786-96. doi:10.1055/s-0039-1678665.
- Gur'ev A, Mosalskaia D, Lopatin A, Volkov A. Prognostic value of cellular markers in sepsis: extracellular DNA traps and platelet count relation. Berlin, 32nd Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine ESICM LIVES 2019. *Intensive Care Med Exp*. 2019;000809:237-8. doi:10.1186/S40635-019-0265-Y.
- Gur'ev A, Vasilenko I, Gur'ev A, et al. Neutrophil extracellular traps: diagnostic and prognostic value in COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(S1):S43-50. (In Russ.) Кассина Д., Василенко И., Гурьев А. и др. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):S43-50. doi:10.18786/2072-0505-2020-48-029.
- Zhang F, Zhang Z, Ma X. Plasma level of neutrophil extracellular traps in septic patients and its clinical significance: a prospective observational study. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017;29(2):122-6. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.006.
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi:10.1172/jci.insight.138999.
- Masuda S, Nakazawa D, Shida H, et al. NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clin Chim Acta*. 2016;459:89-93. doi:10.1016/j.cca.2016.05.029.
- Kasprzyska W, Homa-Mlak I, Mlak R, Małacka-Massalska T. Direct and indirect methods of evaluating the NETosis process. *J Pre Clin Clin Res*. 2019;13(1):50-6. doi:10.26444/jpcr/105563.

## Прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого

Филиппов А. А.<sup>1</sup>, Ложкина Н. Г.<sup>1,2,3</sup>, Шефер Е. И.<sup>4</sup>, Рузанкин П. С.<sup>4</sup>, Воевода М. И.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить факторы риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных немелкоклеточным раком легкого в течение двух лет стандартного лечения.

**Материал и методы.** Выполнено пилотное ретроспективное нерандомизированное когортное исследование с участием 179 пациентов, которые были последовательно приняты в отделение полихимиотерапии ГКБ 1 с января по декабрь 2020г с подтвержденным диагнозом немелкоклеточного рака легкого на основании результатов комплексного обследования и морфологической верификации согласно национальным клиническим рекомендациям "Злокачественное новообразование бронхов и легкого" (2018). Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний проводилось согласно национальным клиническим рекомендациям. Период оценки динамики заболевания немелкоклеточным раком легкого и сердечно-сосудистых исходов составил 2 года. Для построения оценок вероятности смерти от сердечно-сосудистых причин рассматривались модели логистической регрессии. Точность моделей проверялась скользящим экзаменом.

**Результаты.** Наилучшей моделью по сумме чувствительности и специфичности при скользящем экзамене оказалась модель со следующими объясняющими переменными: пол, стадия рака, применение платины, этопозида, иммунотерапии, хирургического лечения; эта модель показала чувствительность 70,1% и специфичность 82,1%.

**Заключение.** Данный подход прост в применении и может позволить оптимизировать лечение пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГБУЗ Новосибирской области Городская клиническая больница № 1, Новосибирск; <sup>2</sup>ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной

и трансляционной медицины, Новосибирск; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; <sup>4</sup>ФГБНУ Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, Россия.

Филиппов А. А. — зав. отделением полихимиотерапии, ORCID: 0000-0003-0015-5216, Ложкина Н. Г.\* — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель группы Клиническая и экспериментальная кардиология; профессор Института медицины и психологии им В.Зельмана, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Шефер Е. И. — н.с., ORCID: 0009-0009-2961-6005, Рузанкин П. С. — с.н.с., ORCID: 0000-0002-5262-3037, Воевода М. И. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lozhkina.n@mail.ru

НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

**Рукопись получена** 01.04.2024

**Рецензия получена** 15.07.2024

**Принята к публикации** 26.07.2024



**Для цитирования:** Филиппов А. А., Ложкина Н. Г., Шефер Е. И., Рузанкин П. С., Воевода М. И. Прогнозирование фатальных сердечно-сосудистых событий у больных с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5877. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5877. EDN XRNWDY

## Prediction of fatal cardiovascular events in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer

Filippov A. A.<sup>1</sup>, Lozhkina N. G.<sup>1,2,3</sup>, Shefer E. I.<sup>4</sup>, Ruzankin P. S.<sup>4</sup>, Voevoda M. I.<sup>2</sup>

**Aim.** To study risk factors for fatal cardiovascular events in patients with non-small cell lung cancer over two years of standard treatment.

**Material and methods.** This pilot retrospective non-randomized cohort study included 179 patients who were consecutively admitted to the chemotherapy department of City Clinical Hospital 1 from January to December 2020 with a confirmed diagnosis of non-small cell lung cancer based on the comprehensive examination and morphological verification according to the 2018 clinical guidelines on bronchial and lung cancer. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases were carried out according to national clinical guidelines. The follow-up period for non-small cell lung cancer and cardiovascular disease was 2 years. Logistic regression models were considered to assess the risk of cardiovascular death. The model accuracy was assessed by a cross-validation.

**Results.** The best model in terms of the sensitivity and specificity sum according to a cross-validation was the model with the following explanatory variables: sex, cancer stage, platinum-based chemotherapy, etoposide, immunotherapy, surgical treatment. This model showed a sensitivity of 70,1% and a specificity of 82,1%.

**Conclusion.** This approach is easy to implement and may optimize treatment for patients with non-small cell lung cancer.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, prediction of cardiovascular events.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk; <sup>2</sup>Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk; <sup>3</sup>Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk; <sup>4</sup>Sobolev Institute of Mathematics, Novosibirsk, Russia.

Filippov A. A. ORCID: 0000-0003-0015-5216, Lozhkina N. G.\* ORCID: 0000-0002-4832-3197, Shefer E. I. ORCID: 0009-0009-2961-6005, Ruzankin P. S. ORCID: 0000-0002-5262-3037, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

\*Corresponding author:  
lozhkina.n@mail.ru

**Received:** 01.04.2024 **Revision Received:** 15.07.2024 **Accepted:** 26.07.2024

**For citation:** Filippov A. A., Lozhkina N. G., Shefer E. I., Ruzankin P. S., Voevoda M. I. Prediction of fatal cardiovascular events in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5877. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5877. EDN XRNWDY

## Ключевые моменты

- Немелкоклеточный рак легкого и сердечно-сосудистые заболевания протекают сочетанно у большинства больных, усиливая кумулятивный риск фатального сердечно-сосудистого исхода.
- Предложена авторская модель определения риска фатального сердечно-сосудистого исхода, построенная методом регрессионного анализа параметров клинического, функционального, биохимического, патоморфологического характера.
- Способ оценки риска фатального сердечно-сосудистого исхода прост в применении, позволяет персонализированно вести пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

## Key messages

- Non-small cell lung cancer and cardiovascular diseases occur together in most patients, increasing the cumulative risk of fatal cardiovascular outcome.
- The author's risk assessment model of a fatal cardiovascular outcome is proposed, constructed using the regression analysis of clinical, functional, biochemical, and pathomorphological parameters.
- The risk assessment model of a fatal cardiovascular outcome is easy to use and allows for personalized management of patients with non-small cell lung cancer.

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основными причинами смертности и заболеваемости во всем мире<sup>1</sup>. Многочисленные исследования показывают, что пациенты с онкологическими заболеваниями подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых событий, что привело к появлению нового направления — кардиоонкологии. Есть данные об общих факторах риска и патологических механизмах рака и ССЗ. Противоопухолевые методы лечения, такие как полихимиотерапия, могут еще больше повысить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с раком<sup>1</sup>. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) не является исключением, частота которого неуклонно растет, и ежегодно насчитывается больше 1 млн новых случаев этого рака [1]. В последние 10 лет комплексный подход к лечению данного заболевания позволил продлить жизнь этим пациентам, однако у них увеличилась частота ССО, как фатальных, так и нефатальных [2]. Поскольку в настоящее время отсутствует универсальный кардиоонкологический рискметр, разработка эффективных методов прогнозирования ССО у пациентов с НМРЛ является актуальной задачей.

Цель исследования — изучить факторы риска фатальных ССО у больных НМРЛ в течение 2 лет стандартного лечения.

## Материал и методы

В ретроспективное нерандомизированное когортное исследование включено 179 пациентов,

<sup>1</sup> Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России". Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии". Год утверждения: 2021. 104 с. и год утверждения: 2018. 51 с.

которые были последовательно приняты в отделение полихимиотерапии ГКБ 1 с января по декабрь 2020г. Из них 145 были мужчины (81%), а 34 — женщины (19%). Средний возраст мужчин составил  $65,17 \pm 8,09$  лет, а женщин —  $64,55 \pm 8,54$  лет. В момент верификации диагноза НМРЛ и до начала лечения была выявлена высокая частота сопутствующей сердечно-сосудистой патологии — 65,4% случаев. Она включала артериальную гипертензию в 60,3% случаях, ишемическую болезнь сердца в 17,8%, фибрилляцию предсердий в 9,5%, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) 2-4 функционального класса NYHA в 2,8% случаях; половина пациентов имели сочетание двух кардиологических патологий. Сахарный диабет был обнаружен у 12,8% пациентов. В исследовании были проанализированы анамнестические, демографические, клинические, биохимические данные, а также результаты инструментальных исследований, для чего была использована информация из локального регистра рака легких городской клинической больницы № 1 г. Новосибирск, а также Федеральной медицинской информационной системы (МИС). Период оценки динамики заболевания НМРЛ и сердечно-сосудистых исходов составил 2 года.

Критерии включения в исследование: 1) пациенты обоих полов, 2) возраст от 40 до 80 лет, 3) диагноз НМРЛ, верифицированный морфологически, 4) наличие информированного добровольного согласия на обработку персональных данных. Критерии не-включения: 1) морфологически верифицированный мелкоклеточный рак легкого, 2) наличие других злокачественных новообразований.

Диагноз НМРЛ был подтвержден на основании результатов комплексного обследования и морфологической верификации согласно национальным клиническим рекомендациям "Злокачественное ново-

образование бронхов и легкого (2018)"<sup>2</sup>. В соответствии с рекомендациями использовались препараты на основе платины (цисплатин, карбоплатин) — 79,1%, а иммунная терапия (пембролизумаб, эрлотиниб, бевацизумаб) — в 20,9% случаев, соответственно; также хирургическое лечение применялось по показаниям (47,5% случаев). Диагностика и лечение ССЗ проводились согласно национальным клиническим рекомендациям [3-6]. Однако на догоспитальном этапе многие пациенты не получали адекватного лечения по поводу ССЗ: использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов составило 45,0%,  $\beta$ -блокаторов — 50,0%, антагонистов минералокортикоидных рецепторов — 17,0%; анти тромботическая терапия была назначена лишь в 18,0% от необходимых случаев. В процессе диагностики и активного лечения НМРЛ назначенная терапия ССЗ соответствовала клиническим рекомендациям, однако определить реальную приверженность пациентов к лечению в дальнейшем, исходя из данного дизайна исследования, не представляется возможным.

**Статистический анализ.** Для построения моделей предсказания вероятности смерти от сердечно-сосудистых причин рассматривались модели логистической регрессии. При этом перебирались все возможные наборы переменных из следующих: пол, возраст, гистологическая картина опухоли (адено-, плоско-, нейро-), стадия рака, установленный диагноз артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ХСН, фибрилляции предсердий, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета, применение платины, паклитаксела (доцетаксела), пеметрекседа, винорельбина, этопозида, иммунотерапии, хирургического лечения. Эти переменные были выбраны из более чем 100 переменных на основе анализа литературных данных. В моделях использовались веса, уравнивающие группы с положительным и отрицательным исходом. Точность моделей оценивалась с помощью скользящего экзамена (leave-one-out cross validation), при котором оценивались чувствительность — доля пациентов с положительным исходом, правильно определяемых как таковые, и специфичность — доля пациентов с отрицательным исходом, правильно определяемых как таковые. Из всех моделей сначала были выбраны модели с чувствительностью и специфичностью >70% при скользящем экзамене, из которых, в свою очередь, были выбраны модели с наибольшей суммой чувствительности и специфичности.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики

(Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### Результаты и обсуждение

В течение 24 мес. наблюдения 67 случаев закончились летальным исходом (37,4%). В посмертных эпикризах как причина смерти указывалось ССЗ как основная причина у 14 человек, у остальных отмечалось сочетание НМРЛ и ССЗ. Поскольку во всех 67 случаях ССЗ указывались как острые состояния, то есть основания считать эти смерти сердечно-сосудистыми. Среди диагнозов ССЗ, указанных в посмертных эпикризах как причина смерти, были следующие: прогрессирование ХСН в 28 случаях (41,8%), тромбоэмболия легочной артерии — в 20 (29,9%), фибрилляция желудочков — в 10 (14,9%), инфаркт миокарда — в 7 (10,4%), инсульт — в 2 (3%).

Для оценки влияния факторов на фатальные сердечно-сосудистые исходы рассматривались модели логистической регрессии. Наилучшей моделью по сумме чувствительности и специфичности при скользящем экзамене оказалась модель со следующими объясняющими переменными: пол, стадия рака, применение платины, этопозида, иммунотерапии, хирургического лечения; эта модель показала чувствительность 70,1% и специфичность 82,1%. Вероятность фатальных ССО в этой модели оценивается как  $1/(1 + \exp(-0,061 - 1,175 \times \text{мужской\_пол} - 0,277 \times \text{стадия\_рака} + 1,159 \times \text{платина} - 0,281 \times \text{этопозида} + 0,608 \times \text{иммунотерапия} + 2,124 \times \text{хирургическое\_лечение}))$ . В этой модели переменная "стадия\_рака" целая, остальные переменные принимают значения 0 и 1. Модели с наилучшей суммой чувствительности и специфичности при скользящем экзамене представлены в таблице 1.

Многочисленные исследования показывают взаимосвязь факторов риска рака и ССЗ, таких как висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, табакокурение и др.<sup>1</sup> [7]. В одном из исследований показано, что преждевременный атеросклероз был независимо связан с повышенным риском развития рака, и это позволяет предположить, что не только сосудистые факторы риска, но и, возможно, хроническое воспаление, связанное с атеросклерозом, является "движущей силой" канцерогенеза [7]. С различными компонентами воспаления ассоциированы прокоагулянтные факторы, такие как тканевый фактор и ряд протеаз, в т.ч. тромбин. Тромбоцитарное звено гемопоза влияет как на риск развития гематологических злокачественных новообразований, так и на проявления ССЗ, а именно, атеросклероз, инфаркт миокарда, стеноз аортального

<sup>2</sup> Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России". Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии". Год утверждения: 2018. 51 с.

клапана и застойную сердечную недостаточность [8]. Миелоидные клетки, такие как макрофаги, могут способствовать возраст-зависимому хроническому воспалению, ведущему к развитию атеросклероза и ХСН; также через провоспалительные механизмы повышается риск развития солидных опухолей или иммунных дисфункций, ведущих к таким заболеваниям, как апластическая анемия [9]. В настоящем исследовании установленный диагноз ССЗ вначале был включен в 17 переменных, отобранных из 100 факторов, но не вошел в окончательную прогностическую модель, поскольку "поглотился" другими факторами, имевшими больший вес корреляции с исходом. Противоречий с данными других исследований нет: ССЗ, вероятно, развивались одновременно с НМРЛ у включенных больных, а впоследствии увеличивали кумулятивный риск острых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Химиотерапевтические препараты, в частности, на основе платины и этопозид, приводят к росту числа неблагоприятных ССЗ, таких как артериальная гипертензия, стабильная стенокардия и инфаркт миокарда. В авторскую прогностическую модель риска также вошел такой фактор, как применение химиопрепаратов на основе платины и этопозид. Применение ингибиторов контрольных точек иммуногенеза также повышает риск ишемического

инсульта, сердечной недостаточности и инсульта, острого коронарного синдрома, хотя несколько реже, чем химиотерапевтические препараты [10]. Этот фактор также вошел в модель риска.

Хирургическое лечение опухоли входит в стандарт лечения, при этом эффективность тем выше, чем раньше (на более ранней стадии опухоли) оно начато. Активное внедрение метода сегментэктомии при периферическом НМРЛ I стадии позволило снизить смертность, улучшить качество жизни пациентов<sup>1</sup> [11]. Очевидно, что этот фактор, вошедший в модель прогноза, отражает и стадию заболевания, и сам факт его применения.

Исторически рак легкого считался мужским заболеванием, но за последние 50 лет резко возросла заболеваемость НМРЛ у женщин. Это объясняется значительным ростом потребления табака женщинами, однако примерно каждая пятая женщина с НМРЛ никогда не курила<sup>2</sup> [12]. В настоящей работе пол проявил себя как фактор прогноза.

Стадия опухоли, безусловно, определяет необходимость/возможность адъювантной химиотерапии, периоперационной таргетной терапии, ее оптимальные сроки и продолжительность<sup>2</sup> [12, 13]. Этот фактор ожидаемо вошел в прогностическую модель.

Учитывая вышеперечисленные факторы, закономерно встает вопрос об управлении сочетанными

Таблица 1

#### Модели с наибольшей суммой чувствительности и специфичности при скользящем экзамене

Чувствительность	Специфичность	Объясняющие переменные
0,701	0,821	Пол, Стадия рака, Платина, Этопозид, ИТ, Хирургическое лечение
0,701	0,813	Пол, Стадия рака, Платина, Этопозид, ИТ, Хирургическое лечение, Нейро-гистология
0,701	0,804	Пол, Стадия рака, ИБС, СД, ИТ, Хирургическое лечение, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,701	0,804	Пол, Возраст, Стадия рака, АГ, ХОБЛ, СД, Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,716	0,786	Пол, Стадия рака, ИБС, Платина, Паклитаксел (доцетаксел), Хирургическое лечение, Адено-гистология
0,716	0,786	Пол, Стадия рака, ИБС, ХСН, Платина, Паклитаксел (доцетаксел), Хирургическое лечение, Адено-гистология
0,716	0,786	Пол, Стадия рака, ИБС, Платина, Паклитаксел (доцетаксел), Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология
0,716	0,786	Пол, Стадия рака, АГ, ИБС, ХСН, Платина, Паклитаксел (доцетаксел), Хирургическое лечение, Адено-гистология
0,716	0,786	Пол, Стадия рака, ИБС, ХСН, Платина, Паклитаксел (доцетаксел), Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология
0,716	0,786	Пол, Стадия рака, АГ, ИБС, ХСН, Платина, Паклитаксел (доцетаксел), Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, Платина, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ХСН, СД, Платина, Хирургическое лечение
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, ХСН, Платина, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, ХОБЛ, Платина, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, Платина, Этопозид, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, Платина, Хирургическое лечение, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, Паклитаксел (доцетаксел), Пеметрексед, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ХСН, СД, Платина, Хирургическое лечение, Нейро-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, ХСН, Платина, Этопозид, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, ХСН, Платина, Хирургическое лечение, Плоско-гистология, Нейро-гистология

Таблица 1. Продолжение

Чувствительность	Специфичность	Объясняющие переменные
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, ХОБЛ, Платина, Этопозид, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, ХОБЛ, Платина, Хирургическое лечение, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, Платина, Паклитаксел (доцетаксел), Этопозид, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, Паклитаксел (доцетаксел), Пеметрексед, Этопозид, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, ХСН, Платина, Паклитаксел (доцетаксел), Этопозид, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, ХСН, Платина, Этопозид, Хирургическое лечение, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, ХСН, Паклитаксел (доцетаксел), Пеметрексед, Этопозид, Хирургическое лечение, Плоско-гистология
0,731	0,768	Пол, Стадия рака, ИБС, ХОБЛ, Платина, Этопозид, Хирургическое лечение, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, АГ, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, ИБС, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, ХОБЛ, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, АГ, ИБС, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, АГ, Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, ИБС, ХОБЛ, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, ИБС, Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, ХОБЛ, Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, АГ, ИБС, ХОБЛ, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, АГ, ИБС, Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, ИБС, ХОБЛ, Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Стадия рака, ИБС, ХСН, СД, Платина, Пеметрексед, Хирургическое лечение, Адено-гистология
0,746	0,750	Стадия рака, ИБС, ХСН, СД, Платина, Этопозид, Хирургическое лечение, Нейро-гистология
0,746	0,750	Пол, АГ, ИБС, ХОБЛ, Этопозид, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Плоско-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Стадия рака, ИБС, ХСН, СД, Платина, Паклитаксел (доцетаксел), Пеметрексед, Хирургическое лечение, Адено-гистология
0,746	0,750	Стадия рака, ИБС, ХСН, СД, Платина, Пеметрексед, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Нейро-гистология
0,746	0,750	Стадия рака, ИБС, ХСН, СД, Платина, Паклитаксел (доцетаксел), Пеметрексед, Хирургическое лечение, Адено-гистология, Нейро-гистология

**Примечание:** чувствительность — это доля пациентов с положительным исходом, правильно определяемых как таковые; специфичность — доля пациентов с отрицательным исходом, правильно определяемых как таковые.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИТ — иммунотерапия, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

рисками. В этом отношении существуют руководства — европейские и российские клинические рекомендации<sup>1</sup> [12, 13]. Основные их положения говорят о том, что онкологический пациент не должен быть ограничен, а наоборот, нуждается в регулярном применении статинов, β-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, анти тромботической терапии. Однако в этих рекомендациях отсутствует персонализированный подход: когда, кому и сколько? В настоящем исследовании предложена модель для оценки риска фатальных ССО у больных НМРЛ. Разумеется, этот подход не решает всех проблем сердечно-сосудистого риска у больных НМРЛ, однако он позволяет оценивать риски фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у конкретного пациента для выбора оптимальной тактики

ведения этого пациента. Способ прост в применении, доступен для каждого врача.

**Ограничения исследования.** 1. В исследование включены пациенты отдельно взятой клиники. 2. Желательна проверка предложенного способа на других выборах.

### Заключение

В настоящем исследовании предложена новая модель для персонализированной оценки вероятности фатальных ССО у пациентов с НМРЛ, позволяющая оптимизировать лечение этих пациентов.

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

## Литература/References

1. Zaborowska-Szmit M, Krzakowski M, Kowalski DM, Szmit S. Cardiovascular Complications of Systemic Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med*. 2020;9(5):1268. doi:10.3390/jcm9051268.
2. Ananthan K, Lyon AR. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):431-50. doi:10.1007/s12265-020-10042-3.
3. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (XCH) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
4. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
5. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
6. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
7. Jain V, Al Rifai M, Brinzevich D, et al. Association of premature atherosclerotic cardiovascular disease with higher risk of cancer: a behavioral risk factor surveillance system study. *Eur J of Prev. Cardiol*. 2022;29(3):493-501. doi:10.1093/eurjpc/zwab084.
8. Calvillo-Argüelles O, Jaiswal S, Shlush LI, et al. Connections between clonal hematopoiesis, cardiovascular disease, and cancer: a review. *JAMA Cardiol*. 2019;4(4):380-7. doi:10.1001/jamacardio.2019.0302.
9. Asada S, Kitamura T. Clonal hematopoiesis and associated diseases: a review of recent findings. *Cancer Sci*. 2021;112(10):3962-71.
10. Al-Hawwas M, Tsitlakidou D, Gupta N, et al. Acute coronary syndrome management in cancer patients. *Curr. Oncol*. 2018;20(10):78. doi:10.1007/s11912-018-0724-8.
11. Behinaein P, Treffalls J, Hutchings H, Okereke IC. The Role of Sublobar Resection for the Surgical Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Current Oncology*. 2023;30(7):7019-30. doi:10.3390/curroncol30070509.
12. Altana R, Hubbert L, Kiani NA, et al. Evidence-based prediction and prevention of cardiovascular morbidity in adults treated for cancer. *Cardio-Oncology*. 2021;7(1):20. doi:10.1186/s40959-021-00105-y.
13. Lyon LR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.



## Кластеры пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по результатам анализа лабораторных маркеров

Недбаева Д. Н., Михалева В. С., Золотова Е. А., Сироткина О. В., Кухарчик Г. А.

**Цель.** Выявить кластеры пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) по результатам анализа лабораторных маркеров, в т.ч. по оценке функциональной активности тромбоцитов (ФАТ).

**Материал и методы.** В исследование включено 109 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение с ОКСбпST. Всем пациентам выполняли стандартное обследование, в т.ч. клинический анализ крови, и определяли ФАТ методом импедансной агрегатометрии с различными индукторами (аденозиндифосфат в концентрации 5 и 10 мкмоль/л, коллаген 2 мкмоль/л) и оценивали методом проточной цитометрии уровень экспрессии P-селектина. Наблюдение за пациентами проводили в течение 6 мес. На основании полученных данных выполняли кластеризацию методом K-средних.

**Результаты.** В течение 6 мес. наблюдения у пациентов было зарегистрировано 18 неблагоприятных исходов (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия). В результате кластерного анализа было выявлено 3 кластера: первый кластер включал 39 (36%) пациентов с более высокими значениями моноцитов и более низким уровнем гемоглобина, что, вероятно, свидетельствует о хроническом воспалении и тенденции к анемии. Второй кластер включал 13 пациентов (12%) более старшего возраста с высокой коморбидностью и характеризовался высокими показателями ФАТ. Как в первом, так и во втором кластерах зарегистрировано по 23% неблагоприятных исходов. В третьем кластере преобладали более молодые пациенты с небольшим количеством сопутствующей патологии, течение ОКС было благоприятным (отсутствовали признаки гиперагрегации тромбоцитов, хронического воспаления и анемии). Данный кластер включал более половины (n=57, 52%) всех пациентов; неблагоприятные исходы в течение 6 мес. развивались в 2 раза реже, чем в других кластерах (11% vs 23%).

**Заключение.** Среди пациентов с ОКСбпST выявлены группы, различающиеся по лабораторным показателям, на основании которых методом k-средних сформированы кластеры. Кластеры с высокими показателями ФАТ, количества моноцитов и низкими значениями гемоглобина включали пациентов более старшего возраста с выраженной коморбидностью и в них выявлена тенденция к более частым неблагоприятным исходам заболевания.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, лабораторные маркеры, неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Недбаева Д. Н. — аспирант Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7278-6581, Михалева В. С. — студент Института медицинского образования, ORCID: 0009-0003-1003-0406, Золотова Е. А. — аспирант Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7399-2811, Сироткина О. В. — д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-3594-1647, Кухарчик Г. А.\* — д.м.н., доцент, декан лечебного факультета, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8480-9162.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kukharchik\_ga@almazovcentre.ru

АДФ — аденозиндифосфат, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ФАТ — функциональная активность тромбоцитов.

Рукопись получена 23.11.2023

Рецензия получена 24.01.2024

Принята к публикации 23.07.2024



**Для цитирования:** Недбаева Д. Н., Михалева В. С., Золотова Е. А., Сироткина О. В., Кухарчик Г. А. Кластеры пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по результатам анализа лабораторных маркеров. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5708. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5708. EDN JKHCRA

## Clusters of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome depending on the laboratory data

Nedbaeva D. N., Mikhaleva V. S., Zolotova E. A., Sirotkina O. V., Kukharchik G. A.

**Aim.** To identify clusters of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) depending on the laboratory data, including platelet function tests.

**Material and methods.** The study included 109 patients hospitalized in the cardiology department with NSTEMI-ACS. All patients underwent a standard examination, including a complete blood count. In addition, the platelet function was assessed using impedance aggregometry with various inducers (adenosine diphosphate (5 and 10  $\mu\text{mol/L}$ ), collagen (2  $\mu\text{mol/L}$ )). We assessed the P-selectin expression level using flow cytometry. Patients were followed up for 6 months. As a statistical method, we performed cluster analysis by K-means algorithm.

**Results.** We registered 18 adverse outcomes (myocardial infarction, unstable angina) during 6-month follow-up. Cluster analysis revealed 3 clusters. The first cluster included 39 (36%) patients with higher monocyte values and lower hemoglobin values, probably indicating chronic inflammation and a tendency towards anemia. The second cluster included 13 older patients (12%) with high comorbidity and high platelet function. Both the first and second clusters recorded

23% adverse outcomes. Third cluster, on the contrary, included mostly younger patients with fewer comorbidities, which had more favorable course of ACS (no signs of platelet hyperaggregation, chronic inflammation and anemia). This cluster included more than half (n=57, 52%) of all patients; adverse outcomes at 6 months in these patients developed 2-fold less frequently than in the other clusters (11% vs 23%).

**Conclusion.** Among patients with NSTEMI-ACS, groups differing in laboratory parameters were identified, based on which clusters were formed using the k-means method. Clusters with high levels of platelet functional activity, monocyte count and low hemoglobin values included older patients with severe comorbidity and showed a tendency towards more frequent adverse outcomes of the disease.

**Keywords:** acute coronary syndrome, laboratory markers, adverse cardiovascular events.

**Relationships and Activities:** none.

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

Nedbaeva D. N. ORCID: 0000-0001-7278-6581, Mikhaleva V. S. ORCID: 0009-0003-1003-0406, Zolotova E. A. ORCID: 0000-0001-7399-2811, Sirotkina O. V. ORCID: 0000-0003-3594-1647, Kukharchik G. A.\* ORCID: 0000-0001-8480-9162.

\*Corresponding author: kukharchik\_ga@almazovcentre.ru

Received: 23.11.2023 Revision Received: 24.01.2024 Accepted: 23.07.2024

**For citation:** Nedbaeva D. N., Mikhaleva V. S., Zolotova E. A., Sirotkina O. V., Kukharchik G. A. Clusters of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome depending on the laboratory data. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5708. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5708. EDN JKHCPA

### Ключевые моменты

- Пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST представляют собой гетерогенную группу, различающуюся по клиническим и лабораторным данным.
- Кластеры с высокими показателями функциональной активности тромбоцитов, количества моноцитов и низкими значениями гемоглобина фенотипически включали пациентов более старшего возраста и у них чаще регистрировались неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) представляют гетерогенную по клиническому течению группу, прогноз в которой во многом определяется состоянием системы гемостаза. Для оценки тромбоцитарного гемостаза используются как количественные показатели, так и функциональная активность тромбоцитов (ФАТ), а также генетическое тестирование. Это позволяет выявить пациентов высокого риска, оценить эффективность проводимой антитромботической терапии, выявить резистентность к терапии и определить показания к ее эскалации или деэскалации [1].

Помимо тромбообразования, тромбоциты играют важную роль в различных процессах. В частности, тромбоциты участвуют в атерогенезе путем выделения медиаторов воспаления, высвобождения микровезикул и взаимодействия с окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛНП). Благодаря наличию большого количества иммунных рецепторов, молекул адгезии и медиаторов, тромбоциты участвуют в воспалительных и иммунных реакциях. В различных исследованиях было показано их взаимодействие с эндотелием сосудов, лейкоцитами (преимущественно моноцитами, но также нейтрофилами, Т-лимфоцитами, дендритными клетками), гладкомышечными клетками сосудов, ЛНП, с высвобождением медиаторов воспаления, влияющих на ряд биологических функций клеток-мишеней (секрецию, адгезию, миграцию, протеолиз и коагуляцию). Таким образом, тромбоциты являются связующим звеном

### Key messages

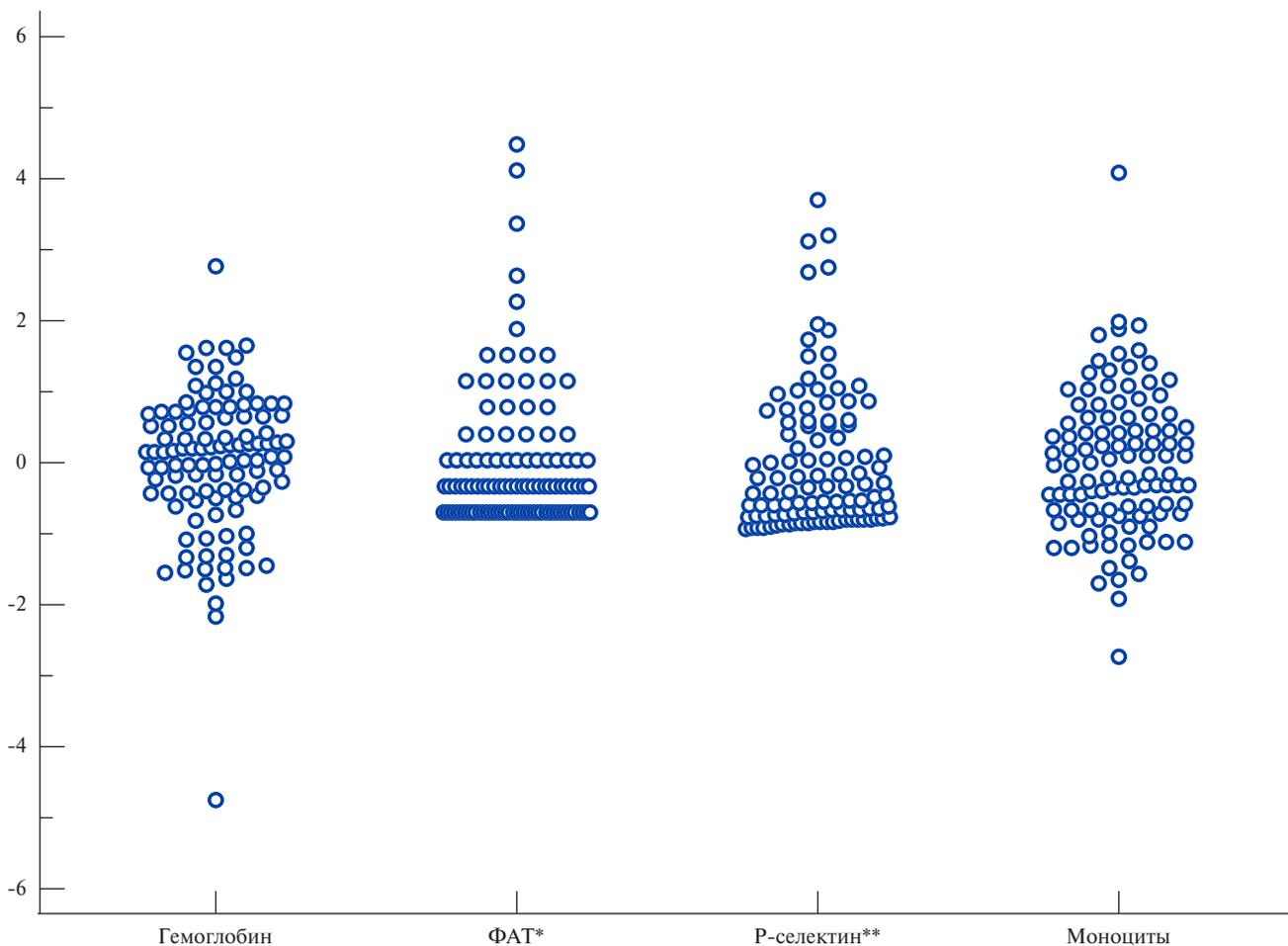
- Patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome are a heterogeneous group differing in clinical and laboratory data.
- Clusters with high platelet function, high monocyte count and low hemoglobin values included older patients with significant comorbidities, which had a higher incidence of adverse cardiovascular events.

между атеросклерозом, тромбозом и воспалением [2-5]. В то же время показатели воспаления, наряду с другими параметрами клинического анализа крови, имеют независимую прогностическую ценность. Описана взаимосвязь количества лейкоцитов, ширины распределения эритроцитов, среднего объема тромбоцитов с неблагоприятными исходами у пациентов с ишемической болезнью сердца. Была показана также прогностическая значимость различных гематологических индексов, в т.ч. ассоциированных с воспалением и дислипидемией [4]. Это особенно важно при ОКСбпST, с учетом гетерогенности клинических проявлений данного состояния, при котором прогноз зависит от различных факторов.

Цель: выявить кластеры пациентов с ОКСбпST по результатам анализа лабораторных маркеров, в т.ч. по результатам оценки ФАТ.

### Материал и методы

В исследование включено 109 пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение с диагнозом ОКСбпST. Дизайн исследования — проспективное когортное одноцентровое. Критерии включения: диагноз ОКСбпST при поступлении. Критерии исключения: не подтвержденный ОКС, терминальная стадия соматического заболевания. Тактика ведения больных соответствовала действующим клиническим рекомендациям. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.



**Рис. 1.** Нормированные значения лабораторных показателей, включенных в кластерный анализ.  
**Примечание:** \* — импедансная агрегатометрия с индуктором АДФ 10 мкмоль/л, амплитуда, \*\* — экспрессия рецепторов Р-селектина при индукции АДФ, %.  
**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, ФАТ — функциональная активность тромбоцитов.

Стандартные гематологические исследования выполняли на анализаторе 5-diff (Mindrey BC-6200, производства компании Mindrey, КНР). Показатели липидного обмена и уровень креатинина определяли на биохимическом анализаторе Abbott Architect 8000 (производства компании Abbott, США). Определение ФАТ проводили методом импедансной агрегатометрии (CHRONO-LOG 590, импедансный, четырехканальный, производства CHRONO-LOG Corporation, США) на 3-4 сут. госпитализации, оценивали следующие показатели: максимальная амплитуда кривой агрегации, Ом; скорость агрегации, Ом/мин; время задержки, сек; площадь под кривой. В качестве индукторов агрегации были выбраны аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 5 и 10 мкмоль/мл и коллаген (2 мкг/мл). Экспрессию Р-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцитов оценивали на проточном цитометре BD FACSCalibur (производства компании BD Biosciences, США) как процент клеток позитивно-меченых CD62P-PE до и после индукции 20 мкмоль/л АДФ. Рассчитывали ΔР-селектина,

показывающую прирост увеличения количества клеток, экспрессирующих Р-селектин, после добавления АДФ.

Наблюдение за пациентами проводили в течение 6 мес. с регистрацией комбинированной конечной точки — инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, кардиальная смерть.

**Статистический анализ.** Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета программ Statistica, версия 13.0 (TIBCO Software Inc.). Для количественных показателей проверку вида распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении или медианы и межквартильного размаха — Me (Q1; Q3) в случае распределения, отличного от нормального. Для сравнения непрерывных переменных использовали критерий Краскела-Уоллиса и критерий Манна-Уитни. При множественных сравнениях групп применяли поправку Бонферрони. Сравнение

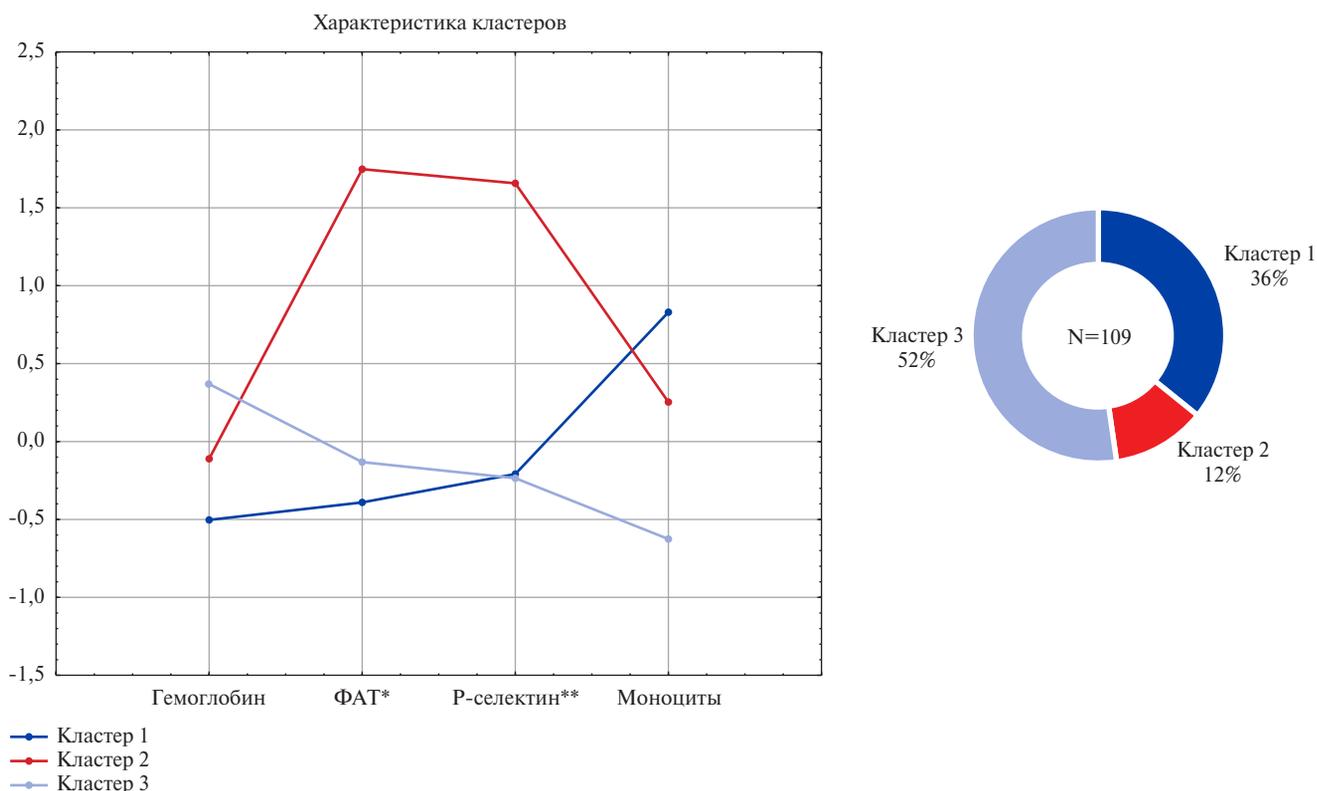
**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика пациентов**

Показатель	Значение
Возраст, М±SD, лет	65±10
Мужчины, n (%)	70 (64%)
Женщины, n (%)	39 (36%)
Инфаркт миокарда, n (%)	22 (20%)
Нестабильная стенокардия, n (%)	87 (80%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	104 (95%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	25 (23%)
Ожирение, n (%)	21 (19%)
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	20 (18%)
Курение, n (%)	29 (27%)
Гемоглобин, Ме (Q1;Q3), г/л	137 (127;147)
Эритроциты, Ме (Q1;Q3), 10 <sup>12</sup> /л	4,5 (4,2;4,8)
Тромбоциты, Ме (Q1;Q3), 10 <sup>9</sup> /л	218 (186;249)
Лейкоциты, Ме (Q1;Q3), 10 <sup>9</sup> /л	7,7 (6,3;9,2)
Нейтрофилы, Ме (Q1;Q3), 10 <sup>9</sup> /л	4,3 (3,5;5,8)
Лимфоциты, Ме (Q1;Q3), 10 <sup>9</sup> /л	1,9 (1,4;2,5)
Моноциты, Ме (Q1;Q3), 10 <sup>9</sup> /л	0,56 (0,43;0,71)
Креатинин, Ме (Q1;Q3), мкмоль/л	83 (74;98)
ЛНП, Ме (Q1;Q3), ммоль/л	2,4 (1,7;3,4)

**Сокращение:** ЛНП — липопротеины низкой плотности.

качественных переменных проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Статистическая значимость признаков и проверка гипотез подтверждалась значением  $p < 0,05$ .

Кластерный анализ выполняли методом К-средних (мера расстояния — Евклидово расстояние). Для выполнения кластерного анализа была проведена оценка структуры данных. Проанализированы показатели клинического и биохимического анализов крови (общее число показателей составило 37), а также ФАТ методом импедансной агрегатометрии (индукторы агрегации АДФ в концентрации 5 и 10 мкмоль/мл и коллаген 2 мкг/мл) и экспрессия Р-селектина методом проточной цитометрии. Для дальнейшего включения в кластеры были выбраны факторы с учетом наибольших показателей коэффициента внутригрупповой вариации и предполагаемой клинической значимости, а также при условии отсутствия значимой корреляции между показателями, включенными в анализ. В кластерный анализ были включены следующие параметры: гемоглобин, моноциты, ФАТ (методом импедансной агрегатометрии с индуктором АДФ, концентрация 10 мкмоль/л, показатель максимальная амплитуда) и экспрессия Р-селектина методом проточной цито-



**Рис. 2.** Распределение пациентов по кластерам.

**Примечание:** \* — импедансная агрегатометрия с индуктором АДФ 10 мкмоль/л, амплитуда, \*\* — экспрессия рецепторов Р-селектина при индукции АДФ, %.

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, ФАТ — функциональная активность тромбоцитов.

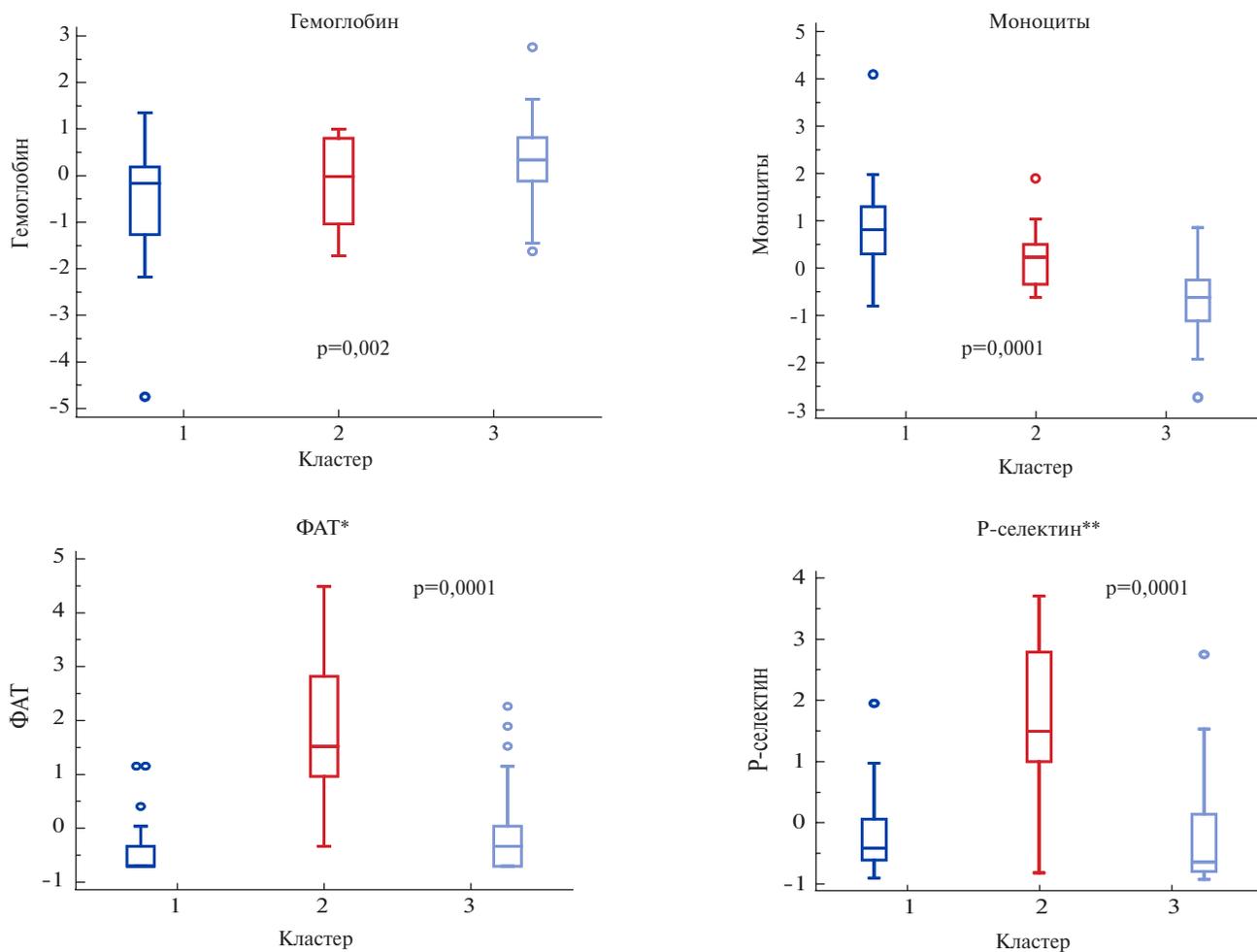


Рис. 3. Значения лабораторных показателей у пациентов различных кластеров.

Примечание: \* — импедансная агрегатометрия с индуктором АДФ 10 мкмоль/л, амплитуда, \*\* — экспрессия рецепторов Р-селектина при индукции АДФ, %.

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, ФАТ — функциональная активность тромбоцитов.

метрии. Распределение данных показателей представлено на рисунке 1.

### Результаты

Значительная часть пациентов имела коморбидную патологию: в большинстве случаев — 1 и 2 сопутствующих заболевания (по 27% пациентов), 3 заболевания — в 20% случаев, несколько реже — 4 и 5 заболеваний (12% и 8%, соответственно). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В течение 6 мес. наблюдения зарегистрировано 18 неблагоприятных исходов. Из них 6 — за время госпитализации (инфаркт миокарда 4А типа), 12 — сердечно-сосудистые события в течение 6 мес. наблюдения (4 — инфаркт миокарда, 8 — нестабильная стенокардия). Случаев кардиальной смерти, в т.ч. внезапной, среди пациентов, включенных в исследование, зарегистрировано не было.

В результате кластерного анализа было получено 3 кластера (рис. 2, 3), каждый из которых включал

различное количество пациентов, в зависимости от показателей лабораторных маркеров. В структуре кластеров выделены следующие особенности: для первого кластера характерны более низкие значения гемоглобина, ФАТ и высокие значения моноцитов, что может отражать склонность к анемии и хроническому воспалению. Особенности второго кластера были высокие показатели ФАТ (как с использованием метода импедансной агрегатометрии, так и при определении экспрессии Р-селектина), что может свидетельствовать о более высоких тромботических рисках в данной группе. Третий кластер, напротив, имел благоприятные для прогноза показатели: более высокие значения гемоглобина и низкие — активности тромбоцитов и количества моноцитов. Подробная клиническая характеристика пациентов и показатели ФАТ в зависимости от кластера представлены в таблицах 2 и 3. Необходимо отметить, что количество тромбоцитов во всех кластерах было в пределах референсных значений и не различалось

Таблица 2

## Клинико-лабораторные показатели у пациентов различных кластеров

Показатель	Кластер 1 (n=39), M±SD/Me (Q1;Q3)	Кластер 2 (n=13), M±SD/Me (Q1;Q3)	Кластер 3 (n=57), M±SD/Me (Q1; Q3)	P
Средний возраст, лет	67±11	69±6	62±11	0,012
Мужчины, n (%)	21 (54%)	10 (77%)	39 (68%)	—
ИБС в анамнезе, n (%)	29 (74%)	12 (92%)	37 (65%)	—
МФА, n (%)	8 (21%)	3 (23%)	9 (16%)	—
СД 2 типа, n (%)	9 (23%)	3 (23%)	13 (23%)	—
Курение, n (%)	17 (44%)	8 (62%)	30 (52%)	—
Гемоглобин, г/л	128±17	135±15	142±12	0,0001
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,3±0,5	4,6±0,6	4,7±0,6	0,002
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	203 (143;249)	213 (191;242)	219 (190;250)	—
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6,5 (5,3;7,5)	7,4 (5,8;8,7)	7,9 (6,3;9,7)	0,002
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	3,6 (2,9;4,3)	4,2 (3,3;4,9)	4,8 (3,9;6,3)	—
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,8 (1,2;2,4)	3,3 (1,5;2,6)	2,1 (1,5;2,6)	—
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	0,64 (0,51;0,76)	0,63 (0,49;0,73)	0,51 (0,41;0,66)	0,02
Креатинин, мкмоль/л	81 (69;96)	80 (74;117)	84 (75;102)	—
ЛНП, ммоль/л	2,2 (1,7;3,2)	2,9 (2,1;3,6)	2,6 (1,7;3,4)	—

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МФА — мультифокальный атеросклероз, СД — сахарный диабет.

Таблица 3

## ФАТ у пациентов различных кластеров

Показатель	Кластер 1 (n=39), Me (Q1;Q3)	Кластер 2 (n=13), Me (Q1;Q3)	Кластер 3 (n=57), Me (Q1;Q3)	P
<b>Импедансная агрегатометрия с АДФ, 10 мкмоль/мл</b>				
Амплитуда, Ом	0 (0;1)	6 (4;10)	1 (0;2)	0,0001
Скорость реакции Ом/мин	2 (2;4)	4 (3;7)	2 (2;4)	0,002
Lag time, с	293 (247;300)	76 (63;188)	293 (244;300)	0,006
AUC	0 (0;4)	9 (8,5;28)	0 (0;1)	0,0001
<b>Импедансная агрегатометрия с АДФ, 5 мкмоль/мл</b>				
Амплитуда, Ом	0 (0;1)	1 (0,5;5,5)	0 (0;1)	0,003
Скорость реакции, Ом/мин	2 (2;2)	3 (2;6)	2 (2;3)	0,013
Lag time, с	273 (94;319)	120 (38;252)	250 (17;300)	—
AUC	0 (0;1)	6 (1;24)	0 (0;0)	0,0001
<b>Экспрессия рецепторов P-селектина, %</b>				
Без АДФ, %	2,9 (1,4;6,1)	2,6 (2,1;10,1)	1,7 (0,8;3,4)	0,012
С АДФ, %	5,2 (3,2;9,8)	23 (18;37)	2,9 (1,5;11,1)	0,0001
Дельта	1,2 (0,6;3,9)	20 (6;27)	1,1 (0,3;7,0)	0,0001

**Сокращения:** АДФ — аденозиндифосфат, AUC — площадь под кривой агрегации.

между кластерами, однако были выявлены значимые различия по большинству показателей ФАТ с выраженным повышением во втором кластере.

Характеристики кластеров представлены на рисунке 4.

Первый кластер включал 39 (36%) пациентов с более высоким содержанием моноцитов и более низким уровнем гемоглобина, что, вероятно, свидетельствует о хроническом воспалении и тенденции к анемии. Второй кластер включал наименьшее количество пациентов (n=13, 12%), которые были старше по возрасту и имели высокую коморбидность, а также характеризовался высокими показателями ФАТ. Как в первом, так и во втором кластерах заре-

гистрировано по 23% неблагоприятных исходов. В третьем кластере, напротив, преобладали более молодые пациенты с небольшим количеством сопутствующей патологии, течение ОКС было более благоприятным (отсутствовали признаки гиперагрегации тромбоцитов, хронического воспаления и анемии). Кластер включал более половины (n=57, 52%) всех пациентов; неблагоприятные исходы в течение 6 мес. у таких пациентов развивались в 2 раза реже, чем в других кластерах (11% vs 23%).

## Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало гетерогенность группы пациентов с ОКСбпСТ: у 20% боль-

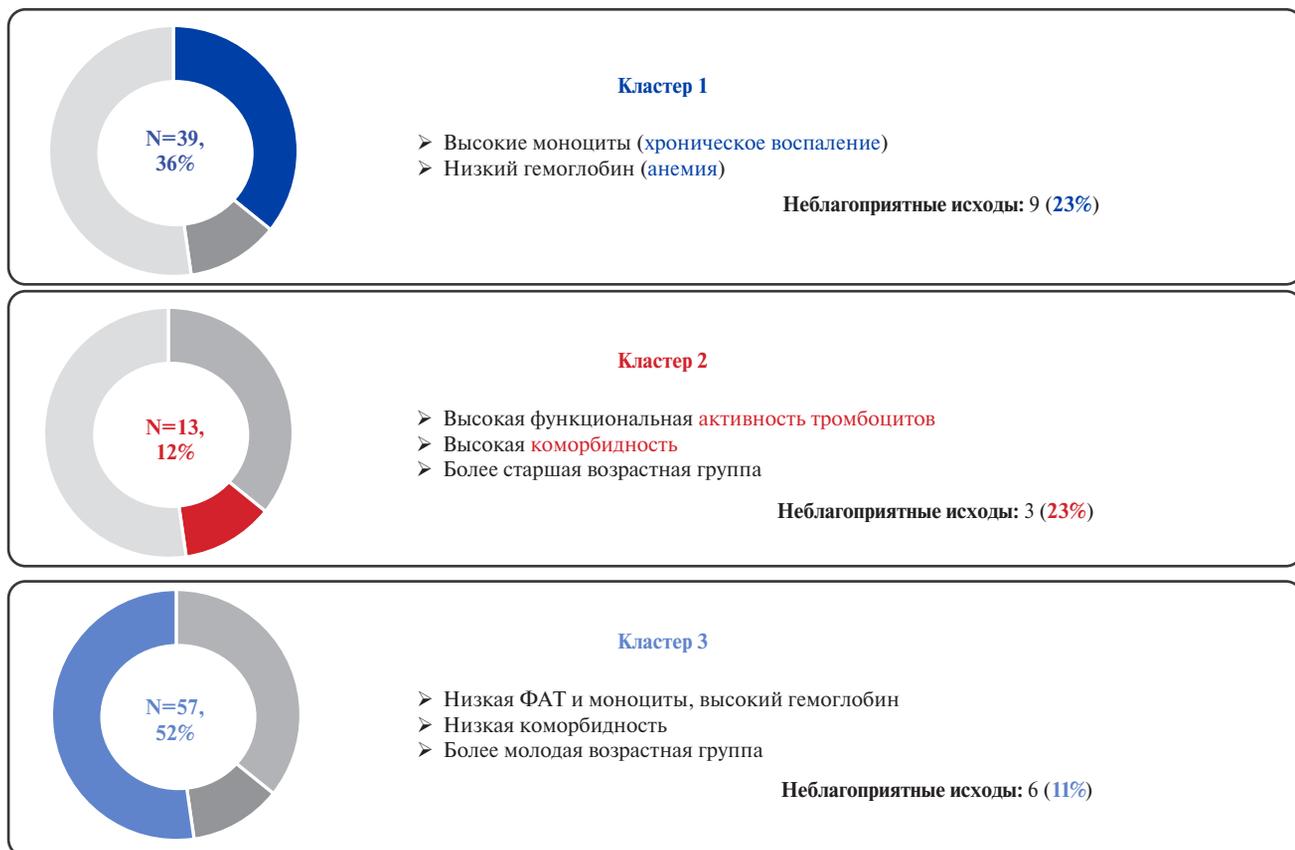


Рис. 4. Характеристики кластеров.

Сокращение: ФАТ — функциональная активность тромбоцитов.

ных развился инфаркт миокарда, среди сопутствующих заболеваний у 23% пациентов встречался сахарный диабет, у 19% — ожирение, у 18% — мультифокальный атеросклероз, 27% имели такой фактор риска, как курение. Среди всех факторов риска и сопутствующих заболеваний, как было показано в проведенных ранее исследованиях, некоторые были ассоциированы с высокой ФАТ: курение, сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз и пожилой возраст ( $p < 0,05$ ). Связь данных состояний с показателями активности тромбоцитарного гемостаза свидетельствует об их вероятной роли в патогенезе тромботических осложнений [6].

В исследованиях других авторов также подчеркнута неоднородность группы пациентов с ОКС, у которых широко представлена мультиморбидность, различные варианты поражения коронарного русла, которые в значительной степени определяли прогноз пациентов [7, 8]. Неоднократно было показано преимущество комбинированных шкал риска, включающих как клинические, так и лабораторные и инструментальные параметры, для комплексной оценки прогноза при ОКС [4, 8]. Патогенез ОКС обусловлен в основном поражением коронарного русла, патофизиологическими проявлениями которого яв-

ляются нарушения липидного обмена, хроническое воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция. Все эти процессы находят отражение в лабораторных показателях крови. Известно о связи анемии, показателей воспаления и дислипидемии с неблагоприятным прогнозом [4]. Аналогичные изменения лабораторных параметров (содержание гемоглобина, моноцитов) были представлены у пациентов первого кластера в нашем исследовании. Так, уровень гемоглобина составил у пациентов 1 кластера  $128 \pm 17$  г/л, хотя у большинства больных он был в пределах референсных значений, при сравнении со значениями, полученными у пациентов 2 и 3 кластеров ( $135 \pm 15$  г/л и  $142 \pm 12$  г/л, соответственно) определена тенденция к снижению гемоглобина у больных 1 кластера. В то же время у пациентов 1 кластера зарегистрированы более высокие значения содержания моноцитов, по сравнению с пациентами 2 и 3 кластеров ( $0,64 (0,51; 0,76) \times 10^9/\text{л}$  vs  $0,63 (0,49; 0,73) \times 10^9/\text{л}$  vs  $0,51 (0,41; 0,66) \times 10^9/\text{л}$ ), что, по всей вероятности, является отражением хронического вялотекущего воспаления. Ряд исследований, проведенных ранее, демонстрирует эффективность противовоспалительной терапии с использованием канакинумаба (исследование Cantos) или колхицина

(исследования LoDoCo2 и COLCOT) у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, что несомненно подтверждает роль воспаления как одной из рациональных терапевтических мишеней для снижения сердечно-сосудистого риска, и прогностическое значение оценки остаточного воспалительного риска [9]. Результаты проведенного нами исследования также позволяют предположить ассоциативную связь между хроническим воспалением у пациентов 1 кластера и неблагоприятными исходами при ОКСбпСТ.

Роль тромбоцитов в поддержании гемостаза хорошо изучена, а в исследованиях последних лет была продемонстрирована их роль в воспалительных и иммунных реакциях. Тромбоциты на своей поверхности содержат широкий спектр рецепторов, участвующих не только в обеспечении гемостаза, но и в реализации других функций, в т.ч. регуляции воспаления, репарации, опухолевого роста и метастазирования [3, 10, 11]. Одними из наиболее частых осложнений при ОКС как в раннем, так и в отдаленном периоде являются повторные ишемические события, тромбозы стента, а также кровотечения. Тактика ведения пациентов зависит от соотношения геморрагического и ишемического риска, на основе которых разрабатывается персонализированный подход к терапии [12-14]. В проведенном нами исследовании подтверждается значимость высокой ФАТ (высокая амплитуда кривой агрегации, выраженная экспрессия Р-селектина на поверхности активированных тромбоцитов) для развития повторных ишемических событий при ОКСбпСТ, что было продемонстрировано во втором кластере пациентов. По результатам импедансной агрегатометрии с АДФ в концентрациях 5 мкмоль/мл и 10 мкмоль/мл практически все показатели значимо отличались у пациентов 2 кластера. Скорость агрегации была значительно выше — 4 (3;7) Ом/мин с индуктором АДФ (10 мкмоль/л); время задержки меньше — 76 (63;188) сек; площадь под кривой больше — 9 (8,5;28), чем аналогичные показатели у пациентов 1 и 3 кластеров. Параметры агрегации при воздействии АДФ в концентрации 5 мкмоль/л при сравнении между кластерами имели такой же характер, за исключением времени задержки, которое было также меньше у пациентов 2 кластера, однако не достигло статистической значимости. Определенный интерес вызывает результат анализа экспрессии Р-селектина на поверхности активированных тромбоцитов. Показатель ΔР-селектина у пациентов 2 кластера был существенно выше, чем у пациентов 1 и 3 кластера (20 (6;27) vs 1,2 (0,6;3,9) vs 1,1 (0,3;7,0), соответственно), что свидетельствует о недостаточно сниженной ФАТ, несмотря на проводимую антиагрегантную терапию.

В ряде работ также доказано, что изменения функции тромбоцитов у пациентов с ССЗ нередко обусловлены метаболическими нарушениями, в т.ч. ассо-

циированными с факторами риска и коморбидной патологией (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипергликемия). Отдельно отмечается связь повышенной ФАТ с возрастом, и, в частности, с синдромом старческой астении [15]. У пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа повышен ряд показателей тромбоцитарного гемостаза, включая средний объем тромбоцитов, уровень циркулирующих микровезикул, продуктов окисления, растворимого Р-селектина и CD40L, что позволяет говорить о взаимосвязи между коморбидной патологией, воспалением и тромбообразованием [16].

Полученные нами данные о взаимосвязи между лабораторными показателями, характеризующими воспаление, повышение агрегационной способности тромбоцитов, безусловно, могут быть в дальнейшем использованы для подбора персонализированной терапии пациентов с ОКСбпСТ, в зависимости от того, какие механизмы преобладают у пациента: воспалительный ответ или недостаточно сниженная ФАТ. Однако следует отметить, что данное исследование, как и ряд других проведенных ранее, имеет ограничения. Исследование является одноцентровым, соответственно, полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. В данном анализе представлены результаты наблюдения в течение первых 6 мес., когда регистрируется сравнительно невысокое количество неблагоприятных исходов. В связи с этим актуально продолжение исследований в данной области, с включением большего количества пациентов и длительным сроком наблюдения.

### Заключение

Среди пациентов с ОКСбпСТ выявлены группы, различающиеся по лабораторным показателям, на основании которых методом к-средних были определены кластеры. У включенных в исследование пациентов с ОКСбпСТ количество тромбоцитов было в пределах референсных значений, при этом выявлены различия по их функциональной активности. Кластеры с более высокими показателями ФАТ, количества моноцитов и низкими значениями гемоглобина фенотипически включали пациентов более старшего возраста и у них чаще регистрировались неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Неоднородность группы пациентов с ОКСбпСТ, различия в клиническом течении и исходах заболевания подчеркивают необходимость продолжения исследований для определения возможностей вклада показателей активности тромбоцитов и маркеров воспаления для подбора персонализированной терапии больных с ОКСбпСТ.

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

## Литература/References

- Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;16(26):1521-37. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.034.
- Gardin C, Ferroni L, Leo S, et al. Platelet-Derived Exosomes in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(20):12546. doi:10.3390/ijms232012546.
- Koenen RR. Platelets: from simple fragments to inflammation regulators. *European Heart Journal*. 2023;44(8):633-5. doi:10.1093/eurheartj/ehac705.
- Tsivanyuk MM, Geltser BI, Shakhgeldyan KI, et al. Parameters of complete blood count, lipid profile and their ratios in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5079. (In Russ.) Циванюк М.М., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И. и др. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5079. doi:10.15829/1560-4071-2022-5079.
- Nikolaeva TO. The role of platelets in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2021;17(3):106-19. (In Russ.) Николаева Т.О. Роль тромбоцитов в патогенезе атеросклероза. *Атеросклероз*. 2021;17(3):106-19. doi:10.52727/2078-256X-2021-17-3-106-119.
- Nedbaeva DN, Sirotkina OV, Mineeva EV, et al. Relationship of comorbidity and platelet function in patients with unstable angina. *Translational Medicine*. 2023;10(4):252-63. (In Russ.) Недбаева Д.Н., Сироткина О.В., Минеева Е.В. и др. Влияние коморбидной патологии на показатели функциональной активности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией. *Трансляционная медицина*. 2023;10(4):252-63. doi:10.18705/2311-4495-2023-10-4-252-263.
- Zykov MV, Kashtalov VV, Bykova IS, et al. The relationship between multimorbidity and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(2):59-65. (In Russ.) Зыков М.В., Кашталов В.В., Быкова И.С. и др. Связь multimorbidity с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):59-65. doi:10.17116/Cardiobulletin201813259.
- Demandt JPA, Zelis JM, Koks A, et al. Prehospital risk assessment in patients suspected of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12:e057305. doi:10.1136/bmjopen-2021-057305.
- Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1838-47. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
- Tyagi T, Jain K, Gu SX, et al. A guide to molecular and functional investigations of platelets to bridge basic and clinical sciences. *Nat Cardiovasc Res*. 2022;1:223-37. doi:10.1038/s44161-022-00021-z.
- Scridon A. Platelets and Their Role in Hemostasis and Thrombosis-From Physiology to Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12772. doi:10.3390/ijms232112772.
- Towashiraporn K, Krittayaphong R. Current Perspectives on Antithrombotic Therapy for the Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Int J Gen Med*. 2022;15:2397-414. doi:10.2147/IJGM.S289295.
- Nso N, Nassar M, Zirkiyeva M, et al. Factors Impacting Stent Thrombosis in Patients With Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Stenting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(4):e23973. doi:10.7759/cureus.23973.
- Ullrich H, Münzel T, Gori T. Coronary stent thrombosis — predictors and prevention. *In Deutsches Arzteblatt International*. 2020;117(18):320-6. doi:10.3238/arztebl.2020.0320.
- Iyer KS, Dayal S. Modulators of platelet function in aging. 2019;31(4):474-82. doi:10.1080/0/09537104.2019.1665641.
- Barale C, Russo I. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(2):623. doi:10.3390/ijms21020623.

## Анализ данных российского Регистра АУРА (Регистр реальной клинической практики выявляемости Альбуминурии среди пациентов с ранее недиагностированной хронической болезнью почек)

Батюшин М. М.<sup>1</sup>, Трубникова М. А.<sup>2,3</sup>, Арутюнов Г. П.<sup>2,4</sup>, Тарловская Е. И.<sup>2,5</sup>, Арутюнов А. Г.<sup>2,6</sup>, Поляков Д. С.<sup>5,7</sup>, Ахмедханов С. Ш.<sup>8</sup>, Бакулин И. Г.<sup>9</sup>, Бодриевская И. А.<sup>10</sup>, Викторова И. А.<sup>11</sup>, Виноградова Н. Г.<sup>5,7,12</sup>, Галявич А. С.<sup>13,14</sup>, Гарганеева Н. П.<sup>15</sup>, Григорьева Н. Ю.<sup>7</sup>, Ерофеева С. Б.<sup>16</sup>, Керчева М. А.<sup>17</sup>, Кечеджиева С. Г.<sup>18</sup>, Корягина Н. А.<sup>19</sup>, Мальчикова С. В.<sup>20</sup>, Невзорова В. А.<sup>21</sup>, Недогода С. В.<sup>22</sup>, Петрова М. М.<sup>23</sup>, Погребецкая В. А.<sup>12</sup>, Ребров А. П.<sup>24</sup>, Рубаненко О. А.<sup>25</sup>, Сафьяник Е. А.<sup>26</sup>, Скибицкий В. В.<sup>27</sup>, Смирнова Е. А.<sup>28</sup>, Старовойтова Е. А.<sup>15</sup>, Хамитов Р. Ф.<sup>14</sup>, Чесникова А. И.<sup>1</sup>, Шабатина Т. М.<sup>4</sup>, Шапошник И. И.<sup>29</sup>, Вайсберг А. Р.<sup>5</sup>, Апаркина А. В.<sup>24</sup>, Барыкина И. Н.<sup>22</sup>, Батлук Т. И.<sup>2</sup>, Башкинов Р. А.<sup>2,9,30</sup>, Бейбалаева А. Т.<sup>8</sup>, Беленикина Я. А.<sup>28</sup>, Билевич О. А.<sup>11</sup>, Бондарева Ж. В.<sup>21</sup>, Васькин А. Ю.<sup>2</sup>, Власова Т. В.<sup>5</sup>, Галко Е. В.<sup>23,31</sup>, Гарифуллин Т. Ю.<sup>9</sup>, Гордейчук Е. Д.<sup>2,4</sup>, Григорьева Е. В.<sup>24</sup>, Губарева И. В.<sup>25</sup>, Данилова Л. К.<sup>23,32</sup>, Долгушина А. И.<sup>29</sup>, Дурьгина Е. М.<sup>5</sup>, Евдокимов Д. С.<sup>9</sup>, Жданкина Н. В.<sup>7</sup>, Железняк Е. И.<sup>1</sup>, Зуева Д. С.<sup>9</sup>, Иванова Д. С.<sup>11</sup>, Иванченко Е. Ю.<sup>7</sup>, Казаковцева М. В.<sup>20</sup>, Казина А. А.<sup>5</sup>, Кароли Н. А.<sup>24</sup>, Каскаева Д. С.<sup>23</sup>, Ким З. Ф.<sup>14,33</sup>, Козлова М. В.<sup>5</sup>, Кудринская Я. И.<sup>29</sup>, Кузнецова А. С.<sup>29</sup>, Левченко Е. Ю.<sup>9</sup>, Луконин И. А.<sup>27</sup>, Лутова В. О.<sup>22</sup>, Магдеева Н. А.<sup>24</sup>, Макарова Е. В.<sup>5,34</sup>, Макарова Н. Е.<sup>5</sup>, Мамонтова М. Н.<sup>31</sup>, Мельников Е. С.<sup>2,9,30</sup>, Молоствова А. Ф.<sup>14</sup>, Наборщикова Т. Д.<sup>9</sup>, Никитина И. Н.<sup>28</sup>, Новикова Д. П.<sup>35</sup>, Новикова М. В.<sup>36</sup>, Пакулина В. И.<sup>5</sup>, Переверзева К. Г.<sup>28</sup>, Плешаков И. С.<sup>37</sup>, Покрамович Ю. Г.<sup>16</sup>, Пономарева О. В.<sup>28</sup>, Попова Е. А.<sup>22</sup>, Попова Н. А.<sup>5</sup>, Потапова Е. С.<sup>21</sup>, Реснянская Е. Д.<sup>9</sup>, Рожкова М. Ю.<sup>11</sup>, Рубаненко А. О.<sup>25</sup>, Рудой М. Д.<sup>34</sup>, Саласюк А. С.<sup>22</sup>, Салимова Л. М.<sup>14</sup>, Самохина В. И.<sup>28</sup>, Сангинава Н. Ш.<sup>5</sup>, Саттарова Ф. И.<sup>14</sup>, Сафина А. Х.<sup>33</sup>, Сиротенко Д. П.<sup>38,39</sup>, Скаржинская Н. С.<sup>1</sup>, Скибицкий А. В.<sup>27</sup>, Сучкова Е. И.<sup>28</sup>, Тепнадзе Л. Э.<sup>23</sup>, Фендрикова А. В.<sup>27</sup>, Филатова Т. Е.<sup>28</sup>, Филюшин О. В.<sup>28</sup>, Чижова О. Ю.<sup>9</sup>, Чудиновских Т. И.<sup>20</sup>, Якушин С. С.<sup>28</sup>, Яшина Е. М.<sup>7</sup>

**Цель.** Представить данные Регистра АУРА (Регистр реальной клинической практики выявляемости Альбуминурии среди пациентов с ранее недиагностированной хронической болезнью почек). Важной является организация популяционных исследований как по изучению встречаемости маркеров (альбуминурия (АУ), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), так и распространенности хронической болезни почек (ХБП), что предоставит сведения о реальной выявляемости ХБП и маркерах, используемых для её диагностики на территориях, включённых в регистр исследовательских центров.

**Материал и методы.** В статье представлены первые данные анализа Регистра реальной клинической практики выявляемости Альбуминурии среди пациентов с ранее недиагностированной ХБП — АУРА. Набор обследованных проводился в период с 06.03.2023 до 23.01.2024. В наборе принимали участие 34 исследовательских центра в различных федеральных округах Российской Федерации, 104 врача. Было включено 4580 обследованных в возрасте старше 40 лет, не имевших ранее установленного диагноза ХБП и не болевших сахарным диабетом 1 или 2 типа. При наборе обследованных в регистр исследователи руководствовались протоколом исследования АУРА (Версия 1.7/26-12-2022).

**Результаты.** АУ >20 мг/г была обнаружена в 64,9% случаев. При этом АУ чаще встречается при значениях СКФ, которые могут соответствовать 3А стадии ХБП. Более редкая встречаемость АУ у обследованных с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> может объясняться менее выраженным поражением почечной ткани на данной стадии ХБП. Значимо выше была встречаемость АУ у мужчин, лиц старшей возрастной группы, курящих, лиц с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией (АГ), предиабетом и избыточным весом. Встречаемость АУ возрастала также по мере повышения степени АГ. Выявляемость АУ была ассоциирована с гипертриглицеридемией, высоким уровнем С-реактивного белка крови, являющимся интегративным маркером воспаления, негативно влияющим на сердечно-сосудистый риск.

**Заключение.** Представленные первые данные анализа регистра АУРА продемонстрировали высокую распространенность АУ у лиц старше 40 лет. Высокая встречаемость АУ была характерна для пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью, предиабетом. Продemonстрирована ассоциация высокой встречаемости АУ с мужским полом, возрастом, избыточным весом, гиперурикемией, дислипидемией и рядом других факторов сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** альбуминурия, регистр АУРА, артериальная гипертензия.

**Отношения и деятельность:** нет.

**ID исследования:** Clinicaltrials.gov (NCT05690009).

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; <sup>2</sup>Евразийская Ассоциация Терапевтов, Москва, Россия; <sup>3</sup>ООО "Клиника доктора Фомина", Сочи, Россия; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>5</sup>ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; <sup>6</sup>Национальный институт здравоохранения им. акад. С. Авдалбекяна, Ереван, Армения; <sup>7</sup>ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия; <sup>8</sup>ФГБОУ ВО Дагестанский ГМУ Минздрава России, Махачкала, Россия; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>10</sup>ЧУЗ Клиническая больница "РЖД-Медицина", Нижний Новгород, Россия; <sup>11</sup>ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия; <sup>12</sup>ГБУЗ Нижегородской области Городская Клиническая Больница № 38, Нижний Новгород, Россия; <sup>13</sup>ГАУЗ Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань, Россия; <sup>14</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия; <sup>15</sup>ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; <sup>16</sup>ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия; <sup>17</sup>НИИ кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия; <sup>18</sup>ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия; <sup>19</sup>ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия; <sup>20</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия; <sup>21</sup>ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия; <sup>22</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия; <sup>23</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия; <sup>24</sup>ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; <sup>25</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия; <sup>26</sup>ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия; <sup>27</sup>ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия; <sup>28</sup>ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия; <sup>29</sup>ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия; <sup>30</sup>С-Пб ГБУЗ Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия; <sup>31</sup>ЧУЗ Краевая больница "РЖД-

Медицина" Поликлиника № 1, Красноярск, Россия; <sup>32</sup>ФГБОУ Федеральный сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск, Россия; <sup>33</sup>ГАУЗ Городская клиническая больница № 7, Казань, Россия; <sup>34</sup>ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия; <sup>35</sup>КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия; <sup>36</sup>ГБУЗ Ставропольского края Краевой клинический кардиологический диспансер, Ставрополь, Россия; <sup>37</sup>ГБУЗ Самарской области Самарская городская поликлиника № 13, Самара, Россия; <sup>38</sup>БУЗ Областная клиническая больница, Омск, Россия; <sup>39</sup>БУЗ Омской области Городская поликлиника № 1, Омск, Россия.

Батушин М. М.\* — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, зав. нефрологическим отделением клиники, ORCID: 0000-0002-2733-4524, Трубникова М. А. — медицинский советник, врач-нефролог, ORCID: 0000-0003-4116-096X, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, член-корр. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А. Г. — д.м.н., член совета Правления Евразийской Ассоциации Терапевтов, FEFIM, FESC, профессор Национального Института Здоровья им. акад. С.Авдалбекана, почетный профессор Национального медицинского университета Казахстана, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Поляков Д. С. — д.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, профессор кафедры экспериментальной и ядерной медицины, ORCID: 0000-0001-8421-0168, Ахмедханов С. Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-8935-220X, Бакулин И. Г. — д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, Главный внештатный специалист-терапевт Северо-Западного федерального округа РФ, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Бодриева И. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7721-2357, Викторова И. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Виноградова Н. Г. — д.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, профессор, кардиолог, ORCID: 0000-0002-3391-7937, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, академик Академии наук Республики Татарстан, зав. кафедрой кардиологии, главный внештатный кардиолог ПФО, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гарганеева Н. П. — д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-7353-7154, Григорьева Н. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Ерофеева С. Б. — руководитель отдела экспериментальных и клинических исследований, ORCID: 0000-0002-6317-2868, Керчева М. А. — врач-кардиолог, н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Кенеджиева С. Г. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и реабилитации с курсом гериатрии, ORCID: 0000-0002-1292-4054, Корягина Н. А. — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-5980-2364, Мальчикова С. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-2209-9457, Невзорова В. А. — д.м.н., профессор, главный терапевт ДФО, директор института Терапии и Инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Недогада С. В. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, проректор по клинической работе и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Погребецкая В. А. — главный врач, ORCID: 0000-0001-9407-3507, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Рубаненко О. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Сафьяник Е. А. — старший преподаватель, ORCID: 0000-0002-4565-2366, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4855-418X, Смирнова Е. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0334-6237, Старовойтова Е. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0002-4281-1157, Хамитов Р. Ф. — зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-

8821-0421, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Шабатина Т. М. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии им. акад. Г. И. Сторожакова лечебного факультета, ORCID: 0009-0008-6024-680X, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Вайсберг А. Р. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-3658-5330, Апаркина А. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8463-2379, Барыкина И. Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0002-7061-6164, Батлук Т. И. — к.м.н., ведущий медицинский советник, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Башкинов Р. А. — врач, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Бейбалаева А. Т. — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-3443-7118, Беленикина Я. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7325-5448, Билевич О. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2583-5648, Бондарева Ж. В. — к.м.н., доцент института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-3962-8693, Васькин А. Ю. — менеджер проектов, ORCID: 0009-0008-3964-7940, Власова Т. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: нет, Галко Е. В. — зав. поликлиникой, врач-терапевт, ORCID: 0009-0007-3556-979X, Гарифуллин Т. Ю. — аспирант, ORCID: 0000-0001-6114-0822, Гордейчук Е. Д. — медицинский советник, ординатор первого года, ORCID: 0000-0002-6334-907X, Григорьева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6064-560X, Губарева И. В. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Данилова Л. К. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования; зав. отделением, ORCID: 0000-0002-9854-2312, Долгушина А. И. — зав. кафедрой, ORCID: 0000-0003-2569-1699, Дурыгина Е. М. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-3906-3968, Евдокимов Д. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Жданкина Н. В. — к.м.н., доцент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0003-1109-3268, Железняк Е. И. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5165-1044, Зуева Д. С. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0000-0002-3515-6676, Иванова Д. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-3668-1023, Иванченко Е. Ю. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-4506-1053, Казаковцева М. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-0981-3601, Казнина А. А. — студент, ORCID: 0009-0007-8359-1633, Кароли Н. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7464-826X, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-0794-2530, Ким З. Ф. — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Козлова М. В. — студент, ORCID: 0009-0006-1687-1507, Кудринская Я. И. — старший лаборант кафедры Пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7039-838X, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Левченко Е. Ю. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0009-0007-1868-1907, Луконин И. А. — ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-2097-4227, Лутова В. О. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0002-0646-5824, Магдеева Н. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6397-3542, Макарова Е. В. — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К. Г. Никулина, с.н.с., ORCID: 0000-0003-4394-0687, Макарова Н. Е. — врач-клинический ординатор, ORCID: 0009-0009-0961-6702, Мамонтова М. Н. — врач-терапевт участковый, ORCID: 0009-0004-7224-9363, Мельников Е. С. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2020-2023, врач-ревматолог, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Молостова А. Ф. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-6996-9985, Наборщикова Т. Д. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, ORCID: 0009-0002-8076-0968, Никитина И. Н. —

к.м.н., ассистент, ORCID: 0000-0002-3713-5350, Новикова Д.П. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0003-9567-199X, Новикова М.В. — к.м.н., врач-кардиолог консультативно-поликлинического отделения, ORCID: 0000-0002-3740-918X, Пакушина В.И. — врач-клинический ординатор, ORCID: 0009-0006-3409-8140, Переверзева К.Г. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Плешаков И.С. — кардиолог, ORCID: нет, Покрамович Ю.Г. — с.н.с., ORCID: 0000-0001-5289-8973, Пономарева О.В. — очный аспирант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1298-5524, Попова Е.А. — доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0002-3498-7718, Попова Н.А. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0009-0001-0557-7875, Потапова Е.С. — к.м.н., доцент института Терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-6579-8936, Реснянская Е.Д. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7889-3679, Рожкова М.Ю. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7695-149X, Рубаненко А.О. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Рудой М.Д. — м.н.с. клинического отдела, ORCID: 0000-0003-1225-3008, Саласюк А.С. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0002-6611-9165, Салимова Л.М. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-4186-6049, Самохина В.И. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0009-0008-3273-5446, Сангинова Н.Ш. — студент, ORCID: 0009-0009-6839-7984, Саттарова Ф.И. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0009-0002-1157-0984, Сафина А.Х. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0006-4470-1118, Сиротенко Д.П. — врач-терапевт, ORCID: 0009-0006-9659-0587, Скаржинская Н.С. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-5034-8625, Скибицкий А.В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6833-9033, Сучкова Е.И. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7997-0338, Тепнадзе Л.Э. — ассистент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-5860-4048, Фендрикова А.В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4323-0813, Филатова Т.Е. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, общей врачебной практики и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-6498-3232, Филюшин О.В. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0003-4377-0542, Чижова О.Ю. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, диетологии им. С.М. Рысса, ORCID: 0000-0002-1716-7654, Чудиновских Т.И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7515-2215, Якушин С.С. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Яшина Е.М. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-7589-1176.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
batjushin-m@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АКО — отношение альбумина к креатинину, АУ — альбуминурия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 28.04.2024

Рецензия получена 02.06.2024

Принята к публикации 16.06.2024



**Для цитирования:** Батюшин М.М., Трубникова М.А., Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Поляков Д.С., Ахмедханов С.Ш., Бакулин И.Г., Бодриевская И.А., Викторова И.А., Виноградова Н.Г., Галевич А.С., Гарганеева Н.П., Григорьева Н.Ю., Ерофеева С.Б., Керчева М.А., Кечеджиева С.Г., Корягина Н.А., Мальчикова С.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Петрова М.М., Погребецкая В.А., Ребров А.П., Рубаненко О.А., Сафьяник Е.А., Скибицкий В.В., Смирнова Е.А., Старовойтова Е.А., Хамитов Р.Ф., Чесникова А.И., Шабатина Т.М., Шапошник И.И., Вайсберг А.Р., Апаркина А.В., Барыкина И.Н., Батлук Т.И., Башкинов Р.А., Бейбалаева А.Т., Беленикина Я.А., Билевич О.А., Бондарева Ж.В., Васкин А.Ю., Власова Т.В., Галко Е.В., Гарифуллин Т.Ю., Гордейчук Е.Д., Григорьева Е.В., Губарева И.В., Данилова Л.К., Долгушина А.И., Дурьгина Е.М., Евдокимов Д.С., Жданкина Н.В., Железняк Е.И., Зуева Д.С., Иванова Д.С., Иванченко Е.Ю., Казаковцева М.В., Казнина А.А., Кароли Н.А., Каскаева Д.С., Ким З.Ф., Козлова М.В., Кудринская Я.И., Кузнецова А.С., Левченко Е.Ю., Луконин И.А., Лутова В.О., Магдеева Н.А., Макарова Е.В., Макарова Н.Е., Мамонтова М.Н., Мельников Е.С., Молостцова А.Ф., Наборщикова Т.Д., Никитина И.Н., Новикова Д.П., Новикова М.В., Пакушина В.И., Переверзева К.Г., Плешаков И.С., Покрамович Ю.Г., Пономарева О.В., Попова Е.А., Попова Н.А., Потапова Е.С., Реснянская Е.Д., Рожкова М.Ю., Рубаненко А.О., Рудой М.Д., Саласюк А.С., Салимова Л.М., Самохина В.И., Сангинова Н.Ш., Саттарова Ф.И., Сафина А.Х., Сиротенко Д.П., Скаржинская Н.С., Скибицкий А.В., Сучкова Е.И., Тепнадзе Л.Э., Фендрикова А.В., Филатова Т.Е., Филюшин О.В., Чижова О.Ю., Чудиновских Т.И., Якушин С.С., Яшина Е.М. Анализ данных российского Регистра АУРА (Регистр реальной клинической практики выявляемости Альбуминурии среди пациентов с ранее недиагностированной хронической болезнью почек). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5926. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5926. EDN DSGTSK

## Analysis of data from the Russian AURA registry (real-world data registry on AlbUminuRia detection rate among patients with previously undiagnosed chronic kidney disease)

Batyushin M. M.<sup>1</sup>, Trubnikova M. A.<sup>2,3</sup>, Arutyunov G. P.<sup>2,4</sup>, Tarlovskaya E. I.<sup>2,5</sup>, Arutyunov A. G.<sup>2,6</sup>, Polyakov D. S.<sup>5,7</sup>, Akhmedkhanov S. Sh.<sup>8</sup>, Bakulin I. G.<sup>9</sup>, Bodrievskaya I. A.<sup>10</sup>, Viktorova I. A.<sup>11</sup>, Vinogradova N. G.<sup>5,7,12</sup>, Galyavich A. S.<sup>13,14</sup>, Garganeeva N. P.<sup>15</sup>, Grigorieva N. Yu.<sup>7</sup>, Erofeeva S. B.<sup>16</sup>, Kercheva M. A.<sup>17</sup>, Kechedzhieva S. G.<sup>18</sup>, Koryagina N. A.<sup>19</sup>, Malchikova S. V.<sup>20</sup>, Nevzorova V. A.<sup>21</sup>, Nedogoda S. V.<sup>22</sup>, Petrova M. M.<sup>23</sup>, Pogrebetskaya V. A.<sup>12</sup>, Rebrov A. P.<sup>24</sup>, Rubanenko O. A.<sup>25</sup>, Safianik E. A.<sup>26</sup>, Skibitsky V. V.<sup>27</sup>, Sмирнова Е. А.<sup>28</sup>, Starovoitova E. A.<sup>15</sup>, Khamitov R. F.<sup>14</sup>, Chesnikova A. I.<sup>1</sup>, Shabatina T. M.<sup>4</sup>, Shaposhnik I. I.<sup>29</sup>, Vaisberg A. R.<sup>5</sup>, Aпаркина Е. А.<sup>24</sup>, Barykina I. N.<sup>22</sup>, Batluk T. I.<sup>2</sup>, Bashkinov R. A.<sup>2,9,30</sup>, Beybalayeva A. T.<sup>8</sup>, Belenikina Y. A.<sup>28</sup>, Bilevich O. A.<sup>11</sup>, Bondareva Zh. V.<sup>21</sup>, Vaskin A. Yu.<sup>2</sup>, Vlasova T. V.<sup>5</sup>, Galko E. V.<sup>23,31</sup>, Garifullin T. U.<sup>9</sup>, Gordeychuk E. D.<sup>2,4</sup>, Grigorieva E. V.<sup>24</sup>, Gubareva I. V.<sup>25</sup>, Danilova L. K.<sup>23,32</sup>, Dolgushina A. I.<sup>29</sup>, Durygina E. M.<sup>5</sup>, Evdokimov D. S.<sup>9</sup>, Zhdankina N. V.<sup>7</sup>, Zheleznyak E. I.<sup>1</sup>, Zueva D. S.<sup>9</sup>, Ivanova D. S.<sup>11</sup>, Ivanchenko E. Yu.<sup>5,7</sup>, Kazakovtseva M. V.<sup>20</sup>, Kaznina A. A.<sup>5</sup>, Karoli N. A.<sup>24</sup>, Kaskaeva D. S.<sup>23</sup>, Kim Z. F.<sup>14,33</sup>, Kozlova M. V.<sup>5</sup>, Kudrinskaya Y. I.<sup>29</sup>, Kuznetsova A. S.<sup>29</sup>, Levchenko E. Yu.<sup>9</sup>, Lukonin I. A.<sup>27</sup>, Lutova V. O.<sup>22</sup>, Magdееva N. A.<sup>24</sup>, Makarova E. V.<sup>5,34</sup>, Makarova N. E.<sup>5</sup>, Mamontova M. N.<sup>31</sup>, Melnikov E. S.<sup>2,9,30</sup>, Molosttova A. F.<sup>14</sup>, Naborshchikova T. D.<sup>9</sup>, Nikitina I. N.<sup>28</sup>, Novikova D. P.<sup>35</sup>, Novikova M. V.<sup>36</sup>, Pakusina V. I.<sup>5</sup>, Pereverzeva K. G.<sup>28</sup>, Pleshakov I. S.<sup>37</sup>, Pokramovich Yu. G.<sup>16</sup>, Ponomareva O. V.<sup>28</sup>, Popova E. A.<sup>22</sup>, Popova N. A.<sup>5</sup>, Potapova E. S.<sup>21</sup>, Resnyanskaya E. D.<sup>9</sup>, Rozhkova M. Yu.<sup>11</sup>, Rubanenko A. O.<sup>25</sup>, Rudoy M. D.<sup>34</sup>, Salasyuk A. S.<sup>22</sup>, Salimova L. M.<sup>14</sup>, Samokhina V. I.<sup>28</sup>, Sanginova N. Sh.<sup>5</sup>, Sattarova F. I.<sup>14</sup>, Safina A. Kh.<sup>33</sup>, Sirotenko D. P.<sup>38,39</sup>, Skarzhinskaya N. S.<sup>1</sup>,

Skibitsky A. V.<sup>27</sup>, Suchkova E. I.<sup>28</sup>, Tepnadze L. E.<sup>23</sup>, Fendrikova A. V.<sup>27</sup>, Filatova T. E.<sup>28</sup>, Filyushin O. V.<sup>28</sup>, Chizhova O. Yu.<sup>9</sup>, Chudinovskikh T. I.<sup>20</sup>, Yakushin S. S.<sup>28</sup>, Yashina E. M.<sup>7</sup>

**Aim.** To present data from the AURA Registry (real-world data registry on AlbUminuRia detection rate among patients with previously undiagnosed chronic kidney disease). It is important to perform population studies both to study the occurrence of markers (albuminuria (AU), decreased glomerular filtration rate (GFR)) and the prevalence of chronic kidney disease (CKD), which will provide information on the actual detection rate of CKD and the related markers in territories included in the registry of research centers.

**Material and methods.** The article presents the first data from the AURA registry. Recruitment was carried out from March 6, 2023 to January 23, 2024. Thirty-four research centers in various federal districts of the Russian Federation and 104 doctors took part in the recruitment. We included 4580 subjects over the age of 40 years who had no previously established diagnosis of CKD and did not have type 1 or type 2 diabetes. During recruitment, the researchers were guided by the AURA study protocol (Version 1.7/12-26-2022).

**Results.** AU more than 20 mg/g was detected in 64,9% of cases. At the same time, AU is more common at GFR values that may correspond to stage 3A of CKD. The rarer occurrence of AU in those examined with GFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> may be explained by less severe renal damage at this CKD stage. The incidence of AU was significantly higher in men, older people, smokers, people with metabolic syndrome, hypertension (HTN), prediabetes and overweight. The occurrence of AU also increased as HTN grade increased. AU detection rate was associated with hypertriglyceridemia, a high blood level of C-reactive protein, which is an integrative marker of inflammation that negatively affects cardiovascular risk.

**Conclusion.** The presented first data from the AURA registry demonstrated the high AU prevalence in people over 40 years of age. A high incidence of AU was typical for patients with HTN, coronary artery disease, atrial fibrillation, heart failure, and prediabetes. An association has been demonstrated between the high incidence of AU and male sex, age, overweight, hyperuricemia, dyslipidemia, and a number of other cardiovascular risk factors.

**Keywords:** albuminuria, AURA registry, hypertension.

**Relationships and Activities:** none.

**Trial ID:** Clinicaltrials.gov (NCT05690009).

Stavropol, Russia; <sup>37</sup>Samara City Clinic № 13, Samara, Russia; <sup>38</sup>Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia; <sup>39</sup>Omsk Region City Clinic № 1, Omsk, Russia.

Batyushin M. M.\* ORCID: 0000-0002-2733-4524, Trubnikova M. A. ORCID: 0000-0003-4116-096X, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Polyakov D. S. ORCID: 0000-0001-8421-0168, Akhmedkhanov S. Sh. ORCID: 0000-0002-8935-220X, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021, Bodrievskaya I. A. ORCID: 0000-0002-7721-2357, Viktorova I. A. ORCID: 0000-0001-8728-2722, Vinogradova N. G. ORCID: 0000-0002-3391-7937, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Garganeeva N. P. ORCID: 0000-0002-7353-7154, Grigorieva N. Yu. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Erofeeva S. B. ORCID: 0000-0002-6317-2868, Kercheva M. A. ORCID: 0000-0003-1444-1037, Kechedzhieva S. G. ORCID: 0000-0002-1292-4054, Koryagina N. A. ORCID: 0000-0001-5980-2364, Malchikova S. V. ORCID: 0000-0002-2209-9457, Nevzorova V. A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Pogrebetskaya V. A. ORCID: 0000-0001-9407-3507, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Rubanenko O. A. ORCID: 0000-0001-9351-6177, Safianik E. A. ORCID: 0000-0002-4565-2366, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-4855-418X, Smirnova E. A. ORCID: 0000-0003-0334-6237, Starovoitova E. A. ORCID: 0000-0002-4281-1157, Khamitov R. F. ORCID: 0000-0001-8821-0421, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Shabatina T. M. ORCID: 0009-0008-6024-680X, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Vaisberg A. R. ORCID: 0000-0003-3658-5330, Aparkina A. V. ORCID: 0000-0001-8463-2379, Barykina I. N. ORCID: 0000-0002-7061-6164, Batluk T. I. ORCID: 0000-0002-0210-2321, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Beybalayeva A. T. ORCID: 0000-0002-3443-7118, Belenikina Y. A. ORCID: 0000-0002-7325-5448, Bilevich O. A. ORCID: 0000-0003-2583-5648, Bondareva Zh. V. ORCID: 0000-0002-3962-8693, Vaskin A. Yu. ORCID: 0009-0008-3964-7940, Vlasova T. V. ORCID: none, Galko E. V. ORCID: 0009-0007-3556-979X, Garifullin T. U. ORCID: 0000-0001-6114-0822, Gordeychuk E. D. ORCID: 0000-0002-6334-907X, Grigorieva E. V. ORCID: 0000-0001-6064-560X, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Danilova L. K. ORCID: 0000-0002-9854-2312, Dolgushina A. I. ORCID: 0000-0003-2569-1699, Durygina E. M. ORCID: 0000-0003-3906-3968, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Zhdankina N. V. ORCID: 0000-0003-1109-3268, Zheleznyak E. I. ORCID: 0000-0002-5165-1044, Zueva D. S. ORCID: 0000-0002-3515-6676, Ivanova D. S. ORCID: 0000-0003-3668-1023, Ivanchenko E. Yu. ORCID: 0000-0003-4506-1053, Kazakovtseva M. V. ORCID: 0000-0002-0981-3601, Kaznina A. A. ORCID: 0009-0007-8359-1633, Karoli N. A. ORCID: 0000-0002-7464-826X, Kaskaeva D. S. ORCID: 0000-0002-0794-2530, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Kozlova M. V. ORCID: 0009-0006-1687-1507, Kudrinskaya Y. I. ORCID: 0000-0002-7039-838X, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Levchenko E. Yu. ORCID: 0009-0007-1868-1907, Lukonin I. A. ORCID: 0000-0003-2097-4227, Lutova V. O. ORCID: 0000-0002-0646-5824, Magdeeva N. A. ORCID: 0000-0002-6397-3542, Makarova E. V. ORCID: 0000-0003-4394-0687, Makarova N. E. ORCID: 0009-0009-0961-6702, Mamontova M. N. ORCID: 0009-0004-7224-9363, Melnikov E. S. ORCID: 0000-0002-8521-6542, Molostova A. F. ORCID: 0000-0001-6996-9985, Naborshchikova T. D. ORCID: 0009-0002-8076-0968, Nikitina I. N. ORCID: 0000-0002-3713-5350, Novikova D. P. ORCID: 0009-0003-9567-199X, Novikova M. V. ORCID: 0000-0002-3740-918X, Pakusina V. I. ORCID: 0009-0006-3409-8140, Pereverzeva K. G. ORCID: 0000-0001-6141-8994, Pleshakov I. S. ORCID: none, Pokramovich Yu. G. ORCID: 0000-0001-5289-8973, Ponomareva O. V. ORCID: 0000-0003-1298-5524, Popova E. A. ORCID: 0000-0002-3498-7718, Popova N. A. ORCID: 0009-0001-0557-7875, Potapova E. S. ORCID: 0000-0002-6579-8936, Resnyanskaya E. D. ORCID: 0000-0001-7889-3679, Rozhkova M. Yu. ORCID: 0000-0002-7695-149X, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689, Rudoy M. D. ORCID: 0000-0003-1225-3008, Salasyuk A. S. ORCID: 0000-0002-6611-9165, Salimova L. M. ORCID: 0000-0003-4186-6049, Samokhina V. I. ORCID: 0009-0008-3273-5446, Sanginova N. Sh. ORCID: 0009-0009-6839-7984, Sattarova F. I. ORCID: 0009-0002-1157-0984, Safina A. Kh. ORCID: 0009-0006-4470-1118, Sirotenko D. P. ORCID: 0009-0006-9659-0587, Skarzhinskaya N. S. ORCID: 0000-0002-5034-8625, Skibitsky A. V. ORCID: 0000-0001-6833-9033, Suchkova E. I. ORCID: 0000-0002-7997-0338, Tepnadze L. E. ORCID: 0000-

0002-5860-4048, Fendrikova A. V. ORCID: 0000-0002-4323-0813, Filatova T. E. ORCID: 0000-0002-6498-3232, Filyushin O. V. ORCID: 0000-0003-4377-0542, Chizhova O. Yu. ORCID: 0000-0002-1716-7654, Chudinovskikh T. I. ORCID: 0000-0002-7515-2215, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Yashina E. M. ORCID: 0000-0001-7589-1176.

\*Corresponding author: batjushin-m@rambler.ru

**Received:** 28.04.2024 **Revision Received:** 02.06.2024 **Accepted:** 16.06.2024

**For citation:** Batyushin M. M., Trubnikova M. A., Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Polyakov D. S., Akhmedkhanov S. Sh., Bakulin I. G., Bodrievskaya I. A., Viktorova I. A., Vinogradova N. G., Galyavich A. S., Garganeeva N. P., Grigorieva N. Yu., Erofeeva S. B., Kercheva M. A., Kechedzhieva S. G., Koryagina N. A., Malchikova S. V., Nevzorova V. A., Nedogoda S. V., Petrova M. M., Pogrebet-skaya V. A., Rebrov A. P., Rubanenko O. A., Safianik E. A., Skibitsky V. V., Smirnova E. A., Starovoitova E. A., Khamitov R. F., Chesnikova A. I., Shabatina T. M., Shaposhnik I. I., Vaisberg A. R., Aparkina A. V., Barykina I. N., Battluk T. I., Bash-

kinov R. A., Beybalayeva A. T., Belenikina Y. A., Bilevich O. A., Bondareva Zh. V., Vaskin A. Yu., Vlasova T. V., Galko E. V., Garifullin T. U., Gordeychuk E. D., Grigorieva E. V., Gubareva I. V., Danilova L. K., Dolgushina A. I., Durygina E. M., Evdokimov D. S., Zhdankina N. V., Zheleznyak E. I., Zueva D. S., Ivanova D. S., Ivanchenko E. Yu., Kazakovtseva M. V., Kaznina A. A., Karoli N. A., Kaskaeva D. S., Kim Z. F., Kozlova M. V., Kudrinskaya Y. I., Kuznetsova A. S., Levchenko E. Yu., Lukonin I. A., Lutova V. O., Magdeeva N. A., Makarova E. V., Makarova N. E., Mamontova M. N., Melnikov E. S., Molostvova A. F., Naborshchikova T. D., Nikitina I. N., Novikova D. P., Novikova M. V., Pakusina V. I., Pereverzeva K. G., Pleshakov I. S., Pokramovich Yu. G., Ponomareva O. V., Popova E. A., Popova N. A., Potapova E. S., Resnyanskaya E. D., Rozhkova M. Yu., Rubanenko A. O., Rudoy M. D., Salasyuk A. S., Salimova L. M., Samokhina V. I., Sanginova N. Sh., Sattarova F. I., Safina A. Kh., Sirotenko D. P., Skarzhinskaya N. S., Skibitsky A. V., Suchkova E. I., Tepnadze L. E., Fendrikova A. V., Filatova T. E., Filyushin O. V., Chizhova O. Yu., Chudinovskikh T. I., Yakushin S. S., Yashina E. M. Analysis of data from the Russian AURA registry (real-world data registry on Albuminuria detection rate among patients with previously undiagnosed chronic kidney disease). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5926. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5926. EDN DSGTSK

### Ключевые моменты

- В статье представлены первые результаты регистра реальной клинической практики АУРА.
- Выявлена группа лиц с ранее не диагностированной хронической болезнью почек, у которой чаще встречается альбуминурия и нет сахарного диабета любого типа.
- Альбуминурия чаще встречалась у лиц мужского пола, старше 40 лет, с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией и другой сердечно-сосудистой патологией.

### Key messages

- The paper presents the first results of the AURA real-world data registry.
- A group of people with previously undiagnosed chronic kidney disease was identified, who had a higher incidence of albuminuria and no diabetes of any type.
- Albuminuria was more common in males, over 40 years of age, with metabolic syndrome, hypertension and other cardiovascular diseases.

Персистирующая альбуминурия (АУ) наравне со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является фактором сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. При этом более точный прогноз формирует АУ, определенная в соотношении к уровню креатинина мочи [2]. Вместе с тем, АУ, определенная с помощью тест-полосок, сохраняет высокий потенциал своего применения в связи с проведением скрининговых исследований, а также исследований в амбулаторной практике в группах риска развития хронической болезни почек (ХБП) [3]. Определение уровня АУ с помощью чувствительных тест-полосок micral-test, использованных в регистре АУРА, на уровне 20 мг/л соответствует уровню АУ 30 мг/г или 30 мг/сут., определенному иными методами оценки [4].

Несмотря на то, что патологической АУ считается уровень >30 мг/г, при превышении уровня АУ в 10 мг/г уже происходит рост частоты сердечно-сосудистых событий. В частности, по данным крупного метаанализа 14 исследований (105872 участника; 730577 человеко-лет) с измерением отношения альбумина к креатинину мочи (АКО) и 7 исследований (1128310 участников; 4732110 человеко-лет) с изме-

рением белка в моче с помощью тест-полосок риск сердечно-сосудистой смертности возрастал уже начиная с АУ >10 мг/г (для АКО 10, 30 и 300 в сравнении с 5 мг/г относительный риск составил 1,20; 1,63 и 2,22, соответственно) [5]. Несмотря на то, что по данным ряда исследований повышение риска развития сердечно-сосудистых и почечных событий происходит уже начиная с уровня АУ более 20 мг/г и даже 10 мг/г [6], учитывая некоторую противоречивость результатов клинических исследований, международным экспертным сообществом было принято решение остановиться на уровне 30 мг/г, отделяющим норму от патологии [7]. Вместе с тем, вопрос о патологическом уровне АУ не закрыт и широко обсуждается в профессиональном сообществе [8]. Этот вопрос, в частности, отражен в последних международных рекомендациях по ХБП. Выделены три категории АУ: нормальная или слегка повышенная, умеренная повышенная и существенно повышенная. К нормальной или слегка повышенной отнесена АУ <30 мг/г, т.е. предполагается, что определенный диапазон АУ <30 может рассматриваться в качестве слегка повышенного [9].

**Таблица 1**  
**Характеристика группы обследованных,**  
**включенных в регистр АУРА**  
**(демографические показатели и данные анамнеза)**

Параметры	Значение (абс., Ме или %)	Всего обследованных
<b>Демографические показатели, данные анамнеза</b>		
Пол:		4579
Мужчины	1935 (42,3%)	
Женщины	2644 (57,7%)	
Возраст, лет	60,0 [50,0; 69,0]	4580
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8 [24,7; 31,6]	4352
Курение в анамнезе	1311 (29%)	4528
Курение сейчас	815 (17,9%)	4561
Метаболический синдром	1252 (28,9%)	4332
АГ	3490 (76,4%)	4568
Степень АГ:		3490
1 степень	989 (28,3%)	
2 степень	1424 (40,8%)	
3 степень	1077 (30,9%)	
ИБС	1516 (33,2%)	4567
ПИКС	464 (10,1%)	4575
Стентирование коронарное	353 (7,72%)	4573
АКШ	77 (1,68%)	4572
ХСН	1775 (39,0%)	4562
Тяжесть ХСН:		1775
1-2 ФК	1272 (71,7%)	
3-4 ФК	503 (28,3%)	
Величина ФВ ЛЖ:		1601
≥50%	1382 (86,3%)	
<50%	219 (13,7%)	
ФП	709 (15,5%)	4570
Венозный тромбоз	85 (1,94%)	4381
ТЭЛА	52 (1,14%)	4564
Предиабет	565 (12,6%)	4467
ХОБЛ	283 (6,29%)	4500
Онкологическое заболевание	394 (8,66%)	4548
МКБ	371 (8,16%)	4548
Пиелонефрит	393 (8,69%)	4525
Хронический цистит	212 (4,67%)	4541
СЗСТ	206 (4,51%)	4571
COVID-19	2129 (52,2%)	4076

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МКБ — мочекаменная болезнь, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Важной является организация популяционных исследований как по изучению встречаемости маркеров (АУ, снижение СКФ), так и распространенности ХБП. В отличие от ряда стран мира, в Российской

Федерации репрезентативных исследований по распространенности ХБП не проводилось. Имеются лишь результаты исследований выявляемости ХБП среди амбулаторных пациентов [10, 11]. Таким образом, остро стоит вопрос оценки эпидемиологической распространенности, в частности, АУ и снижения СКФ у категории лиц, ранее не имевших установленного диагноза ХБП. Это позволит, с одной стороны, расширить представления о распространенности этих факторов риска, а с другой — улучшить вопросы диагностики ХБП, продемонстрировав пласт случаев ранее не выявленной почечной патологии. Этой цели послужило формирование всероссийского регистра АУРА, первые результаты которого представлены нами в данной публикации.

### Материал и методы

Регистр реальной клинической практики выявляемости Альбуминурии среди пациентов с ранее не диагностированной ХБП — АУРА предполагал набор обследованных в период с 06.03.2023 до 23.01.2024. В наборе принимали участие 34 исследовательских центра во всех федеральных округах Российской Федерации, 104 врача. Было включено 4580 обследованных в возрасте старше 40 лет, не имевших ранее установленного диагноза ХБП и не болевших сахарным диабетом (СД) 1 или 2 типа.

При наборе обследованных в регистр исследователи руководствовались протоколом исследования АУРА (Версия 1.7/26-12-2022) [12].

Ниже представлена характеристика группы обследованных (табл. 1).

В возрасте старше 40 лет высоко распространены такие факторы риска, как избыточный вес тела, ожирение и курение. Крайне высокой являлась распространенность артериальной гипертензии (АГ) (76,2%), ишемической болезни сердца (ИБС) (33,2%) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (39,0%), при этом в большинстве случаев регистрировались случаи ХСН с сохранной фракцией выброса (ФВ) (86,3%). Каждый десятый вошедший в регистр обследованный уже перенес инфаркт миокарда, каждый одиннадцатый — коронарное вмешательство.

**Статистический анализ.** Анализ осуществлялся в среде для статистической обработки данных R. Расчет описательных статистик представлен в форме Ме [Q1; Q3] в случае количественных переменных и абсолютным значением и процентной долей в случае категориальных переменных. Для оценки статистической значимости количественных переменных в двух независимых группах использовался тест Манна-Уитни. Для оценки статистической значимости качественного признака выполнялся тест хи-квадрат Пирсона. Для оценки количественных данных на нормальность распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Для расчета показателя отношения шансов

(OR) использовалась однофакторная логит-модель в случае качественного признака. Результаты признавались статистически значимыми в случае, если значение *p*-value в ходе выполнения теста оказывалось ниже 0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

### Результаты

В ходе анализа данных регистра АУРА было показано, что средние значения креатинина крови составили 84 мкмоль/л, а средние значения СКФ 77,7 [64,9; 92,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (табл. 2).

Среди лиц с повышенным значением креатинина были выявлены значения СКФ, соответствующие ХБП 3А (622 случая), 3Б (11 случаев), 4 (30 случаев) и 5 (2 случая) стадиям.

Пациенты, у которых выявлены значения СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или АУ, требуют наблюдения в динамике и повторного определения СКФ и АУ спустя 3 мес. с целью подтверждения или отклонения диагноза ХБП.

Пациентам с СКФ, соответствующей 4 и 5 стадиям ХБП, требуется в ближайшее время обследование для определения функции почек. При подтверждении ХБП С4 и С5 стадий рекомендуется обращение в диализный центр для постановки на диспансерный учет с целью подготовки их к дальнейшей заместительной почечной терапии.

АУ ( $\geq 20$  мг/л) выявлялась у большинства обследованных, включенных в регистр, у которых на момент включения не регистрировались признаки ХБП (в 64,9% случаев). При этом в регистр не включались больные СД 1 или 2 типов, при которых часто регистрируется развитие диабетической ХБП. Выявленный в данном регистре уровень АУ, вероятно, может быть связан с возрастными аспектами, высокой заболеваемостью АГ обследованных в регистре и низкой выявляемостью ХБП на этапе до включения в регистр. Распространенность АУ более высокого уровня ( $\geq 50$  мг/л) была ниже (23,2%).

Несмотря на то, что среди пациентов, включенных в регистр, выявлена высокая распространенность АГ (76,2%), назначения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у лиц с данным заболеванием составили только 66,2%, что может быть расценено как неадекватная терапия АГ согласно действующим клиническим рекомендациям по АГ, предполагающим применение блокаторов РААС обязательным компонентом антигипертензивной терапии. Объяснить это явление в рамках регистра не представляется возможным в связи с ограниченным

Таблица 2

### Характеристика группы обследованных, включенных в регистр АУРА (лабораторные исследования и лекарственная терапия)

Параметры	Значение (абс., Ме или %)	Всего обследованных
<b>Лабораторные исследования</b>		
Гемоглобин, г/л	136 [125; 147]	4317
СОЭ, мм/ч	10,0 [5,0; 17,0]	3599
Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	244 [202; 292]	4281
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	6,80 [5,60; 8,13]	4287
Креатинин, мкмоль/л	84,0 [72,7; 97,0]	4148
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77,7 [64,9; 92,5]	4147
Альбуминурия >20 мг/л	2939 (64,9%)	4531
Альбуминурия >50 мг/л	1050 (23,2%)	4531
ХБП, стадии:		4147
ХБП, 1 стадия	1221 (29,4%)	
ХБП, 2 стадия	2161 (52,1%)	
ХБП, 3А стадия	622 (15,0%)	
ХБП, 3Б стадия	111 (2,68%)	
ХБП, 4 стадия	30 (0,72%)	
ХБП, 5 стадия	2 (0,05%)	
Мочевина, ммоль/л	5,64 [4,60; 6,90]	3248
Мочевая кислота, мкмоль/л	310 [256; 370]	1940
Общий холестерин, ммоль/л	5,10 [4,28; 6,06]	3681
ХС ЛНП, ммоль/л	3,07 [2,28; 3,90]	2522
ХС ЛВП, ммоль/л	1,30 [1,06; 1,57]	2357
Триглицериды, ммоль/л	1,39 [1,00; 1,89]	2396
ХС не-ЛВП	3,73 [2,87; 4,76]	2302
Глюкоза, ммоль/л	5,40 [4,94; 5,94]	4127
Гликированный гемоглобин, %	5,70 [5,40; 6,09]	710
С-реактивный белок	3,00 [1,10; 6,00]	1740
<b>Лекарственная терапия</b>		
иАПФ	1834 (40,5%)	4533
АРА	1164 (25,7%)	4533
АРНИ	111 (2,43%)	4533
инГЛТ-2	203 (4,48%)	4533
БКК	1206 (26,6%)	4533
Холестерин-снижающая терапия	2168 (47,8%)	4533
Диуретики	1539 (34%)	4533
Антикоагулянты	599 (84,6%)	708

**Сокращения:** АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, инГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХБП — хроническая болезнь почек (требующая дальнейшего подтверждения), ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

количеством данных и отсутствием проспективного наблюдения. В группе обследованных лиц у 47,8% в терапии были применены липид-снижающие препараты. Мы предполагаем, что это может быть связано с распространенностью ИБС и дислипидемий

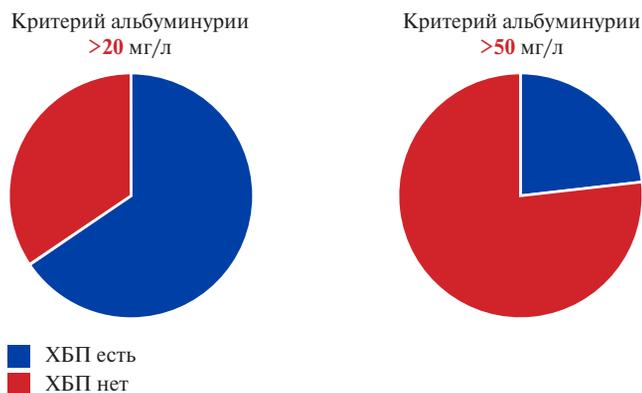
в сочетании с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в группе обследованных. В рамках данной работы не была проведена оценка данной взаимосвязи, что относится к ограничениям и может представлять интерес для последующей работы с полученными данными. Высокий удельный вес применения антикоагулянтов не следует транспортировать на всю группу, поскольку данные об их применении были получены только у 708 пациентов, это были исключительно пациенты, страдающие фибрилляцией предсердий (ФП) (709 пациентов).

Следует отметить, что АУ может быть находкой, обусловленной рядом физиологических причин или

острых заболеваний (например, острый цистит, лихорадка и т.д.). Безусловно, её персистирование более трех месяцев наряду со снижением СКФ станет подтверждением наличия у больного ХБП. Вместе с тем, нами выделена группа высокого риска ХБП, требующая дальнейшего подтверждения, которую мы определили как наличие сниженной СКФ, а также ряда факторов риска и сопутствующих заболеваний, при которых риск развития ХБП высок. В этой группе наблюдается высокая встречаемость АУ (рис. 1).

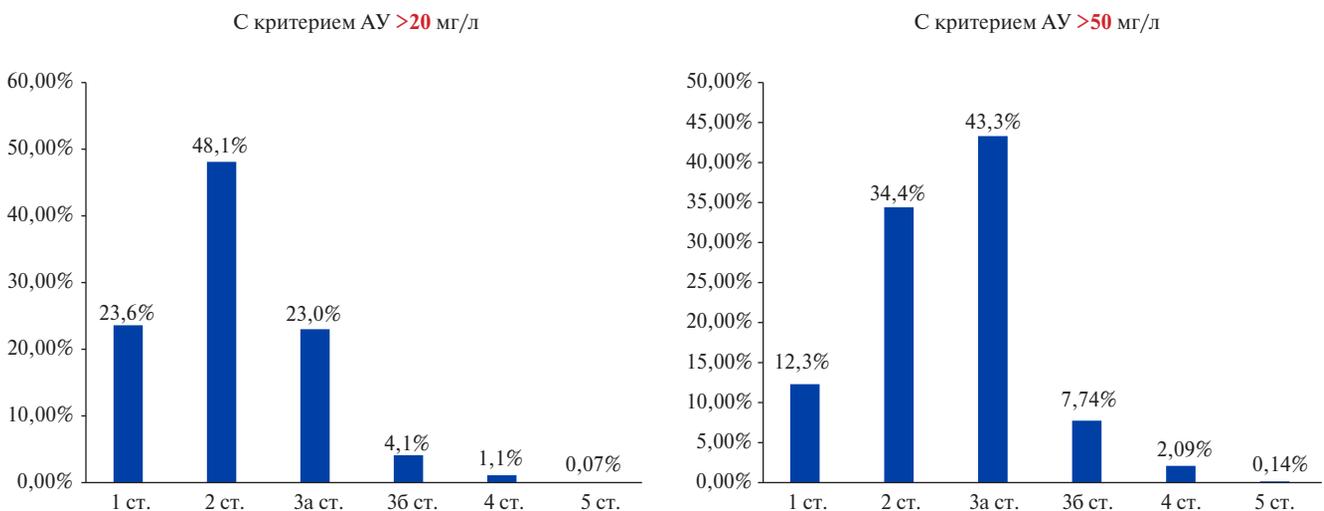
АУ чаще встречается при значениях СКФ, которые могут соответствовать 3А стадии ХБП (рис. 2). Соответственно, реже АУ наблюдается у обследованных с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Видимых объяснений тому, почему при СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> встречаемость АУ ниже, чем при СКФ 45-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у нас нет. Возможно, определенное значение имеет высокая распространенность АГ в группе обследованных регистра АУРА, а как известно, при гипертонической нефропатии нередко ХБП проявляется не АУ, а снижением СКФ. Также одним из вероятных объяснений может явиться более значимое снижение числа действующих нефронов при СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что определяет более низкие значения АУ и требует АКО для более точного сравнительного анализа. Поскольку включенным обследованным проводилось исследование АУ тест-полосками без поправки на креатинин мочи, значения встречаемости АУ могли быть заниженными у этой категории обследованных.

Важным явился анализ встречаемости АУ в группах обследованных с факторами риска и некоторыми заболеваниями (рис. 3, 4, табл. 3, 5). Значимо выше была встречаемость АУ у мужчин, лиц старшей возрастной группы, а также курящих обследованных, лиц с метаболическим синдромом, АГ, предиабе-



**Рис. 1.** Новь диагностированная ХБП, требующая дальнейшего подтверждения. **Примечание:** критерий ХБП, требующей дальнейшего подтверждения: АУ >20 мг/л (или >50 мг/л) в сочетании с ≥1 сопутствующих заболеваний/факторов риска (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, предиабет, хроническая обструктивная болезнь легких, онкологический процесс, мочекаменная болезнь, другая известная патология почек, факт перенесенной COVID-19) и/или снижением СКФ ≤60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Сокращения:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.



**Рис. 2.** Стадии новь диагностированной ХБП, требующей дальнейшего подтверждения.

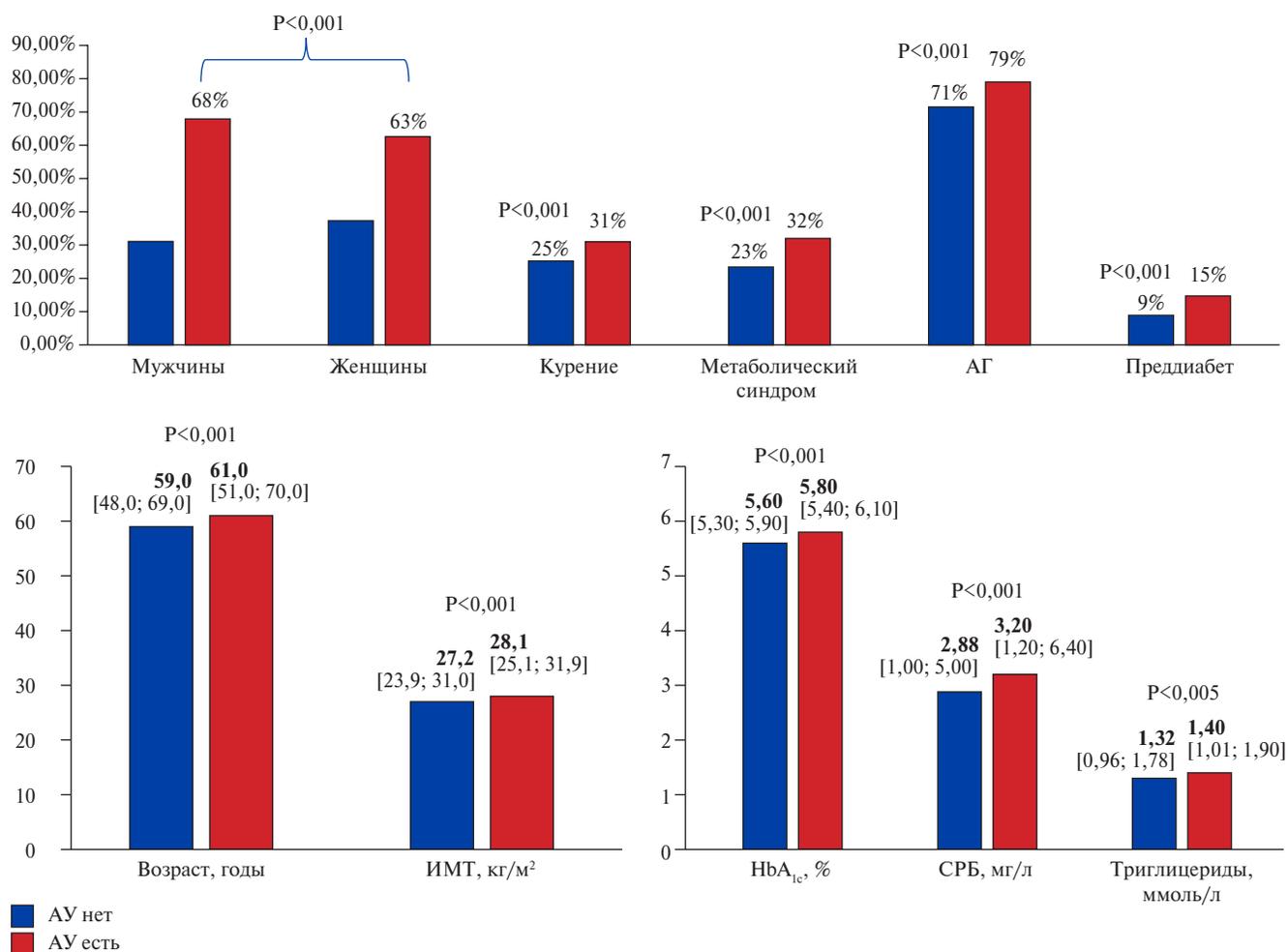


Рис. 3. Факторы риска в популяции пациентов в регистре АУРА в зависимости от наличия АУ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АУ — альбуминурия, ИМТ — индекс массы тела, СРБ — С-реактивный белок, НbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

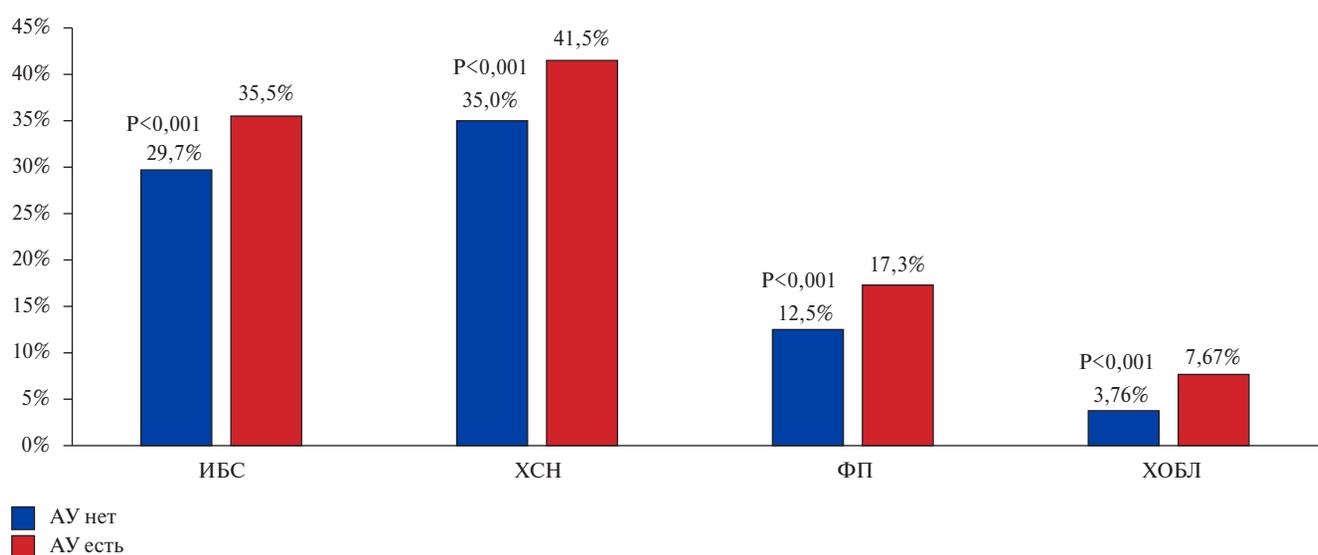


Рис. 4. Хронические заболевания в популяции пациентов в регистре АУРА в зависимости от наличия АУ.

Сокращения: АУ — альбуминурия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

**Характеристика группы обследованных, включенных в регистр АУРА  
(демографические показатели и данные анамнеза) в зависимости от наличия/отсутствия АУ (> или <20 мг/л)**

Параметры	АУ <20 мг/л, n=1592	АУ ≥20 мг/л, n=2939	ОШ	p.ratio	p.overall	n
<b>Демографические показатели, данные анамнеза</b>						
Пол:					<0,001	4530
Мужчины	614 (38,6%)*	1300 (44,2%)*	Ref.			
Женщины	978 (61,4%)	1638 (55,8%)	0,79 [0,70; 0,90]	<0,001		
Возраст, лет	59,0 [48,0; 69,0]	61,0 [51,0; 70,0]	1,01 [1,01; 1,02]	<0,001	<0,001	4531
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2 [23,9; 31,0]	28,1 [25,1; 31,9]	1,03 [1,02; 1,05]	<0,001	<0,001	4305
Курение в анамнезе	394 (25,2%)	904 (31,0%)	1,34 [1,16; 1,54]	<0,001	<0,001	4479
Курение на момент включения в регистр	250 (15,7%)	557 (19,1%)	1,26 [1,07; 1,49]	0,005	0,006	4512
Метаболический синдром	357 (23,4%)	882 (32,0%)	1,54 [1,34; 1,78]	<0,001	<0,001	4283
АГ	1136 (71,5%)	2316 (79,0%)	1,50 [1,30; 1,72]	<0,001	<0,001	4519
АГ степень:					<0,001	3452
1 степень	316 (27,8%)	660 (28,5%)	Ref.			
2 степень	512 (45,1%)	895 (38,6%)	0,84 [0,70; 0,99]	0,043		
3 степень	308 (27,1%)	761 (32,9%)	1,18 [0,98; 1,43]	0,081		
ИБС	473 (29,7%)	1038 (35,5%)	1,30 [1,14; 1,48]	<0,001	<0,001	4518
ПИКС	117 (7,35%)	346 (11,8%)	1,68 [1,36; 2,10]	<0,001	<0,001	4526
Стентирование коронарное	111 (6,98%)	240 (8,18%)	1,19 [0,914; 1,50]	<0,001	<0,001	4524
АКШ	22 (1,38%)	55 (1,88%)	1,36 [0,84; 2,28]	0,222	0,270	4523
ХСН	553 (35,0%)	1216 (41,5%)	1,32 [1,16; 1,50]	<0,001	<0,001	4513
Тяжесть ХСН:					0,049	1767
1-2 ФК	414 (74,9%)	852 (70,2%)	Ref.			
3-4 ФК	139 (25,1%)	362 (29,8%)	1,26 [1,01; 1,59]	0,042		
Величина ФВ ЛЖ:					0,007	1594
≥50%	430 (90,0%)	946 (84,8%)	Ref.			
<50%	48 (10,0%)	170 (15,2%)	1,61 [1,15; 2,28]	0,005		
ФП	199 (12,5%)	508 (17,3%)	1,46 [1,23; 1,75]	<0,001	<0,001	4521
Венозный тромбоз	19 (1,24%)	66 (2,36%)	1,91 [1,16; 3,29]	0,009	0,016	4332
ТЭЛА	17 (1,07%)	35 (1,19%)	1,11 [0,63; 2,04]	0,726	0,825	4515
Предиабет	139 (8,93%)	420 (14,7%)	1,75 [1,43; 2,15]	<0,001	<0,001	4418
ХОБЛ	59 (3,76%)	221 (7,67%)	2,12 [1,59; 2,87]	<0,001	<0,001	4451
Онкологическое заболевание	147 (9,33%)	240 (8,21%)	0,87 [0,70; 1,08]	0,201	0,219	4499
МКБ	120 (7,60%)	247 (8,46%)	1,12 [0,90; 1,41]	0,316	0,343	4499
Пиелонефрит	127 (8,12%)	263 (9,03%)	1,12 [0,90; 1,40]	0,303	0,329	4476
Хронический цистит	55 (3,49%)	156 (5,35%)	1,56 [1,15; 2,16]	0,004	0,006	4492
СЗСТ	68 (4,27%)	136 (4,64%)	1,09 [0,81; 1,47]	0,575	0,623	4522
COVID-19	713 (51,5%)	1386 (52,7%)	1,06 [0,93; 1,21]	0,350	0,367	4027

**Примечание:** n — общее число обследованных с изученным признаком (с его наличием или отсутствием), \* — в этих случаях и далее указывается абсолютное количество обследованных и их удельный вес, у кого обнаружен данный признак.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АУ — альбуминурия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МКБ — мочекаменная болезнь, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, p.ratio — уровень статистической значимости для однофакторного анализа, p.overall — расчет p-value с использованием критерия Манна-Уитни или хи-квадрат.

том и избыточным весом. Данные показатели являются известными факторами риска развития ХБП. Встречаемость АУ возрастала по мере повышения степени АГ (табл. 3, 5). Также выявляемость АУ была ассоциирована с гипертриглицеридемией, высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) крови, являю-

щимся интегративным маркером воспаления, негативно влияющим на ССР.

Высокая частота встречаемости АУ при ИБС, ХСН, ФП и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) определяет высокий риск развития ХБП у пациентов с этими хроническими неинфекци-

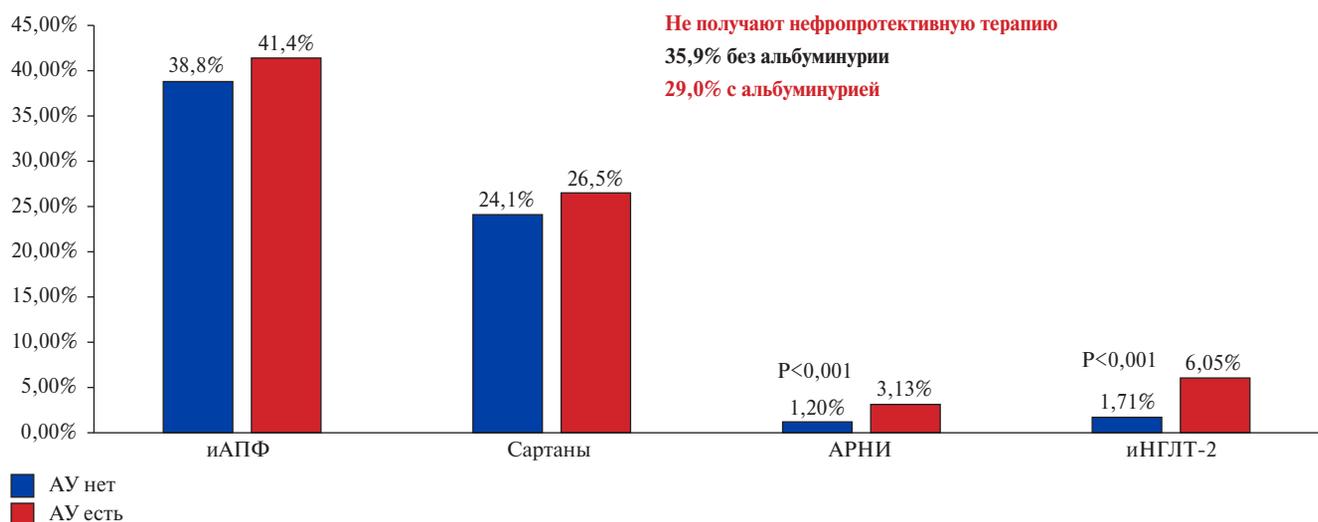
Таблица 4

**Характеристика группы обследованных, включенных в регистр АУРА  
(лабораторные исследования и лекарственная терапия) в зависимости от наличия/отсутствия АУ (> или <20 мг/л)**

Параметры	АУ <20 мг/л, n=1592	АУ ≥20 мг/л, n=2939	ОШ	p.ratio	p.overall	n
<b>Лабораторные исследования</b>						
Гемоглобин, г/л	135 [123; 146]	137 [125; 148]	1,01 [1,0; 1,07]	0,001	0,001	4315
СОЭ, мм/ч	10 [5,0; 16,0]	10 [5,0; 18,0]	1,01 [1,0; 1,01]	0,051	0,100	3597
Креатинин, мкмоль/л	80,0 [69,4; 92]	86,3 [75,0; 99,0]	1,02 [1,01; 1,02]	<0,001	<0,001	4146
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	81,5 [69; 95,2]	75,2 [62,5; 90,7]	0,98 [0,98; 0,99]	<0,001	<0,001	4145
Мочевина, ммоль/л	5,30 [4,40; 6,5]	5,80 [4,70; 7,0]	1,08 [1,05; 1,012]	<0,001	<0,001	3247
Мочевая кислота, мкмоль/л	298 [246; 357]	316 [259; 383]	1,0 [1,00; 1,00]	<0,001	<0,001	1938
Общий холестерин, ммоль/л	5,05 [4,3; 6,0]	5,10 [4,26; 6,10]	1,01 [0,97; 1,06]	0,585	0,644	3679
ХС ЛНП, ммоль/л	3,07 [2,25; 3,9]	3,07 [2,30; 3,92]	1,01 [0,95; 1,08]	0,682	0,901	2521
ХС ЛВП, ммоль/л	1,35 [1,08; 1,6]	1,28 [1,0; 1,5]	0,74 [0,61; 0,89]	0,001	<0,001	2356
Триглицериды, ммоль/л	1,32 [0,96; 1,78]	1,40 [1,01; 1,90]	1,15 [1,05; 1,28]	0,005	0,002	2395
ХС не-ЛВП	3,69 [2,86; 4,64]	3,77 [2,88; 4,8]	1,03 [0,97; 1,01]	0,291	0,352	2301
Глюкоза, ммоль/л	5,30 [4,8; 5,87]	5,50 [5,0; 6,0]	1,27 [1,18; 1,37]	<0,001	<0,001	4125
Гликированный гемоглобин, %	5,60 [5,3; 5,90]	5,80 [5,4; 6,10]	2,0 [1,4; 2,86]	<0,001	<0,001	709
С-реактивный белок	2,88 [1,0; 5,0]	3,20 [1,20; 6,40]	1,0 [1,0; 1,01]	0,158	<0,001	1738
<b>Лекарственная терапия</b>						
иАПФ	612 (38,8%)*	1204 (41,4%)*	1,11 [0,98; 1,26]	0,091	0,097	4485
АРА	380 (24,1%)	771 (26,5%)	1,14 [0,99; 1,31]	0,076	0,083	4485
АРНИ	19 (1,2%)	91 (3,13%)	2,63 [1,63; 4,47]	<0,001	<0,001	4485
иНГЛТ-2	27 (1,71%)	176 (6,05%)	3,68 [2,48; 5,67]	<0,001	<0,001	4485
БКК	389 (24,7%)	807 (27,8%)	1,17 [1,02; 1,35]	0,025	0,028	4485
Холестерин-снижающая терапия	652 (41,3%)	1498 (51,5%)	1,51 [1,33; 1,71]	<0,001	<0,001	4485
Диуретики	442 (26,8%)	1105 (38,0%)	1,68 [1,47; 1,92]	<0,001	<0,001	4485
Антикоагулянты	165 (83,3%)	432 (85,0%)	1,14 [0,72; 1,77]	0,570	0,654	706

**Примечание:** n — общее число обследованных с изученным признаком (с его наличием или отсутствием), \* — в этих случаях и далее указывается абсолютное количество обследованных и их удельный вес, у кого обнаружен данный признак.

**Сокращения:** АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, АУ — альбуминурия, БКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, p.ratio — уровень статистической значимости для однофакторного анализа, p.overall — расчет p-value с использованием критерия Манна-Уитни или хи-квадрат.



**Рис. 5.** Ренопротективная терапия в популяции пациентов в регистре АУРА в зависимости от наличия АУ.

**Сокращения:** АУ — альбуминурия, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Таблица 5

**Характеристика группы обследованных, включенных в регистр АУРА (демографические показатели и данные анамнеза), в зависимости от наличия/отсутствия АУ (> или <50 мг/л)**

Параметры	АУ <50 мг/л, n=3481	АУ ≥50 мг/л, n=1050	ОШ	p.ratio	p.overall	n
<b>Демографические показатели, данные анамнеза</b>						
Пол:					0,002	4530
Мужчины	1427 (41%)*	487 (46,4%)*	Ref.			
Женщины	2054 (59%)	562 (53,6%)	0,80 [0,70; 0,92]	0,002		
Возраст, лет	59,0 [49,0; 69,0]	63,0 [53,0; 71,0]	1,02 [1,01; 1,03]	<0,001	<0,001	4531
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,5 [24,3; 31,2]	28,7 [25,5; 32,1]	1,04 [1,03; 1,05]	<0,001	<0,001	4305
Курение в анамнезе	951 (27,6%)	347 (33,5%)	1,32 [1,14; 1,53]	<0,001	<0,001	4479
Курение на момент включения в регистр	587 (16,9%)	220 (21,1%)	1,32 [1,11; 1,56]	0,002	0,002	4512
Метаболический синдром	865 (26,2%)	374 (38,2%)	1,75 [1,50; 2,03]	<0,001	<0,001	4283
АГ	2546 (73,3%)	906 (86,7%)	2,37 [1,96; 2,89]	0,000	<0,001	4519
АГ степени:					0,04	3452
1 степень	748 (29,4%)	228 (25,2%)	Ref.			
2 степень	1047 (41,1%)	360 (39,7%)	1,13 [0,93; 1,37]	0,215		
3 степень	751 (29,5%)	318 (35,1%)	1,39 [1,14; 1,69]	0,001		
ИБС	1071 (30,8%)	440 (42,2%)	1,64 [1,42; 1,89]	<0,001	<0,001	4518
ПИКС	299 (8,60%)	164 (15,6%)	1,97 [1,61; 2,42]	<0,001	<0,001	4526
Стентирование коронарное	237 (6,82%)	114 (10,9%)	1,67 [1,32; 2,11]	<0,001	<0,001	4524
АКШ	52 (1,50%)	25 (2,39%)	1,62 [0,98; 2,59]	0,059	0,069	4523
ХСН	1230 (35,5%)	539 (51,5%)	1,93 [1,68; 2,22]	0,000	<0,001	4513
Тяжесть ХСН:					<0,001	1767
1-2 ФК	920 (74,9%)	346 (64,2%)	Ref.			
3-4 ФК	308 (25,1%)	193 (35,8%)	1,67 [1,34; 2,07]	<0,001		
Величина ФВ ЛЖ:					<0,001	1594
≥50%	988 (89,5%)	388 (79,2%)	Ref.			
<50%	116 (10,5%)	102 (20,8%)	2,24 [1,67; 2,99]	<0,001		
ФП	493 (14,2%)	214 (20,5%)	1,56 [1,30; 1,86]	<0,001	<0,001	4521
Венозный тромбоз	60 (1,80%)	25 (2,51%)	1,41 [0,86; 2,23]	0,166	0,199	4332
ТЭЛА	35 (1,01%)	17 (1,62%)	1,63 [0,88; 2,88]	0,115	0,142	4515
Предиабет	362 (10,7%)	197 (19,2%)	1,98 [1,64; 2,40]	<0,001	<0,001	4418
ХОБЛ	172 (5,03%)	108 (10,5%)	2,22 [1,72; 2,85]	<0,001	<0,001	4451
Онкологическое заболевание	281 (8,14%)	106 (10,1%)	1,28 [1,00; 1,61]	0,046	0,049	4499
МКБ	265 (7,66%)	102 (9,80%)	1,31 [1,03; 1,66]	0,030	0,032	4499
Пиелонефрит	284 (8,26%)	106 (10,2%)	1,26 [1,00; 1,59]	0,054	0,059	4476
Хронический цистит	150 (4,34%)	61 (5,90%)	1,38 [1,01; 1,87]	0,042	0,046	4492
СЗСТ	152 (4,37%)	52 (4,97%)	1,15 [0,82; 1,57]	0,413	0,464	4522
COVID-19	1642 (52,9%)	457 (49,6%)	0,88 [0,76; 1,01]	0,077	0,083	4027

**Примечание:** n — общее число обследованных с изученным признаком (с его наличием или отсутствием), \* — в этих случаях и далее указывается абсолютное количество обследованных и их удельный вес, у кого обнаружен данный признак.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АУ — альбуминурия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, МКБ — мочекаменная болезнь, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, p.ratio — уровень статистической значимости для однофакторного анализа, p.overall — расчет p-value с использованием критерия Манна-Уитни или хи-квадрат.

онными заболеваниями. Анализируя выявляемость АУ при сердечно-сосудистых заболеваниях, следует отметить, что АУ чаще выявлялась у больных с 3-4 функциональным классом (ФК) ХСН в сравнении с 1-2 ФК, а также при снижении ФВ <50% в сравнении с ХСН и ФВ >50% (табл. 3, 5). У больных, пере-

несших COVID-19, частота выявления АУ не отличалась от таковой у не болевших этим инфекционным заболеванием. Вероятно, потому что в регистр АУРА не включались пациенты с выявленной ранее ХБП, которая могла быть представлена в т.ч. COVID-19 ассоциированными формами нефропатий.

Таблица 6

**Характеристика группы обследованных, включенных в регистр АУРА (лабораторные исследования и лекарственная терапия) в зависимости от наличия/отсутствия АУ (> или <50 мг/л)**

Параметры	АУ <50 мг/л, n=3481	АУ ≥50 мг/л, n=1050	ОШ	p.ratio	p.overall	n
<b>Лабораторные исследования</b>						
Гемоглобин, г/л	136 [124; 147]	137 [125; 147]	1,00 [1,0; 1,07]	0,040	0,084	4315
СОЭ, мм/ч	10 [5,0; 16,0]	10 [5,0; 20,0]	1,01 [1,0; 1,01]	0,018	0,155	3597
Креатинин, мкмоль/л	82,0 [71; 95]	90,9 [78,0; 104]	1,02 [1,01; 1,02]	<0,001	<0,001	4146
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	79,5 [67,1; 94,2]	70,1 [59,0; 85,4]	0,98 [0,97; 0,98]	<0,001	<0,001	4145
Мочевина, ммоль/л	5,40 [4,50; 6,7]	6,30 [5,10; 7,7]	1,12 [1,09; 1,16]	<0,001	<0,001	3247
Мочевая кислота, мкмоль/л	302 [250; 363]	330 [276; 410]	1,0 [1,00; 1,00]	<0,001	<0,001	1938
Общий холестерин, ммоль/л	5,10 [4,3; 6,03]	5,15 [4,2; 6,10]	0,99 [0,94; 1,05]	0,793	0,969	3679
ХС ЛНП, ммоль/л	3,07 [2,29; 3,92]	3,10 [2,26; 3,87]	0,97 [0,90; 1,05]	0,471	0,428	2521
ХС ЛВП, ммоль/л	1,31 [1,08; 1,6]	1,24 [1,0; 1,5]	0,62 [0,49; 0,78]	<0,001	<0,001	2356
Триглицериды, ммоль/л	1,35 [0,99; 1,80]	1,50 [1,02; 2,1]	1,21 [1,1; 1,33]	<0,001	<0,001	2395
ХС не-ЛВП	3,74 [2,88; 4,7]	3,72 [2,82; 4,85]	1,01 [0,94; 1,08]	0,886	0,867	2301
Глюкоза, ммоль/л	5,40 [4,90; 5,90]	5,59 [5,1; 6,10]	1,32 [1,23; 1,43]	<0,001	<0,001	4125
Гликированный гемоглобин, %	5,60 [5,30; 5,96]	5,90 [5,50; 6,20]	2,70 [1,91; 3,81]	<0,001	<0,001	709
C-реактивный белок	3,0 [1,06; 5,87]	3,60 [1,30; 7,60]	1,01 [1,0; 1,01]	<0,001	<0,002	1738
<b>Лекарственная терапия</b>						
иАПФ	1339 (38,8%)*	477 (46,0%)*	1,34 [1,17; 1,55]	<0,001	<0,001	4485
АРА	853 (24,7%)	298 (28,8%)	1,23 [1,05; 1,43]	0,010	0,010	4485
АРНИ	58 (1,68%)	52 (5,02%)	3,09 [2,10; 4,53]	<0,001	<0,001	4485
иНГЛТ-2	83 (2,41%)	120 (11,6%)	5,31 [3,98; 7,11]	0,000	<0,001	4485
БКК	856 (24,8%)	340 (32,8%)	1,48 [1,27; 1,72]	<0,001	<0,001	4485
Холестерин-снижающая терапия	1535 (44,5%)	615 (59,4%)	1,82 [1,58; 2,10]	0,000	<0,001	4485
Диуретики	1040 (30,2%)	487 (47,0%)	2,05 [1,78; 2,37]	0,000	<0,001	4485
Антикоагулянты	404 (82,1%)	193 (90,2%)	1,99 [1,22; 3,38]	0,005	0,009	706

**Примечание:** n — общее число обследованных с изученным признаком (с его наличием или отсутствием), \* — в этих случаях и далее указывается абсолютное количество обследованных и их удельный вес, у кого обнаружен данный признак.

**Сокращения:** АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, АУ — альбуминурия, БКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, p.ratio — уровень статистической значимости для однофакторного анализа, p.overall — расчет p-value с использованием критерия Манна-Уитни или хи-квадрат.

Вместе с тем, требует особого внимания категория обследованных, у которых АУ наблюдается в отсутствие коморбидного фона. Например, требует объяснения наличие АУ у обследованных без АГ (71%).

Частота применения различных классов препаратов, обладающих ренопротективной активностью, была высока с учетом того, что группа регистра АУРА не имела диагностированной ХБП на момент включения в регистр (рис. 5, табл. 4, 6). Показания к применению данных классов препаратов были иные, например, использование блокаторов РААС у пациентов с АГ. Но вместе с тем, применение препаратов, обладающих ренопротективной активностью в условиях высокой распространенности факторов риска ХБП и признаков вероятной вновь диагностированной ХБП, повышает возможности противостояния развитию и прогрессированию данного патологического процесса в почечной ткани.

### Обсуждение

В ходе анализа регистра АУРА были получены данные о распространенности таких факторов ССР, как АУ и снижение СКФ. Планируется повторное изучение наличия данных факторов риска спустя 3 мес. и в случае их повторного обнаружения диагностирование ХБП. Высокая распространенность АУ, вероятно, объясняется высоким распространением, в первую очередь, АГ. Подобные высокие показатели встречаемости АУ в популяции больных АГ были получены в российском исследовании "Хронограф" [13], а также в рамках национального регистра АГ [14]. Повышение выявляемости АУ при ИБС и ХСН также может объяснить высокую ее встречаемость среди обследованных. Ранее в многочисленных наблюдательных и сравнительных исследованиях демонстрировалась высокая распространенность АУ при данных нозологиях [15-18]. Не меньший интерес

представляют данные о высокой выявляемости АУ при ХОБЛ. В последние годы появляются работы, посвященные взаимосвязи патологии почек и ХОБЛ [19]. В основе понимания данной взаимосвязи лежит, с одной стороны, процесс системной эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования, происходящий при ХОБЛ и ХБП, а с другой стороны, развитие ситуационной и хронической гипоксии, вносящей вклад в органную дисфункцию и, прежде всего, почек [20].

Важными представляются находки взаимосвязи АУ с рядом факторов ССР, в частности, с гиперурикемией, гипертриглицеридемией, повышением уровня СРБ, снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, избыточным весом, курением. Подобные взаимосвязи регистрировались в ряде популяционных исследований в разных странах. В частности, в рамках Национального исследования здоровья и питания (NHANES, 2015–2018гг) было показано, что персистирующая гиперурикемия была тесно связана с развитием АУ и повышением уровня СРБ [21]. В рамках американского популяционного ретроспективного исследования ветеранов была продемонстрирована взаимосвязь гипертриглицеридемии с АУ [22]. В российском исследовании молодых добровольцев была продемонстрирована высокая встречаемость АУ у курящих [23]. Примечательно, что во многих подобных работах в качестве маркера рассматривается именно АУ, определенная однократно, без оценки её персистенции в течение 3 мес. Иными словами, даже эпизодическая АУ рассматривается в качестве фактора риска при наличии или отсутствии ХБП.

Отдельного внимания заслуживают факты более высокой встречаемости АУ у больных с ФП, а также предиабетом. По данным ретроспективного российского исследования РЕКУР-ФП, распространенность ХБП среди больных с ФП составила 48,8% [24]. При этом, показано, что как сама АУ или ХБП

повышают риск развития ФП, так и наличие ФП повышает риск почечного повреждения с развитием АУ и ХБП [25]. Формирование подобного "порочного круга" определяет необходимость комплексной оценки возможностей терапевтической клиники купировать возникающие угрозы высокого ССР как со стороны заболевания сердца, так и со стороны повреждения почек. При предиабете, рассматриваемом в качестве патологического процесса, предшествующего развитию СД, могут формироваться микрососудистые расстройства, в т.ч. в виде поражения почек, проявлением которого может являться АУ [26]. Одним из объяснений возникновения повреждения почечной ткани является сам предиабет с наблюдаемыми при нем расстройствами функционирования ряда систем (РААС, симпатико-адреналовой). С другой стороны, у лиц с предиабетом нередко появление АУ ассоциируется с мужским полом, ожирением, курением и рядом других факторов риска, имеющих негативное влияние как на риск развития СД, так и ХБП. Оба довода, предположительно объясняющих такую взаимосвязь, продемонстрированы как в рамках анализа данных регистра АУРА, так и представлены в научной литературе в качестве результатов иных исследований [27, 28].

### Заключение

Представленные первые данные анализа регистра АУРА продемонстрировали высокую распространенность АУ у лиц старше 40 лет. Высокая встречаемость АУ была характерна для пациентов с АГ, ИБС, ФП, ХСН, предиабетом. Продемонстрирована высокая частота АУ с мужским полом, возрастом, избыточным весом, гиперурикемией, дислипидемией и рядом других факторов ССР.

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

### Литература/References

- Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA, et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nat Med.* 2019;25(11):1753-60. doi:10.1038/s41591-019-0627-8.
- Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):514-25. doi:10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
- Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis: An Individual Participant-Based Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):426-35. doi:10.7326/M20-0529.
- Leong SO, Lui KF, Ng WY, et al. The use of semi-quantitative urine test-strip (Micral Test) for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus. *Singapore Med J.* 1998;39(3):101-3.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Ärnlov J, Nowak C. Association between albuminuria, incident cardiovascular events, and mortality in persons without hypertension, diabetes, and cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):e4-e6. doi:10.1093/eurjpc/zwaa095.
- Marques da Silva P, Carvalho D, Nazaré J, et al. Prevalence of microalbuminuria in hypertensive patients with or without type 2 diabetes in a Portuguese primary care setting: The RACE (micRoAlbumin sCreening survEy) study. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(4):237-46. English, Portuguese. doi:10.1016/j.repc.2014.08.017.
- Dobronravov VA, Smirnov AV, Kayukov IG. Many-sided albuminuria: aspects of clinical value. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2009;13(3):33-8. (In Russ.) Добронравов В.А., Смирнов А.В., Каюков И.Г. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения. *Нефрология.* 2009;13(3):33-8.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International.* 2024;105(Suppl 4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018.
- Essaian AM, Arutyunov GP, Melikhov OG. Prevalence of chronic kidney disease in primary care patients. results of a prospective observational study in 12 regions of Russia. *Clinical Nephrology.* 2021;3:6-16. (In Russ.) Есаян А.М., Арутюнов Г.П., Мелихов О.Г. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. результаты проспективного наблюдения

- тельного исследования в 12 регионах России. Клиническая нефрология. 2021;3:6-16. doi:10.18565/nephrology.2021.3.6-16.
11. Batyushin MM, Gavrilov DV, Gusev AV, et al. Prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study "Epidemiology of CKD" (Kirov city). *Nephrology and dialysis*. 2021;23(2):192-202. (In Russ.) Батушин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В. и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования "эпидемиология ХБП" (город Киров). *Нефрология и диализ*. 2021;23(2):192-202.
  12. Arutyunov AG, Batyushin MM, Arutyunov GP, et al. Real Clinical Practice Register of Albuminuria Detection in Patients with Previously Undiagnosed Chronic Kidney Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023;13(6):449-54. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Батушин М.М., Арутюнов Г.П. и др. Регистр реальной клинической практики выявляемости альбуминурии среди пациентов с ранее недиагностированной ХБП — АУРА. *Архив внутренней медицины*. 2023;13(6):449-54. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-6-449-454.
  13. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Bagmanova NKH, et al. the prevalence of chronic kidney disease markers in arterial hypertension patients and relation with diabetes: results of epidemiological study khronograph. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(2):91-101. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Багманова Н.Х. и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования хронограф. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(2):91-101. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-91-101.
  14. Oschepkova EV, Aksenova AV, Orlovsky AA, Chazova IE. Chronic kidney disease in outpatients with arterial hypertension: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national registry). *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(7):810-5. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Аксенова А.В., Орловский А.А., Чазова И.Е. Хроническая болезнь почек у амбулаторных больных артериальной гипертензией: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным национального регистра). *Терапевтический архив*. 2022;94(7):810-5. doi:10.26442/00403660.2022.07.201744.
  15. Ivanov VP, Savicjka Yu V. Renal function in patients with systolic chronic heart failure depending on quality of life. *Heart and blood vessels*. 2016;4(56):66-71.
  16. Khan MS, Shahid I, Anker SD, et al. Albuminuria and Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(3):270-82. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.028.
  17. Oye-Somefun A, Kuk JL, Ardern CI. Associations between elevated kidney and liver biomarker ratios, metabolic syndrome and all-cause and coronary heart disease (CHD) mortality: analysis of the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):352. doi:10.1186/s12872-021-02160-w.
  18. Zanetti D, Bergman H, Burgess S, et al. Urinary Albumin, Sodium, and Potassium and Cardiovascular Outcomes in the UK Biobank: Observational and Mendelian Randomization Analyses. *Hypertension*. 2020;75(3):714-22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14028.
  19. Bolotova EV, Dudnikova AV, Yavlyanskaya VV. Features of chronic kidney disease diagnosis in patient chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical nephrology*. 2017;(1):18-22. (In Russ.) Болотова Е.В., Дудникова А.В., Явлинская В.В. Особенности диагностики хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая нефрология*. 2017;(1):18-22. doi:2075-3594/article/view/272630.
  20. Agranovich NV, Pilipovich LA, Albotova LV. Prognostic significance of some markers of endothelial dysfunction in the development of chronic kidney pathology in chronic obstructive pulmonary disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(5):25-30. (In Russ.) Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В. Прогностическая значимость некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии хронической патологии почек при хронической обструктивной болезни легких. *Нефрология*. 2018;22(5):25-30. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-5-25-30.
  21. Kaspar CDW, Lu J. Hyperuricemia, Elevated Body Mass Index, Female Sex, and Albuminuria Increase the Probability of Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey 2015-2018. *Front Public Health*. 2021;9:689219. doi:10.3389/fpubh.2021.689219.
  22. Rizk JG, Hsiung JT, Arif Y, et al. Triglycerides and Renal Outcomes According to Albuminuria and in Consideration of Other Metabolic Syndrome Components in Diabetic US Veterans. *Am J Nephrol*. 2023;54(1-2):14-24. doi:10.1159/000529414.
  23. Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA, et al. Relation between Tobacco Smoking/Electronic Smoking and Albuminuria/Vascular Stiffness in Young People without Cardiovascular Diseases. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(3):467-76. doi:10.1159/000507510.
  24. Polshakova IL, Povetkin SV. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data of REKUR-AF Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):733-40. (In Russ.) Польшакова И.Л., Поветкин С.В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):733-40. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
  25. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1386-98. doi:10.2215/CJN.01860217.
  26. Shilpasree AS, Patil VS, Revanasiddappa M, et al. Renal Dysfunction in Prediabetes: Confirmed by Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria. *J Lab Physicians*. 2021;13(3):257-62. doi:10.1055/s-0041-1731107.
  27. Kar D, El-Wazir A, Delanerolle G, et al. Predictors and determinants of albuminuria in people with prediabetes and diabetes based on smoking status: A cross-sectional study using the UK Biobank data. *EclinicalMedicine*. 2022;5:101544. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101544.
  28. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, et al. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):392-403. doi:10.1016/S2213-8587(18)30027-5.

## Прогностический алгоритм ранней диагностики субкритических состояний как предикторов внезапной сердечной смерти

Быков А. В.<sup>1,2</sup>, Азарова П. С.<sup>1</sup>, Пархоменко С. А.<sup>1,3</sup>, Быков А. В.<sup>1,4</sup>, Полякова А. В.<sup>1</sup>, Алымова М. В.<sup>1</sup>, Винников А. В.<sup>1,5</sup>

**Цель.** Разработка метода ранней диагностики субкритических нарушений гомеостаза, приводящих к внезапной сердечной смерти (ВСС). В основе лежит повышение эффективности прогностических алгоритмов.

**Материал и методы.** В пилотном контролируемом открытом рандомизированном проспективном клиническом исследовании приняли участие 220 пациентов с риском развития ВСС и 150 пациентов без риска по ВСС. В основу формирования основной и контрольной групп пациентов легла глобальная шкала категорий сердечно-сосудистого риска. По предложенным профильными экспертами информативным признакам при использовании методов многомерной статистики (дискриминантный анализ) были сформированы два класса состояния. Проведённый разведочный анализ подтвердил значимость диагностических критериев по отношению к показателю манифестации ВСС (манифестации остановки сердца — МОС), являющейся интегральной оценкой фатального осложнения. Разработка решающих правил проводилась на основе технологии мягких вычислений.

**Результаты.** С учётом приоритета клинического исследования, а именно — выявления субкритических стадий МОС, предложен классификатор по степени тяжести базового состояния пациентов — выраженности риска развития критических состояний (ВРПКС). Дискриминантная функция и области пересечения между подклассами МОС в условиях ранней диагностики ВСС обуславливают переход к технологии мягких вычислений. Формируются функции принадлежности к тяжёлым формам МОС с последующей их итерацией по Е. Шортлифу. Финальное решающее правило посредством нечёткого классификатора дифференцирует МОС по стадиям с разной ВРПКС. Параллельно со стандартными протоколами ведения тяжёлых соматических больных (хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническая болезнь почек, гепатоцеллюлярная недостаточность), опираясь на предложенный алгоритм с интегральной оценкой критических состояний, при использовании решающего правила МОС в основной группе наблюдения в 30,5% случаев была выявлена субкритическая стадия и проведена адресная лечебно-профилактическая поддержка. В первой группе субкритическое состояние выявлено у 67 пациентов (30,5%), критическое состояние без ВСС — у 3 пациентов (1,4%), во всех отмеченных случаях успешно проведена ранняя профилактика ВСС (переход данных пациентов в класс с меньшей степенью ВРПКС); с помощью классических прогностических шкал в данной группе было выявлено 46 пациентов (20,9%) с субкритическим состоянием и 1 (0,4%) — с критическим. В контрольной группе субкритическое состояние определено у 35 пациентов (23,3%), из которых у 17 пациентов (11,3%) сформировалась степень умеренного риска развития ВСС; с помощью классических прогностических шкал выявлено 23 пациента (15,3%) с субкритическим состоянием.

**Заключение.** В условиях отделения анестезиологии и реанимации, соматических отделений, отделения гемодиализа, кардиохирургии, отделения трансплантологии органов рекомендуется использовать алгоритм ранней диагностики и стратификации рисков ВСС с интегральной оценкой — МОС. Нечёткий классификатор МОС по ВРПКС позволяет при динамическом наблюдении осуществлять своевременную коррекцию лечебных мероприятий в приложении к стандартным протоколам.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, субкритические и критические состояния, нечёткая логика принятия решений, функция принадлежности, факторы риска.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Юго-Западный государственный университет, Курск; <sup>2</sup>ОБУЗ Курская областная многопрофильная клиническая больница, Курск; <sup>3</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого Минобороны России, Красногорск; <sup>4</sup>ОБУЗ Курская городская больница № 1 им. Н. С. Короткова, Курск; <sup>5</sup>ОБУЗ Курский онкологический научно-клинический центр им. Г. Е. Островерхова, Курск, Россия.

Быков А. В.\* — к. м. н., доцент кафедры БМИ; врач сердечно-сосудистый хирург консультативной поликлиники, ORCID: 0000-0001-6015-0412, Азарова П. С. — лаборант кафедры; студент 6 курса кафедры БМИ, ORCID: 0009-0002-4077-736X, Пархоменко С. А. — врач-хирург, начальник отделения, ORCID: 0000-0002-2221-2026, Быков А. В. — врач УЗД поликлиники, ORCID: 0009-0007-7574-648X, Полякова А. В. — студент 6 курса кафедры БМИ, ORCID: 0009-0005-5894-2038, Алымова М. В. — студент 3 курса кафедры БМИ, ORCID: 0009-0009-3450-1392, Винников А. В. — специалист по внедрению МИС, ORCID: 0009-0001-6831-6170.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
kstu-bmi@yandex.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ВРПКС — показатель выраженности риска развития критических состояний, КПВ — коэффициент поправки на возраст, КПВО — коэффициент поправки на время обследования, КППС — коэффициент поправки на принадлежность к системе органов, МОС — показатель манифестации внезапной сердечной смерти, РП — решающее правило, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФП — функция принадлежности, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 03.06.2024

Рецензия получена 20.06.2024

Принята к публикации 08.07.2024



**Для цитирования:** Быков А. В., Азарова П. С., Пархоменко С. А., Быков А. В., Полякова А. В., Алымова М. В., Винников А. В. Прогностический алгоритм ранней диагностики субкритических состояний как предикторов внезапной сердечной смерти. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5987. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5987. EDN RCXSPM

## Prognostic algorithm for early diagnosis of subcritical conditions as predictors of sudden cardiac death

Bykov A. V.<sup>1,2</sup>, Azarova P. S.<sup>1</sup>, Parkhomenko S. A.<sup>1,3</sup>, Bykov A. V.<sup>1,4</sup>, Polyakova A. V.<sup>1</sup>, Alymova M. V.<sup>1</sup>, Vinnikov A. V.<sup>1,5</sup>

**Aim.** To develop a method for early diagnosis of subcritical homeostasis disorders leading to sudden cardiac death (SCD). The basis is to improve the efficiency of predictive algorithms.

**Material and methods.** This pilot, controlled, open-label, randomized, prospective clinical trial included 220 patients at risk of SCD and 150 patients without risk of SCD. Main and control groups were formed according to the global cardiovascular

risk score. Based on the informative features proposed by specialized experts using multivariate statistics methods (discriminant analysis), two condition classes were formed. The conducted exploratory analysis confirmed the significance of diagnostic criteria in relation to SCD manifestation (manifestation of cardiac arrest — MCA), which is an integral assessment of a fatal complication. The development of decision rules was carried out on the basis of soft computing technology.

**Results.** Taking into account the priority of clinical research, namely, the identification of subcritical stages of MCA, a classifier is proposed according to basic severity of patients — the severity of critical condition risk (SCCR). The discriminant function and intersection areas between MCA subclasses in the conditions of early SCD diagnosis determine the transition to soft computing technology. Membership functions for severe MCA are formed, followed by their iteration according to E.Shortliffe. The final decision rule, using a fuzzy classifier, differentiates the MCA into stages with different SCCR. In parallel with standard protocols for the management of severe somatic patients (chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, hepatocellular failure), based on the proposed algorithm with an integral assessment of critical conditions, using the MCA decision rule in the main group in 30,5% of cases, subcritical stage was revealed, followed by targeted treatment and preventive support. In the first group, a subcritical condition was detected in 67 patients (30,5%); a critical condition without SCD — in 3 patients (1,4%). In all noted cases, early prevention of SCD was successfully carried out (these patients were transferred to a class with a lower SCD degree). Using conventional prognostic scores in this group, 46 patients (20,9%) were identified with a subcritical condition and 1 (0,4%) with a critical condition. In the control group, subcritical condition was determined in 35 patients (23,3%), of which 17 patients (11,3%) had a moderate risk of SCD. Using conventional prognostic scores, 23 patients (15,3%) with subcritical condition were identified.

**Conclusion.** In the conditions of intensive care unit, general medicine departments, hemodialysis department, cardiac surgery, and organ transplantation department, an algorithm for early diagnosis and risk stratification of SCD with an integral assessment (MCA) should be used. The fuzzy classifier MCA according to SCCR makes it possible to carry out timely correction of treatment measures in addition to standard protocols.

**Keywords:** sudden cardiac death, subcritical and critical conditions, fuzzy logic decision making, membership function, risk factors.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Southwestern State University, Kursk; <sup>2</sup>Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk; <sup>3</sup>National Medical Research Center for High Medical Technologies — Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk; <sup>4</sup>Korotkov Kursk City Hospital № 1, Kursk; <sup>5</sup>Ostroverkhov Kursk Oncology Research and Clinical Center, Kursk, Russia.

Bykov A. V.\* ORCID: 0000-0001-6015-0412, Azarova P.S. ORCID: 0009-0002-4077-736X, Parkhomenko S. A. ORCID: 0000-0002-2221-2026, Bykov A. V. ORCID: 0009-0007-7574-648X, Polyakova A. V. ORCID: 0009-0005-5894-2038, Alymova M. V. ORCID: 0009-0009-3450-1392, Vinnikov A. V. ORCID: 0009-0001-6831-6170.

\*Corresponding author:  
kstu-bmi@yandex.ru

**Received:** 03.06.2024 **Revision Received:** 20.06.2024 **Accepted:** 08.07.2024

**For citation:** Bykov A. V., Azarova P.S., Parkhomenko S. A., Bykov A. V., Polyakova A. V., Alymova M. V., Vinnikov A. V. Prognostic algorithm for early diagnosis of subcritical conditions as predictors of sudden cardiac death. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5987. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5987. EDN RCXSPM

### Ключевые моменты

- Пациентам с риском возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС) возможно проведение её ранней профилактики благодаря своевременной диагностике и выявлению субкритических и критических состояний.
- Использование нечёткой логики принятия решений позволяет повысить качество диагностики и прогнозирования риска возникновения ВСС.
- Прогностический алгоритм, основанный на использовании функций принадлежности и факторов риска, позволяет оценивать тяжесть субкритических и критических состояний как предикторов ВСС и осуществлять своевременную коррекцию лечебных мероприятий на фоне динамического наблюдения.

Отсутствие своевременной диагностики и лечения жизнеугрожающих заболеваний вызывает снижение качества жизни пациента и может привести к летальному исходу [1, 2]. Своевременное предупреждение развития внезапной сердечной смерти (ВСС) при неотложных кардиологических состояниях становится из года в год все более актуальной проблемой, особенно в контексте увеличения частоты острых тромбэмболических осложнений [3, 4].

### Key messages

- For patients at risk of sudden cardiac death (SCD), early prevention is possible with timely diagnosis and identification of subcritical and critical conditions.
- The use of fuzzy logic decision making makes it possible to improve the quality of diagnosis and prediction of the SCD risk.
- A prognostic algorithm based on membership functions and risk factors makes it possible to assess the severity of subcritical and critical conditions as predictors of SCD and timely modify treatment measures during follow-up.

Патофизиологической основой развития большинства критических состояний, независимо от системы органов, являются: вторичный антифосфолипидный синдром, локальный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, синдром гиперкоагуляции в условиях гипоксии и хронической сердечной недостаточности [4]. Для последней ситуации характерно повышение венозного давления в печени, почках и нижних конечностях, основной причиной которого является перегрузка малого круга кровообращения, следствием чего является возникновение вторичной лёгочной гипертензии с рефлексом Китаева. Это в итоге приводит к дисбалансу в системе

гемостаза с усилением активности прокоагулянтных факторов [4]. Кроме того, застойные явления усиливаются значительным ограничением физической активности (большую часть времени пациенты проводят в положении лёжа). Следствием этого является повышение рисков венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий [2, 4].

Актуальность рассматриваемой проблемы подтверждается высокой смертностью россиян от сердечно-сосудистых заболеваний, декомпенсацию которых можно предотвратить, применяя современные интеллектуальные технологии в медицине [2, 4]. Вследствие её сложной траектории развития, ВСС можно назвать энигмой неотложной кардиологии, точность и своевременность прогноза которой поможет уже на ранних стадиях эффективно осуществлять профилактику наступления ВСС.

Невзирая на детальное изучение механизма развития ВСС, определение границ параметров гомеостаза, неминуемо запускающих каскад дестабилизации сердечно-сосудистой регуляции, невозможно без применения технологий гибридного интеллекта.

Работы ведущих ученых в сфере медицины указывают на необходимость создания интеллектуальных систем поддержки принятия врачебных решений для одномоментного анализа большого количества плохо формализуемых информативных признаков, а также формирования методов, которые лягут в основу данных интеллектуальных систем поддержки принятия врачебных решений [1-7]. Весь спектр сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений гемостаза, сопутствующих обменных и эндокринных отклонений должен учитываться для формирования максимально точной оценки риска возникновения ВСС [3]. Прогнозирование в таких условиях позволяет сделать лечебный процесс максимально управляемым в аспекте динамического наблюдения за тяжёлыми пациентами [5].

Целью исследования является разработка метода ранней диагностики субкритических нарушений гомеостаза, приводящих к ВСС. В основе лежит повышение эффективности прогностических алгоритмов.

### Материал и методы

В пилотном контролируемом открытом рандомизированном проспективном клиническом исследовании приняли участие 220 пациентов с риском развития ВСС и 150 пациентов без риска по ВСС. В основу формирования основной и контрольной групп пациентов легла глобальная шкала категорий сердечно-сосудистого риска (ССР).

В основную группу исследования вошли коморбидные пациенты категорий высокого и очень высокого ССР, которые соответствовали всем критериям включения:

1. Наличие признаков органического поражения сердца;
2. Наличие хронической сердечной недостаточности 2-4 функциональных классов по NYHA;
3. Наличие по результатам пролонгированного мониторирования желудочковой экстрасистолии разной градации (II-V) по Б. Лауну;
4. Наличие в анамнезе симптомных сердцебиений (головокружение, полубморочное состояние и обмороки), с подтверждённой желудочковой тахикардией и без неё;
5. Возраст 45-70 лет;
6. Наличие согласия на участие в исследовании.

Под критериями исключения или не включения подразумевается несоответствие схожих по коморбидности и тяжести клинических состояний рамкам морфо-функциональных нарушений, определенным для группы исследования согласно экспертной оценке формирования риска ВСС.

Основная группа исследования характеризуется следующими клиническими данными:

1) Категория высокого ССР — 42% всех пациентов, из них:

а) Сахарный диабет без поражения органов-мишеней при скорости клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин — 25% пациентов категории высокого ССР;

б) Ассоциированная гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина стенок левого желудочка >13 мм) — 75% пациентов категории высокого ССР;

в) Высокие значения факторов риска (ФР) (холестерин липопротеинов низкой плотности >4,4 ммоль/л; артериальное давление >180/110 мм. рт.ст.; общий холестерин >8 ммоль/л) — 88% пациентов категории высокого ССР.

2) Категория очень высокого ССР — 58% всех пациентов, из них:

а) Сахарный диабет с поражением органов-мишеней при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин — 78% пациентов категории очень высокого ССР;

б) Острые нарушения мозгового кровообращения (перенесённый инсульт) — 65% пациентов категории очень высокого ССР;

в) Постинфарктный кардиосклероз (перенесённый инфаркт миокарда) — 49% пациентов категории очень высокого ССР;

г) Заболевания периферических артерий — 22% пациентов категории очень высокого ССР;

д) Кардиомиопатия — 86% пациентов категории очень высокого ССР.

Пациенты в соответствии с категориями ССР, нарушениями без поражения органов-мишеней и ассоциированными клиническими состояниями (ишемическая болезнь сердца с постинфарктным кардиосклерозом, кардиомиопатии различного генеза

с низкой фракцией выброса и промежуточной фракцией выброса, острыми нарушениями мозгового кровообращения, сахарным диабетом 2 типа со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин), которые в общей сложности объединяют органическое поражение сердца.

В свою очередь, категории высокого и очень высокого ССР, состояния с органическим поражением сердца соотносятся с градациями желудочковых нарушений ритма по Б. Лауну (II-V и желудочковые тахикардии по типу пируэта — TdP):

- II (более 30 экстрасистол в час) — 12% пациентов категории высокого ССР;
- III (политопная экстрасистолия) — 20% пациентов категории высокого ССР;
- IVa (парные экстрасистолы) — 10% пациентов категории высокого ССР;
- IVб (пробежки желудочковой тахикардии, желудочковая тахикардия) — 22% пациентов категории очень высокого ССР;
- V (экстрасистолы типа R на T) — 28% пациентов категории очень высокого ССР;
- TdP (желудочковые тахикардии по типу пируэта) — 8% пациентов категории очень высокого ССР.

В группу контроля вошли пациенты, соотносимые с группой исследования по возрасту, полу, ФР, сердечно-сосудистым заболеваниям, однако категории ССР — средний и низкий, при этом по шкале SCORE =1-5%, тогда как в основной группе исследования SCORE =5-10% и >10%. Оценку состояния пациентов проводил консилиум, состоящий из профильных специалистов и врачей-кибернетиков.

Клиническая характеристика пациентов детально представлена с дифференцированным описанием состояний по шкалам от общего риска сердечно-сосудистых осложнений, которые в свою очередь приводят к прямому или косвенному влиянию на нарушение кровообращения и гемостаза, в последствии приводящих к непосредственно к электрической нестабильности сердца, которая ранжирована по рисковым шкалам ВСС. Что же касается пересечения шкал глобального сердечно-сосудистого риска и оценки готовности изменённого миокарда к опасным желудочковым нарушениям ритма, то факт органического поражения сердца без оценки влияния на него глобального сердечно-сосудистого риска не может определить сроки декомпенсации основного состояния и развития ВСС.

Для проверки принадлежности пациентов к одной из указанных групп, сформированных клиническими экспертами в рамках исследования, использовался метод многомерной статистики — дискриминантный анализ, реализуемый с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica.

Анализ структуры признакового пространства и исследуемых классов состояний пациентов определил

неполный и нечёткий характер получаемой информации [8, 9]. Это делает обоснованным использование технологии мягких вычислений в качестве ключевого математического аппарата и методологии синтеза гибридных нечетких решающих правил (РП) в качестве инструмента синтеза РП [8-15]. Опираясь на это положение, в ходе разведочного анализа, включавшего в себя в т.ч. логит-регрессию и однофакторный дисперсионный анализ, было сформировано пространство информативных признаков [2-7], позволяющее ставить и решать задачи прогнозирования развития критических и субкритических состояний, оценивать степень тяжести состояния с учетом межсистемных взаимосвязей [11, 13, 15].

Понятия "критические и субкритические состояния" соотносятся с функцией принадлежности частного решающего правила к фатальному осложнению — ВСС, что представлено на этапе синтеза финального решающего правила. Использование технологии мягких вычислений показывает, что факторы, характеризующие нарушения обменных процессов и анализируемые обычно самостоятельно, могут при определенных условиях создавать общий вектор — нарушения гемостаза, которые в зависимости от сложности и тяжести своей касательно электрической стабильности сердца стратифицируются по степени тяжести в рамках предложенного фактора, отражающего риск наступления ВСС.

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

Конфликт интересов не заявляется.

В ходе проведения дискриминантного анализа по наиболее информативным диагностическим критериям при разделении пациентов на классы, соответствующие основной и контрольной группам пациентов, сформировалась область пересечения, вследствие чего диагностическая чувствительность данного метода составила 83%. Дальнейшее разделение группы пациентов с риском развития ВСС на классы представляется нецелесообразным ввиду ещё большего пересечения классов, и, как следствие, снижения диагностической чувствительности до значений, не удовлетворяющих задач медицинской диагностики [9, 11, 12]. Анализ различных методов прогнозирования наступления критических и субкритических состояний показывает, что известные методы не решают задачи с приемлемой для медицинской практики точностью прогнозирования развития ВСС. Это во многом определяется сложностью аналитического описания процессов, сопро-

вождающих наступление и развитие субкритических и критических состояний, поскольку и потенциальные информативные признаки, и прогнозируемые состояния имеют нечеткую и неполную структуру данных [9, 10].

С позиции медицинской кибернетики, каждый диагностический критерий является характеристикой степени тяжести критических и субкритических состояний, т.е. своеобразным ФР наступления летального исхода и, в зависимости от сочетания с другими ФР, дает различные прогностические решения. Все информативные ФР развития ВСС использованы в рамках стратификации ВСС (по Лауну). Из этого следует, что целесообразно будет разделить ФР по информативности, в последующем — с формированием частных, комбинированных и финальных РП для оценки уверенности в развитии и исходе критических и субкритических состояний [11, 12, 15]. Для полноты оценки развития состояний выделяются следующие классификации ФР:

- по системам органов;
- по классам важности;
- по моменту обследования.

Учитывая сложную структуру взаимодействия систем органов человеческого организма и сложную организацию описывающих ее РП, целесообразным будет использование понятия частной уверенности. Система частных РП позволяет ввести для каждого ФР функции принадлежности (ФП) к классу манифестации ВСС (манифестации остановки сердца — МОС) ( $\mu(X_i)$ ), определяющие частную уверенность в том, что у пациента будет спрогнозировано возникновение ВСС [12, 15].

Пример ФП имеет следующий вид:

$$\mu(x_a) = \begin{cases} 0, & \text{если эпизоды ВСС отсутствуют;} \\ 0,4, & \text{если эпизоды ВСС присутствуют.} \end{cases}$$

$$\mu(x_b) = \begin{cases} 0,242, & \text{если } SaO_2 < 80; \\ -0,0084x + 0,914, & \text{если } 80 \leq SaO_2 < 90; \\ -0,0316x + 3,002, & \text{если } 90 \leq SaO_2 < 95; \\ 0, & \text{если } SaO_2 \geq 95. \end{cases}$$

Комбинированные РП отображают уверенность в оценке состояния исследуемых органов или систем, которая позволяет увидеть, какое влияние комбинация ФР или совокупностей ФР по системам органов может оказать на результаты оказываемой медицинской помощи [12, 15].

Финальная уверенность определяется агрегацией частных РП и позволяет увидеть, какое влияние все множество рассматриваемых ФР оказывает на процесс развития субкритических или критических состояний у пациентов [12, 15].

Финальная уверенность позволяет также скорректировать оказываемые лечебно-диагностические мероприятия, а именно [15]:

1. Скорость адресной медицинской помощи;
2. Объем адресной медицинской помощи;
3. Необходимость транспортировки больного в профильное учреждение;
4. Определение времени и способа реваскуляризации при острой коронарной недостаточности.

В ходе проведенных исследований было установлено, что использование ФР без учета ряда системообразующих связей, поправки на время обследования и факторов возраста не обеспечивает требуемого для медицинской практики качества прогноза ВСС [15]. С учетом этого на экспертном уровне, руководствуясь рекомендациями по синтезу гибридных нечетких РП, были введены поправочные коэффициенты, увеличивающие информативную ценность каждого из введенных ФР в следующем составе:

- коэффициент поправки на принадлежность к системе органов (КППС);
- коэффициент поправки на время обследования (КПВО);
- коэффициент поправки на возраст (КПВ).

Числовые значения предложенных коэффициентов были получены с учетом литературных данных и основаны на клиническом опыте экспертной группы.

С учетом влияния коэффициентов частная уверенность для каждого ФР просчитывается по следующей формуле, предложенной авторами исследования:

$$f_i = \mu(X_i) \times \text{КППС}_i \times \text{КПВО}_i \times \text{КПВ}.$$

На основании более ранних исследований [8-15] было выявлено то, что учет каждого из выбранных ФР увеличивает уверенность в возникновении ВСС, поэтому для расчета общей уверенности в прогнозе наступления ВСС была выбрана прогностическая модель, основанная на итерационной модели Е. Шортлифа [10, 15]:

$$Z(s+1) = Z(s) + f(s+1) \times [1 - Z(s)],$$

где  $s$  — номер итерации;  $Z(1) = f(1)$ .

В соответствии с рекомендациями экспертов данной предметной области итоговое значение  $Z$  используется как базовая переменная для оценки степени тяжести состояния пациента в данный момент — РП "выраженность риска развития критических состояний" (ВРПКС). Для решения этой задачи определяются ФП  $U_k(Z)$  к таким классам степени тяжести состояния пациента по ВРПКС, как: незначительный риск (н), умеренный риск (у), риск субкритического состояния (с), риск критического состояния (к).

Аналитически ФП к классам степени тяжести состояния пациента  $U_k(Z)$  (где  $k = н, у, с, к$ ) описываются выражениями, предложенными авторами исследования:

$$U_n(Z) = \begin{cases} 0,97, & \text{если } Z < 0,5; \\ -97x + 49,47, & \text{если } 0,5 < Z < 0,51; \\ 0, & \text{если } Z > 0,5. \end{cases}$$

$$U_y(Z) = \begin{cases} 0, & \text{если } Z < 0,5; \\ 97x - 48,5, & \text{если } 0,5 < Z < 0,51; \\ 0,97, & \text{если } 0,51 < Z < 0,65; \\ -97x + 64,02, & \text{если } 0,65 < Z < 0,66; \\ 0, & \text{если } Z > 0,66. \end{cases}$$

$$U_c(Z) = \begin{cases} 0, & \text{если } Z < 0,65; \\ 97x - 63,05, & \text{если } 0,65 < Z < 0,66; \\ 0,97, & \text{если } 0,66 < Z < 0,85; \\ -97x + 83,42, & \text{если } 0,85 < Z < 0,86; \\ 0, & \text{если } Z > 0,86. \end{cases}$$

$$U_k(Z) = \begin{cases} 0, & \text{если } Z < 0,85; \\ 97x - 82,45, & \text{если } 0,85 < Z < 0,86; \\ 0,97, & \text{если } 0,86 < Z < 1,0. \end{cases}$$

Решение о принадлежности пациента к одному из выделенных классов состояний ВРРКС принимается по максимальному значению  $U_k$ . При этом уверенность  $UST$  в выбранном классе степени тяжести определяется величиной выбранного значения  $U_k$ .

$$UST = \max\{U_n(Z), U_y(Z), U_c(Z), U_k(Z)\}.$$

### Результаты и обсуждение

Таким образом, результатами данного исследования являются:

1. Синтезированные для каждого из рассматриваемых в исследовании информативных признаков  $X_i$  функции принадлежности  $\mu(X_i)$  к классу МОС;

2. Полученное уравнение для определения общей уверенности в прогнозе наступления ВСС, синтезированное на основе итерационного выражения Е. Шортлифа;

3. Выделены классы степени тяжести состояния пациента по ВРРКС.

Все РП, применяемые в рассматриваемом методе, созданы на основе методологии синтеза гибридных нечетких РП и являются полностью оригинальными.

В ходе исследования экспертами выделены суррогатная конечная точка (субкритическое состояние) и твердая конечная точка (критическое состояние с ВСС или без неё). За время наблюдения с использованием РП МОС в первой группе субкритическое состояние выявлено у 67 пациентов (30,5%), крити-

ческое состояние без ВСС — у 3 пациентов (1,4%), во всех отмеченных случаях успешно проведена ранняя профилактика ВСС (переход данных пациентов в класс с меньшей степенью ВРРКС); с помощью классических прогностических шкал в данной группе было выявлено 46 пациентов (20,9%) с субкритическим состоянием и 1 (0,4%) — с критическим. В контрольной группе субкритическое состояние определено у 35 пациентов (23,3%), из которых у 17 пациентов (11,3%) сформировалась степень умеренного риска развития ВСС; с помощью классических прогностических шкал выявлено 23 пациента (15,3%) с субкритическим состоянием. Кроме того, данные, полученные в результате исследования, легли в основу разработки метода прогнозирования наступления субкритических и критических состояний, приводящих к ВСС, на базе кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета. Была подана заявка на изобретение. В дальнейшем планируется доработка и усовершенствование метода с целью повышения его диагностической чувствительности, специфичности и эффективности.

Данное исследование основано на более раннем научном исследовании, результатом которого явилась разработка идеи интеллектуальной гибридной системы ранней диагностики критических и субкритических состояний [15]. В настоящей работе акцент сделан на ранней диагностике субкритических состояний как предикторов ВСС; представленный метод основывается на приведённых в предыдущей работе данных [15], однако имеющиеся знания и подходы усовершенствованы с целью повышения результата работы метода (эффективности ранней диагностики ВСС, её ранней профилактики и корректировки лечения), что было в текущий момент уже на этапе промежуточных результатов успешно применено в клинической практике.

### Заключение

Таким образом, представленный подход основан на раннем выявлении состояний с риском развития ВСС с последующим анализом полученных значений изменения жизненных функций и их оценкой путем обработки с помощью технологии мягких вычислений. Внедрение алгоритма ранней диагностики и стратификации рисков ВСС ВРРКС с интегральной оценкой МОС в медицинскую практику в условиях отделения анестезиологии и реанимации, соматических отделениях, отделении гемодиализа, кардиохирургии, отделении трансплантологии органов позволит повысить эффективность ранней диагностики и профилактики субкритических и критических состояний, приводящих к ВСС, в сравнении с классическими прогностическими шкалами. Использование гибридного интеллекта и нечёткой логики в составе нечёткого классификатора МОС по ВРРКС позволя-

ет при динамическом наблюдении осуществлять своевременную коррекцию лечебных мероприятий в соответствии к стандартным протоколам.

### Литература/References

- Gavryushina SV, Hugaeva AA, Galaktionova AS. Sudden cardiac death in patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction and the possibility of its prevention. *Tрудnyj pacient*. 2021;19(8):6-13. (In Russ.) Гаврюшина С.В., Хугаева А.А., Галактионова А.С. Внезапная сердечная смерть у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, возможности ее профилактики. *Трудный пациент*. 2021;19(8):6-13. doi:10.224412/2074-1005-2021-8-6-13.
- Kachnov VA, Koliubaeva SN, Tyrenko VV, et al. Investigation of genetic factors leading to cardiovascular diseases in persons with risk of sudden cardiac death. *Genes & Cells*. 2020;2:73-80. (In Russ.) Качнов В.А., Колюбаева С.Н., Тыренко В.В. и др. Исследование генетических факторов возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с риском развития внезапной сердечной смерти. *Гены и клетки*. 2020;2:73-80. doi:10.23868/202004018.
- Avdeeva DK, Yenshin SI, Ivanov ML, et al. Stratification models for predicting sudden cardiac death: the search for improving the effectiveness of the prognosis continues. *International research journal*. 2022;7-2(121):18-24. (In Russ.) Авдеева Д.К., Еншин С.И., Иванов М.Л. и др. Стратифицирующие модели предсказания внезапной сердечной смерти: поиск повышения эффективности прогноза продолжается. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;7-2(121):18-24. doi:10.23670/IRJ.2022.121.7.040.
- Teplov VM, Prasol DM, Kolomojcev VV, et al. The center for the treatment of sudden cardiac death: the results of five years of work. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2023;1:17-23. (In Russ.) Теплов В.М., Прасол Д.М., Коломойцев В.В. и др. Центр по лечению внезапной сердечной смерти: результаты пяти лет работы. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;1:17-23. doi:10.24884/2078-5658-2023-20-1-17-23.
- Lazutkina AY. Quality assessment of the screening test for sudden cardiac death predictors. *Current problems of health care and medical statistics*. 2023;3:149-65. (In Russ.) Лагуткина А.Ю. Оценка качества скрининг-теста предикторов внезапной сердечной смерти. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;3:149-65. doi:10.24412/2312-2935-2023-3-149-165.
- Kalatsei LV, Snezhitskiy VA. Electrocardiographic and imaging methods in risk stratification of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Vestnik aritmologii*. 2021;2(104):28-36. (In Russ.) Колоцей Л.В., Снежицкий В.А. Электрокардиографические и визуализирующие методы исследования в стратификации риска внезапной сердечной смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник аритмологии*. 2021;2(104):28-36. doi:10.35336/VA-2021-2-28-36.
- Ilov NN, Palnikova OV, Stoppel DR, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in heart failure patients: is left ventricular ejection fraction alone sufficient? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3959. (In Russ.) Илов Н.Н., Пальникова О.В., Стомпель Д.Р. и др. Стратификация риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью: достаточно ли одной фракции выброса левого желудочка? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3959. doi:10.15829/1560-4071-2021-3959.
- Korenevskiy NA. Application of fuzzy logic for decision-making in medical expert systems. *Biomedical Engineering*. 2015;1:33-5. (In Russ.) Корневский Н.А. Использование нечеткой логики принятия решений для медицинских экспертных систем. *Медицинская техника*. 2015;1:33-5. EDN: TQMZCZ.
- Korenevskiy NA, Rodionova SN, Khripina II. Methodology of synthesis of hybrid fuzzy decision rules for medical intelligent decision support systems. *Staryj Oskol: TNT*, 2019. p. 472. (In Russ.) Корневский Н.А., Родионова С.Н., Хрипина И.И. Методология синтеза гибридных нечетких решающих правил для медицинских интеллектуальных систем поддержки принятия решений: монография. Старый Оскол: TNT, 2019. 472 с. ISBN: 978-5-94178-602-2.
- Korenevskiy NA, Artemenko MV, Provotorov VYa, et al. Method of fuzzy synthesis decision rule based on a model system interrelation for solving problems of prediction and diagnosis of diseases. *System analysis and management in biomedical systems*. 2014;13(4):881-6. (In Russ.) Корневский Н.А., Артеменко М.В., Провоторов В.Я. и др. Метод синтеза нечетких решающих правил на основе моделей системных взаимосвязей для решения задач прогнозирования и диагностики заболеваний. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2014;13(4):881-6. EDN: TCWKLF.
- Korenevskiy NA, Serebrovskiy VV, Razumova KV, et al. The synthesis method of hybrid fuzzy decision-making models for the state assessment and biotechnology systems control. *Biomedicine Radioengineering*. 2016;9:68-74. (In Russ.) Корневский Н.А., Серебровский В.В., Разумова К.В. и др. Метод синтеза нечетких моделей принятия решений по оценке состояния и управлению биотехническими системами. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2016;9:68-74. EDN: XQQLJV.
- Korenevskiy NA, Shutkin AN, Boytsova EA, et al. Assessment and management of health status based on G.Rasch models. *Biomedical Engineering*. 2015;6:37-40. (In Russ.) Корневский Н.А., Шуткин А.Н., Бойцова Е.А. и др. Оценка и управление состоянием здоровья на основе моделей Г.Раша. *Медицинская техника*. 2015;6:37-40. EDN: VCFQKP.
- Korenevskiy NA, Khripina II, Lazurina LP. Fuzzy collective classifiers for assessing the state of living systems. *Optical-electronic instruments and devices in pattern recognition systems, image processing and symbolic information: collection of materials of the XII International Scientific and Technical Conference. Kursk*. 2015:172-4. (In Russ.) Корневский Н.А., Хрипина И.И., Лазурина Л.П. Нечеткие коллективные классификаторы для оценки состояния живых систем. *Оптико-электронные приборы и устройства в системах распознавания образов, обработки изображений и символьной информации: сборник материалов XII Международной научно-технической конференции. Курск, Россия*. 2015:172-4. EDN: TWIWP.
- Shutkin AN, Korenevskaya SN, Fedyanin VV. Designing knowledge bases of medical expert systems using groups of fuzzy rules. *Information projects in medicine and pedagogy: materials of the international scientific and practical conference. Moscow*. 2014:61-4. (In Russ.) Шуткин А.Н., Корневская С.Н., Федянин В.В. Проектирование баз знаний медицинских экспертных систем с использованием коллективов нечетких правил. *Информационные проекты в медицине и педагогике: материалы международной научно-практической конференции. Москва, Россия*. 2014:61-4. EDN: YURWCS.
- Azarova PS, Bykov AV, Vinnikov AV, et al. Intelligent hybrid system for early diagnosis of critical and subcritical conditions. *Physics and radioelectronics in medicine and ecology: XV international scientific conference with the scientific youth school named after. I.N. Spiridonov. FREME'2022, Vladimir-Suzdal: OOO "Grafika"*. 2022:291-4. (In Russ.) Азарова П.С., Быков А.В., Винников А.В. и др. Интеллектуальная гибридная система ранней диагностики критических и субкритических состояний. *Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии: XV международная научная конференция с научной молодежной школой им. И.Н. Спиридонова ФРЭМЭ'2022, Владимир-Суздаль, 28-30 июня 2022 года. Владимир-Суздаль: ООО "Графика"*. 2022:291-4. EDN: BGLFZY.



## Сравнительный анализ мониторинга гемодинамики с помощью катетеризации легочной артерии и трансторакальной эхокардиографии у пациентов с кардиогенным шоком

Рябов В. В., Сыркина А. Г., Керчева М. А., Ёлгин И. И., Пантелеев О. О.

**Цель.** Сравнить основные показатели центральной гемодинамики, снятые путем катетеризации легочной артерии и с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТЭхоКГ).

**Материал и методы.** Выполнено проспективное исследование с участием 20 пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным истинным кардиогенным шоком. Всем пациентам практически синхронно выполнялось измерение ряда показателей центральной гемодинамики с помощью катетера Свана-Ганца и тех же показателей с помощью ТЭхоКГ. Сравнение обеих методик проводилось путем корреляционного анализа Спирмена и построения диаграмм Бланда-Альтмана с помощью программы STATISTICA 8.0.

**Результаты.** Нами обнаружено довольно много согласованностей между показателями, снятыми двумя методиками у одного и того же пациента примерно в одно и то же время.

Так, сердечный индекс (СИ) хорошо измеряется обеими методиками. При этом корреляционный коэффициент был значимо выше при измерении СИ посредством VT1 ( $r=0,81$  vs  $r=0,81$ ) по сравнению с расчетом СИ через объемы ЛЖ, поэтому мы считаем первый способ предпочтительным.

Значения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), вычисленные по давлению в правом предсердии, не выявили согласования методик, в то же время, вычисленные по центральному венозному давлению — выявили.

Не показало согласованности методик измерение давления заклинивания легочной артерии. Мы считаем, что это связано с тем, что оценка диастолической функции, через которую впоследствии производится расчет, у реанимационных пациентов в режиме фокусного ТЭхоКГ может быть затруднена и недостаточно корректна.

**Заключение.** ТЭхоКГ можно применять для мониторинга центральной гемодинамики в случаях удовлетворительной и умеренно сниженной визуализации изображений сердца.

Статистически согласованными являются как результаты измерений СИ с помощью формулы Бернулли, так и СИ, рассчитанного, исходя из разницы объемов левого желудочка, а также измерение ОПСС с помощью центрального венозного давления.

Измерение ОПСС с помощью давления в правом предсердии и измерение давления заклинивания легочной артерии не продемонстрировали согласованности разных методик.

Мы считаем, что ТЭхоКГ можно использовать для мониторинга СИ и ОПСС у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным истинным кардиогенным шоком.

**Ключевые слова:** центральная гемодинамика, кардиогенный шок, фокусная эхокардиография.

**Отношения и деятельность.** Государственное задание на оказание государственных услуг (выполнение работ) № 075-00712-24-04 от 02.04.2024, лаборатория инфаркт-ассоциированного шока.

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

Рябов В. В. — д.м.н., зам. директора по научной и клинической работе, и.о. зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329, Сыркина А. Г.\* — к.м.н., с.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5581-5387, Керчева М. А. — к.м.н., н.с. отделения неотложной кардиологии, и.о. зав. лабораторией инфаркт-ассоциированного шока, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Ёлгин И. И. — врач функциональной диагностики отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0009-0006-6793-9831, Пантелеев О. О. — н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5152-2106.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
sag@cardio-tomsk.ru

ВОЛЖ — выводной отдел левого желудочка, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КШ — кардиогенный шок, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МЦГ — мониторирование центральной гемодинамики, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ПП — правое предсердие, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЦВД — центральное венозное давление.

Рукопись получена 05.06.2024

Рецензия получена 17.06.2024

Принята к публикации 10.07.2024



**Для цитирования:** Рябов В. В., Сыркина А. Г., Керчева М. А., Ёлгин И. И., Пантелеев О. О. Сравнительный анализ мониторинга гемодинамики с помощью катетеризации легочной артерии и трансторакальной эхокардиографии у пациентов с кардиогенным шоком. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5990. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5990. EDN SOJKZQ

## Comparative analysis of hemodynamic monitoring with pulmonary artery catheter and transthoracic echocardiography in patients with cardiogenic shock

Ryabov V. V., Syrkina A. G., Kercheva M. A., Yolgina I. I., Panteleev O. O.

**Aim.** To compare main central hemodynamic parameters obtained by pulmonary artery catheterization and transthoracic echocardiography (TTE).

**Material and methods.** This prospective study included 20 patients with acute myocardial infarction complicated by true cardiogenic shock. In all patients, number of central hemodynamic parameters was measured using a Swan-Ganz catheter and TTE. Comparison of both methods was carried out by Spearman correlation analysis and Bland-Altman plots using the STATISTICA 8.0 program.

**Results.** We found quite a lot of agreement between the parameters measured by the two methods in the same patient at approximately the same time.

Thus, the cardiac index (CI) is well measured by both methods. At the same time, the correlation coefficient was significantly higher when measuring CI using VT1 ( $r=0,81$  vs  $r=0,81$ ) compared to LV volumes. Therefore, we consider the first method to be preferable.

The values of total peripheral vascular resistance (TPVR), estimated by right atrial pressure, did not reveal agreement between methods. At the same time, there was agreement in case of central venous pressure.

Measurement of pulmonary wedge pressure did not show agreement in methods. We believe that this is due to the fact that diastolic function assessment in inten-

sive care patients in the focal TTE mode may be difficult and not sufficiently correct.

**Conclusion.** TTE can be used to monitor central hemodynamics in cases of satisfactory and moderately reduced cardiac imaging.

Both the results of CI measurement using the Bernoulli formula and left ventricular volumes, as well as measuring TPVR using central venous pressure, are statistically consistent.

Measurement of TPVR using right atrial pressure and measurement of pulmonary wedge pressure did not demonstrate agreement between the different techniques. We believe that TTE can be used to monitor CI and TPVR in patients with myocardial infarction complicated by true cardiogenic shock.

**Keywords:** central hemodynamics, cardiogenic shock, focal echocardiography.

**Relationships and Activities.** State assignment № 075-00712-24-04 dated April 2, 2024, laboratory of myocardial infarction-associated shock.

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

Ryabov V.V. ORCID: 0000-0002-4358-7329, Syrkina A.G.\* ORCID: 0000-0001-5581-5387, Kercheva M.A. ORCID: 0000-0003-1444-1037, Yolgin I.I. ORCID: 0009-0006-6793-9831, Panteleev O.O. ORCID: 0000-0001-5152-2106.

\*Corresponding author: sag@cardio-tomsk.ru

**Received:** 05.06.2024 **Revision Received:** 17.06.2024 **Accepted:** 10.07.2024

**For citation:** Ryabov V.V., Syrkina A.G., Kercheva M.A., Yolgin I.I., Panteleev O.O. Comparative analysis of hemodynamic monitoring with pulmonary artery catheter and transthoracic echocardiography in patients with cardiogenic shock. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5990. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5990. EDN SOJKZQ

### Ключевые моменты

- Фокусная эхокардиография не хуже катетеризации легочной артерии в части мониторинга сердечного индекса и общего периферического сосудистого сопротивления у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком.
- Более предпочтительным способом для расчета сердечного индекса мы считаем измерение VTI выводного отдела левого желудочка.

### Key messages

- Focused echocardiography is noninferior to pulmonary artery catheterization in monitoring cardiac index and total peripheral vascular resistance in patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock.
- We consider the left ventricular outflow tract VTI measurement to be a more preferable method for cardiac index estimation.

Кардиогенный шок (КШ) — одно из самых тяжелых осложнений инфаркта миокарда (ИМ), приводящее к высокой летальности, усугубляющее течение коморбидных заболеваний, отрицательно влияющее на ближайший и отдаленный прогноз. Несмотря на все усилия, последнее время летальность от КШ колеблется в пределах 30–50% без тенденции к дальнейшему снижению [1]. Таким образом, существует необходимость поиска новых подходов к диагностике и терапии данного состояния.

Понимание гемодинамических механизмов возникновения и течения КШ — ключ к адекватной и эффективной его терапии. Особенно это актуально при сочетании шоков разного генеза у одного и того же пациента. Так, у пациентов с истинным КШ нередко присоединяется септический шок, в ряде случаев — геморрагический. В этих ситуациях особенно актуальным становится мониторинг основных параметров центральной гемодинамики.

Практически любой вид шока инициируется интенсивным и достаточно резким снижением сердечного выброса (СВ). Оценка данного показателя в сочетании с преднагрузкой и постнагрузкой позволяет дифференцировать основные варианты острого расстройства циркуляции — гиповолемический, вазо-

плегический и кардиогенный; в последнем случае ведущий механизм связан со снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) [2].

СВ как один из основных признаков шока и критериев эффективности его лечения является интегральным показателем, в основе которого лежит нарушение структуры и функции ЛЖ. Кроме этого параметра патогенетическая составляющая шока лежит в плоскости значений общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и волевического статуса [3, 4]. Грамотное лечение конкретного пациента предполагает снятие абсолютных значений этих показателей в текущий момент времени, вследствие чего назначение препаратов становится более очевидным и обоснованным.

Существует множество способов мониторинга центральной гемодинамики (МЦГ), однако до сих пор нет четких рекомендаций по использованию той или иной методики, в частности, при КШ [5].

Золотой стандарт МЦГ в виде катетеризации легочной артерии (ЛА) по методу Свана-Ганца уже давно используется в практике, однако имеет ряд неудобств, в т.ч. для пациента, поскольку является инвазивной процедурой. С развитием в последние годы

Таблица 1

**Прямые и расчетные показатели центральной гемодинамики, полученные с помощью катетера Свана-Ганца и с помощью ТЭхоКГ**

Параметры
Центральное венозное давление
Ударный объем
Сердечный выброс
Сердечный индекс
Общее периферическое сосудистое сопротивление
Давление заклинивания легочной артерии

эхокардиографии в целом и с появлением такого понятия как фокусная эхокардиография, данный подход стал чрезвычайно востребованным в условиях палаты интенсивной терапии, где решения нужно принимать быстро, и где они могут часто меняться [6].

На практике достаточно основных показателей центральной гемодинамики для быстрого и верного принятия того или иного решения. В то же время количество исследований по этой проблеме недостаточно [7].

Альтернативный подход к МЦГ с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТЭхоКГ) целесообразен и оправдан, удобен для пациента, является неинвазивным, не обладает минусами, которые есть у методики Свана-Ганца [8].

Однако в настоящее время нет однозначного мнения, может ли МЦГ с помощью ТЭхоКГ стать заменой аналогичным измерениям при катетеризации ЛА.

Цель: сравнить основные показатели центральной гемодинамики, снятые путем катетеризации ЛА и с помощью ТЭхоКГ.

Гипотеза. Метод ТЭхоКГ для определения СВ, ОПСС и ДЗЛА не хуже, чем методика Свана-Ганца для этих же целей.

#### Материал и методы

В исследование включено 20 пациентов с острым ИМ, осложненным истинным КШ, согласно четвертому универсальному определению ИМ и клинко-лабораторным общепринятым критериям КШ [9, 10].

Исследование было одобрено комитетом по биоэтической этике при НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол заседания № 190 от 13.11.2019). У всех пациентов было подписано информированное согласие, предусматривающее, что пациент не в состоянии самостоятельно подписать данную форму, поскольку практически каждый из них на момент включения в исследование находился в бессознательном состоянии. В данной ситуации подписание документа проводилось двумя незаинтересованными лицами из врачебного персонала реанимации.

Критерии включения:

1. Возраст более 18 лет;
2. Наличие КШ согласно общепринятым клиническим и лабораторным критериям.

Критерии исключения:

1. Постоянная форма фибрилляции предсердий;
2. Выраженный аортальный стеноз;
3. Регургитация 2-4 степени на аортальном и/или митральном клапанах;
4. Активное большое кровотоечение;
5. Механические осложнения острого ИМ;
6. Противопоказания к установке катетера Свана-Ганца.

Всем пациентам практически синхронно выполнялось измерение ряда показателей центральной

гемодинамики (табл. 1) с помощью катетера Свана-Ганца и тех же показателей с помощью ТЭхоКГ.

Катетеризация ЛА проводилась в рамках рутинной практики [11, 12]. В асептических условиях под местной инфильтративной анестезией в просвет правой внутренней яремной вены при помощи ультразвуковой навигации по методике Сельдингера устанавливался интродьюсер 8 Fr. После фиксации интродьюсера к коже одиночной лигатурой, через просвет интродьюсера в верхнюю полую вену вводили баллонный катетер для термодилуции Corodyn TD, Braun (Германия) (далее катетер Свана-Ганца) и раздували баллон на дистальном конце катетера. Катетер продвигали далее — в полость правого предсердия (ПП), правого желудочка и лёгочный ствол под контролем изменения кривой давления. Далее катетер продвигали дистально, по ходу ветвей ЛА, до появления на мониторе кривой с характерным для заклинивания ЛА паттерном. Положение баллона в позиции "заклинивания" верифицировали повторными дефляцией и инфляцией баллона, и промыванием порта инвазивного давления.

После верификации заклинивания ЛА баллон повторно раздували, прекращали вентиляцию лёгких и выполняли измерение ДЗЛА. После измерения ДЗЛА баллон сдували. Полученный результат сохраняли в мониторе для дальнейших расчётов.

Измерение СВ выполняли при помощи метода репульмональной термодилуции: через термистор, в проксимальный порт катетера Свана-Ганца вводили стандартный объём предварительно охлаждённого до 4° С изотонического раствора хлорида натрия и регистрировали динамику изменения температуры на дистальном конце катетера. Процедуру повторяли 5 раз, сохраняя в монитор полученное среднее значение.

После введения данных о поле, возрасте, росте и массе тела пациента, монитор Drager Infinity Delta (Германия) производил расчёты параметров гемодинамики пациента.

Попутно всем пациентам выполнялась ТЭхоКГ с использованием мобильного эхокардиографа Philips Affiniti 70 (Нидерланды). При исследовании

Таблица 2

Корреляция между двумя способами измерения СИ

Параметры	УО, расчет из объемов ЛЖ	МОК, расчет из объемов ЛЖ	СИ, расчет из объемов ЛЖ	УО, расчет по VTI	МОК расчет по VTI	СИ расчет по VTI
УО	r=0,48	r=0,05	r=-0,04	r=0,83	r=0,54	r=0,49
МОК	r=0,34	r=0,46	r=0,34	r=0,67	r=0,81	r=0,73
СИ	r=0,28	r=0,37	r=0,33	r=0,65	r=0,81	r=0,81

**Примечание:** строка легенды — показатели гемодинамики, полученные ТЭхоКГ; столбец легенды — показатели гемодинамики, полученные катетером Свана-Ганца. Цветом выделены статистически значимые коэффициенты корреляции.

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, МОК — минутный объем кровообращения, СИ — сердечный индекс, ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, УО — ударный объем.

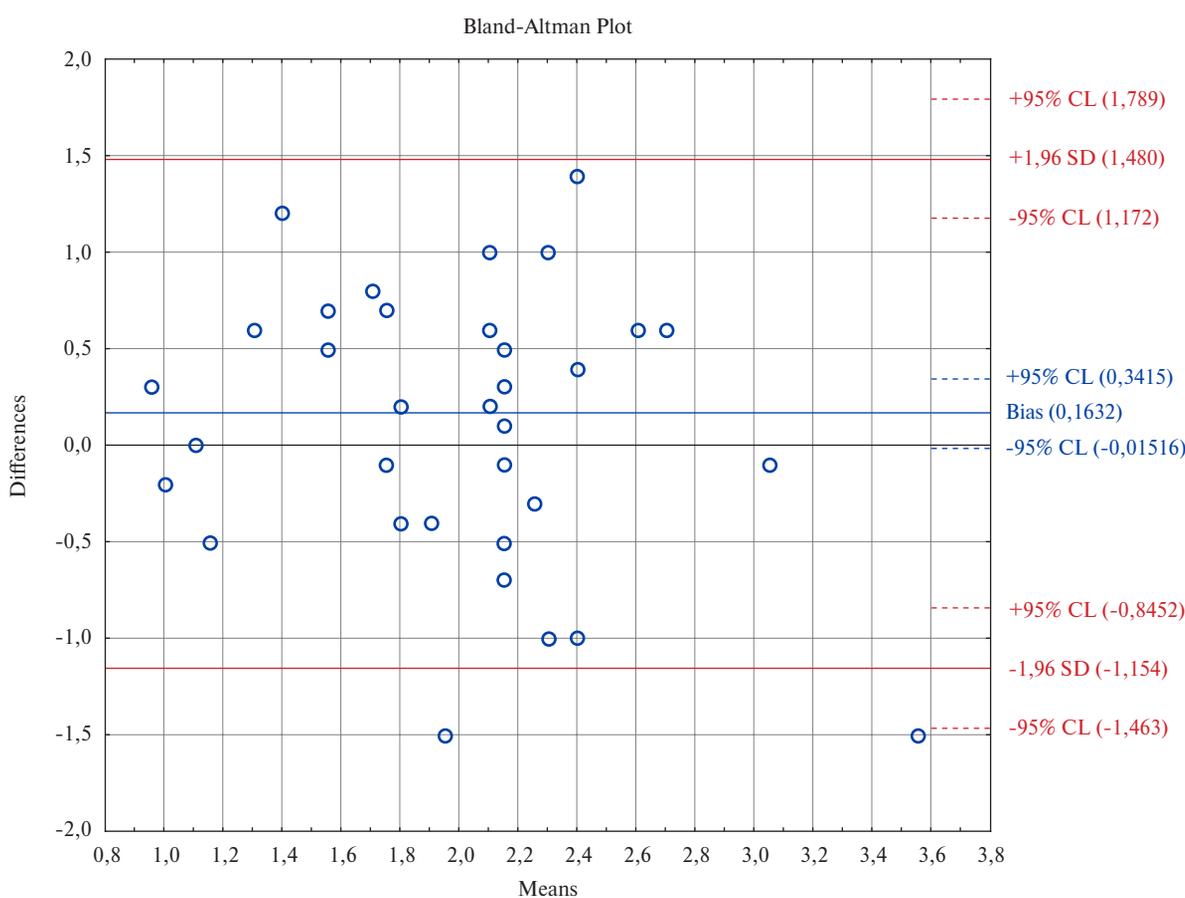


Рис. 1. Сравнение СИ, измеренного с помощью ТЭхоКГ, исходя из объемов ЛЖ, против катетера Свана-Ганца.

осуществляли измерение структурных и доплерографических параметров сердца по общепринятой методике, из стандартных позиций (парастернальная по длинной и по короткой оси ЛЖ, апикальная 5-, 4- и 2-камерная, субкостальная) в В-режиме. В части случаев (4 пациента) визуализация оценена как неудовлетворительная или ближе к таковой, впоследствии эти пациенты были исключены из расчетов.

Для характеристики геометрической формы ЛЖ использовали следующие показатели: конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) рассчитывали в В-режиме из 4-камер-

ной позиции. Глобальная систолическая функция оценивалась по уравнению Симпсона в В-режиме.

Ударный объем ЛЖ рассчитывался двумя способами. Во-первых, по разнице между КДО и КСО, далее СВ рассчитывали как:

$$УО \cdot ЧСС / 1000,$$

где УО — ударный объем ЛЖ, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Во-вторых, по значению VTI в выводном отделе ЛЖ (ВОЛЖ) с учетом его диаметра по формуле:

$$VTI \cdot ВОЛЖ \cdot \text{площадь ВОЛЖ},$$

где ВОЛЖ — выводной отдел ЛЖ.

Таблица 3

## Корреляция между разными способами измерения ДЗЛА, ОПСС, ЦВД

Параметры	ДЗЛА	ЦВД	ОПСС, расчет из давления в ПП	ОПСС, расчет из уровня ЦВД
ДЗЛА	r=0,27	r=0,07	r=0,30	r=0,14
ЦВД	r=0,18	r=0,40	r=0,40	r=0,31
ОПСС	r=-0,32	r=-0,35	r=0,67	r=0,70

**Примечание:** строка легенды — показатели гемодинамики, полученные ТЭхоКГ и ЦВД, измеренного через центральный венозный катетер; столбец легенды — показатели гемодинамики, полученные катетером Свана-Ганца. Цветом выделены статистически значимые коэффициенты корреляции.

**Сокращения:** ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ПП — правое предсердие, ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЦВД — центральное венозное давление.

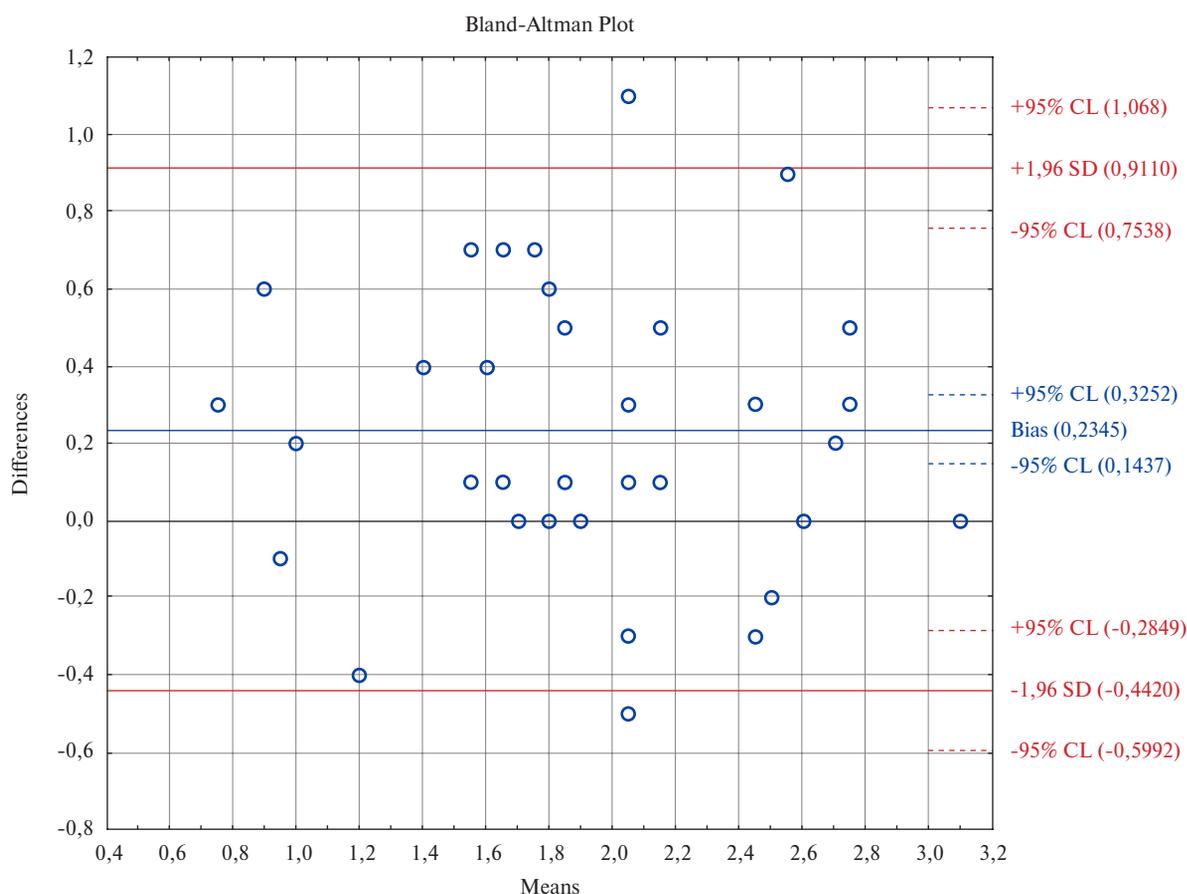


Рис. 2. Сравнение СИ, измеренного с помощью ТЭхоКГ, исходя из VT1 ВОЛЖ, против катетера Свана-Ганца.

Затем проводилась индексация показателей к площади поверхности тела и получалась конечная искомая цифра — сердечный индекс (СИ), исходя из значения которой принимались решения по терапии и прогнозу.

Для расчета ДЗЛА необходимо было оценить диастолическую функцию по отношению скоростей раннего наполнения ЛЖ и скорости раннего диастолического движения латеральной и медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (E/E'), с дальнейшим расчетом среднего арифметического.

Уровень ДЗЛА рассчитывался по формуле:  $1,24 * (E/E' \text{ среднее}) + 1,9$ .

Для расчета ОПСС использовались две методики: 1) по эмпирическому уровню давления в ПП с градацией от 5 до 20 мм рт.ст. в зависимости от реакции нижней полой вены, степени трикуспидальной регургитации и размеров ПП; 2) исходя из значений центрального венозного давления (ЦВД), измеренного через центральный венозный катетер в см водного столба.

В первом случае формула выглядит так:  $ОПСС = (80 * (\text{среднее АД} - \text{давление в ПП})) / СВ$ .

Во втором случае так:  $ОПСС = (80 * (\text{среднее АД} - \text{ЦВД в мм рт.ст.})) / СВ$ , где АД — артериальное давление.

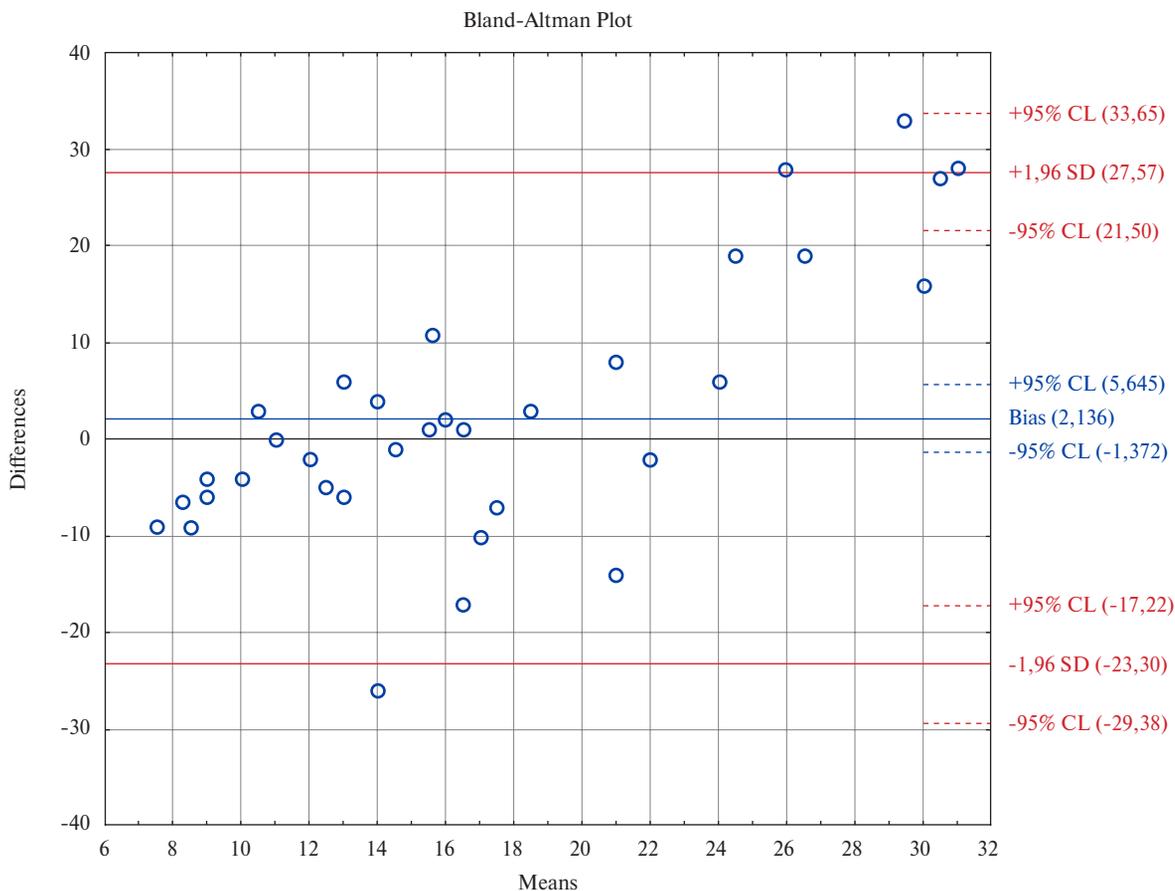


Рис. 3. Сравнение ДЗЛА, измеренного с помощью ТЭхоКГ, против катетера Свана-Ганца.

Референсными значениями считались 900-1300  $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ .

Формула перевода значений ЦВД из водного столба в ртутный была следующей:  
 $0,74 \cdot \text{ЦВД}$  в мм вод.ст.

Полученные данные сформировали электронную базу данных.

Сравнение обеих методик проводилось с помощью корреляционного анализа Спирмена и построения диаграммы Бланда-Альтмана с помощью программы STATISTICA 8.0. При этом для оценки уровня систематических отклонений анализировалась разница между двумя измерениями, также сравнивались стандартные отклонения разностей измерений с величиной самого показателя и оценивалось отсутствие/наличие зависимости разности измерений от величины оцениваемого показателя. Хороший уровень воспроизводимости констатировали тогда, когда разности значений двух измерений попадали в зону  $\pm 1,96$  стандартного отклонения средней разности измеренного показателя либо выходили из нее не чаще чем в 4% случаев.

Данное исследование (дизайн, сбор информации, анализ, интерпретация данных и т.д.) выполнялось в рамках Государственного задания на оказание государственных услуг (выполнение работ) № 075-

00712-24-04 от 02.04.2024, лаборатория инфаркт-ассоциированного шока.

### Результаты

В общей сложности нами было выполнено 20 катетеризаций ЛА без осложнений и технических трудностей. Чаще всего измерения показателей центральной гемодинамики проводились 1 раз в сутки. У разных пациентов было выполнено от 1 до 4 измерений; чаще всего единственное измерение было связано с гибелью больного ко 2-м суткам исследования. Чаще всего каждому из пациентов выполнялось по 3 измерения. Окончательному анализу подверглось 61 параллельное измерение.

Далее мы провели корреляционный анализ с помощью критерия Спирмена среди одних и тех же показателей, снятых обеими методиками (табл. 2, 3).

Получена статистически значимая корреляция для всех сравниваемых параметров. Наиболее высокое значение коэффициента корреляции было получено для ударного объема, СВ, СИ, измеренных с помощью ВТИ, для обоих способов измерения ОПСС, что говорит о тесной линейной связи, однако для оценки согласованности этого недостаточно. Наиболее слабая корреляционная связь получена для ДЗЛА. Ниже

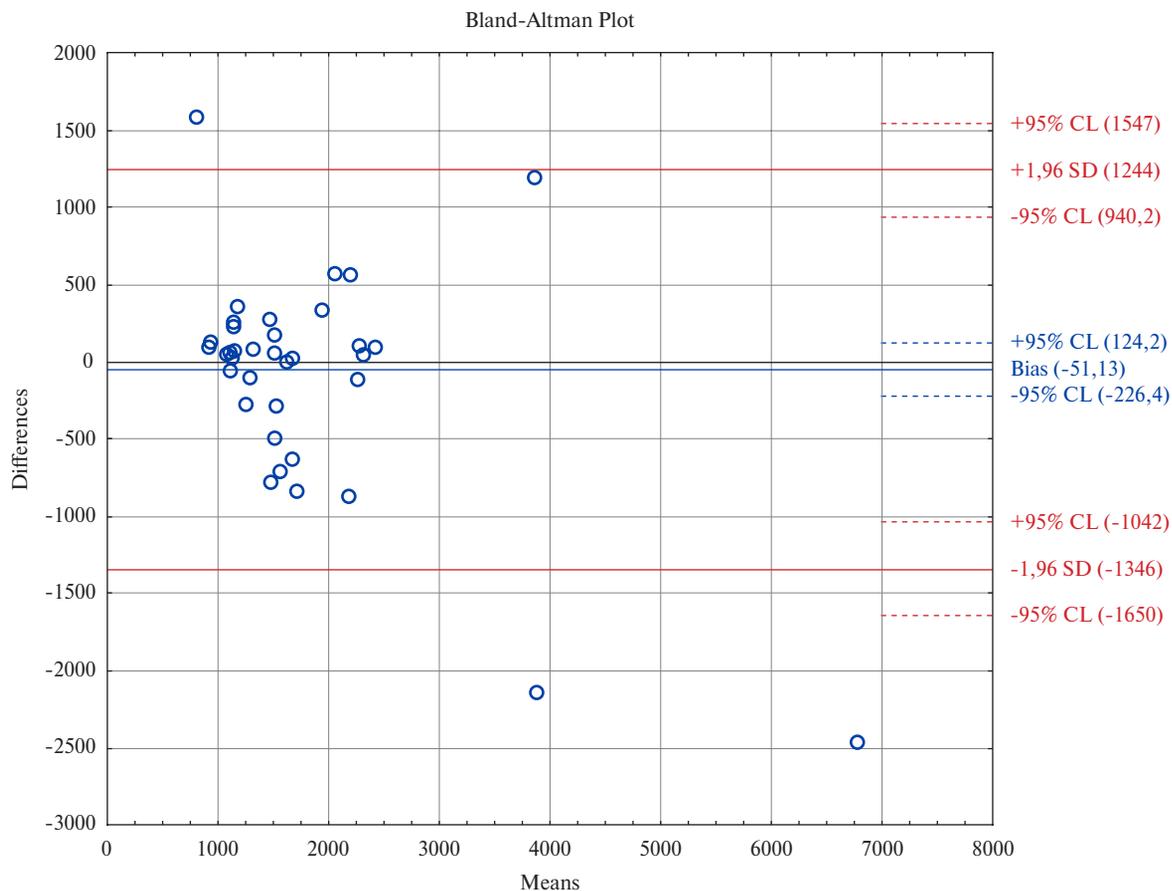


Рис. 4. Сравнение ОПСС, измеренного с помощью ТЭхоКГ по давлению в ПП, против катетера Свана-Ганца.

с целью определения согласованности обеих методик приведены диаграммы Бланда-Альтмана по основным параметрам (рис. 1-5).

### Обсуждение

В целом нами обнаружено довольно много согласованностей между показателями, снятыми двумя методиками у одного и того же пациента примерно в одно и то же время.

Однако разные показатели демонстрировали разную степень согласованности.

Так, значения ОПСС по давлению в ПП не выявили согласования, в то время как по ЦВД — выявили. Отсюда мы делаем вывод, что использование объективного значения ЦВД более корректно.

Наши данные согласуются с мнением других авторов о том, что нет преимуществ в измерении ОПСС между ТЭхоКГ и катетеризацией ЛА [13].

СИ хорошо измеряется обеими методиками. В то же время мы полагаем, что у более широкого спектра пациентов более корректным будет измерение СИ посредством VTИ, поскольку в данном случае оценивается непосредственный выброс из ЛЖ в аорту, без оглядки на клапанные регургитации, в частности на митральном и аортальном клапанах.

Не показало согласованности методик измерение ДЗЛА. Мы считаем, что это связано с тем, что оценка диастолической функции, через которую впоследствии производится расчет, у реанимационных пациентов в режиме фокусного ТЭхоКГ может быть затруднена и недостаточно корректна. Для получения полноценных кривых необходимы более оптимальная визуализация и более параллельное ультразвуковому лучу направление потоков крови. Для получения четкой кривой движения фиброзного кольца митрального клапана при тканевой доплерографии также требуется более качественное изображение сердца.

В целом же мы считаем, что ТЭхоКГ можно использовать для мониторинга СИ и ОПСС у пациентов с КШ [14].

**Ограничения исследования.** Катетеризация ЛА требует специальных навыков врача анестезиолога-реаниматолога, является инвазивной методикой с повышенными рисками перипроцедуральных и инфекционных осложнений по сравнению с ТЭхоКГ, является дополнительным травмирующим фактором для пациента, при этом довольно затратна финансово.

ТЭхоКГ ограничена окном локации; у некоторых пациентов в вынужденном положении на спине

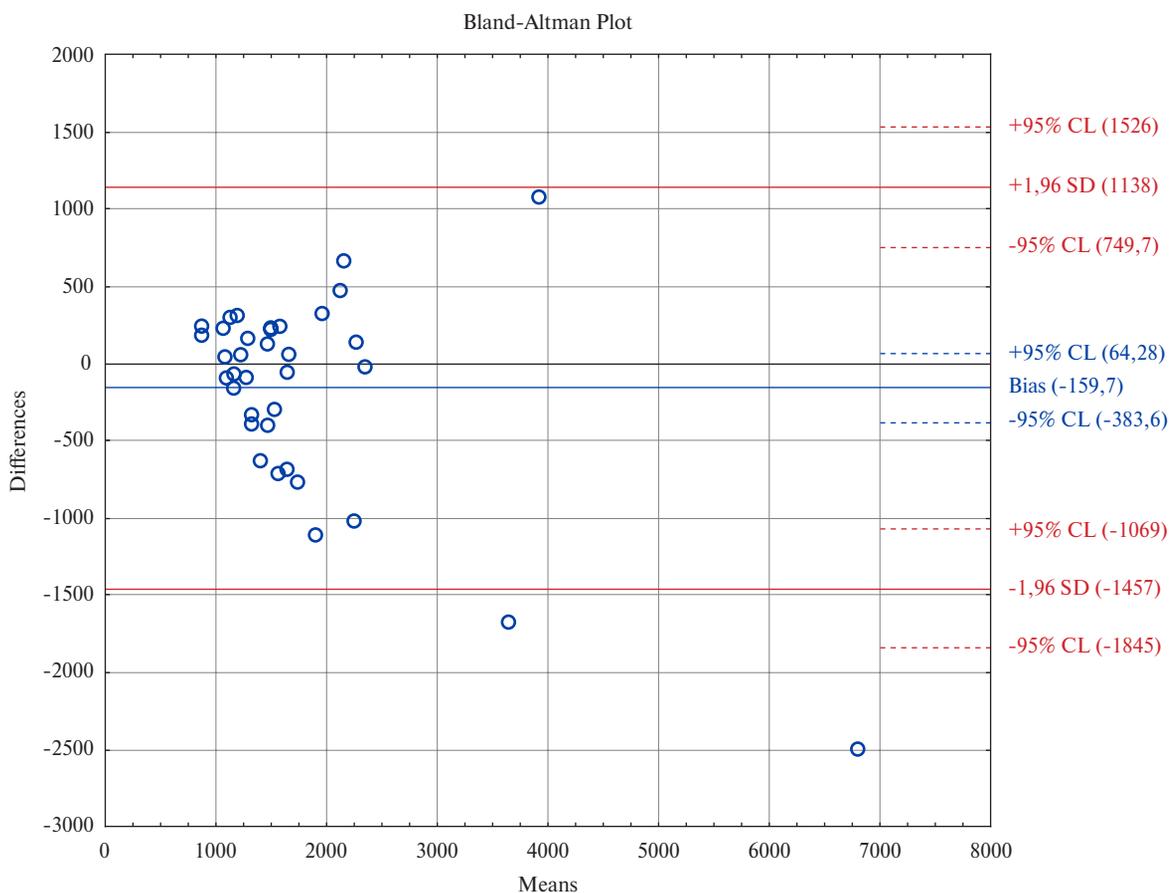


Рис. 5. Сравнение ОПСС, измеренного с помощью ТЭхоКГ по уровню ЦВД, против катетера Свана-Ганца.

и находящихся на искусственной вентиляции легких это особенно актуально.

Также ограничения связаны с особенностями расчетов. Так, наличие в формуле квадратной степени от диаметра ВОЛЖ, при некорректном измерении может значительно исказить реальные результаты. Некоторые клапанные патологии, например, выраженный стеноз и/или недостаточность клапана, также могут исказить спектральную кривую потока, на которой базируется расчет. СИ, рассчитанный исходя из различий КДО и КСО, в случае митральной регургитации, особенно выраженной, нуждается в поправках (расчете объема митральной регургитации).

### Заключение

Мы считаем, что ТЭхоКГ можно применять для МЦГ в случаях удовлетворительной и умеренно сниженной визуализации изображений сердца.

Статистически согласованными являются как результаты измерений СИ с помощью формулы Бернулли, так и СИ, рассчитанного, исходя из разницы КДО и КСО, а также измерение ОПСС с помощью ЦВД.

Корреляционный коэффициент был значимо выше при измерении СИ посредством VTI, поэтому мы считаем этот способ предпочтительным.

Измерение ОПСС с помощью давления в ПП и измерение ДЗЛА не продемонстрировали согласованности разных методик.

Таким образом, ТЭхоКГ можно использовать для мониторинга СИ и ОПСС у пациентов с КШ.

**Отношения и деятельность.** Государственное задание на оказание государственных услуг (выполнение работ) № 075-00712-24-04 от 02.04.2024, лаборатория инфаркт-ассоциированного шока.

## Литература/References

1. Berg DD, Bohula EA, Morrow DA. Epidemiology and causes of cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(4):401-8. doi:10.1097/MCC.0000000000000845.
2. Kuz'kov VV, Kirov MY. Invasive hemodynamic monitoring in intensive care and anesthesiology. Arkhangel'sk: Northern State Medical University, 2015. P. 392. (In Russ.) Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015. 392 с. ISBN: 978-5-91702-180-5.
3. Zeymer U, Bueno H, Granger VCh, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(2):183-97. doi:10.1177/2048872619894254.
4. Yovenko IA, Kobelyatskiy YY, Tsarev AV, et al. Hemodynamic monitoring in the practice of critical care. *Medit'sina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2016;5(76):42-6. (In Russ.) Йовенко И. А., Кобеляцкий Ю. Ю., Царев А. В. и др. Гемодинамический мониторинг в практике интенсивной терапии критических состояний. *Медицина неотложных состояний*. 2016;5(76):42-6. doi:10.22141/2224-0586.5.76.2016.76433.
5. Syrkina AG, Ryabov VV. Monitoring of central hemodynamics in patients with cardiogenic shock. *Therapeutic archive*. 2021;93(4):502-8. (In Russ.) Сыркина А. Г., Рябов В. В. Мониторинг центральной гемодинамики у пациентов с кардиогенным шоком. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):502-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200688.
6. McLean AS. Echocardiography in shock management. *Crit Care*. 2016;20:275. doi:10.1186/s13054-016-1401-7.
7. Papadimitriou L, Georgiopolou VV, Kort S, et al. Echocardiography in Acute Heart Failure: Current Perspectives. *J Card Fail*. 2016;22(1):82-94. doi:10.1016/j.cardfail.2015.08.001.
8. Simeoli PS, Moscardelli S, Urbani A, et al. Use and Implications of Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Cardiogenic Shock. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(11):101928. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101928.
9. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(3):107-38. (In Russ.) Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):107-38. EDN ZAQSQP.
10. Kapur NK, Kanwar M, Sinha SS, et al. Criteria for Defining Stages of Cardiogenic Shock Severity. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(3):185-98. doi:10.1016/j.jacc.2022.04.049.
11. Bootsma IT, Boerma EC, de Lange F, et al. The contemporary pulmonary artery catheter. Part 1: placement and waveform analysis. *J Clin Monit Comput*. 2022;36:5-15. doi:10.1007/s10877-021-00662-8.
12. Bootsma IT, Boerma EC, Scheeren TWL, et al. The contemporary pulmonary artery catheter. Part 2: measurements, limitations, and clinical applications. *J Clin Monit Comput*. 2022;36:17-31. doi:10.1007/s10877-021-00673-5.
13. Gaubert M, Resseguier N, Thuny F, et al. Doppler echocardiography for assessment of systemic vascular resistances in cardiogenic shock patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(2):102-7. doi:10.1177/2048872618795514.
14. Muñoz-Rodríguez R, García-González MJ, Jorge-Pérez P, et al. Ultrasound Assessment in Cardiogenic Shock Weaning: A Review of the State of the Art. *J Clin Med*. 2021;10(21):5108. doi:10.3390/jcm10215108.

## Сравнительная оценка выраженности венозного застоя и исходов госпитализации у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Рогожкина Е. А.<sup>1</sup>, Веденикин Т. Ю.<sup>2</sup>, Тимофеев Ю. С.<sup>1</sup>, Иванова А. А.<sup>1</sup>, Афаунова А. Р.<sup>1</sup>, Джиоева О. Н.<sup>1,3</sup>, Драпкина О. М.<sup>1,3</sup>

**Цель.** Охарактеризовать возможности дополнительных инструментальных методов исследования (ультразвуковая диагностика, определение композиционного состава тела) для оценки выраженности застоя у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ОДСнСФВ) с венозным застоем различной степени в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

**Материал и методы.** Обследовано 82 пациента с диагнозом ОДСнСФВ в возрасте от 50 до 85 лет, которые были госпитализированы в реанимационное отделение ГКБ им. В. В. Вересаева г. Москвы. Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, включая определение N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), инструментальные исследования (эхокардиография, рентгенография легких, биоимпедансный анализ, ультразвуковое исследование (УЗИ) по протоколу Venous excess UltraSound (VExUS), УЗИ легких). В зависимости от степени застойных явлений, визуализированных по VExUS, пациенты были разделены на три группы.

**Результаты.** Медианы уровня NT-proBNP, показателей E/A и E/e', количества B-линий в сегменте, внеклеточной жидкости (ВКЖ) и общей жидкости (ОЖ) и дозы диуретиков, используемых в стационаре, у больных с ОДСнСФВ и выраженным застоем были статистически значимо выше. Признаки застоя, полученные в результате рентгенологического обследования, достоверно не различались между группами. Смерть в стационаре была ассоциирована с более высокими значениями NT-proBNP, показателя E/A, диаметра НПВ, количества B-линий в сегменте, ВКЖ и ОЖ. Шансы наступления летального исхода у пациентов с VExUS Grade 3 увеличивались в 20,9 раз по сравнению с Grade 1 (95% доверительный интервал: 1,125-387,688).

**Заключение.** Выявлена связь концентрации NT-proBNP, дозы диуретиков, используемых в стационаре, и количества ВКЖ и ОЖ с выраженностью застойных явлений при ОДСнСФВ. Помимо этого, была показана связь с госпитальной летальностью для таких маркеров венозного застоя, как степень по протоколу VExUS и соотношение ВКЖ/ОЖ.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, острая декомпенсация, венозный застой, биоимпедансный анализ, ультразвуковое исследование легких, протокол VExUS.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Рогожкина Е. А.\* — м.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0001-8993-7892, Веденикин Т. Ю. — зав. отделением анестезиологии-реанимации для больных кардиологического профиля, ORCID: 0000-0001-5321-676X, Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Иванова А. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Афаунова А. Р. — врач-терапевт, аспирант, ORCID: 0009-0007-3933-5798, Джиоева О. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор Института профессионального образования, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

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

ВКЖ — внеклеточная жидкость, ЛЖ — левый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, ОДСнСФВ — острая декомпенсация сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ОЖ — общая жидкость, ОШ — отношение шансов, РГ ОГК — рентгенография органов грудной клетки, СН — сердечная недостаточность, СнСФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТР — трикуспидальная регургитация, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, VExUS — Venous excess UltraSound.

Рукопись получена 29.05.2024

Рецензия получена 15.07.2024

Принята к публикации 17.07.2024



**Для цитирования:** Рогожкина Е. А., Веденикин Т. Ю., Тимофеев Ю. С., Иванова А. А., Афаунова А. Р., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Сравнительная оценка выраженности венозного застоя и исходов госпитализации у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5977. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5977. EDN RGBFNE

## Comparative assessment of venous congestion severity and hospitalization outcomes in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction

Rogozhkina E. A.<sup>1</sup>, Vedenikin T. Yu.<sup>2</sup>, Timofeev Yu. S.<sup>1</sup>, Ivanova A. A.<sup>1</sup>, Afaunova A. R.<sup>1</sup>, Dzhioeva O. N.<sup>1,3</sup>, Drapkina O. M.<sup>1,3</sup>

**Aim.** To characterize the potential of additional paraclinical research methods (ultrasound, determination of body composition) for assessing the congestion severity in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction (ADHFpEF) in the intensive care unit.

**Material and methods.** We examined 82 patients with ADHFpEF aged from 50 to 85 years, who were hospitalized in the intensive care unit of the Veresaev City Clinical Hospital (Moscow). All patients underwent a standard clinical and laboratory examination, including determination of NT-proBNP, as well as echocardiography,

chest radiography, bioimpedance analysis, Venous Excess Ultrasound (VExUS), lung ultrasound. Depending on the congestion degree visualized by VExUS, patients were divided into three groups.

**Results.** The median levels of NT-proBNP, E/A and E/e', number of B-lines in one lung segment, ECW and TBW, and the diuretics' dose used in the hospital in patients with ADHFpEF and severe congestion were significantly higher. Signs of congestion obtained as a result of X-ray examination did not differ significantly between groups. In-hospital death was associated with higher values of NT-proBNP, E/A

ratio, IVC diameter, number of B-lines in one lung segment, ECW and TBW. The odds of death in patients with VExUS Grade 3 increased 20,9 times compared to Grade 1 (95% CI: 1,125-387,688).

**Conclusion.** Higher levels of NT-proBNP, the dose of diuretics used in the hospital, and ECW and TBW were associated with congestion severity. The severity of congestion assessed by VExUS and ECW/TBW are positively associated with in-hospital mortality

**Keywords:** heart failure with preserved ejection fraction, acute decompensation, venous congestion, bioimpedance analysis, pulmonary ultrasound, VExUS protocol.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>Veresaev City Clinical Hospital, Moscow; <sup>3</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

Rogozhkina E. A.\* ORCID: 0000-0001-8993-7892, Vedenikin T.Yu. ORCID: 0000-0001-5321-676X, Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713, Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-2812-959X, Afaunova A. R. ORCID: 0009-0007-3933-5798, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Corresponding author:  
lizarogozhkina@gmail.com

**Received:** 29.05.2024 **Revision Received:** 15.07.2024 **Accepted:** 17.07.2024

**For citation:** Rogozhkina E.A., Vedenikin T.Yu., Timofeev Yu. S., Ivanova A.A., Afaunova A.R., Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Comparative assessment of venous congestion severity and hospitalization outcomes in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5977. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5977. EDN RGBFNE

### Ключевые моменты

- Растущая распространенность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), высокая частота госпитализаций по поводу острой декомпенсации СНсФВ (ОДСНсФВ) и ассоциированные с ней уровни смертности делают крайне актуальным поиск новых подходов к диагностике.
- Концентрация NT-proBNP, доза диуретиков, госпитальная летальность и количество жидкости достоверно выше при выраженном застое; продемонстрирована связь госпитальной летальности и маркеров венозного застоя, таких как степень по протоколу VExUS и количества жидкости.
- Использование протокола VExUS, ультразвукового исследования легких и биоимпедансного анализа следует рассматривать как потенциально наиболее точные способы оценки выраженности застоя у пациентов с ОДСНсФВ.

Сердечная недостаточность (СН) является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Пациенты с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $\geq 50\%$ ) составляют почти половину популяции пациентов с СН, что представляет серьезную проблему для клинической практики из-за отсутствия единого патофизиологического механизма развития заболевания и ограниченных терапевтических возможностей [1, 2]. СНсФВ связана с высокой заболеваемостью и смертностью. Диагностика СНсФВ по-прежнему является сложной задачей и основана на комплексном эхокардиографическом анализе, в связи с чем верификация диагноза часто происходит лишь при госпитализации с острой декомпенсацией [3, 4].

### Key messages

- The increasing prevalence of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), high rates of hospitalization for acute decompensated HFpEF (ADHFpEF) and associated mortality rates make the search for novel diagnostic approaches urgent.
- The concentration of NT-proBNP, the dose of diuretics, inhospital mortality and fluid volume are significantly higher with severe congestion; an association between inhospital mortality and markers of venous congestion, such as VExUS grade and fluid volume was demonstrated.
- The use of the VExUS protocol, pulmonary ultrasound, and bioimpedance analysis should be considered as potentially the most accurate means of congestion severity in patients with ADHFpEF.

Недавние исследования показали, что среди пациентов с СНсФВ частота госпитализаций по поводу СН достигает 198 на 1 тыс. человеко-лет и является предиктором неблагоприятного прогноза [5, 6].

Острая декомпенсация СНсФВ (ОДСНсФВ) проявляется быстрым нарастанием тяжести клинических проявлений, что является причиной экстренной госпитализации у пациента, имеющего диагноз хронической СН. При обследовании таких больных рекомендовано использовать эхокардиографию и рентгенографию органов грудной клетки (РГ ОГК) для выявления венозного застоя, плеврального выпота или отека легких, анализ натрийуретических пептидов [7].

Согласно клиническим рекомендациям, РГ ОГК является исследованием первой линии при ОДСНсФВ. Рентгенологические признаки застоя достаточно специфичны, но малочувствительны, в связи с чем отсутствие признаков застоя регистрируется у значительно процента пациентов с ОДСНсФВ [8].

Растущая распространенность СНсФВ в связи с увеличением числа коморбидных пациентов, сложность верификации застоя с помощью рентгенологических исследований, высокая частота госпитализаций по поводу острой декомпенсации и ассоциированные с ней высокие уровни смертности и инвалидизации делают крайне актуальным поиск новых подходов к диагностике и лечению данной патологии [9].

Использование топической диагностики застойных явлений при поступлении с помощью протокола Venous excess UltraSound (VExUS), ультразвукового исследования (УЗИ) легких и оценки статуса гидратации методом биоимпедансного анализа у пациентов с ОДСНсФВ могут объективизировать тяжесть застоя, определив тактику лечения [10].

Цель работы: охарактеризовать возможности дополнительных инструментальных методов исследования (ультразвуковая диагностика, определение композиционного состава тела) для оценки выраженности застоя у пациентов с ОДСНсФВ с венозным застоем различной степени в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

#### Материал и методы

В исследование включено 82 пациента с диагнозом ОДСНсФВ в возрасте от 50 до 85 лет, которые были госпитализированы в реанимационное отделение городской клинической больницы им. В. В. Вересаева г. Москвы в период с 01.09.2023 по 01.05.2024 [7].

Критерии включения: возраст от 50 до 85 лет, наличие ранее установленного или впервые выявленного диагноза СНсФВ в соответствии с критериями, представленными в клинических рекомендациях (симптомы и признаки СН, структурные и/или функциональные изменения сердца, характерные для диастолической дисфункции); признаки ОДСНсФВ — усугубление симптомов и признаков СН (нарастание одышки, застойных явлений, ортопноэ, возникновение клиники "сердечной астмы" и/или отека легких) на фоне провоцирующего события (колебания артериального давления, нарушения ритма и проводимости сердца — пароксизм фибрилляции предсердий, брадикардия); повышение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >900 пг/мл для пациентов 50-75 лет и >1800 пг/мл для пациентов старше 75 лет [11].

Критерии невключения в исследование: острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес., онкологические заболевания и проведенная химиотерапия, лучевая терапия, тяжелый порок клапанов сердца, заболевания, которые сопровождаются симптомами, сходными с таковыми при СН (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), тяжелые нарушения ритма и проводимости, требующие электрокардиостимуляции.

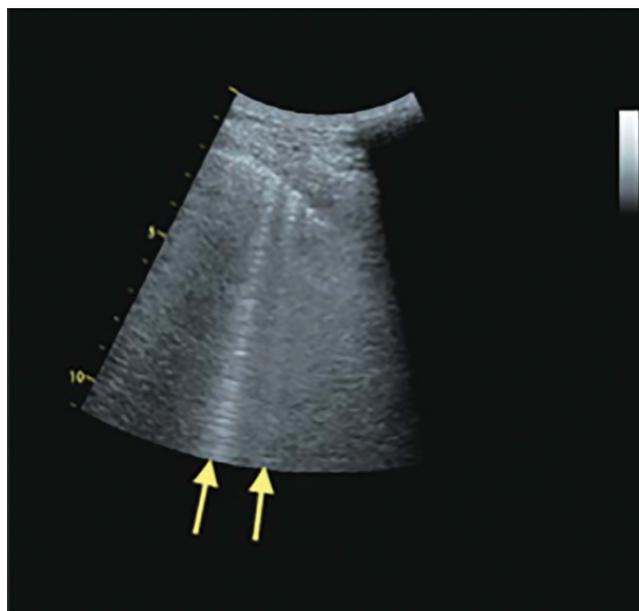


Рис. 1. Ультразвуковая картина легкого с V-линиями (указаны стрелками).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие при поступлении. Протокол исследования прошел одобрение локального этического комитета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — № 04-05/23 от 18.09.2023. Данный анализ проведен в рамках исследования "ГРИФ" (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06114498).

Всем пациентам при поступлении проводилось физикальное обследование, трансторакальная эхокардиография по стандартному протоколу с оценкой давления наполнения ЛЖ, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки, УЗИ легких, определение выраженности венозного застоя по протоколу VExUS, биоимпедансный анализ состава тела и лабораторные исследования, включая анализ уровня NT-proBNP.

УЗИ легких проводилось согласно BLUE-протоколу, оценка V-линий выполнялась в 4 точках с обеих сторон. В норме в каждом межреберном промежутке определяется <3 V-линий [12]. Наличие  $\geq 3$  V-линий означает присутствие внесосудистой жидкости в легочной ткани (рис. 1).

С целью оценки выраженности периферического венозного застоя проводилось УЗИ по протоколу VExUS [13]. Первый шаг — оценка диаметра нижней полой вены (НПВ) (рис. 2). При диаметре <20 мм определяется Grade =0 (застоя нет), на этом исследование завершается. При расширении НПВ  $\geq 20$  мм оператор переходит к оценке печеночных вен с помощью импульсно-волновой доплерогра-

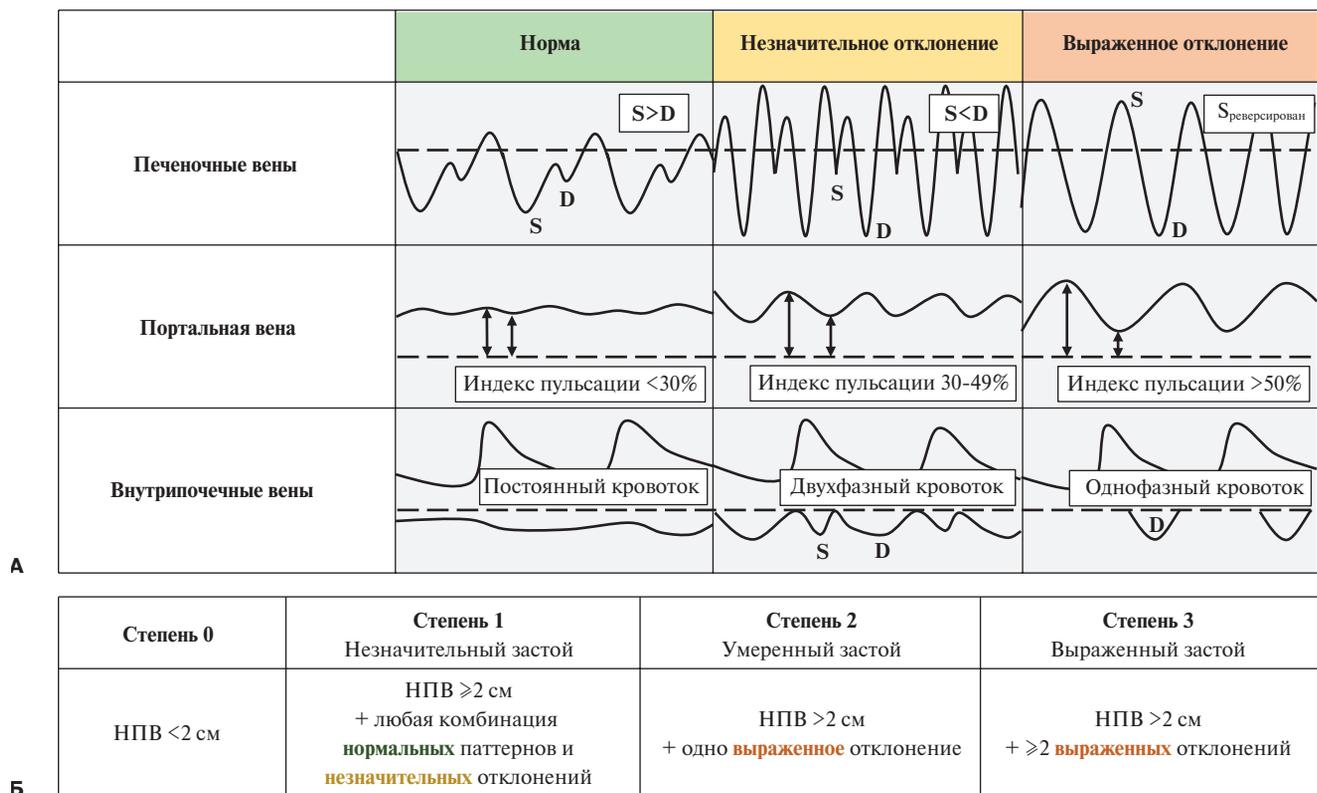


Рис. 2. Алгоритм оценки выраженности венозного застоя по протоколу VExUS.

**Примечание:** адаптация алгоритма Beaubien-Souligny W, et al. **А.** Паттерны доплеровских кривых в печеночных венах, портальной вене и внутрипочечных венах. **Б.** Градация степеней выраженности застоя в зависимости от полученных результатов доплеровского исследования. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращение:** НПВ — нижняя полая вена.

фии. Нормальная картина кровотока в печеночных венах напоминает кривую центрального венозного давления с тремя волнами: небольшой ретроградной волной А, за которой следуют антероградные зубцы S и D. При усугублении венозного застоя величина зубца S уменьшается и постепенно становится положительной, что соответствует изменению направления кровотока. Следующим шагом является оценка портальной вены, где определяется индекс пульсации — значение < 30% является нормальным, от 30 до 49% свидетельствует об умеренных отклонениях и > 50% указывает на тяжелый застой в портальной вене. В почечных венах в норме кровоток непрерывный, двухфазный кровоток является умеренным отклонением, однофазный — выраженным. В зависимости от диаметра НПВ, количества и тяжести выявленных отклонений устанавливается степень выраженности венозного застоя: VExUS Grade 0 (застоя нет), 1 (незначительный застой), 2 (умеренный застой) и 3 (выраженный застой) [14].

Исследование статуса гидратации путем расчета общей (ОЖ) и внеклеточной жидкости (ВКЖ) тела проводилось с использованием анализатора биоимпедансных обменных процессов и состава тела

ABC-01 "МЕДАСС" (ООО НТЦ "МЕДАСС", Россия). Биоимпедансный анализ представляет собой биофизический инструментальный метод, основанный на комплексной оценке антропометрических параметров и составляющих электрического импеданса участка тела пациента — активного сопротивления (R) и реактивного сопротивления (Xc), которое измеряется с использованием двухконтурной схемы наложения одноразовых кардиографических электродов (Fiab, Италия) на конечности пациента согласно протоколу. В ходе исследования проводится оценка жировой массы организма (кг, %), доли жировой массы в организме (%), тощей (безжировой) массы организма (кг), величины удельного основного обмена веществ (ккал/м<sup>2</sup>/сут.), активной клеточной массы (кг, %), скелетно-мышечной массы тела (кг, %), ОЖ и ВКЖ (кг, %) [15].

Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови определялась количественным иммунофлуоресцентным методом на анализаторе Getein 1100 (Getein Biotech Inc., Китай).

В зависимости от степени застойных явлений, визуализированных по VExUS, пациенты были разделены на три группы, сопоставимые по полу и возрасту.

Таблица 1

Клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с ОДНсФВ

Характеристика	Незначительный застой (VExUS Grade 1)	Умеренный застой (VExUS Grade 2)	Выраженный застой (VExUS Grade 3)	p
<b>Общая характеристика</b>				
Количество пациентов, n	22	34	26	
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	76,0 [67,8-80,2]	76,5 [69,0-85,8]	75,5 [67,5-82,5]	0,519
Мужской пол, n, %	10 (45,5)	9 (27,3)	6 (23,1)	0,209
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	27,4 [25,0-29,1]	31,6 [28,5-36,1]	33,7 [30,4-41,4]	0,001*
ИБС, n, %	13 (59,1)	26 (76,5)	14 (53,8)	0,157
ФП, n, %	9 (40,9)	24 (70,6)	20 (76,9)	0,022*
СД, n, %	5 (22,7)	13 (38,2)	19 (73,1)	0,001*
Время от появления симптомов до госпитализации, Me [Q1; Q3]	2,0 [1,0-3,0]	3,0 [1,2-6,5]	14,0 [7,0-14,0]	0,001*
Госпитальная летальность, n, %	0 (0,0)	1 (2,9)	8 (32,0)	0,001*
Койко-дней, n	4,0 [3,0-6,0]	6,0 [3,2-7,8]	7,0 [5,0-10,0]	0,090
<b>Лабораторно-инструментальные данные</b>				
NT-проBNP, пг/мл, Me [Q1; Q3]	1145,0 [768,8-5001,8]	2309,0 [1134,0-4772,8]	3417,0 [1870,5-7388,8]	0,037*
ФВ ЛЖ (по Симпсону), %, Me [Q1; Q3]	57,0 [55,0-59,0]	55,5 [52,0-59,0]	55,0 [51,5-57,8]	0,260
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	119,0 [107,8-139,8]	111,5 [101,2-128,8]	119,0 [111,8-127,8]	0,230
ОТС ЛЖ, мм, Me [Q1; Q3]	0,53 [0,47-0,56]	0,55 [0,50-0,57]	0,56 [0,52-0,59]	0,148
Е/А, Me [Q1; Q3]	0,78 [0,72-0,86]	0,88 [0,83-1,09]	1,08 [0,88-1,32]	0,012*
Е/е', Me [Q1; Q3]	11,7 [11,0-13,4]	14,4 [13,0-15,6]	16,5 [15,3-18,0]	0,001*
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]	39,5 [36,5-43,5]	43,0 [38,0-47,8]	44,0 [39,2-48,8]	0,096
Скорость ТР, м/с, Me [Q1; Q3]	2,8 [2,6-3,1]	2,9 [2,8-3,0]	3,1 [3,0-3,2]	0,001*
Толщина эпикардиального жира, мм, Me [Q1; Q3]	3,5 [3,0-6,0]	6,0 [5,0-7,0]	7,0 [5,0-7,0]	0,003
Нижняя полая вена, мм, Me [Q1; Q3]	21,0 [20,0-22,0]	23,0 [22,0-24,0]	25,0 [23,0-26,0]	0,001*
Количество В-линий в сегменте, n, Me [Q1; Q3]	4,0 [3,0-4,0]	5,0 [4,0-5,8]	6,0 [5,2-7,0]	0,001*
Наличие плеврального выпота, n, %	3 (13,6)	19 (55,9)	22 (84,6)	0,001*
Наличие асцита, n, %	0 (0,0)	2 (5,9)	10 (38,5)	0,001*
Наличие застоя по РГ/КТ, n, %	19 (86,4)	31 (91,2)	26 (100,0)	0,177
Внеклеточная жидкость по БИА, % от нормы	103,0 [94,0-111,5]	119,0 [113,0-126,0]	148,0 [131,0-186,0]	0,001*
Общая жидкость по БИА, % от нормы	105,5 [98,0-114,2]	118,0 [111,0-126,0]	138,0 [121,0-154,0]	0,001*
Соотношение ВКЖ/ОЖ	0,39 [0,38-0,41]	0,41 [0,39-0,42]	0,43 [0,42-0,44]	0,001*
<b>Медикаментозная терапия</b>				
Прием бета-блокаторов амбулаторно, n, %	9 (40,9)	21 (61,8)	15 (57,7)	0,291
Прием блокаторов РААС амбулаторно, n, %	19 (86,4)	31 (91,2)	21 (80,8)	0,503
Прием АМКР амбулаторно, n, %	3 (13,6)	6 (17,6)	5 (19,2)	0,871
Прием иНГЛТ-2 амбулаторно, n, %	1 (4,5)	7 (20,6)	4 (15,4)	0,250
Прием диуретиков амбулаторно, n, %	10 (45,5)	18 (52,9)	18 (69,2)	0,226
Суточная доза фуросемида в стационаре, мг, Me [Q1; Q3]	80,0 [40,0-95,0]	120,0 [80,0-175,0]	180,0 [160,0-180,0]	0,001*

**Сокращения:** АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БИА — биоимпедансный анализ, ВКЖ — внеклеточная жидкость, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ЛП — левое предсердие, ОЖ — общая жидкость, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РГ — рентгенография, СД — сахарный диабет, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, Е/е' — отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, Me [Q1; Q3] — медиана и интерквартильный размах, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.5 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего

и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Две группы сравнивались по количественному показателю, распределение которого

Таблица 2

## Анализ факторов в зависимости от исхода госпитализации у пациентов с ОДСНсФВ

Факторы	Отношение шансов	95% доверительный интервал		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Наличие плеврального выпота (да/нет)	20,6	1,2	368,3	0,003*
Наличие асцита (да/нет)	6,3	1,4	28,4	0,025*
Застой по РГ/КТ ОГК (да/нет)	1,9	0,1	36,2	1,000
VExUS Grade (1 vs 3)	20,9	1,1	387,7	0,001*
Количество В-линий (<3 vs ≥3)	1,0	0,1	20,3	1,000

**Сокращения:** КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, РГ — рентгенография.

отличалось от нормального, с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет ОШ выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследование включено 82 пациента (30,9% мужчин), разделенных на три группы в зависимости от степени застойных явлений, визуализированных по протоколу VExUS. Первую группу составили 22 человека (45,5% мужчин) с незначительным застоем (VExUS Grade 1), медиана возраста которых 76 [67,8-80,2] лет. Во вторую группу вошли лица с умеренно выраженными застойными явлениями (VExUS Grade 2) — 34 пациента (27,3% мужчин) с Me возраста 76,5 [69,0-85,8] лет. В третью группу были включены 26 пациентов (23,1% мужчин) с выраженным застоем (VExUS Grade 3), медиана возраста которых составила 75,5 [67,5-82,5] лет.

При анализе антропометрических показателей были выявлены статистически значимые различия между группами: медиана индекса массы тела была достоверно выше в группе выраженных застойных явлений и составила 33,7 кг/м<sup>2</sup>, в группе незначительных и умеренных застойных явлений 27,4 и 31,6 кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ) (табл. 1).

Сахарный диабет и фибрилляция предсердий статистически значимо чаще встречались в группе ОДСНсФВ с умеренным и выраженным застоем в отличие от ишемической болезни сердца, частота

выявления которой между группами статистически значимо не различалась ( $p=0,157$ ).

У пациентов с выраженным застоем госпитальная летальность была достоверно выше ( $p=0,001$ ) по сравнению с группами Grade 1 и 2. Также необходимо отметить, что в группе Grade 3 время от появления симптомов СН (отеки нижних конечностей, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке) до госпитализации в 7 раз превысило таковое в группе лиц с незначительными застойными явлениями ( $p=0,001$ ). Значения продолжительности госпитализации достоверно не различались, однако выявлена тенденция к удлинению койко-дня при более тяжелых степенях венозного застоя по VExUS ( $p=0,090$ ).

Медиана уровня NT-proBNP у больных с ОДСНсФВ и выраженным застоем была в ~3 раза выше ( $p=0,037$ ), чем у пациентов с незначительными застойными явлениями по данным VExUS.

Показатели ФВ ЛЖ, структурного ремоделирования и толщины эпикардального жира достоверно не различались между группами. Однако значения повышенного давления наполнения ЛЖ и более высокая скорость трикуспидальной регургитации (ТР) чаще регистрировались в группе выраженного застоя (0,012 и  $p=0,001$ , соответственно).

Проведенный анализ показал, что у больных с декомпенсированной СНсФВ с незначительным венозным застоем реже выявлялся плевральный выпот и асцит ( $p=0,001$ ), а при анализе композиционного состава тела регистрировалось меньшее количество ОЖ и ВКЖ, а также более низкие значения соотношения ВКЖ/ОЖ, отражающего выраженность застойных явлений ( $p=0,001$ ). При определении В-линий и диаметра НПВ у больных с ОДСНсФВ было выявлено их увеличение в соответствии с увеличением тяжести застоя по VExUS ( $p=0,001$ ). Примечательно, что количество выявленных случаев венозного застоя в легких, определенного по данным рентгенологического обследования, достоверно не различалось между группами ( $p=0,177$ ). Тяжесть застойных явлений не была ассоциирована с приемом бета-блокаторов, блокаторов ренин-ангиотензин-

Таблица 3

**Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с ОДСнСФВ в зависимости от исхода госпитализации**

Характеристика	Выписан с улучшением (n=71)	Госпитальная летальность (n=9)	p
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	76,0 [69,0-84,0]	77,0 [69,0-84,0]	0,879
Мужской пол, n, %	23 (32,4)	2 (22,2)	0,712
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]	31,1 [27,4-35,9]	33,1 [31,3-42,4]	0,119
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	2145,0 [1074,5-4981,5]	7238,0 [3794,0-9666,0]	0,009*
ФВ ЛЖ (по Симпсону), %, Ме [Q1; Q3]	56,0 [53,5-59,0]	53,0 [51,0-56,0]	0,074
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]	119,0 [107,0-133,0]	110,5 [98,0-120,5]	0,311
ОТС ЛЖ, мм, Ме [Q1; Q3]	0,53 [0,50-0,57]	0,56 [0,53-0,57]	0,615
Е/А, Ме [Q1; Q3]	0,86 [0,80-1,06]	1,17 [1,12-1,31]	0,048*
Е/е', Ме [Q1; Q3]	14,5 [12,5-16,4]	16,0 [14,0-16,8]	0,123
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]	42,0 [38,0-47,0]	46,0 [42,0-48,0]	0,125
Скорость ТР, м/с, Ме [Q1; Q3]	2,9 [2,8-3,1]	3,0 [2,9-3,1]	0,088
Толщина эпикардального жира, мм, Ме [Q1; Q3]	6,0 [3,5-7,0]	6,0 [5,0-7,0]	0,716
Нижняя полая вена, мм, Ме [Q1; Q3]	23,0 [21,0-24,0]	25,0 [24,0-25,0]	0,042*
Количество В-линий в сегменте, n, Ме [Q1; Q3]	5,0 [4,0-6,0]	6,0 [6,0-7,0]	0,050*
Внеклеточная жидкость по БИА, % от нормы	118,0 [108,0-134,8]	170,0 [125,8-177,8]	0,011*
Общая жидкость по БИА, % от нормы	117,0 [108,2-127,8]	147,5 [119,2-161,0]	0,035*
Соотношение ВКЖ/ОЖ	0,41 [0,39-0,43]	0,43 [0,42-0,45]	0,012*

**Сокращения:** БИА — биоимпедансный анализ, ВКЖ — внеклеточная жидкость, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ЛП — левое предсердие, ОЖ — общая жидкость, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок левого желудочка, РГ — рентгенография, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, Е/е' — отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, Ме [Q1; Q3] — медиана и интерквартильный размах, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

альдостероновой системы, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и диуретиков на амбулаторном этапе. При госпитализации пациенты с выраженным венозным застоем получали большие дозы диуретиков в отличие от больных с ОДСнСФВ и Grade 1 по VExUS (p=0,001).

Также был проведен анализ ассоциаций между различными маркерами венозного застоя и вероятностью наступления летального исхода во время госпитализации. За время госпитализации у 9 (11%) пациентов был зарегистрирован летальный исход. Наличие плеврального выпота и асцита было статистически значимо ассоциировано с наступлением летального исхода (p<0,05). Рентгенологическая картина достоверно не определяла госпитальную летальность (p=1,000). ОШ также не было статистически значимым при наличии ≥3 В-линий (p=1,000). Шансы наступления летального исхода у пациентов с VExUS Grade 3 увеличивались в 20,9 раз по сравнению с Grade 1 (95% доверительный интервал: 1,125-387,688). Результаты сравнения относительных показателей инструментальных исследований представлены в таблице 2.

С целью наглядно продемонстрировать ассоциации лабораторных и инструментальных характеристик больных с госпитальной летальностью, паци-

енты были разделены на две группы в зависимости от исхода госпитализации (табл. 3). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и индексу массы тела. Смерть в стационаре была ассоциирована с более высокими значениями NT-proBNP (p=0,009). Показатели систолической функции и структурного ремоделирования ЛЖ и левого предсердия, как и в случае сравнения по тяжести застойных явлений, статистически значимо не различались. Отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (Е/А) было достоверно выше в группе госпитальной летальности (p=0,048), а анализ отношения Е/е', скорости ТР и толщины эпикардального жира показал отсутствие статистически значимой ассоциации (p<0,05). Различия в диаметре НПВ, количестве В-линий были также статистически значимы.

**Обсуждение**

В рамках настоящей работы был проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с ОДСнСФВ. Результаты клинического сравнения групп во многом согласуются с данными литературы — в когорте пациентов с СнСФВ преобладают женщины старшего возраста с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом [16, 17].

Новое универсальное определение и классификация определяют СН как клинический синдром, подтвержденный объективными признаками легочного или системного застоя [18]. Клинические признаки застоя у пациентов с СН также являются предикторами худшего прогноза, однако чувствительность физикального обследования при выявлении повышения давления наполнения обычно низкая. Наиболее точным методом измерения венозного застоя остается катетеризация правых отделов сердца и прямое измерение давления в правом предсердии. Однако катетеризация правых камер не используется для рутинной клинической оценки из-за сложности выполнения, высокой стоимости и потенциальных осложнений инвазивной процедуры. Эти ограничения подчеркивают необходимость разработки точных, экономически целесообразных, воспроизводимых и неинвазивных методов оценки застоя [19].

С этой целью исследовалась прогностическая ценность эхокардиографических маркеров застоя у пациентов, госпитализированных с ОДСНсФВ [20]. Abe H, et al. определили три ключевых эхокардиографических маркера застоя: соотношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к скорости митрального кольца ( $E/e'$ ), пиковая скорость ТР и коллапс НПВ [21], значения которых достоверно различались между группами в нашем исследовании. Ряд отечественных и зарубежных работ также демонстрируют корреляцию параметров НПВ с центральным венозным давлением, что позволяет определить волевический статус больного [12, 22]. Однако изолированный анализ НПВ часто не позволяет полноценно оценить выраженность застойных явлений у пациентов с ОДСНсФВ. НПВ может увеличиваться в диаметре при различных эволевических состояниях, включая легочную гипертензию и вальвулопатию, а также может быть расширена у профессиональных спортсменов, что не является патологией. Более того, определение выраженности венозного застоя по диаметру НПВ не позволяет оценить застойные явления в других органах: легких, печени, почках и желудочно-кишечном тракте. В настоящее время все чаще используется исследование В-линий для оценки легочного застоя и системная оценка венозного застоя в печеночных, почечных и портальной венах по протоколу VExUS [23]. В настоящей работе пациенты разделялись на 3 группы в зависимости от степени застойных явлений, визуализированных по VExUS.

Проведенный анализ показал, что более высокие уровни NT-proBNP определяются у лиц с выраженным венозным застоем. Полученные данные согласуются с исследованием Longino A, et al., где изучалась корреляция VExUS протокола с давлением наполнения ЛЖ, измеренным путем катетеризации правых

отделов сердца. В работе наблюдалась значительная линейная связь между степенью VExUS и уровнем NT-proBNP ( $p=0,03$ ) [19].

В статье Torres-Arrese M, et al., как и в нашем анализе, наличие 3 баллов по VExUS протоколу при поступлении указывало на более высокую вероятность смерти при поступлении, смерти, связанной с СН, и ранней повторной госпитализацией [24]. Однако авторы считают, что использование протокола VExUS требует дальнейшего изучения, поскольку свидетельств пользы его применения для прогнозирования исходов и определения тактики ведения пациентов с СН в литературе немного, а сама методика требует соответствующей квалификации специалиста, что может усложнить диагностику у пациентов с ОДСНсФВ.

По данным многочисленных исследований, УЗИ легких может быть использовано для выявления застоя жидкости в легочном компартменте у пациентов с СН и расчета риска неблагоприятных отдаленных исходов [25-27]. Несмотря на различный дизайн исследований, можно найти точки пересечения с полученными результатами, согласно которым большее количество В-линий является неблагоприятным прогностическим признаком и ассоциируется с госпитальной летальностью и большей выраженностью застойных явлений.

В работе Namba Y, et al. продемонстрировано, что соотношение ВКЖ/ОЖ, полученное с помощью биоимпедансного анализа, в значительной степени связано с интерстициальным застоем [28]. Высокие показатели соотношения ВКЖ/ОЖ перед выпиской достоверно ассоциированы с неблагоприятными исходами, включая смерть от всех причин и повторную госпитализацию при причине СН, в отличие от заключений рентгенографии, которые не позволяют исключить наличие СН и застоя при наличии нормальной рентгенологической картины в связи с недостаточной чувствительностью [29]. Согласно результатам проведенного исследования, ВКЖ и ОЖ, а также их соотношение, были повышены в группе выраженного застоя и смерти в стационаре, а застой по РГ ОГК достоверно не различался между группами.

В нашей работе были впервые исследованы возможности дополнительных инструментальных методов исследования (ультразвуковая диагностика, оценка композиционного состава тела) для оценки выраженности застоя у пациентов с ОДСНсФВ.

**Ограничения исследования.** Одним из основных ограничений исследования является относительно небольшой объем выборки, не позволяющий проводить комплексный многофакторный анализ. Данная работа носит пилотный характер — в дальнейшем запланирована оценка неблагоприятных исходов через 6 мес. после выписки из стационара и расчет прогностической значимости.

## Заключение

В ходе настоящего исследования нами была выявлена связь концентрации NT-proBNP, дозы диуретиков, используемых в стационаре, госпитальной летальности и количества ВКЖ и ОЖ с выраженностью застойных явлений при ОДСНсФВ. Помимо этого, была показана связь с госпитальной летальностью для таких маркеров венозного застоя, как степень по протоколу VExUS и соотношение ВКЖ/ОЖ. Таким образом, использование протокола

VExUS, УЗИ легких и биоимпедансного анализа следует рассматривать как потенциально наиболее точные способы оценки выраженности застойных явлений у пациентов с ОДСНсФВ, дальнейшее изучение которых позволит оценить их эффективность и прогностическое значение.

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

## Литература/References

- 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.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in Eur Heart J. 2021;42(13):1274]. Eur Heart J. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
- Dzhioeva O, Belyavskiy E. Diagnosis and Management of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF): Current Perspectives and Recommendations. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:769-85. doi:10.2147/TCRM.S207117.
- Ivanova AA, Dzhioeva ON, Lavrenova EA, et al. Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(5):3565. (In Russ.) Иванова А. А., Джиоева О. Н., Лавренова Е. А. и др. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3565. doi:10.15829/1728-8800-2023-3565.
- Escobar C, Palacios B, Varela L, et al. Prevalence, Characteristics, Management and Outcomes of Patients with Heart Failure with Preserved, Mildly Reduced, and Reduced Ejection Fraction in Spain. J. Clin. Med. 2022;11:5199. doi:10.3390/jcm11175199.
- Shahim A, Hourqueig M, Donal E, et al. Predictors of long-term outcome in heart failure with preserved ejection fraction: a follow-up from the KaRen study. ESC Heart Fail. 2021;8(5):4243-54. doi:10.1002/ehf2.13533.
- Russian Society of Cardiology (RSC) 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. Ann Emerg Med. 2006;47:13-8.
- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail. 2016;18(3):242-52. doi:10.1002/ehfj.483.
- Massari F, Scicchitano P, Iacoviello M, et al. Multiparametric approach to congestion for predicting long-term survival in heart failure. J Cardiol. 2020;75(1):47-52. doi:10.1016/j.jicc.2019.05.017.
- McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5168. (In Russ.) McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5168. doi:10.1015829/1560-4071-2023-5168.
- Mareev YuV, Dzhioeva ON, Zorya OT, et al. Focus ultrasound for cardiology practice. Russian consensus document. Kardiologia. 2021;61(11):4-23. (In Russ.) Мареев Ю. В., Джиоева О. Н., Зоря О. Т. и др. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ. Кardiologia. 2021;61(11):4-23. doi:10.18087/cardio.2021.11.1812.
- Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. Ultrasound J. 2020;12(1):16. doi:10.1186/s13089-020-00163-w.
- Rola P, Miralles-Aguar F, Argai E, et al. Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score: conceptual review and case series. Ultrasound J. 2021;13:32. doi:10.1186/s13089-021-00232-8.
- Shchelykalina S, Nikolaev D, Kolesnikov V, et al. Technology of two-dimensional bioimpedance analysis of the human body composition. Journal of Electrical Bioimpedance. 2021;12(1):17-25. doi:10.2478/joeb-2021-0004.
- Ullah R, Shiraz A, Bahadur S, et al. Frequency of Atrial Fibrillation in Patients Presenting With Decompensated Heart Failure. Cureus. 2021;13(12):e20594. doi:10.7759/cureus.20594.
- Theofilis P, Oikonomou E, Tsioufis K, et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiologic Mechanisms, and the Role of SGLT2 Inhibitors. Life (Basel). 2023;13(2):497. doi:10.3390/life13020497.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2021;23(3):352-80. doi:10.1002/ehfj.2115.
- Longino A, Martin K, Leyba K, et al. Prospective Evaluation of Venous Excess Ultrasound for Estimation of Venous Congestion. Chest. 2024;165(3):590-600. doi:10.1016/j.chest.2023.09.029.
- Lee AP, Fan Y. Battling Congestion in HFpEF: Can Echocardiography Be Our Crystal Ball? JACC Asia. 2022;2(1):85-6. doi:10.1016/j.jacasi.2021.12.002.
- Abe H, Kosugi S, Ozaki T, et al. Prognostic Impact of Echocardiographic Congestion Grade in HFpEF With and Without Atrial Fibrillation. JACC Asia. 2022;2(1):73-84. doi:10.1016/j.jacasi.2021.10.012.
- Pellicori P, Carubelli V, Zhang J, et al. IVC diameter in patients with chronic heart failure: relationships and prognostic significance. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(1):16-28. doi:10.1016/j.jcmg.2012.08.012.
- Platz E, Jhund PS, Girerd N, et al. Expert consensus document: Reporting checklist for quantification of pulmonary congestion by lung ultrasound in heart failure. European Journal of Heart Failure. 2019;21(7):844-51. doi:10.1002/ehfj.1499.
- Torres-Arrese M, Mata-Martinez A, Luordo-Tedesco D, et al. Usefulness of Systemic Venous Ultrasound Protocols in the Prognosis of Heart Failure Patients: Results from a Prospective Multicentric Study. J Clin Med. 2023;12(4):1281. doi:10.3390/jcm12041281.
- Fudim M, Hernandez AF, Felker GM. Role of Volume Redistribution in the Congestion of Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2017;6(8). doi:10.1161/JAHA.117.006817.
- Cogliati C, Casazza G, Ceriani E, et al. Lung ultrasound and short-term prognosis in heart failure patients. Int J Cardiol. 2016;218:1048. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.010.
- Coiro S, Porot G, Rossignol P, et al. Prognostic value of pulmonary congestion assessed by lung ultrasound imaging during heart failure hospitalisation: A two-centre cohort study. Sci Rep. 2016;6:39426. doi:10.1038/srep39426.
- Namba Y, Yunoki K, Nakamura K, et al. Differences in extracellular fluid volume between acute heart failure patients with and without high systolic blood pressure. ESC Heart Fail. 2022;9(5):3358-66. doi:10.1002/ehf2.14067.
- Cardinale L, Priola AM, Moretti F, et al. Effectiveness of chest radiography, lung ultrasound and thoracic computed tomography in the diagnosis of congestive heart failure. World J Radiol. 2014;6(6):230-7. doi:10.4329/wjr.v6.i6.230.

## Двухмерная speckle tracking эхокардиография и перфузионная компьютерная томография миокарда: современные возможности ранней визуализации бессимптомных пациентов с миокардиальными "мостиками"

Мирзоев Н. Т.<sup>1</sup>, Шуленин К. С.<sup>2</sup>, Кутелев Г. Г.<sup>2</sup>, Тедеев Т. Г.<sup>2</sup>, Черкашин Д. В.<sup>2</sup>, Иванов В. В.<sup>2</sup>

**Цель.** Оценить эффективность применения глобальной продольной пиковой деформации левого желудочка (ЛЖ) и возможности перфузионной компьютерной томографии (КТ-перфузии) миокарда для ранней диагностики бессимптомных пациентов с миокардиальными "мостиками" (ММ).

**Материал и методы.** Были обследованы 40 пациентов (20 с бессимптомными ММ в области передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и 20 без ММ) в Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова в период с 2021 по 2023гг. Пациенты были поделены на 2 равные группы, состоящие из 20 человек (10 с ММ — основная группа и 10 без ММ — группа сравнения), одной из которых выполнялась speckle tracking эхокардиография (СТ-ЭхоКГ), а другой — КТ-перфузия миокарда, проводимая в условиях фармакологического стресса (аденозинтрифосфат 160 мг/кг). Оценка результатов осуществлялась в соответствии с 17-сегментарной классификацией ЛЖ, предложенной American Heart Association (2002г).

**Результаты.** При проведении СТ-ЭхоКГ у 5 (50%) пациентов с ММ отмечалось снижение локальной деформации в сегментах ЛЖ, кровоснабжение которых происходит из ПМЖА и ее ветвей, тогда как в группе сравнения — 1 (10%) ( $\chi^2=5$ ;  $p=0,025$ ). При оценке глобальной продольной пиковой деформации (GLPS) было выявлено статистически значимое различие среди исследуемых групп, составив  $-20,9\pm 1,5\%$  у пациентов с ММ и  $-22,1\pm 0,9\%$  без ММ ( $p=0,04$ ). С помощью ROC-анализа была рассчитана эффективность GLPS в прогнозировании наличия бессимптомных ММ:  $AUC=0,93$  (95% доверительный интервал:  $0,819-1,0$ ;  $p=0,001$ ), точка отсечения составила  $-20,55\%$  (чувствительность 80%, специфичность 100%). По данным КТ-перфузии миокарда нарушение кровоснабжения миокарда в группе бессимптомных пациентов с ММ отмечены в 6 (60%) случаях, а в группе сравнения — 2 (20%) ( $\chi^2=9,8$ ;  $p=0,002$ ).

**Заключение.** Визуализация начальных изменений ЛЖ по данным двухмерной СТ-ЭхоКГ и выявление нарушений коронарного кровообращения по данным КТ-перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ позволяет своевременно заподозрить наличие интрамиокардиального хода коронарной артерии, решить вопрос о дальнейшей тактике ведения и провести раннюю профилактику возможных сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** миокардиальный "мостик", аномалия развития, компьютерная томография, перфузия миокарда, эхокардиография, speckle tracking.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГКУ 1469 Военно-морской клинический госпиталь Минобороны России, Североморск; <sup>2</sup>ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия.

Мирзоев Н. Т.\* — врач-специалист (терапевт) корабельной группы, ORCID: 0000-0002-9232-6459, Шуленин К. С. — д.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры военно-морской терапии, ORCID: 0000-0002-3141-7111, Кутелев Г. Г. — д.м.н., старший преподаватель кафедры военно-морской терапии, ORCID: 0000-0002-6489-9938, Тедеев Т. Г. — слушатель ординатуры по специальности "Терапия", ORCID: 0000-0002-0693-183X, Черкашин Д. В. — д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии, ORCID: 0000-0003-1363-6860, Иванов В. В. — к.м.н., начальник пульмонологического отделения 1-й клиники (терапии усовершенствования врачей), ORCID: 0000-0003-2310-4518.

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

КА — коронарная артерия, КТ-перфузия миокарда — перфузионная компьютерная томография миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММ — миокардиальный "мостик", ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СТ-ЭхоКГ — speckle tracking эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, GLPS — глобальная продольная пиковая деформация.

Рукопись получена 04.04.2024

Рецензия получена 22.04.2024

Принята к публикации 15.05.2024



**Для цитирования:** Мирзоев Н. Т., Шуленин К. С., Кутелев Г. Г., Тедеев Т. Г., Черкашин Д. В., Иванов В. В. Двухмерная speckle tracking эхокардиография и перфузионная компьютерная томография миокарда: современные возможности ранней визуализации бессимптомных пациентов с миокардиальными "мостиками". *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5889. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5889. EDN MGJZFL

## Two-dimensional speckle tracking echocardiography and stress computed tomography myocardial perfusion: potential for early imaging of asymptomatic patients with myocardial bridges

Mirzoev N. T.<sup>1</sup>, Shulenin K. S.<sup>2</sup>, Kutelev G. G.<sup>2</sup>, Tedeev T. G.<sup>2</sup>, Cherkashin D. V.<sup>2</sup>, Ivanov V. V.<sup>2</sup>

**Aim.** To evaluate the effectiveness of left ventricular (LV) peak global longitudinal strain and potential of computed tomography myocardial perfusion (CT perfusion) for the early diagnosis of asymptomatic patients with myocardial bridges (MBs).

**Material and methods.** Forty patients were examined (20 with asymptomatic MBs in the area of the left anterior descending (LAD) artery and 20 without MBs) at the S. M. Kirov Military Medical Academy in the period from 2021 to 2023. The patients were divided into 2 equal groups consisting of 20 people (10 with MBs — the main group; 10 without MBs — the comparison group), one of which underwent speckle tracking echocardiography (STE), and the other — stress CT perfusion performed (adenosine triphosphate 160 mg/kg). The results were assessed in accordance with the 17-segment classification of LV proposed by the American Heart Association (2002).

**Results.** When performing STE, 5 (50%) patients with MBs showed a decrease in LV local strain in the segments, the blood supply of which comes from the LAD artery and its branches, while in the comparison group — 1 (10%) ( $\chi^2=5$ ;  $p=0,025$ ). When assessing the global longitudinal peak strain (GLPS), a significant difference was revealed among the study groups, amounting to  $-20,9\pm 1,5\%$  in patients with MBs and  $-22,1\pm 0,9\%$  in those without MBs ( $p=0,04$ ). Using ROC analysis, the effectiveness of GLPS in prediction of asymptomatic MBs was calculated as follows:  $AUC=0,93$  (95% confidence interval:  $0,819-1,0$ ;  $p=0,001$ ), the cut-off point —  $-20,55\%$  (sensitivity 80%, specificity 100%). According to CT perfusion data, impaired myocardial blood supply in the group of asymptomatic patients with MBs was noted in 6 (60%) cases, and in the comparison group — 2 (20%) ( $\chi^2=9,8$ ;  $p=0,002$ ).

**Conclusion.** Imaging of initial LV changes according to two-dimensional STE and detection of coronary circulatory disorders according to CT myocardial perfusion in asymptomatic patients with MBs makes it possible to timely suspect intramyocardial course of the coronary artery, as well as to consider further management tactics and carry out early prevention of possible cardiovascular events.

**Keywords:** myocardial bridge, developmental anomaly, computed tomography, myocardial perfusion, echocardiography, speckle tracking.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Clinical Navy Hospital № 1469, Severomorsk; <sup>2</sup>S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Mirzoev N. T.\* ORCID: 0000-0002-9232-6459, Shulenin K. S. ORCID: 0000-0002-3141-7111, Kutelev G. G. ORCID: 0000-0002-6489-9938, Tedeev T. G.

ORCID: 0000-0002-0693-183X, Cherkashin D. V. ORCID 0000-0003-1363-6860, Ivanov V. V. ORCID: 0000-0003-2310-4518.

\*Corresponding author:  
mirsoev@mail.ru

**Received:** 04.04.2024 **Revision Received:** 22.04.2024 **Accepted:** 15.05.2024

**For citation:** Mirzoev N. T., Shulenin K. S., Kutelev G. G., Tedeev T. G., Cherkashin D. V., Ivanov V. V. Two-dimensional speckle tracking echocardiography and stress computed tomography myocardial perfusion: potential for early imaging of asymptomatic patients with myocardial bridges. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5889. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5889. EDN MGJZFL 

### Ключевые моменты

- Наличие миокардиальных "мостиков" может ассоциироваться с серьёзными сердечно-сосудистыми осложнениями.
- Глобальная продольная пиковая деформация левого желудочка, измеренная при двухмерной speckle tracking эхокардиографии, продемонстрировала высокую информативность в прогнозировании наличия миокардиальных "мостиков", если данный показатель составляет -20,55% и менее отрицательное значение.
- Перфузионная компьютерная томография миокарда позволяет выявлять дефекты коронарного кровообращения у бессимптомных пациентов с миокардиальными "мостиками" на ранних этапах.

Коронарные артерии (КА) обычно располагаются между перикардом и эпикардом. Миокардиальные волокна, покрывающие участок КА, называются миокардиальным "мостиком" (ММ), а ее интрамиокардиальная часть — туннельным сегментом [1]. Предполагается, что ММ присутствуют примерно у каждого третьего человека в мире, а частота ММ в общей популяции колеблется от 5 до 40% [2]. Исследования анатомического расположения ММ показывают, что наиболее часто данная аномалия КА располагается в области передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) с частотой до 98% и преимущественной локализацией в ее среднем сегменте [3, 4].

Показана связь ММ в развитии атеросклероза с преобладающей локализацией процесса в проксимальных от интрамиокардиального хода сегментах КА [5]. Большинство ММ ассоциировано с бессимптомным течением. Однако имеется ряд публикаций, описывающих осложненное течение ММ в виде по-

### Key messages

- Myocardial bridges may be associated with serious cardiovascular events.
- Left ventricular peak global longitudinal strain of -20,55% or less negative, measured with two-dimensional speckle tracking echocardiography, has demonstrated high informative value in predicting myocardial bridges.
- Computed tomography myocardial perfusion makes it possible to detect coronary circulatory defects in asymptomatic patients with myocardial bridges at an early stage.

явления симптомов ишемии миокарда, нарушений сердечного ритма и проводимости, а также случаями внезапной сердечной смерти [6-8].

На сегодняшний день наиболее распространенными методами визуализации ММ продолжают оставаться коронарография, позволяющая визуализировать лишь 2-6% случаев ММ, и компьютерная томографическая (КТ) коронарография, по результатам которой частота выявления интрамиокардиального хода КА достигает 19-23% [3, 9]. Недавно начали внедряться новые подходы в диагностике пациентов с ММ, среди которых можно выделить speckle tracking эхокардиографию (СТ-ЭхоКГ), позволяющую на ранних (доклинических) этапах выявлять снижения как локальной, так и глобальной продольной пиковой деформации (GLPS) левого желудочка (ЛЖ), а также стресс КТ-перфузию миокарда, по результатам которой могут определяться дефекты кровоснабжения миокарда в зависимости от анатомического расположения интрамиокардиального хода КА [10-12].

Цель: оценить эффективность применения GLPS ЛЖ и возможности КТ-перфузии миокарда для ранней диагностики бессимптомных пациентов с ММ.

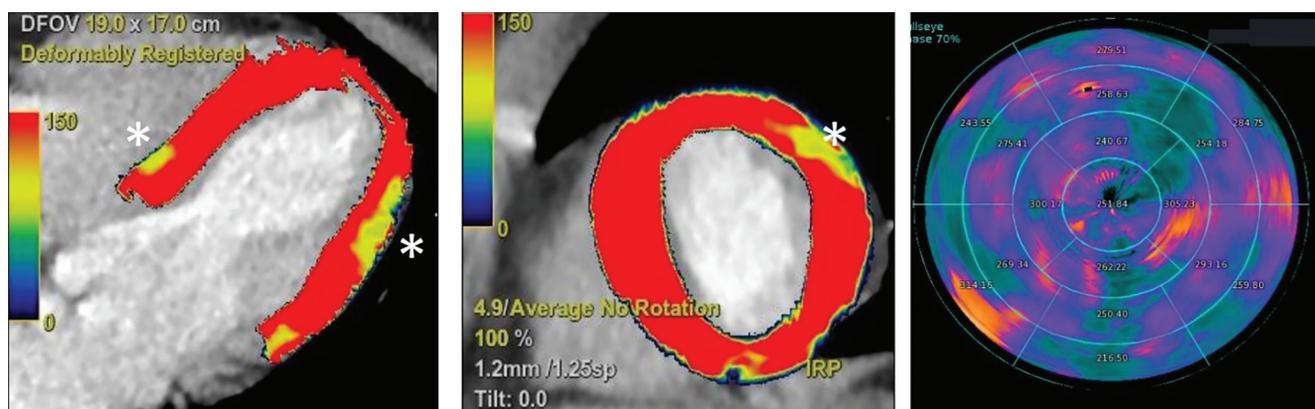


Рис. 1. Перфузионная КТ миокарда пациента с бессимптомным ММ в ПМЖА: отмечается снижение перфузии миокарда в среднем переднем и переднем верхушечном сегментах ЛЖ (указаны звездочками).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

### Материал и методы

Были обследованы 40 пациентов (20 с бессимптомными ММ в области ПМЖА и 20 — без ММ), ранее проходивших обследование и лечение в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с 2011 по 2021гг, у которых интрамиокардиальный ход КА был диагностирован с помощью КТ-коронарографии. В течение 2021-2023гг отобранные для проспективного исследования пациенты приглашались на повторное обследование методом телефонного звонка и были поделены на 2 равные группы, состоящие из 20 человек (10 с ММ — основная группа и 10 без ММ — группа сравнения), одной из которых выполнялась СТ-ЭхоКГ, а другой — стресс КТ-перфузия миокарда. Основными критериями включения в исследование пациентов основной группы (с ММ) были возраст не старше 60 лет, наличие бессимптомных ММ в области ПМЖА, отсутствие в анамнезе шунтирующих КА операций и/или чрескожного коронарного вмешательства, а также относительных и/или абсолютных противопоказаний к проведению нагрузочных проб. Группа сравнения (без ММ) по критериям отбора соответствовала основной. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Стресс КТ-перфузия миокарда проводилась с целью определения дефектов коронарного кровообращения у бессимптомных пациентов с ММ. Исследование выполнялось на томографе Revolution СТ (128 срезов, "General Electric", США) с постоянной электрокардиографической синхронизацией и мониторингом артериального давления. У всех пациентов на момент проведения исследования отсутствовали противопоказания в виде анафилактических реакций на йодсодержащие контрастные вещества и приме-

нения  $\beta$ -адреноблокаторов. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, на момент исследования составляла  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Протокол исследования включал два этапа: фазы нагрузки с введением аденозинтрифосфата (160/мг/кг) и йодного контрастного препарата "Омнипак" (350 мг — 50 мл) и фазы покоя, которая проводилась через 15 мин с выполнением КТ-коронарографии. Выявленные дефекты перфузии, частично или полностью обратимые в покое, интерпретировались как преходящая ишемия, а в случае визуализации дефекта перфузии в покое — зоны некроза [13].

Основные показатели сердца изучались по данным трансторакальной ЭхоКГ при помощи ультразвукового аппарата экспертного класса Vivid S70 ("General Electric", США), включая проведение двухмерной СТ-ЭхоКГ и оценку диастолической функции ЛЖ. Протокол исследования включал основные положения консенсуса экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (2021г) [14].

Топическая оценка результатов стресс КТ-перфузии миокарда и СТ-ЭхоКГ осуществлялась в соответствии с 17-сегментарной классификацией ЛЖ, предложенной American Heart Association (2002г) [15].

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился в программе SPSS Statistics version 23.0 ("International Business Machines Corporation", США). Нормальность распределения переменных определялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении непрерывные переменные представлялись как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), а при его отсутствии — медианы с указанием интерквартильного интервала ( $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$ ). Категориальные данные представлялись как частоты и проценты. Сравнение между группами по количе-

Таблица 1

Результаты КТ перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ и группы сравнения

Показатель, единица измерения	Пациенты с ММ	Группа сравнения	p-значение
Средний возраст, лет, M±SD	45,6±8,7	49,1±6,6	NS
Гиперперфузия миокарда, n (%)	6 (60)	2 (20)	0,002
<b>1. Сегменты базального отдела ЛЖ</b>			
Передний, n (%)	6 (60)	1 (10)	0,011
Передний перегородочный, n (%)	5 (50)	2 (20)	0,025
Нижний перегородочный, n (%)	1 (10)	1 (10)	NS
Нижний, n (%)	0 (0)	0 (0)	NS
Нижний боковой, n (%)	1 (10)	1 (10)	NS
Передний боковой, n (%)	1 (10)	1 (10)	NS
<b>2. Сегменты среднего отдела ЛЖ</b>			
Передний, n (%)	3 (30)	1 (10)	NS
Передний перегородочный, n (%)	4 (40)	1 (10)	0,011
Нижний перегородочный, n (%)	2 (20)	0 (0)	NS
Нижний, n (%)	1 (10)	1 (10)	NS
Нижний боковой, n (%)	2 (20)	1 (10)	NS
Передний боковой, n (%)	3 (30)	0 (0)	NS
<b>3. Верхушечный отдел ЛЖ</b>			
Верхушечный передний, n (%)	5 (50)	1 (10)	<0,001
Верхушечный перегородочный, n (%)	5 (50)	1 (10)	<0,001
Верхушечный нижний, n (%)	1 (10)	1 (10)	NS
Верхушечный боковой, n (%)	1 (10)	0 (0)	NS
Апикальный, n (%)	5 (50)	1 (10)	<0,001

Сокращения: ММ — миокардиальный "мостик", ЛЖ — левый желудочек, NS — p>0,05.

Таблица 2

Показатели диастолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациентов с ММ и группы сравнения

Показатель, единица измерения	Пациенты с ММ	Группа сравнения	p-значение
Скорость TP, см/сек, Me (Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> )	240 (210;257,5)	220 (203;240)	NS
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup> , Me (Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> )	26,5 (20,3;29)	23 (19,3;28,8)	NS
E/A, M±SD	0,98±0,19	1,21±0,11	0,001
e' <sub>lateral</sub> , см/сек, M±SD	9,56±1,69	11,55±1,18	<0,001
e' <sub>medial</sub> , см/сек, M±SD	6,58±0,93	8,44±1,57	<0,001
e' <sub>mean</sub> , см/сек, M±SD	8,26±1,19	9,92±1,15	<0,001
E/e' <sub>mean</sub> , M±SD	9,15±1,24	8,07±0,78	<0,001

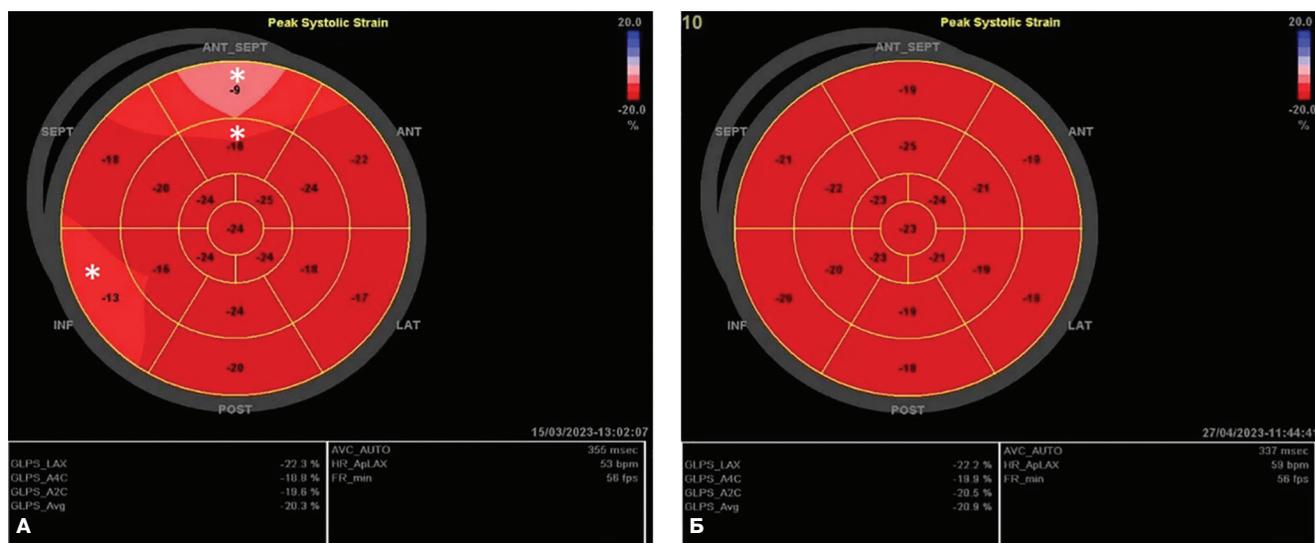
Сокращения: ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ММ — миокардиальный "мостик", TP — трикуспидальная регургитация, NS — p>0,05.

ственному признаку в зависимости от нормальности распределения проводилось с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни. Для сравнительного анализа категориальных данных применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Чувствительность и специфичность диагностического метода определялись методом ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). За критический уровень значимости принималось p<0,05.

**Результаты**

Первой группе пациентов, которая включала 20 человек, проводилась оценка коронарного кровообращения с помощью стресс КТ-перфузии миокарда.

Средний возраст пациентов с ММ составил 45,6±8,7 лет, группы сравнения — 49,1±6,6 лет (p>0,05). Гиперперфузия миокарда у пациентов с бессимптомными ММ была отмечена в 6 (60%) случаях, тогда как в группе сравнения у 2 (20%) человек ( $\chi^2=9,8$ ; p=0,002) (рис. 1). В базальном переднем сегменте дефекты перфузии наблюдались у 6 (60%) пациентов с ММ, в группе сравнения — 1 (10%) ( $\chi^2=6,4$ ; p=0,011). В базальном переднем перегородочном сегменте дефект перфузии миокарда отмечался у 5 (50%) пациентов с ММ и в 2 (20%) случаях среди лиц без ММ ( $\chi^2=5$ ; p=0,025). В среднем переднем перегородочном сегменте нарушение перфузии наблюдалось у 4 (40%) пациентов, в группе сравнения — 1 (10%)

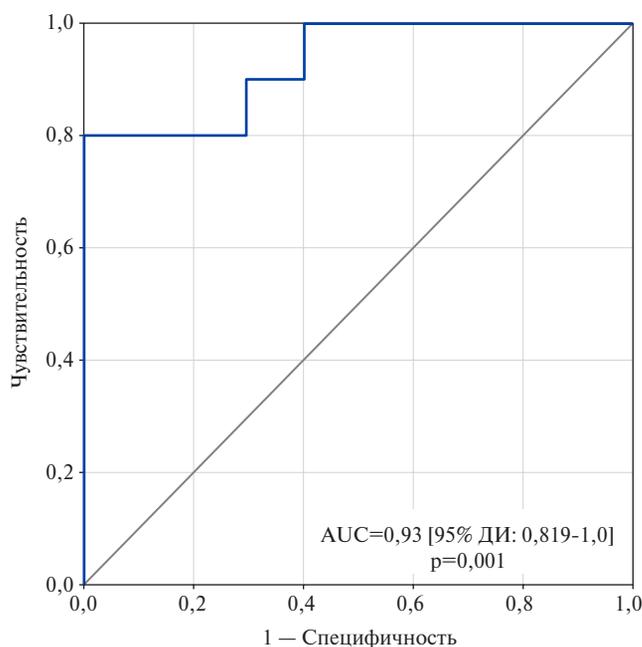


**Рис. 2.** Двухмерная СТ-ЭхоКГ у пациента с бессимптомным ММ в области ПМЖА (А) и пациента из группы сравнения (Б). Круговая полярная диаграмма ("бычий глаз"): отмечается снижение локальной деформации в базальном переднем, базальном переднем перегородочном, верхушечном переднем и базальном нижнем перегородочном сегментах ЛЖ (указаны звездочками).

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

случае ( $\chi^2=6,4$ ;  $p=0,011$ ). В верхушечном переднем, верхушечном перегородочном и апикальном сегментах ЛЖ нарушение коронарного кровообращения наблюдалось у 5 (50%) бессимптомных пациентов с ММ по каждому сегменту и у 1 (10%) пациента из группы сравнения соответственно ( $\chi^2=16,2$ ;  $p<0,001$ ) (табл. 1). Важно отметить, что выявленные дефекты перфузии миокарда соответствуют сегментам ЛЖ, кровоснабжение которых осуществляются из ПМЖА и ее ветвей. По остальным сегментам ЛЖ не было получено статистически значимых различий ( $p>0,05$ ).

Второй группе исследуемых пациентов, которая также включала 20 человек, выполнялась трансторакальная ЭхоКГ с оценкой показателей диастолической функции и двухмерная СТ-ЭхоКГ на предмет изучения показателей деформации стенок ЛЖ. Средний возраст пациентов с ММ составил  $45,8\pm 6,9$  лет, группы сравнения –  $43,1\pm 5,7$  лет ( $p>0,05$ ). По основным ЭхоКГ показателям каких-либо статистически значимых различий получено не было ( $p>0,05$ ). Однако выявлены различия по некоторым показателям, отражающим диастолическую функцию ЛЖ. Соотношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и систолу предсердий ( $E/A$ ) оказалось ниже у пациентов с бессимптомными ММ, чем у группы сравнения, составив  $0,98\pm 0,19$  и  $1,21\pm 0,11$ , соответственно ( $p=0,001$ ). Максимальная скорость движения латеральной ( $e'_{\text{lateral}}$ ) и медиальной ( $e'_{\text{medial}}$ ) стенок митрального клапана, а также их среднее значение ( $e'_{\text{mean}}$ ) оказались ниже у пациентов с ММ, составив  $9,56\pm 1,69$  см/сек и  $11,55\pm 1,18$  см/сек ( $e'_{\text{lateral}}$ );  $6,58\pm 0,93$  см/сек и  $8,44\pm 1,57$  см/сек ( $e'_{\text{medial}}$ );  $8,26\pm 1,19$  см/сек и  $9,92\pm 1,15$  см/сек ( $e'_{\text{mean}}$ ), соот-



**Рис. 3.** ROC-анализ GLPS ЛЖ у бессимптомных пациентов с ММ.

**Сокращение:** ДИ — доверительный интервал.

ответственно ( $p<0,001$ ). Отношение  $E/e'_{\text{mean}}$  было выше у пациентов с бессимптомными ММ, составив  $9,15\pm 1,24$ , в отличие от группы сравнения –  $8,07\pm 0,78$  ( $p<0,001$ ) (табл. 2).

При выполнении СТ-ЭхоКГ у 5 (50%) пациентов с ММ отмечалось снижение локальной деформации в сегментах ЛЖ, кровоснабжение которых происходит из ПМЖА и ее ветвей, тогда как в группе срав-

нения — 1 (10%) ( $\chi^2=5$ ;  $p=0,025$ ) (рис. 2). При оценке GLPS ЛЖ было выявлено статистически значимое различие у бессимптомных пациентов с ММ в отличие от группы сравнения, составив  $-20,9\pm 1,5\%$  и  $-22,1\pm 0,9\%$ , соответственно ( $p=0,04$ ).

С помощью ROC-анализа была проведена оценка чувствительности и специфичности GLPS в прогнозировании наличия ММ в области ПМЖА у бессимптомных пациентов. AUC составила 0,93 (95% доверительный интервал: 0,819-1,0;  $p=0,001$ ) с точкой отсечения  $-20,55\%$  (чувствительность 80%, специфичность 100%) (рис. 3).

### Обсуждение

ММ являются самой распространенной врожденной аномалией развития КА, все чаще встречающейся в клинической практике и носящей, в подавляющем большинстве случаев, характер случайной находки [8].

Важно отметить, что в доступной литературе имеются лишь единичные публикации по применению стресс КТ-перфузии миокарда в качестве метода ранней диагностики пациентов с ММ. Так, Schicchi N, et al. (2023г) представили серию случаев, включающую 6 пациентов с бессимптомными ММ, где обратимые дефекты перфузии были обнаружены у 2 человек в сегментах ЛЖ, кровоснабжение которых осуществляется из бассейна ПМЖА [12].

Немногочисленными являются данные, посвященные оценке локальной и глобальной деформации миокарда, а также показателей диастолической функции ЛЖ у бессимптомных пациентов с ММ. Zhang M, et al. (2019г) были изучены основные показатели деформации стенок ЛЖ по данным двухмерной СТ-ЭхоКГ у 46 пациентов с ММ в области ПМЖА с разделением их на две группы в зависимости от степени систолической компрессии туннельного сегмента КА по данным коронарографии:  $<50\%$  — первая группа (23 пациента) и  $\geq 50\%$  — вторая группа (23 пациента), 25 пациентов составили группу сравнения. GLPS ЛЖ оказалась менее отрицательной во второй группе, чем в первой группе и группе сравнения ( $-19,77\pm 1,60\%$ ;  $-21,10\pm 1,91\%$ ;  $-21,76\pm 1,23\%$ , соответственно,  $p<0,001$ ). По данным ROC-анализа AUC для GLPS ЛЖ составила 0,732 [11]. В том же

исследовании китайскими коллегами изучались основные показатели диастолической функции ЛЖ. Было выявлено, что соотношение E/A оказалось ниже у пациентов второй группы в отличие от первой группы и лиц без ММ, составив  $0,89\pm 0,18$ ;  $1,06\pm 0,25$ ;  $1,26\pm 0,22$ , соответственно ( $p<0,05$ ). Также статистически значимыми оказались изменения по показателю  $e'_{\text{mean}}$  в исследуемых группах пациентов —  $8,15\pm 1,61$  см/сек;  $9,3\pm 2,16$  см/сек;  $9,84\pm 1,77$  см/сек, соответственно ( $p<0,05$ ). Соотношение E/ $e'_{\text{mean}}$  было выше у пациентов с ММ и систолической компрессией КА  $\geq 50\%$ , чем в первой группе пациентов с ММ и лиц без рассматриваемой патологии —  $10,34\pm 2,68$ ;  $8,7\pm 1,93$ ;  $8,67\pm 1,43$ , соответственно ( $p<0,05$ ) [11]. В другом исследовании также была показана высокая эффективность применения трехмерной СТ-ЭхоКГ в раннем выявлении дисфункции ЛЖ у пациентов с ММ в области ПМЖА [10].

**Ограничения исследования.** К основному ограничению настоящей работы стоит отнести небольшой размер выборки пациентов. Необходимо проведение дальнейших исследований в области рассматриваемой проблемы, учитывая отсутствие как общепринятых алгоритмов по диагностике и тактике ведения пациентов с симптомными ММ, так и критериев, позволяющих заподозрить наличие интрамиокардиального хода КА у бессимптомных лиц на ранних этапах.

### Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало возможности двухмерной СТ-ЭхоКГ и КТ-перфузии миокарда в диагностике бессимптомных пациентов с ММ. Выявление нарушений коронарного кровотока по данным КТ-перфузии миокарда и визуализация начальных изменений ЛЖ по данным СТ-ЭхоКГ у бессимптомных пациентов с ММ позволяет своевременно заподозрить наличие интрамиокардиального хода КА, решить вопрос о дальнейшей тактике ведения и провести раннюю профилактику возможных сердечно-сосудистых осложнений.

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

### Литература/References

1. Roberts W, Charles SM, Ang C, et al. Myocardial bridges: a meta-analysis. Clin Anat. 2021;34(5):685-9. doi:10.1002/ca.23697.
2. Hostiuc S, Negoii I, Rusu MC, et al. Myocardial bridging: a meta-analysis of prevalence. J Forensic Sci. 2018;63:1176-85. doi:10.1111/1556-4029.13665.
3. Mirzoev NT, Shulenin KS, Kutelev GG, et al. The current state of the problem of myocardial bridges. Translational Medicine. 2022;9(5):20-32. (In Russ.) Мирзоев Н.Т., Шуленин К.С., Кутелев Г.Г. и др. Современное состояние проблемы миокардиальных "мостиков". Трансляционная медицина. 2022;9(5):20-32. doi:10.18705/2311-4495-2022-9-5-20-32.
4. Sternheim D, Power DA, Samtani R, et al. Myocardial Bridging: Diagnosis, Functional Assessment, and Management: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021; 78(22):2196-12. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.859.
5. Aparci M, Ozturk C, Balta S, et al. Hypercholesterolemia is Accounted for Atherosclerosis at the Proximal Arterial Segments of Myocardial Bridging: A Pilot Study. Clin Appl Thromb Hemost. 2016;22(3):297-2. doi:10.1177/1076029614554995.
6. Bogomolova OS, Furman NV, Titkov IV. A case of painless myocardial infarction due to bridging of left anterior descending artery. Russian Journal of Cardiology. 2014;(7):110-2. (In Russ.) Богомолова О.С., Фурман Н.В., Титков И.В. Случай безболевого инфаркта миокарда вследствие наличия миокардиального мостика передней нисходящей артерии. Российский кардиологический журнал. 2014;(7): 110-2. doi:10.15829/1560-4071-2014-7-110-112.
7. Solov'yeva AV, Gurbanova AA, Maksimtsev IA, et al. Role of Myocardial Bridging in Myocardial Ischemia: Case Report. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2023;31(1):137-46. (In Russ.) Соловьева А.В., Гурбанова А.А., Максимцев И.А. и др.

- Роль миокардиальных мостиков в формировании ишемии миокарда: клиническое наблюдение. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2023;31(1):137-46. doi:10.17816/PAVLOVJ109080.
8. Mirzoev NT, Shulenin KS, Kutelev GG, et al. Prevalence, anatomic-topographic features and clinical significance of myocardial bridges: a retrospective study. Doctor. Ru. 2023;22(8):17-22. (In Russ.) Мирзоев Н.Т., Шуленин К.С., Кутелев Г.Г. и др. Распространенность, анатомо-топографические особенности и клиническое значение миокардиальных "мостиков": ретроспективное исследование. Доктор.Ру. 2023;22(8):17-22. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-8-17-22.
  9. Bockeria LA, Makarenko VN, Kurbanova BG. Myocardial bridges: optimization of diagnostic approaches. Role of multispiral computed tomography. Clinical Physiology of Circulation. 2022;19(3):221-30. (In Russ.) Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Курбанова Б.Г. Миокардиальные мостики: оптимизация диагностических подходов. Роль мультиспиральной компьютерной томографии. Клиническая физиология кровообращения. 2022;19(3):221-30. doi:10.24022/1814-6910-2022-19-3-221-230.
  10. Wang D, Sun JP, Lee AP, et al. Evaluation of left ventricular function by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(6):674-82. doi:10.1016/j.echo.2015.02.012.
  11. Zhang M, Yang J, Ma C, et al. Longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography to evaluate left ventricular function in patients with myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. Echocardiography. 2019;36(6):1066-73. doi:10.1111/echo.14357.
  12. Schicchi N, Fogante M, Paolini E, et al. Stress-rest dynamic-CT myocardial perfusion imaging in the management of myocardial bridging: A "one-stop shop" exam. Journal of Cardiology Cases. 2023. doi:10.1016/j.jccase.2023.08.002.
  13. Omarov YA, Sukhinina TS, Veselova TN, et al. Possibilities of Stress Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging in the Diagnosis of Ischemic Heart Disease. Kardiologiia. 2020;60(10):122-31. (in Russ.) Омаров Ю.А., Сухинина Т.С., Веселова Т.Н. и др. Возможности перфузионной компьютерной томографии миокарда в диагностике ишемической болезни сердца. Кардиология. 2020;60(10):122-31. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1028.
  14. Alekhin MN, Bartosh-Zelenaya SYu, Berestin NF, et al. Standardization of transthoracic echocardiography in adults: an expert consensus statement from the Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) and the Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics (RASFD). Ultrasound and Functional Diagnostics. 2021;2:63-79. (In Russ.) Алехин М.Н., Бартош-Зеленая С.Ю., Берестень Н.Ф. и др. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2021;2:63-79. doi:10.24835/1607-0771-2021-2-63-79.
  15. Villa AD, Sammut E, Nair A, et al. Coronary artery anomalies overview: The normal and the abnormal. World J Radiol. 2016;8(6):537-55. doi:10.4329/wjr.v8.i6.537.



## Возможности и место эфферентной терапии у пациентов с инфаркт миокарда-ассоциированным шоком

Керчева М. А., Пантелеев О. О., Рябов В. В.

Инфаркт миокарда-ассоциированный кардиогенный шок (ИМ КШ) — терминальная стадия сердечно-сосудистого континуума, уносящая жизнь каждого второго пациента, столкнувшегося с тяжелым течением данного осложнения. На протяжении последних десятилетий отмечается отсутствие улучшения показателей госпитальной летальности при ИМ КШ, несмотря на широкое внедрение методов ранней и эффективной реваскуляризации и методик интенсивной терапии. В последнее время появляется всё больше данных о значительном вкладе системной воспалительной реакции (СВР) в патогенез острого коронарного синдрома и его осложнений. Характеристики и влияние СВР, сопровождающей ИМ КШ, на его течение и исход изучены недостаточно. Одной из стратегий влияния на течение СВР, наряду с использованием медикаментозной противовоспалительной терапии, является применение методов эфферентной терапии. Однако, несмотря на наличие всех вышеобозначенных фундаментальных предпосылок к применению экстракорпоральной стратегии лечения у пациентов с кардиогенным шоком, внедрение данных методик в клинические рекомендации и, соответственно, в рутинную клиническую практику требует проведения поисковых и многоцентровых рандомизированных исследований. В настоящей обзорной статье обобщены современные представления и охарактеризованы существующие возможности применения эфферентной терапии при ИМ КШ.

**Ключевые слова:** кардиогенный шок, инфаркт миокарда-ассоциированный шок, инфаркт миокарда, системная воспалительная реакция, эфферентная терапия, гемосорбция.

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Керчева М. А.\* — к.м.н., и.о. зав. лабораторией инфаркт-ассоциированного шока, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Пантелеев О. О. — м.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5152-2106, Рябов В. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и лечебной работе, и.о. научного руководителя отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329.

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

ИМ — инфаркт миокарда, ИМ КШ — инфаркт миокарда-ассоциированный кардиогенный шок, КШ — кардиогенный шок, МПК — механическая поддержка кровообращения, ОЦП — объем циркулирующей плазмы, СВР — системная воспалительная реакция, СШ — септический шок, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, IL-1 $\beta$  — интерлейкин-1 $\beta$ , IL-6 — интерлейкин-6, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа.

**Рукопись получена** 29.05.2024

**Рецензия получена** 17.07.2024

**Принята к публикации** 24.07.2024



**Для цитирования:** Керчева М. А., Пантелеев О. О., Рябов В. В. Возможности и место эфферентной терапии у пациентов с инфаркт миокарда-ассоциированным шоком. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5976. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5976. EDN LYSWAM 

## Potential and place of efferent therapy in patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock

Kercheva M. A., Panteleev O. O., Ryabov V. V.

Myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (MI CS) is the terminal stage of the cardiovascular disease continuum, leading to the death of every second patient in its severe course. Over the past decades, there are no improvement in inhospital mortality rates for MI CS, despite the widespread introduction of early and effective revascularization methods and intensive care techniques. Recently, more and more data have emerged on the significant contribution of the systemic inflammatory response (SIR) to the pathogenesis of acute coronary syndrome and its complications. The characteristics and impact of SIR in MI CS on its course and outcome have not been sufficiently studied. One of the strategies to influence the SIR course, along with the use of anti-inflammatory therapy, is efferent treatment. However, despite all the above-mentioned fundamental prerequisites for the use of an extracorporeal therapy in CS patients, the introduction of these techniques into clinical guidelines and practice requires exploratory and multicenter randomized studies. This review article summarizes modern ideas and characterizes the existing possibilities of using efferent therapy in MI CS.

**Keywords:** cardiogenic shock, myocardial infarction-related shock, myocardial infarction, systemic inflammatory response, efferent therapy, hemoadsorption.

**Relationships and Activities:** none.

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

Kercheva M. A.\* ORCID: 0000-0003-1444-1037, Panteleev O. O. ORCID: 0000-0001-5152-2106, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Corresponding author:  
mariakercheva@mail.ru

**Received:** 29.05.2024 **Revision Received:** 17.07.2024 **Accepted:** 24.07.2024

**For citation:** Kercheva M. A., Panteleev O. O., Ryabov V. V. Potential and place of efferent therapy in patients with myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5976. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5976. EDN LYSWAM

## Ключевые моменты

- Инфаркт миокарда-ассоциированный шок (ИМ КШ) — терминальная стадия сердечно-сосудистого континуума, уносящая жизнь каждого второго пациента, столкнувшегося с тяжелым течением данного осложнения.
- Системная воспалительная реакция является ключевым патофизиологическим механизмом инициации и прогрессирования ИМ КШ, несмотря на своевременную и оптимальную реваскуляризацию венечного русла, влияние на ее активность в зависимости от временных характеристик ИМ КШ может быть новой целью в персонализированной медицине ИМ КШ.
- Эфферентная терапия, а именно, селективная гемосорбция цитокинов, может рассматриваться как одна из новых медицинских технологий в ведении пациентов с септическим шоком и обладающая большим потенциалом для внедрения в персонализированную терапию ИМ КШ.

Несмотря на совершенствование современных методов диагностики и лечения большинства существующих нозологий, появления современных унифицированных международных рекомендаций по их ведению [1], проблема ведения пациентов, течение заболевания которых осложнилось развитием шока, не теряет своей актуальности [2], что, в свою очередь, обусловлено высокой частотой встречаемости летального исхода данного осложнения [3]. Шок представляет собой патологический процесс, в основе которого лежит несоответствие между потребностью тканей в кислороде и субстратах метаболизма и их текущей доставкой и потреблением, возникающее вследствие гипоперфузии тканей с развитием тканевой гипоксии и органной дисфункции [1, 4].

В настоящий момент общепризнанной является этиопатогенетическая классификация шока, благодаря которой выделено четыре вида шока: гиповолемический, обусловленный резким снижением объема циркулирующей крови и связанный с патологическими потерями жидкости (ожоги, кровотечения, обезвоживание); экстракардиальный обструктивный, при котором снижение сердечного выброса обусловлено физическим препятствием кровотоку (тампонада сердца, напряженный пневмоторакс, массивная тромбоэмболия легочной артерии) [1]; дистрибутивный, в основе которого лежит снижение тканевой перфузии вследствие вазодилатации и вазоплегии, приводящих к увеличению емкости сосудистого рус-

## Key messages

- Myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (MI CS) is the terminal stage of the cardiovascular disease continuum, leading to the death of every second patient in its severe course.
- The systemic inflammatory response is a key pathophysiological mechanism of initiation and progression of MI CS, despite timely and optimal coronary revascularization; MI CS time-dependent intervention may become a new goal in personalized treatment of MI CS.
- Efferent therapy, namely selective cytokine hemoadsorption, can be considered as one of the novel medical technologies in the management of patients with septic shock, and has great potential as personalized therapy for MI CS.

ла, когда обычный внутрисосудистый объем крови оказывается перераспределенным в увеличенном объеме сосудистого русла (септический шок (СШ), инфекционно-токсический, анафилактический, нейрогенный) и, наконец, кардиогенный (КШ), возникший ввиду резкого ухудшения насосной функции сердца и сопровождающийся развитием выраженной гипотензии и нарушения микроциркуляции [5]. В данной статье нами будут описаны основные предпосылки для внедрения эфферентных методик в ведении пациентов с инфаркт миокарда (ИМ)-ассоциированным КШ (ИМ КШ), охарактеризованы существующие методики, перспективы для их внедрения, и сложности, с которыми придется столкнуться при назначении данного метода лечения.

Сам механизм развития КШ описан выше, среди основных этиологических факторов развития КШ отмечены следующие: в 80% случаев КШ является следствием неблагоприятного течения острого коронарного синдрома [6], в 11% случаев служит следствием острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, в 6% случаев — декомпенсации клапанной патологии, и лишь в 2% случаев это осложнение кардиомиопатии такоубо или миокардита [7]. Несмотря на существующие успехи современной кардиологии, связанные с активным внедрением в рутинную клиническую практику своевременной и эффективной реваскуляризации миокарда, применение вазопрессоров и инотропов, средств механической поддержки кровообращения (МПК), показатели смертности при КШ остаются неприемлемо высокими [8]. На сегодняшний день остаётся открытым вопрос относительно места устройств МПК в ведении пациентов с КШ. Небольшое (n=24) про-

спективное исследование ALTSHOCK, оценивающее алгоритмы фармакологического и механического лечения КШ, ассоциированного с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, не показало значимого влияния стратегии лечения на исходы заболевания [9]. Исследования ECLS-SHOCK и ЕСМО-CS также не продемонстрировали улучшения исходов у пациентов с ИМ КШ. При этом по данным исследования ECLS-SHOCK, у пациентов, получавших терапию с применением экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), чаще наблюдались геморрагические и ишемические осложнения [10, 11]. В исследовании EURO SHOCK [12] пациенты, получавшие лечение ЭКМО, имели меньшую 30-дневную и годовую летальность. Однако различие не было статистически значимым по причине досрочного прекращения набора пациентов из-за пандемии SARS-CoV-2. Появившиеся недавно данные о благоприятном влиянии активной разгрузки левого желудочка на исходы терапии КШ при помощи ЭКМО легли в основу исследования UNLOAD-ЕСМО [13]. Исследование находится в стадии активного набора материала. Данные мета-анализа четырёх рандомизированных клинических исследований применения ЭКМО при терапии КШ продемонстрировали отсутствие позитивного влияния ЭКМО на исходы ИМ КШ через 30 дней и повышение частоты геморрагических и ишемических осложнений процедуры [14].

Внутрибольничная летальность пациентов с КШ, даже в условиях современных методов оказания помощи, находится в диапазоне от 30 до 60%, большая часть летальных исходов приходится на первые 24 ч от момента поступления больного в стационар [15]. Отсутствие каких-либо положительных тенденций в профилактике, лечении и прогнозе КШ в течение последних десятилетий, вероятно, обусловлено тем, что группа пациентов с КШ крайне разнородна, существующие стратегии лечения достигли предела своих возможностей во влиянии на улучшение прогноза у данной когорты больных, долгое время отсутствовал унифицированный подход к определению самого понятия КШ, а какие-то ведущие патогенетические механизмы его развития и прогрессирования так и не взяты в учет специалистами, работающими с данной категорией пациентов [16, 17]. Разработанная в 2019г шкала тяжести течения КШ — SCAI, служит надежным предиктором смертности и полезным простым руководством для принятия клиницистами более своевременных и адекватных решений относительно ведения данной категории больных [18]. Тот факт, что смертность пациентов, находящихся на стадии А КШ по шкале SCAI составляет 3%, а на стадии Е — уже 67% [7], указывает на то, что своевременное и адекватное определение стадии КШ у пациентов с высоким риском развития

и прогрессирования данного осложнения — служит ключом к успеху в ведении данной группы больных. Однако принятие клинических решений по шкале SCAI в настоящий момент не меняет клиническую практику и не влияет на прогноз заболевания пациентов с КШ, что, возможно, связано с тем, что в учет помимо клинических данных были взяты маркеры, косвенно отражающие неблагоприятное течение КШ, такие как лактат, печеночные ферменты и мозговой натрийуретический пептид, обладающие низкой специфичностью и не отражающие тяжесть течения шока [15]. Одним из основных недостатков классификации КШ SCAI являлось отсутствие единых критериев определения стадии шока. В рамках работы, проведенной Karur NK, et al. в 2022г, была предложена модифицированная шкала тяжести КШ — SCAI-CSWG [19]. Данная классификация степеней тяжести КШ, помимо основных клинических проявлений, характеризующих стадию КШ, дополнена характерными для каждой стадии параметрами систолического и среднего артериального давления, уровнями маркеров гипоперфузии (лактата, аланинаминотрансферазы, рН) и учитывает в качестве модификаторов интенсивность лечения (количество инотропных препаратов и МПК) и внегоспитальную остановку кровообращения. Но, несмотря на возросшую прецизионность модифицированной классификации, применение CSAI-CSWG на сегодняшний день не носит рекомендательного характера и не проливает свет на причины различий в клинических исходах у пациентов с разными стадиями КШ [17].

Предшествующие шкалы прогнозирования ранней летальности у пациентов с КШ — CardShock и IABP-SHOCK II [7, 20] также учитывали концентрацию маркеров с низкой специфичностью — глюкозы, лактата и креатинина [15]. Вероятно, существует какой-то ключевой механизм КШ, тяжесть течения которого не учитывается при оценке тяжести состояния больного с КШ по всем вышеобозначенным шкалам.

#### **Системная воспалительная реакция в патогенезе ИМ КШ**

В последнее время наблюдается тенденция к смене парадигмы лечения ИМ КШ: с акцентом на переход от механической разгрузки левого желудочка к нейрогуморальной и противовоспалительной блокаде [21]. Одним из наиболее перспективных для изучения субстратов для развития и прогрессирования ИМ КШ, на наш взгляд, является активация системного воспаления как одного из ведущих патогенетических механизмов данного состояния [22, 23]. В настоящий момент накоплено большое количество данных, указывающих на то, что именно воспаление служит клеточно-молекулярной основой развития сердечно-сосудистой патологии [24], в т.ч. острого коронарного синдрома, нередкой причины развития КШ [25]. Одним из патофизиологических механиз-

мов развития и прогрессирования КШ является системная воспалительная реакция (СВР) и активация системы врожденного иммунитета, что подтверждает ряд данных, указывающих на наличие корреляции между тяжестью течения КШ и повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [23]. Однако, несмотря на большой интерес к изучению этих механизмов и накопление большого количества данных [26], основные результаты получены в ходе эксперимента и не систематизированы, в большинстве своем отсутствует системное понимание процессов, лежащих в основе воспалительного ответа при КШ. Известно, что двухфазный воспалительный ответ у пациентов с ИМ, наиболее частая причина развития КШ, включает в себя две последовательно сменяющиеся фазы — воспаление и регенерацию, реализующихся путем активации системы врожденного иммунитета в ответ на острую ишемию миокарда [27, 28]. Адекватная активность и продолжительность воспалительной и регенераторной фаз является решающим условием как для определения степени поражения миокарда, так и для оценки последующего течения заболевания и прогноза [26]. Реализация воспалительной фазы осуществляется с привлечением в очаг повреждения в миокарде нейтрофилов и моноцитов в ответ на высвобождение молекулярных паттернов, связанных с повреждением (damage associated molecular patterns) из некротизированных кардиомиоцитов [24]. Пришедшие в очаг повреждения моноциты поляризуются до макрофагов M1 с воспалительным фенотипом, поддержание воспалительной фазы осуществляется путем функционирования воспалительных макрофагов 1 типа и выделения ими ряда цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  [29]; на 7-10 сут. уже отмечается превалирование макрофагов с противовоспалительным фенотипом — M2, наступает фаза регенерации миокарда [26], происходит активное выделение в кровоток TGF- $\beta$ , IL-10, липоксинов, резолвинов и других специализированных липидных медиаторов [29]. В настоящее время не вполне ясно, являются ли все вышеописанные цитокины и хемокины отражением, суррогатами происходящих изменений в течение воспалительной реакции, или они служат активными участниками данного процесса и играют направляющую роль. Несмотря на отсутствие в настоящее время системного комплексного подхода, характеризующего качественные и количественные изменения клеточного состава миокарда, а также взаимосвязь этих изменений с клинико-лабораторными данными у пациентов с КШ, вовлеченность СВР в развитие и прогрессирование КШ не вызывает сомнений. Помимо того, что СВР, вероятно, является краеугольным камнем развития КШ, она служит патофизиологической

основой и другого состояния, зачастую сочетанного у пациентов с развитием КШ, а именно, развитие смешанного варианта шока — КШ совместно с СШ [30]. Частота встречаемости смешанного шока у пациентов с КШ высока, и в случае с СШ составляет 20% от общего числа пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с диагнозом шок [30].

#### **Стратегии влияния на активность воспалительной реакции у пациентов с ИМ КШ**

Одним из возможных путей влияния на активность воспалительной реакции у пациентов с шоком служит применение противовоспалительной терапии [31]. К настоящему моменту известно о существовании как неэффективных, и даже потенциально опасных стратегий влияния на воспалительный каскад у пациентов с ИМ (назначение пациентам глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств), так и потенциально более эффективных точных (персонализированных) стратегий влияния на воспалительный каскад путем воздействия на хемокины (CXCL12) и цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6) [32]. Другой интересной и заманчивой перспективой в изменении течения воспалительной реакции у пациентов с ИМ КШ служит применение методов эфферентной терапии, основанной на изменении гомеостаза путем воздействия на биологические жидкости, в т.ч. кровь, физическими и химическими методами: фильтрация, аферез, сорбция, электромагнитное излучение и т.д. [33].

#### **Возможности эфферентной терапии в лечении ИМ КШ**

Известно о существовании целого перечня методов экстракорпоральной терапии, таких как технологии, включающие в себя обработку плазмы крови; технологии, связанные с получением и обработкой клеток крови или связанные с обработкой крови кислородом или окислителями; технологии, связанные с воздействием на кровь физических факторов; технологии замещения функций печени; диализные экстракорпоральные технологии и технологии, связанные с обработкой других биологических жидкостей. Среди всех вышеперечисленных методик, согласно существующей базе данных клинических исследований ClinicalTrialGov, наибольшую актуальность у пациентов с шоком приобрели экстракорпоральные технологии, связанные с получением и/или обработкой плазмы крови и ее фракций (плазмаферез), и экстракорпоральная гемокоррекция, связанная с перфузией через сорбент цельной крови (гемосорбция). Плазмаферез представляет из себя неселективный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на полном или частичном удалении плазмы, выделенной из крови посредством центрифужной или мембранной технологий. Путем применения данной технологии осуществляется фильтрация крупных молекул размером >50 кДа,

таких как факторы свертывания, иммуноглобулины [34]. Выделение плазмы происходит под влиянием центробежной силы в случае центрифужного метода, мембранный путь предполагает сепарирование плазмы и клеток крови через полупроницаемую мембрану за счет градиента давления, кроме того, существует и смешанная методика — мембранно-центрифужный метод [35]. Данный метод также отличается и по объему эксфузии плазмы: низкообъемный (эксфузия до 20% объема циркулирующей плазмы (ОЦП)), среднеобъемный (20-50% ОЦП), высокообъемный (50-70% ОЦП), плазмообмен (до 70-150% ОЦП), массивный плазмообмен (>150% ОЦП), кроме того, отличны временные и скоростные характеристики [36]. Широкое изучение, а также попытки внедрения в клиническую деятельность данной технологии наблюдались у больных с СШ, в т.ч. данная методика активно изучалась в период пандемии коронавирусной инфекции [36, 37]. По данным международной базы клинических исследований, у пациентов с СШ зарегистрировано 14 исследований, 6 из которых уже завершены. Одно из подобных исследований включало 20 пациентов с СШ и наличием COVID-19: части пациентов переливали плазму, части пациентов к свежей плазме добавляли янус-киназы [38]. Было отмечено улучшение оксигенации и снижение цитокиновой нагрузки у пациентов с тяжелым течением инфекционного процесса и назначением плазмофереза без ущерба для безопасности пациентов. Важно отметить, плазмоферез уже включен в рекомендации Американского общества афереза в 2019г для таких нозологий, как гемофагоцитарный и антифосфолипидный синдромы, тромботические микроангиопатии [36]. Несмотря на возможную пользу от применения данного метода, у него существует ряд недостатков, среди которых низкая селективность фильтрующихся молекул, развитие аллергических реакций и заражение гемотрансмиссивными инфекциями (ввиду использования донорской плазмы), небольшой объем эксфузии плазмы и, следовательно, невысокая эффективность удаления низко- и среднемолекулярных веществ, а также небольших белков.

Среди прочих методов гемокоррекции, связанной с обработкой плазмы, обозначены плазмообмен — обмен на аутоплазму, обработанную экстракорпорально; липидная фильтрация — селективный метод экстракорпоральной гемокоррекции путем удаления атерогенных липопротеидов; плазмофильтрация каскадная и селективная, отличные друг от друга размером адсорбируемых молекул [34]. Однако применение данных технологий не нашло своего применения при шоке, что, вероятно, может быть обусловлено гетерогенностью выборки пациентов с шоком, отсутствием понимания оптимальных сроков назначения эфферентной терапии и "портрета" пациента,

назначение данной терапии которому может оказать благоприятное влияние на течение и прогноз заболелания. Если относительно высокомолекулярных веществ плазмообмен достаточно эффективен, то удаление веществ, имеющих молекулярную массу от 15 до 50 кДа с помощью данной методики труднореализуемо. Другая экстракорпоральная стратегия терапии заключается в выведении из крови пациента субстанций эндогенной и экзогенной природы в результате перфузии цельной крови через специальный сорбент, заключенный в картридже — гемосорбция [33]. Среди новых массообменных устройств с использованием гемосорбентов наиболее популярными являются: "CytoSorb" ("CytoSorbents Corporation", США), "HA330" ("Jafron Biomedical Co.", Китай), "Десепта" ("НПП Биотех-М", Россия), "Эфферон" ("АО Эфферон", Россия), "oXiris" ("Baxter International Inc.", США), "Filtrizer" ("Toray Medical Co.", Япония), "Theranova" ("Baxter International Inc.", США), "SepteX", "Theralite" ("Baxter International Inc.", США), "Ultraflux EMIc2" ("Fresenius Medical Care", Германия), "CPFA" ("Bellco S.r.l.", Италия), "HF440" ("Infomed SA", Швейцария) [34]. В зависимости от особенностей сорбента гемосорбция может быть не-селективной и селективной, кроме того, она дифференцируется по фильтрующемуся агенту, известно о наличии гемосорбции липополисахаридов (выводятся липополисахариды грамотрицательных бактерий), гемосорбции липидов (удаляются атерогенные липопротеиды за счет их фиксации на сорбенте путем связывания с активными группами (декстрансульфаты, гепарансульфаты, полиакрилаты), гемосорбция цитокинов селективная (удаляются цитокины из цельной крови путем их сорбции на специальном гемосорбенте с пористой структурой) [34]. В международной базе данных клинических исследований "ClinicalTrialGov" у пациентов с шоком обнаружено 30 исследований, в качестве терапевтической стратегии избирающих метод гемосорбции, в 8 из них идет активный набор пациентов. У пациентов с СШ наибольшую сферу интереса представляет собой использование метода гемосорбции с целью элиминации эндотоксина при лечении сепсиса и СШ путем полимиксиновой гемоперфузии [39]. Эффективность этого метода обусловлена сочетанным удалением бактериального токсина и молекул, активно участвующих в воспалительной реакции (лейкоциты, цитокины, эндотоксины, pathogen associated molecular patterns, damage associated molecular patterns). Среди наиболее известных исследований: "JSEPTIC-DIC" (1911 пациентов) и "EUPHRATES" (286 пациентов), "TIGRIS" (150 пациентов). Первые два исследования уже окончены, получены данные об увеличении процента выживаемости в группе с СШ и применением гемосорбции. Однако в клинические рекомендации по ведению пациентов с СШ данная

рекомендация включена как не рекомендованная к рутинному применению [39], что, вероятно, обусловлено низкой доказательной базой. Среди всех исследуемых устройств для гемосорбции цитокинов наиболее изученным является экстракорпоральный адсорбер цитокинов — "CytoSorb" (США), активно используемый в терапии критических состояний, сопровождающихся цитокиновым штормом [40]. Одобренная для использования Европейским союзом в 2011г терапия с фильтром "CytoSorb" использовалась в лечении пациентов по всему миру с целью иммуносорбции, однако стандартный протокол внедрения данного устройства так и не разработан, процедуры применения "CytoSorb" отличны в разных странах [33]. Несмотря на то, что существуют отдельные данные о влиянии данного устройства на выживаемость пациентов, а также снижении уровней лактата, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  и показателей органной недостаточности, уменьшением количества тромбоцитов и общего количества лейкоцитов, результаты крупных рандомизированных исследований по применению данного устройства в настоящий момент отсутствуют. В настоящий момент известно о проведении крупных рандомизированных исследований: "ECMOsorb", основанного на применении гемосорбции цитокинов у пациентов с КШ и параллельным применением ЭКМО [41], и "PROCYSS" с применением устройства "CytoSorb" у пациентов с СШ [42]. Также известно о наличии одного регистрационного исследования COSMOS, оценивающего эффективность применения данного устройства у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии [42]. Рандомизированное исследование ECMOsorb, основной целью которого является оценка гемодинамических эффектов применения адсорбера цитокинов CytoSorb® у пациентов с КШ, получающих поддержку кровообращения в виде вено-артериального ЭКМО. После рандомизации в соотношении 1:1, пациенты основной группы будут получать терапию адсорбером CytoSorb® путём непосредственной врезки адсорбера в контур ЭКМО. Терапия будет ограничена 72 ч и не более чем тремя адсорберами. Помимо оценки инотропного индекса чрез 72 ч, также планируется оценка безопасности проводимой процедуры. Все вышеперечисленные исследования находятся в стадии активного набора материала. На втором месте по частоте встречаемости клинических исследований у пациентов с шоком стоит устройство "oXiris" ("Baxter", "Meuzieu", Франция), содержащее полиэтиленминовый полимер, способный поглощать как эндотоксин, так и различные септические

медиаторы из кровотока, при этом одновременно обеспечивая эффекты заместительной почечной терапии [43]. Однако результаты при использовании данного устройства крайне скромные, не выявлено существенной разницы в показателях 90-дневной летальности, смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии, и продолжительности пребывания в стационаре [43]. Среди отечественных устройств, предназначенных для гемосорбции, наиболее изученным является "Эфферон". Одно из наиболее масштабных исследований с применением данного устройства у пациентов с шоком "Лассо" оценивает влияние данной терапии на течение СШ, отмечено снижение продолжительности искусственной вентиляции легких, заместительной почечной терапии, улучшение показателей по шкале SOFA и индекса оксигенации, снижение уровней эндотоксина и маркеров воспаления (прокальцитонин, высокочувствительный С-реактивный протеин, IL-6) [44]. Применение гемосорбции цитокинов уже рассматривается в клинических рекомендациях у пациентов с СШ [45]. Однако применение гемосорбции также сопряжено с рядом ограничений, наиболее распространённым среди них является параллельное выведение вместе с вышеописанными молекулами воспалительного каскада и терапевтических препаратов, что, безусловно, влияет на эффективность лечения самого шока [33].

### Заключение

Несмотря на наличие всех вышеобозначенных фундаментальных предпосылок к применению экстракорпоральной стратегии лечения у пациентов с ИМ КШ, внедрение данных техник в клинические рекомендации и, соответственно, в рутинную клиническую практику требует проведения многоцентровых рандомизированных исследований с тщательным динамическим контролем как лабораторно-инструментальных и витальных характеристик пациентов, так и сохранения оптимальной концентрации сопутствующей терапии. Это позволит определить оптимальные сроки назначения эфферентной терапии пациентам с ИМ КШ и высоким риском его развития, а также обозначить группу пациентов с наиболее выраженным положительным эффектом от назначения эфферентной терапии на течение и прогноз данного заболевания.

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

## Литература/References

- Fedosov MI, Schpachenko AV. Etiopathogenetic classification, clinical diagnosis and key areas of intensive care. Lecture. Part I. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2018;21(3):146-52.
- Richards J, Wilcox S. Diagnosis and management of shock in the emergency department. *Emergency Medicine Practice*. 2014;16(3):1-22; quiz 22-3.
- Bloom J, Andrew E, Nehme Z, et al. Gender Disparities in Cardiogenic Shock Treatment and Outcomes. *American Journal of Cardiology*. 2022;177:14-21. doi:10.1016/j.amjcard.2022.04.047.
- Kapur NK, Thayer KL, Zweck E. Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2020;16(1):16-21. doi:10.14797/mdcj-16-1-16.
- Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1315-41. doi:10.1002/ehjhf.1922.
- Boytsov SA, Akchurin RS, Pevzner DV, et al. Cardiogenic shock — the current state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(10):126-36. (In Russ.) Бойцов С.А., Акчурин Р.С., Певзнер Д.В. и др. Кардиогенный шок — современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(10):126-36. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-126-136.
- Harjola VP, Lassus J, Sionis A, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(5):501-9. doi:10.1002/ehjhf.260.
- Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, et al. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(9):933-46. doi:10.1016/j.jacc.2022.01.018.
- Morici N, Oliva F, Ajello S, et al. Management of cardiogenic shock in acute decompensated chronic heart failure: The ALTSOCK phase II clinical trial. *Am Heart J*. 2018;204:196-201. doi:10.1016/j.ahj.2018.07.009.
- Thiele H, Zeymer U, Akin I, et al. ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1286-97. doi:10.1056/NEJMoa2307227.
- Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, et al. ECMO-CS Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023;147(6):454-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062949.
- Banning AS, Sabaté M, Orban M, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation or standard care in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the multicentre, randomised EURO SHOCK trial. *EuroIntervention*. 2023;19(6):482-92. doi:10.4244/EIJ-D-23-00204.
- Benedikt S. UNLOAD-ECMO Randomised Controlled Trial for Left Ventricular Unloading with Veno-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Cardiogenic Shock. *Interventional Cardiology*. 2024;19(Suppl 1):17-8. doi:10.15420/icr.2024.19.S1.
- Zeymer U, Freund A, Hochadel M, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with infarct-related cardiogenic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2023;14;402(10410):1338-46. doi:10.1016/S0140-6736(23)01607-0.
- Iborra-Egea O, Garcia-García C, Bayés-Genis A. Commentary: A Review of Prognosis Model Associated With Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:856592. doi:10.3389/fcvm.2022.856592.
- Panteleev OO, Ryabov VV. Cardiogenic shock: What's new? *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(4):45-51. (In Russ.) Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок — что нового? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(4):45-51. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51.
- Ryabov VV, Panteleev OO, Kercheva MA, et al. SCAI Staging Application for Acute Myocardial Infarction-Related Cardiogenic Shock at a Single-Center Russian Registry. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(24):7739. doi:10.3390/jcm12247739.
- Jentzer JC, Ahmed AM, Vallabhajosyula S, et al. Shock in the cardiac intensive care unit: Changes in epidemiology and prognosis over time. *American Heart Journal*. 2021;232:94-104. doi:10.1016/j.ahj.2020.10.054.
- Kapur NK, Kanwar M, Sinha SS, et al. Criteria for Defining Stages of Cardiogenic Shock Severity. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(3):185-98. doi:10.1016/j.jacc.2022.04.049.
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(14):1287-96. doi:10.1056/NEJMoa1208410.
- Lüscher TF, Thiele H. Cardiogenic shock: do we need a paradigm shift? *European Heart Journal*. 2024;ehae425. doi:10.1093/eurheartj/ehae425.
- Cuinet J, Garbagnati A, Rusca M, et al. Cardiogenic shock elicits acute inflammation, delayed eosinophilia, and depletion of immune cells in most severe cases. *Scientific Reports*. 2020;10(1):7639. doi:10.1038/s41598-020-64702-0.
- Kercheva MA, Ryabov VV, Gombozhapova AE, et al. Place of the cardioplemic axis in the development of fatal myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5411. (In Russ.) Керчева М.А., Рябов В.В., Гомбожапова А.Э. и др. Место кардиоспленальной оси в развитии фатального исхода инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5411. doi:10.15829/1560-4071-2023-5411.
- Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, et al. Inflammation as a universal pathogenetic link between injury, repair and regeneration, in acute coronary syndrome. From experiment to clinic. *Kardiologia*. 2019;59(8S):15-23. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике. *Кардиология*. 2019;59(8S):15-23. doi:10.18087/cardio.2668.
- Garofalo M, Corso R, Tomasoni D, et al. Inflammation in acute heart failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1235178. doi:10.3389/fcvm.2023.1235178.
- Nahrendorf M, Swirski F. Innate immune cells in ischemic heart disease: Does myocardial infarction beget myocardial infarction? *European Heart Journal*. 2016;37:868-72. doi:10.1093/eurheartj/ehv453.
- Kercheva M, Ryabov V, Trusov A, et al. Characteristics of the Cardioplemic Axis in Patients with Fatal Myocardial Infarction. *Life*. 2022;12:673. doi:10.3390/life12050673.
- Hanna EB, Chen AY, Roe MT, et al. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(9):1002-8. doi:10.1016/j.jcin.2011.05.022.
- Kologrivova I, Shtatolkina M, Suslova T, et al. Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main Players in Resolution of Inflammation and Repair After Myocardial Infarction. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:664457. doi:10.3389/fimmu.2021.664457.
- Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, et al. Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019;12(3):e005618. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005618.
- Kunkel JB, Josiassen J, Helgestad OKL, et al. Inflammatory response by 48 h after admission and mortality in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2023;12(5):306-14. doi:10.1093/ehjacc/zuad018.
- Huang S, Frangogiannis NG. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(9):1377-400. doi:10.1111/bjph.14155.
- Sarana AM, Shcherbak SG, Vologzhanin DA, et al. Efferent methods of therapy for critical illness. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2024;6(1):49-72. doi:10.36425/rehab626652.
- Sokolov AA, Aleksandrova OYu, Lebedinskii KM. Blood purification methods in practice of intensive care specialists: legal and financial aspects. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(5):30-8. (In Russ.) Соколов А.А., Александрова О.Ю., Лебединский К.М. Экстракорпоральная гемокоррекция в практике врача-анестезиолога-реаниматолога: нормативно-правовые и финансовые аспекты. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(5):30-8. doi:10.17116/anaesthesiology202005130.
- Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology, ASH Education Program*. 2012;7-12. doi:10.1182/asheducation-2012.17.
- Shatohin YuV, Snezhko IV, Ryabikina EV. Violation of hemostasis in coronavirus infection. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):6-15. (In Russ.) Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В. Нарушение гемостаза при коронавирусной инфекции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(2):6-15. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15.
- Ginikopoulou E. Plasma exchange and COVID 19. *Transfusion and Apheresis Science*. 2022;61(6):103598. doi:10.1016/j.transci.2022.103598.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*. 2021;47(11):1181-247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y.
- Yarustovsky MB, Shukevich DL, Ushakova ND, et al. Blood purification methods in complex treatment of patients with a new coronavirus infection. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(5):47-55. (In Russ.) Ярустовский М.Б., Шукевич Д.Л., Ушакова Н.Д. и др. Возможности и показания к применению методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(5):47-55. doi:10.17116/anaesthesiology202005147.

41. Haertel F, Lehmann T, Heller T, et al. Impact of a VA-ECMO in Combination with an Extracorporeal Cytokine Hemadsorption System in Critically Ill Patients with Cardiogenic Shock-Design and Rationale of the ECMOorb Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(15):4893. doi:10.3390/jcm12154893.
42. Mitzner S, Kogelmann K, Ince C, et al. Adjunctive Hemoadsorption Therapy with CytoSorb in Patients with Septic/Vasoplegic Shock: A Best Practice Consensus Statement. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;(12):7199. doi:10.3390/jcm12237199.
43. Li Y, Ji XJ, Jing DY, et al. Successful treatment of gastrointestinal infection-induced septic shock using the oXiris® hemofilter: A case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(27):8157-63. doi:10.12998/wjcc.v9.i27.8157.
44. Rey S, Kulabukhov VM, Popov A, et al. Hemoperfusion using the Ips-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock*. 2023;59(6):846-54. doi:10.1097/SHK.0000000000002121.
45. Kirov MYu, Kuzkov VV, Protchenko DN, et al. Septic shock in adults: guidelines of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". *Annals of Critical Care*. 2023;4:7-42. doi:10.21320/1818-474X-2023-4-7-42.



## Обзор и адаптация клинических рекомендаций по острой сердечной недостаточности Европейской федерации внутренней медицины

Ларина В. Н.<sup>1</sup>, Кокорин В. А.<sup>1,2</sup>, Лунев В. И.<sup>1</sup>, Суворова Н. А.<sup>1</sup>

В статье обсуждается адаптация клинических рекомендаций Европейской федерации внутренней медицины по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН). Предложен алгоритм дифференциально-диагностического обследования пациентов с ОСН и острой одышкой, признаками застоя, гипоксемией, включающий определение натрийуретических пептидов и/или сердечного тропонина, оценку выраженности застойных явлений методом эхокардиографии, а также возможность проведения рентгенографии органов грудной клетки и ультразвукового исследования легких в определенных клинических ситуациях. Отдельное внимание уделено методам оценки и лечения признаков застоя жидкости, обладающим наиболее точным прогностическим значением у госпитализированных вследствие ОСН пациентов. Освещены особенности оценки прогноза и необходимости госпитализации пациентов с ОСН в отделение интенсивной терапии. Разбираются стратегии лечения пациентов с артериальной гипотонией и низким сердечным выбросом. Представлены новейшие рекомендации по лечению пациентов с ОСН с учетом сопутствующей патологии. Обсуждаются показания к выписке пациентов с ОСН из стационара, оптимизация дальнейшего плана лечения, эффективные стратегии снижения риска регоспитализации и летальности, как на момент выписки из стационара, так и на амбулаторном этапе.

**Ключевые слова:** острая сердечная недостаточность, прогноз, клинические рекомендации, дифференциальный диагноз, терапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 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; и.о. зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики ме-

дицинского института, ORCID: 0000-0001-8614-6542, Лунев В. И. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9002-7749, Суворова Н. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. акад. П. Е. Лукомского лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5959-6759.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

АД — артериальное давление, БМТ — болезнь-модифицирующая терапия, ГРЛС — государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации, ЕФВМ — Европейская федерация внутренней медицины, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, ОГК — органы грудной клетки, ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, СР — сила рекомендации, УЗИ — ультразвуковое исследование, УКД — уровень качества доказательности, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимая изоформа рецептора подавления опухолеобразования 2.

Рукопись получена 23.04.2024

Рецензия получена 18.05.2024

Принята к публикации 19.05.2024



**Для цитирования:** Ларина В. Н., Кокорин В. А., Лунев В. И., Суворова Н. А. Обзор и адаптация клинических рекомендаций по острой сердечной недостаточности Европейской федерации внутренней медицины. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5915. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5915. EDN SVTBVP 

## Review and adaptation of European Federation of Internal Medicine clinical guidelines on acute heart failure

Larina V. N.<sup>1</sup>, Kokorin V. A.<sup>1,2</sup>, Lunev V. I.<sup>1</sup>, Suvorova N. A.<sup>1</sup>

The article discusses the adaptation of European Federation of Internal Medicine clinical guidelines for the management of patients with acute heart failure (AHF). An algorithm has been proposed for the differential diagnostic examination of patients with AHF and acute shortness of breath, signs of congestion, hypoxemia, including the determination of natriuretic peptides (NUPs) and/or cardiac troponin, assessment of the congestion severity using echocardiography, as well as the potential of chest radiography and lung ultrasound in certain clinical situations. Special attention is paid to methods for assessing and treating signs of fluid congestion, which have the most accurate prognostic value in patients hospitalized due to AHF. Assessment of the prognosis and the need for hospitalization of AHF patients in the intensive care unit are highlighted. Treatment strategies for patients with hypotension and low cardiac output are discussed. The latest guidelines for the treatment of patients with AHF, taking into account concomitant diseases, are presented. Indications for hospital discharge of patients with AHF, optimization of the further treatment plan, effective strategies for reducing the risk of rehospitalization and mortality, both at the hospital discharge and outpatient stage, are discussed.

**Keywords:** acute heart failure, prognosis, clinical guidelines, differential diagnosis, therapy.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Larina V. N.\* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Kokorin V. A. ORCID: 0000-0001-8614-6542, Lunev V. I. ORCID: 0000-0001-9002-7749, Suvorova N. A. ORCID: 0000-0001-5959-6759.

\*Corresponding author:  
[larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

**Received:** 23.04.2024 **Revision Received:** 18.05.2024 **Accepted:** 19.05.2024

**For citation:** Larina V. N., Kokorin V. A., Lunev V. I., Suvorova N. A. Review and adaptation of European Federation of Internal Medicine clinical guidelines on acute heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5915. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5915. EDN SVTBVP

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — жизнеугрожающий клинический синдром, характеризующийся внезапным развитием/быстрым нарастанием проявлений нарушения функции сердца, требующий экстренного медицинского вмешательства и, преимущественно, госпитализации [1].

ОСН характеризуется высоким уровнем летальности и частотой регоспитализации, особенно у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет: внутрибольничная летальность составляет 4-10% и достигает 25-30% через 1 год после выписки из стационара [2].

Глобальные данные по эпидемиологии ОСН ограничены вследствие различий в определении случаев ОСН, позиционирования ОСН в Международной классификации болезней как промежуточной, а не основной причины смерти, отсутствия отличий между впервые возникшей ОСН и острой декомпенсацией СН как причины госпитализации и др.

Существующая неудовлетворенность детальным освещением тактики ведения ОСН с учетом индивидуальных особенностей на госпитальном и постгоспитальном этапах способствовала формированию рабочей группы по ОСН Европейской федерации внутренней медицины (ЕФВМ) для оценки проблемных клинических ситуаций, часто встречающихся при ОСН.

Рабочей группой сформировано 7 ключевых вопросов, для ответа на которые, согласно положению PRISMA, отобраны 33 опубликованных протоко-

ла клинических рекомендаций по ОСН, оцененных согласно методологии оценки и адаптации клинических рекомендаций ЕФВМ [3] с использованием инструмента AGREE-II [4]. В окончательный анализ включено 8 клинических рекомендаций [1, 5-11].

Итогом работы явился опубликованный в 2024г в журнале *European Journal of Internal Medicine* документ [12], обсуждению которого посвящен данный обзор.

## Дискуссия

### Вопрос 1

**Вопрос 1** посвящен дифференциальной диагностике ОСН с состояниями, сопровождающимися острой одышкой, признаками застоя жидкости и гипоксемией. Экспертами предложен трёхэтапный алгоритм обследования, учитывающий данные анамнеза, физикального осмотра, наличие/выраженность одышки, избыточного накопления жидкости и гипоксемии для оценки тяжести состояния и верификации диагноза (рис. 1) [12].

Всем пациентам с острой одышкой **на первом этапе** в максимально короткие сроки после госпитализации рекомендовано определение мозгового натрийуретического пептида (BNP) и/или его концевоего фрагмента (NT-proBNP) для исключения диагноза ОСН (сила рекомендации (СР) — сильная, уровень качества доказательности (УКД) — низкий).



Рис. 1. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на ОСН.

Сокращение: COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Таблица 1

**Пороговые уровни НУП в диагностике ОСН**

Натрийуретический пептид	Исключение ОСН	"Серая зона"	ОСН вероятна	ОСН подтверждена	Возраст, лет
BNP, пг/мл	<100	100-400	>400		любой
NT-proBNP, пг/мл	<300	300-450	≥450	≥5000	<55
		300-900	≥900		55-74
		300-1800	≥1800		≥75
NT-proBNP*, пг/мл	≤125	—	≥125	≥2000	<50
			≥250		50-74
			≥500		≥75
СФ-ПНУП, пг/мл	<120	—	—	—	—

**Примечание:** \* — при впервые возникшей ОСН.

**Сокращения:** ОСН — острая сердечная недостаточность, СФ-ПНУП — срединный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Натрийуретические пептиды (НУП) — "золотой стандарт" биомаркеров в диагностике СН, использующийся для подтверждения диагноза при наличии типичных проявлений СН, исключения альтернативных причин одышки и оценки прогноза. Следовательно, рекомендация экспертов по оценке уровня НУП обоснованна и логична.

Концентрация НУП увеличивается у лиц пожилого и старческого возраста, с фибрилляцией предсердий (ФП) и/или дисфункцией почек, что обуславливает использование разных пороговых уровней НУП (табл. 1) [1, 13]. При выявлении концентрации NT-proBNP, превышающей пороговые значения, рекомендуется проведение **эхокардиографии** [13].

Изолированное определение НУП без учета клинико-демографических характеристик и сопутствующей патологии малоэффективно, что обуславливает необходимость стратификации уровней НУП с учетом возрастных ограничений и сопутствующей патологии [13].

Поскольку значимость изолированного определения НУП у пациентов с ОСН ограничена, а в ряде случаев данное исследование недоступно, **на втором этапе** диагностики рекомендовано проведение **электрокардиографии** для выявления нарушений ритма/проводимости и исключения острого коронарного синдрома (ОКС), **эхокардиографии** — для выявления причины и механизма развития ОСН. Пациентам с гипоксемией и/или при недоступности определения НУП показана рентгенография органов грудной клетки (ОГК) для выявления венозного застоя, плеврального выпота и верификации отека лёгких. Трансторакальное ультразвуковое исследование (УЗИ) легких в ранние сроки госпитализации рекомендовано для быстрого выявления интерстициального отека и гидроторакса.

Необходимо исключение причин ОСН, требующих специфического лечения (тромбоэмболия легочной артерии, сепсис), потому **третий этап** диагностики

включает определение Д-димера и прокальцитонина (СР — сильная, УКД — низкий).

В ряде случаев рекомендовано определение уровня СА-125 — маркера воспаления, продуцируемого мезотелием и отражающего выраженность застоя жидкости, переоценка которого через 10 дней после госпитализации вследствие ОСН может быть полезна для определения тактики ведения [14].

**Вопрос 2**

**Вопрос 2** посвящен выделению максимально корректной оценки прогноза и необходимости госпитализации пациентов с ОСН в отделение интенсивной терапии.

Экспертами обсуждаются определение уровня BNP и NT-proBNP (доказанных предикторов неблагоприятных исходов у данной когорты пациентов) и сердечных тропонинов для исключения ОКС как потенциальной причины ОСН [15] (СР — сильная, УКД — высокий).

Растворимая изоформа рецептора подавления опухолеобразования 2 (sST2) и галектин-3 могут использоваться в качестве дополнительных тестов для стратификации риска и прогнозирования исхода у пациентов с ОСН [5, 16, 17].

sST2 обладает подтвержденной диагностической и прогностической значимостью у пациентов с ОСН, декомпенсацией СН и ОКС [18-20]. Высокие уровни сывороточного галектина-3, отражающего фиброз/ремоделирование миокарда, по данным метаанализа, тесно ассоциированы с риском смерти от всех причин, смерти/регоспитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти, что позволяет предположить связь галектина-3 с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОСН, но требует дальнейшего изучения [21].

Для выявления пациентов, требующих экстренной госпитализации в отделение интенсивной терапии, возможно использование **алгоритма ABCDE**, основанного на показателях **гемодинамики и критериях шока** (рис. 2). Данный алгоритм не валидирован для

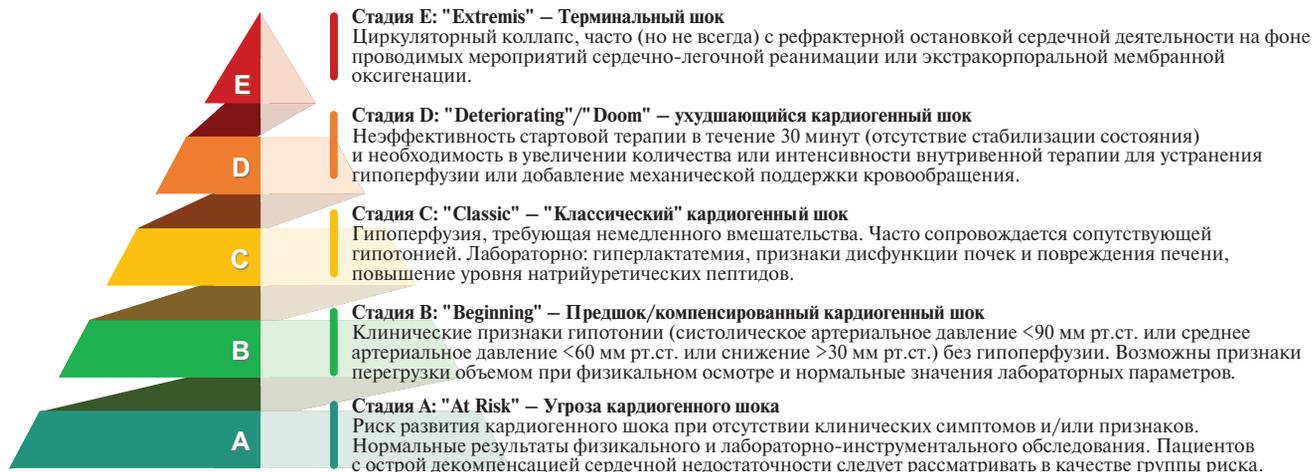


Рис. 2. Классификация ABCDE кардиогенного шока.

конкретных групп пациентов, но может использоваться при ОСН [22, 23].

### Вопрос 3

Подходы к оценке и лечению застойных явлений, позволяющие улучшить исходы у пациентов, госпитализированных с ОСН, рассматриваются в **вопросе 3** и основаны на комплексной оценке клинических проявлений ОСН, статуса гидратации и гемодинамики.

Своевременное выявление и, при необходимости, количественное определение выраженности застоя жидкости является ключевым для выбора тактики ведения амбулаторных и госпитализированных пациентов с ОСН [24, 25].

У большинства пациентов ОСН развивается без "острых" изменений функции сердца, но вызывается накоплением и/или перераспределением жидкости, приводя к системному застою, особенно при сопутствующей диастолической дисфункции миокарда. Задержка жидкости также связана с активацией нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), системы вазопрессина) и может быть ятрогенной на фоне чрезмерного парентерального введения лекарственных препаратов [26].

Первоначальная оценка тяжести состояния пациента включает определение признаков застоя и гипоперфузии тканей независимо от этиологии. Проявления задержки жидкости обусловлены увеличением давления наполнения камер сердца и чрезмерным накоплением внесосудистой жидкости. Одышка отражает задержку жидкости, но вследствие полиэтиологичности малоспецифична и малочувствительна. Ортопноэ (клинический маркер выраженного застоя жидкости) сопряжено с высоким давлением заклинивания в легочной артерии, а приступы пароксизмальной ночной одышки нередко предшествуют развитию отека легких, но встречаются существенно реже и не типичны для пациентов

с начальными явлениями застоя жидкости. Хрипы в легких выявляются также при заболеваниях бронхолегочной системы, а их отсутствие не всегда свидетельствует об отсутствии застойных явлений при СН из-за увеличения у такой когорты пациентов лимфатического дренажа. Стоит отметить, что при увеличении давления наполнения камер сердца при СН изменения в легких на рентгенограмме также могут не выявляться [27, 28].

Количественную оценку застоя жидкости рекомендовано проводить методом эхокардиографии и оценки уровня НУП, в некоторых ситуациях — рентгенографии ОГК и УЗИ легких. Последнее является доступным и воспроизводимым инструментом в рутинной практике, не требующим транспортировки пациента, отличающееся отсутствием лучевой нагрузки [29].

Многие исследователи подтверждают недостаточную чувствительность и специфичность рекомендуемых методов оценки волемического статуса, используемых отдельно. Более точная диагностика системного застоя возможна при интегральной оценке, повышающей выявление остаточного застоя жидкости до 53,6% и включающей оценку NT-proBNP, УЗИ легких с подсчетом суммы В-линий, определение плотности печени методом непрямой эластометрии и биоимпедансометрии [30]. Неинвазивная технология количественной оценки совокупного объема жидкости в легких ReDS (remote dielectric sensing) [31] рассматривается как один из перспективных методов стратификации риска у пациентов с ОСН как на амбулаторном, так и на стационарном этапах.

Для **быстрого восстановления клинического состояния** пациентов с ОСН и дыхательной недостаточностью (частота дыхательных движений >25 /мин и SpO<sub>2</sub> <90%) эксперты ЕФВМ предлагают максимально раннее использование неинвазивной вентиляции легких с положительным давлением для

уменьшения респираторного дистресса и снижения потребности в искусственной вентиляции легких (СР — слабая, УКД — средний).

Современное лечение ОСН, преимущественно, симптоматическое, основано на применении диуретиков. В связи с этим в документе уделяется внимание применению диуретиков для улучшения клинического состояния вследствие снижения объёмной перегрузки и уменьшения отеочного синдрома с учетом выраженности застоя жидкости и нарушений водно-электролитного баланса.

При ОСН показано **внутривенное введение петлевых диуретиков**, оптимальные дозировки, время и способ введения (болюсное введение или непрерывная инфузия) которых не определены. В документе прописаны стартовые дозы пероральных диуретиков, принимаемых пациентом до госпитализации. Рассматриваются фуросемид, торасемид и буметанид, не зарегистрированный в Государственном реестре лекарственных средств РФ (ГРЛС). Если пациент ранее **не принимал пероральные диуретики**, возможно болюсное введение 20-40 мг фуросемида внутривенно 2-3 раза/сут. или в виде непрерывной инфузии, или болюсное введение 10-20 мг торасемида внутривенно. Для усиления эффекта целесообразны более высокие дозы петлевых диуретиков или добавление второго диуретика с иным механизмом действия, включая тиазид, ацетазоламид или метолазон (не зарегистрирован в ГРЛС РФ).

У пациентов с ОСН и систолическим артериальным давлением (АД) >110 мм рт.ст. в качестве стартовой терапии предлагается внутривенное введение вазодилаторов (нитратов) дополнительно к диуретикам для облегчения клинических симптомов и уменьшения выраженности застоя жидкости (уменьшения одышки).

При сниженной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) для улучшения прогноза рекомендовано продолжить приём базисной медикаментозной терапии или провести её коррекцию (СР — сильная, УКД — высокий).

#### Вопрос 4

Артериальная гипотония часто встречается при ОСН, ассоциирована с неблагоприятными исходами во время госпитализации и может быть отражением выраженной систолической дисфункции миокарда, приводящей к неспособности поддерживать уровень давления, достаточный для преодоления повышенной постнагрузки и преднагрузки желудочков, возникающих в результате нейрогормональной активации симпатической и РААС, а также высвобождения антидиуретического гормона [32, 33].

*В связи с этим **вопрос 4** посвящен выбору максимально эффективной стратегии купирования симптомов и снижения летальности у пациентов с ОСН с артериальной гипотонией и низким сердечным выбросом.*

У госпитализированных пациентов с документально подтвержденной тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ, низким АД и выраженным снижением сердечного индекса для поддержания перфузии и функционирования органов-мишеней возможно использование краткосрочной непрерывной внутривенной **инотропной поддержки**. На сегодняшний день нет убедительных данных, подтверждающих преимущество одного инотропного средства перед другими [9], однако для пациентов, принимающих бета-блокаторы, предпочтительнее **левосимендан** вместо добутамина, поскольку он действует через независимые механизмы [34].

Ингибиторы фосфодиэстеразы-3 и левосимендан являются препаратами выбора, однако милринон, амринон и эноксимон не зарегистрированы в ГРЛС РФ, а данные о применении цитостазола при ОСН противоречивы, что не позволяет рекомендовать данный препарат. Выраженная периферическая вазодилатация и гипотония на фоне приема ингибиторов фосфодиэстеразы-3 или левосимендана, особенно, высоких доз и/или при болюсном введении, требуют осторожности при применении [34].

Для повышения АД и перфузии жизненно-важных органов при кардиогенном шоке следует рассмотреть назначение **вазопрессоров**, предпочтительно норадреналина [34] (СР — слабая, УКД — средний). Норадреналин следует использовать с осторожностью у пациентов с ОСН и низким сердечным выбросом, особенно, в высоких дозах, из-за усугубления системной вазоконстрикции.

При кардиогенном шоке можно рассмотреть **заместительную почечную терапию**, а при отсутствии контроля функции жизненно-важных органов на фоне приема медикаментозной терапии, направленной на поддержание функции сердца, следует рассмотреть **временную механическую поддержку кровообращения**.

#### Вопрос 5

Сопутствующая патология усугубляет клиническую картину, своевременную диагностику и выбор корректной тактики ведения пациентов с ОСН. Предикторами регоспитализации или летального исхода пациентов с ОСН в ближайшие 2 мес. являются злокачественные новообразования, заболевания лёгких, уровень систолического АД в момент госпитализации, частота сердечных сокращений (ЧСС), признаки застоя жидкости, наличие сахарного диабета, анемии, снижения функции почек и ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии [35]. Поэтому **вопрос 5** посвящен принципам лечения пациентов с ОСН и рядом сопутствующих заболеваний.

Пациентам с ОСН и **сахарным диабетом 2 типа** для предотвращения развития серьезных сердечно-сосудистых событий, терминальной стадии почечной дисфункции и прогрессирования СН, снижения риска госпитализации вследствие СН и смерти от

сердечно-сосудистых заболеваний **рекомендован** прием глифлозинов — канаглифлозина, дапаглифлозина, эмпаглифлозина или эртуглифлозина (СР — сильная, УКД — высокий).

Пациентам с ОСН и **хронической обструктивной болезнью легких** или бронхиальной астмой допустимо назначение низких доз кардиоселективных бета-блокаторов под контролем признаков обструкции дыхательных путей.

Всем пациентам с СН показано регулярное обследование с целью выявления дефицита железа. При симптоматической СН с ФВ ЛЖ <50% и дефицитом железа для облегчения симптомов и улучшения качества жизни рекомендовано внутривенное введение **карбоксимальтозата железа** (СР — сильная, УКД — высокий).

Несмотря на ограниченное количество прямых доказательств в поддержку каких-либо рекомендаций по лечению пациентов с СН и **хронической болезнью почек С4-5**, экспертами рекомендовано снижение дозы и/или более медленное титрование дозы ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов (иАПФ), сартанов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и дигоксина при расчетной скорости клубочковой фильтрации  $\leq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При расчетной скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> противопоказано использование сакубитрила/валсартана и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (включая и уровень калия в сыворотке  $\geq 5,0$  мэкв/л), что является общепринятой позицией.

При гиперкалиемии своевременное начало терапии препаратами, снижающими уровень калия (патиромер, циклосиликат циркония натрия), позволяет начать терапию ингибиторами РААС/повысить дозу уже принимаемых препаратов у большинства пациентов. Заместительная почечная терапия возможна у лиц с выраженной СН и дисфункцией почек при отсутствии ответа на терапию диуретиками.

Пациентам с **ФП** для контроля ЧСС рекомендованы **бета-блокаторы**, в случае сохранения высокой частоты желудочковых сокращений — **дигоксин**. При гемодинамической нестабильности при высокой частоте желудочковых сокращений рекомендована **экстренная электрическая кардиоверсия**.

Длительное лечение пероральными антикоагулянтами показано пациентам с **ФП**, ОСН и  $\geq 2$  баллов (1 балл) по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у мужчин или  $\geq 3$  баллов (2 балла) у женщин. Предпочтение отдается **пероральным антикоагулянтам прямого действия** вместо варфарина, кроме пациентов с умеренным/тяжелым митральным стенозом или механическим протезом клапана сердца.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора рекомендована в качестве меры вторичной профилактики пациентам с эффективной коррекцией же-

лудочковых аритмий, сопровождавшихся гемодинамической нестабильностью, и ожидаемым временем жизни с сохранением высокого функционального статуса более 1 года.

#### Вопрос 6

*Актуальнейшим вопросом при ведении ОСН является определение оптимального периода времени для выписки из стационара госпитализированного пациента.* Поскольку основная цель лечения — устранение проявлений застоя жидкости, пациенты должны быть выписаны из стационара только в стабильном клиническом состоянии при наличии разработанного плана дальнейшего лечения, поэтому перед выпиской рекомендовано оценить волевический статус и провести коррекцию доказанной болезнью-модифицирующей терапии (БМТ) для приема внутрь.

Рекомендация базируется на трёх клинических рекомендациях и вполне обоснована, поскольку отсутствие стабилизации клинического состояния и застой жидкости, включая и резидуальный, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [36].

#### Вопрос 7

Для более точного и детального описания наиболее эффективных подходов для снижения частоты регоспитализации и смертности после выписки из стационара экспертами выделены 3 периода: *1. до выписки из стационара; 2. после выписки из больницы (1-2 нед. после выписки); 3. наблюдение после выписки.*

Стационарное лечение позволяет постоянно наблюдать за пациентом с ОСН, своевременно выявлять жизнеугрожающие состояния и рекомендовать БМТ. Преимущества начала доказанной БМТ на госпитальном этапе отмечены рядом исследователей и активно изучаются, однако количество контролируемых исследований по оценке начала данной терапии у пациентов с ОСН ограничено. Начало, быстрое достижение целевых/максимально переносимых доз БМТ в течение 6 нед. после выписки из стационара пациентов с ОСН безопасно и снижает частоту регоспитализации и смерти вследствие СН к 180 дню наблюдения по сравнению с обычным лечением [37]. Глифлозины, помимо доказанного снижения сердечно-сосудистых событий у пациентов с разной ФВ ЛЖ, улучшают качество жизни, усиливают диурез без активации нейрогуморальных систем на фоне приема петлевых диуретиков и улучшают регуляцию объема свободной жидкости, особенно, интерстициальной, уменьшают выраженность гиперурикемии и количество эпизодов подагры, минимально воздействуют на уровень АД, поэтому рассматриваются как предпочтительные препараты у лиц с гипотонией и СН [38]. Результаты исследования EMPULSE подтвердили возможность назначения глифлозинов госпитализированным пациентам с острой декомпенсацией СН в момент стабилизации клинического состояния [39].

Комплекс мероприятий для поддержания преемственности между стационарным и амбулаторным этапами и корректного ведения пациентов в период "между госпитализациями" необходим для усиления динамического наблюдения за пациентом с ОСН и требует создания новых препаратов/подходов именно для профилактики ОСН, а не для лечения в острый период [40]. Именно переход от стационарного к амбулаторному лечению пациентов с ОСН — "уязвимый" период ("окно возможностей для оптимизации терапии") — имеет решающее значение для поддержания состояния пациента на должном уровне с целью улучшения прогноза [41, 42]. Данный переходный период нередко осложняется отсутствием у большинства пациентов навыков самоконтроля по управлению заболеванием, что подтверждено данными о высокой летальности и частоте регоспитализаций в этот период. Летальность пациентов с ОСН в течение года после выписки из стационара составляет 17,4–26,7% [43].

В связи с этим эксперты рекомендуют комплексные лечебные программы для улучшения назначения соответствующих лекарств при выписке, что может способствовать снижению риска регоспитализаций и летального исхода. **Перед выпиской из стационара** следует предоставить индивидуальные инструкции с четким планом действий в переходный период, включая коррекцию диуретической терапии после выписки для предотвращения застойных явлений, и назначить оптимальную научно обоснованную БМТ в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями для снижения летальности и частоты регоспитализации (СР — сильная, УКД — высокий).

Перед выпиской из стационара для оценки прогноза целесообразно определение уровня **НУП**, а пациенты с ФВ ЛЖ <40% и ОСН, получающие иАПФ или сартаны, после стабилизации состояния должны быть переведены на прием антагонистов ренина и неприлизина (СР — сильная, УКД — высокий). Следует отметить, что существует единодушное мнение экспертов относительно совместного принятия решения о замене иАПФ или сартанов на антагонисты ренина и неприлизина или в качестве лечения *de novo* у пациентов с СН [44].

Несмотря на очевидное клиническое и гемодинамическое улучшение, в ранний период после выписки из стационара у пациентов возможно ухудшение гемодинамики и функции почек, что имеет неблагоприятное прогностическое значение. В связи с этим **после выписки из стационара** всем пациентам рекомендовано раннее посещение специалиста амбулаторного звена (**в течение 1–2 нед.**) для оценки волемического статуса, переносимости и титрования доз лекарственных препаратов, благоприятно влияющих на прогноз. Рекомендованы частые последующие

визиты в течение первых 6 нед. после госпитализации вследствие СН для снижения риска регоспитализации/смерти по поводу СН. Контрольные визиты должны включать тщательную оценку проявлений СН, волемического статуса, уровня АД, ЧСС и лабораторных показателей, включая оценку функции почек, электролитов и НУП (СР — сильная, УКД — высокий).

**После выписки** из стационара особое внимание следует уделить вопросу приверженности, поскольку правильное соблюдение обоснованной схемы лечения связано с улучшением результатов терапии пациентов. Для снижения риска госпитализации по поводу СН и/или сердечно-сосудистой смертности и улучшения симптомов и качества жизни рекомендовано назначение дапаглифлозина или эмпаглифлозина, независимо от ФВ ЛЖ (СР — сильная, УКД — высокий). Это объясняется комплексным воздействием глифлозинов на симпатическую стимуляцию, осмотический диурез и волемический статус, уровень АД, активность лептина и адипонектина, субклиническое воспаление, окислительный стресс, апоптоз, приводящим к обратному ремоделированию миокарда [45].

Огромного внимания требует обучение пациентов навыкам самоконтроля за проявлениями болезни и профилактического ухода за собой, включающим ежедневное измерение массы тела для выявления прибавки >1–1,5 кг за 24 ч или >2 кг за 3 дня, распознавание проявлений обострения, соблюдение плана питания, управление приемом лекарственной терапии для снижения риска регоспитализации [7].

### Заключение

Экспертами ЕФВМ представлена критическая оценка и адаптация клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОСН в разных клинических ситуациях, сформулированных в виде 7 ключевых вопросов.

На сегодняшний день отсутствует универсальный и единый подход к выявлению пациентов с острой одышкой, застойными явлениями или гипоксемией. В связи с этим предложен алгоритм дифференциально-диагностического обследования пациентов с подозрением на ОСН, состоящий из трёх этапов.

Для оценки прогноза у пациентов с ОСН на момент госпитализации рекомендовано определение уровня НУП и/или сердечного тропонина. Выраженность застоя жидкости рекомендовано оценивать с помощью эхокардиографии и измерения концентрации НУП, а в некоторых ситуациях — с помощью рентгенографии ОГК и УЗИ легких.

Стратегии лечения пациентов с артериальной гипотонией и низким сердечным выбросом включают в себя краткосрочную непрерывную внутривенную

инотропную поддержку, назначение вазопрессоров, заместительную почечную терапию и временную механическую поддержку кровообращения. Новейшие рекомендации по лечению пациентов с ОСН на госпитальном этапе в зависимости от сопутствующей патологии, а также проработанные показания к выписке пациентов с ОСН из стационара и оптимизация дальнейшего плана лечения и наблюдения на амбулаторном этапе позволят практикующим врачам структурированно подойти к тактике ведения таких пациентов.

Данный документ представляет собой переработанный материал существующих руководств и рекомендаций, а обсуждаемые клинические ситуации не могут быть рассмотрены в качестве основы для разработки конкретных клинических подходов. Перечисленные ограничения не снижают клинической значимости данного руководства ЕФВМ.

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

## Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1):16. doi:10.1038/s41572-020-0151-7.
- Leśniak W, Morbidoni L, Dicker D, et al. Clinical practice guidelines adaptation for inter-nists — An EFIM methodology. *Eur J Intern Med.* 2020;77:1-5. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.016.
- Sehnen A, Dayto DC, Reljic T, et al. A Systematic Critical Appraisal of Clinical Practice Guidelines in Heart Failure Using the AGREE II Tool. *Am J Cardiol.* 2023;202:192-8. doi:10.1016/j.amjcard.2023.06.052.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6): 776-803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- National Institute for Health and Care Excellence Chronic heart failure in adults: diagnosis and management NG106. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>. ISBN: 978-1-4731-3093-7.
- Shoemaker MJ, Dias KJ, Lefebvre KM, et al. Physical Therapist Clinical Practice Guide-line for the Management of Individuals With Heart Failure. *Phys Ther.* 2020;100(1):14-43. doi:10.1093/ptj/pzz127.
- McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37(4):531-46. doi:10.1016/j.cjca.2021.01.017.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.
- Qaseem A, Etkeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, et al. Appropriate Use of Point-of-Care Ultrasonography in Patients With Acute Dyspnea in Emergency Department or Inpatient Settings: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2021;174(7):985-93. doi:10.7326/M20-7844.
- Kokorin VA, González-Franco A, Cittadini A, et al. Acute heart failure — an EFIM guide-line critical appraisal and adaptation for internists. *Eur J Intern Med.* 2024;S0953-6205(24)00083-9. doi:10.1016/j.ejim.2024.02.028.
- Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(11):1891-8. doi:10.1002/ehfj.3036.
- Lourenço P, Cunha FM, Elias C, et al. CA-125 variation in acute heart failure: a single-centre analysis. *ESC Heart Fail.* 2022;9(2):1018-26. doi:10.1002/ehf2.13758.
- Argaiz ER. VEXUS Nexus: Bedside Assessment of Venous Congestion. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021;28(3):252-61. doi:10.1053/j.ackd.2021.03.004.
- Sun RR, Lu L, Liu M, et al. Biomarkers and heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(19):2927-35.
- Köktürk U, Püğüroğlu H, Somuncu MU, et al. Short and Long-Term Prognostic Signifi-cance of Galectin-3 in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* 2023;74(9):889-96. doi:10.1177/00033197221149846.
- Larina VN, Lunev VI. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021;11(2):98-110. (In Russ.) Ларина В.Н., Лунев В.И. Значение биомаркеров в диагностике и прогно-зировании сердечной недостаточности в старшем возрасте. *Архив внутренней медицины.* 2021;11(2):98-110. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110.
- Donirova OS, Protasov KV, Donirov BA, et al. Role of soluble ST2 in short-term prediction of acute heart failure in acute ST-elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4308. (In Russ.) Дони́рова О.С., Протасов К.В., Дони́ров Б.А. и др. Роль растворимого ST2 в краткосрочном прогнозировании острой сердечной недо-статочности при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4308. doi:10.15829/1560-4071-2021-4308.
- Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Depart-ment: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Synd-rome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med.* 2019;8(2):270. doi:10.3390/jcm8020270.
- Chen H, Chen C, Fang J, et al. Circulating galectin-3 on admission and prognosis in acute heart failure patients: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2020;25(2):331-41. doi:10.1007/s10741-019-09858-2.
- Schrage B, Dabboura S, Yan I, et al. Application of the SCAI classification in a cohort of patients with cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(3):E213-E219. doi:10.1002/ccd.28707.
- Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94(1):29-37. doi:10.1002/ccd.28329.
- Kobalava ZhD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion by lung ultra-sound in decompensated heart failure: associations, in-hospital changes, prognostic value. *Kardiologija.* 2019;59(8):5-14. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е. и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследова-ния у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2019;59(8):5-14. doi:10.18087/cardio.2019.8.n534.
- Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contem-porary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(10): 641-55. doi:10.1038/s41569-020-0379-7.
- Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(1):30-8. doi:10.1038/nrcardio.2016.163.
- Wittczak A, Ślot M, Bielecka-Dabrowa A. The Importance of Optimal Hydration in Patients with Heart Failure-Not Always Too Much Fluid. *Biomedicines.* 2023;11(10):2684. doi:10.3390/biomedicines11102684.
- Mareev VY, Garganeeva AA, Ageev FT, et al. The use of diuretics in chronic heart failure. Position paper of the Russian Heart Failure Society. *Kardiologija.* 2020;60(12):13-47. (In Russ.) Мареев В.Ю., Гаграниева А.А., Агеев Ф.Т. и др. Экспертное мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности. *Общество специалистов по сердечной недостаточности. Кардиология.* 2020;60(12):13-47. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1427.
- Metra M, Tomasoni 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.
- Kobalava ZhD, 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.
- Zhirov IV, Nasonova SN, Syrkaeva AA, et al. Optimization of intravascular volume determination in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(5):5039. (In Russ.) Жи́ров И.В., Насонова С.Н., Сырхаева А.А. и др. Оптимизация определения волеимического статуса у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский кардиологический жур-нал.* 2022;27(5):5039. doi:10.15829/1560-4071-2022-5039.

32. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35. doi:10.1002/ejhf.1236.
33. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
34. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J.* 2019;40(44):3626-44. doi:10.1093/eurheartj/ehy600.
35. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1338-52. doi:10.1002/ejhf.1492.
36. Ceriani E, Casazza G, Peta J, et al. Residual congestion and long-term prognosis in acutely decompensated heart failure patients. *Intern Emerg Med.* 2020;15(4):719-24. doi:10.1007/s11739-020-02326-y.
37. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet.* 2022;400(10367):1938-52. doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
38. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10354):757-67. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
39. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):826-34. doi:10.1002/ejhf.2137.
40. Packer M. Acute Heart Failure Is an Event Rather Than a Disease: Plea for a Radical Change in Thinking and in Therapeutic Drug Development. *JACC Heart Fail.* 2018;6(1):73-5. doi:10.1016/j.jchf.2017.05.008.
41. Wand AL, Russell SD, Gilotra NA. Ambulatory Management of Worsening Heart Failure: Current Strategies and Future Directions. *Heart Int.* 2021;15(1):49-53. doi:10.17925/HI.202115.149.
42. Serrano JAM, López JAC, Mendoza AC, et al. Vulnerable period in heart failure: a window of opportunity for the optimization of treatment — a statement by Mexican experts. *Drugs Context.* 2024;13:2023-8-1. doi:10.7573/dic.2023-8-1.
43. Chioncel O, Collins SP, Ambrosy AP, et al. Improving Postdischarge Outcomes in Acute Heart Failure. *Am J Ther.* 2018;25(4):e475-e486. doi:10.1097/MJT.0000000000000791.
44. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(15):1444-88. doi:10.1016/j.jacc.2023.12.024.
45. Theofilis P, Oikonomou E, Tsioufis K, et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiologic Mechanisms, and the Role of SGLT2 Inhibitors. *Life (Basel).* 2023;13(2):497. doi:10.3390/life13020497.