



# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Пациенты с АГ и ХБП: приоритетная группа для программ первичной профилактики

Возможности практического применения фиксированных комбинаций

Парадоксы ОКСбпСТ в условиях реальной практики

Фармакотерапия больных ИБС и СД 2 типа на различных этапах оказания медицинской помощи

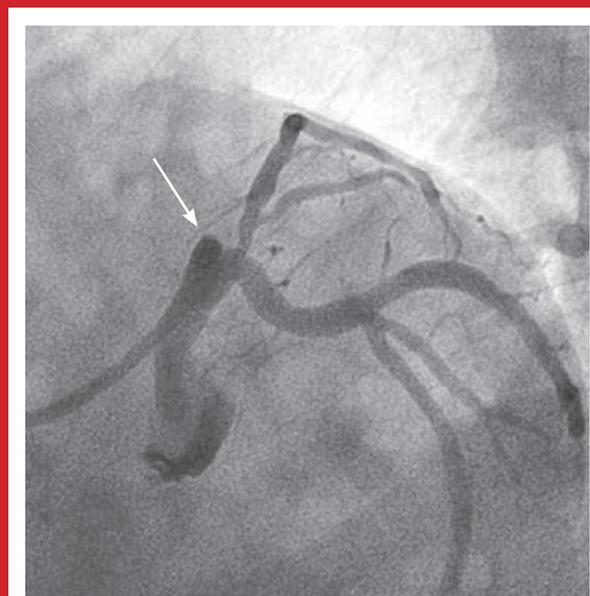
Динамика показателей липидного профиля после острого периода COVID-19

Сердечно-сосудистые предикторы в пост-COVID-19

Значение микрососудистой обструкции в оценке прогноза больных с ОИМпСТ по данным МРТ

Дезагреганты у пациентов после ИМ

ИМ у лиц 75 лет и старше: госпитальная летальность



**Рис. 1.** Микрососудистая обструкция у больного с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST передней локализации. **Б** — исходная ангиограмма пациента. Стрелкой указана тромботическая окклюзия передняя нисходящая артерия. См. на стр. 86.



В ФОКУСЕ:

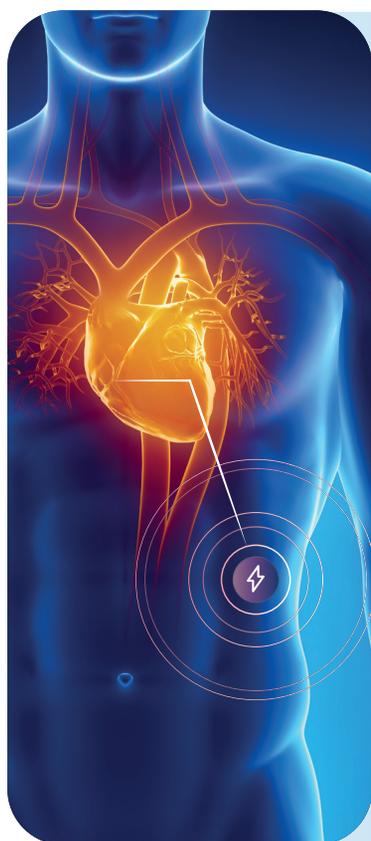
Практическое использование научных результатов в кардиологии и кардиохирургии

# 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



Ангиokeratom



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. Pieroni M. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. Клин фармаколтер 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



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: 08.04.2024

Цена свободная

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 29 (3) 2024**

издается с 1996 г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

*Галевич А. С.* (Казань) д.м.н., профессор

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

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

*Капиталан В. В.* (Кемерово) д.м.н.

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

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

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

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

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

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

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

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

*Овчинников Д. А.* (Санкт-Петербург)

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

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

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

*Таратухин Е. О.* (Москва) доцент

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

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

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

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

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

*Таратухин Е. О.* (Москва)

## Адрес Редакции:

119049, Москва,  
ул. Шаболовка, 23-254  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](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)

*Арутюнов Г. П.* (Москва)

*Габинский Я. Л.* (Екатеринбург)

*Гафаров В. В.* (Новосибирск)

*Говорин А. В.* (Чита)

*Дземешкевич С. Л.* (Москва)

*Дупляков Д. В.* (Самара)

*Караськов А. М.* (Новосибирск)

*Концевая А. В.* (Москва)

*Лебедев Д. С.* (Санкт-Петербург)

*Либис Р. А.* (Оренбург)

*Недбайкин А. М.* (Брянск)

*Недогода С. В.* (Волгоград)

*Олейников В. Э.* (Пенза)

*Палеев Ф. Н.* (Москва)

*Покровский С. Н.* (Москва)

*Першуков И. В.* (Воронеж)

*Протасов К. В.* (Иркутск)

*Тюрина Т. В.* (Ленинградская область)

*Хлудеева Е. А.* (Владивосток)

*Шульман В. А.* (Красноярск)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Карлен Адамян* (Армения)

*Стефан Анкер* (Германия)

*Салим Беркинбаев* (Казахстан)

*Рихард Чешка* (Чешская республика)

*Франческо Косентино* (Италия)

*Роберто Феррари* (Италия)

*Жан Шарль Фрушар* (Франция)

*Владимир Габинский* (США)

*Владимир Коваленко* (Украина)

*Мишель Комажда* (Франция)

*Равшанбек Курбанов* (Узбекистан)

*Стивен Ленц* (США)

*Жильбер Массар* (Франция)

*Маркку Ниеминен* (Финляндия)

*Питер Нильсон* (Швеция)

*Джанфранко Парати* (Италия)

*Михаил Попович* (Молдова)

*Фаусто Дж. Пинто* (Португалия)

*Адам Торбицки* (Польша)

*Ярле Вааге* (Норвегия)

*Панагиотис Вардас* (Греция)

*Маргус Виигимаа* (Эстония)

*Хосе-Луис Заморано* (Испания)

## РЕДАКЦИЯ

**Шеф-редактор** *Родионова Ю. В.*

**Секретарь редакции** *Кулаков П. А.*

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

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

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

**Ответственный переводчик** *Клещеногов А. С.*

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

**Отдел распространения** *Гусева А. Е.*

e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto: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](mailto:partners@scardio.ru)

---

**Научный секретарь** *Замятин К. А.*

e-mail: [kazamyatin@yandex.ru](mailto: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.roscardio.ru/ru/subscription.html](http://www.roscardio.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 (3) 2024

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## ASSOCIATE EDITORS

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

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

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

*Yury A. Vasyuk* (Moscow) Professor

*Mikhail I. Voevoda* (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

*Albert S. Galyavich* (Kazan) Professor

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

*Yury A. Karpov* (Moscow) Professor

*Vasily V. Kashtalap* (Kemerovo) MScD

*Olga S. Kobyakova* (Moscow) Professor

*Natalya A. Koziolova* (Perm) Professor

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

*Yury M. Lopatin* (Volgograd) Professor

*Viacheslav Yu. Mareev* (Moscow) Professor

*Evgeny N. Mikhaylov* (St. Petersburg) MScD

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

*Svetlana Yu. Nikulina* (Krasnoyarsk) Professor

*Dmitry A. Ovchinnikov* (St. Petersburg)

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

*Vitalii V. Skibitskiy* (Krasnodar) Professor

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

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow) Associate Professor

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

*Anna A. Chernova* (Krasnoyarsk) Professor

*Galina A. Chumakova* (Barnaul) Professor

*Svetlana A. Shalnova* (Moscow) Professor

*Sergey S. Yakushin* (Ryazan) Professor

## EXECUTIVE SECRETARY

*Evgeny O. Taratukhin* (Moscow)

## Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

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

*Grigory P. Arutyunov* (Moscow)

*Yan L. Gabinsky* (Ekaterinburg)

*Valery V. Gafarov* (Novosibirsk)

*Anatoly V. Govorin* (Chita)

*Sergei L. Dzemeshkevich* (Moscow)

*Dmitry V. Duplyakov* (Samara)

*Alexandr M. Karaskov* (Novosibirsk)

*Anna V. Kontsevaya* (Moscow)

*Dmitry S. Lebedev* (St. Petersburg)

*Roman A. Libis* (Orenburg)

*Andrei M. Nedbaikin* (Bryansk)

*Sergey V. Nedogoda* (Volgograd)

*Valentin E. Oleynikov* (Penza)

*Philip N. Paleev* (Moscow)

*Sergey N. Pokrovskiy* (Moscow)

*Igor V. Pershukov* (Voronezh)

*Konstantin V. Protasov* (Irkutsk)

*Tatiana V. Tyurina* (Leningradskaya oblast)

*Elena A. Khludeeva* (Vladivostok)

*Vladimir A. Shulman* (Krasnoyarsk)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamyan* (Armenia)

*Stefan Anker* (Germany)

*Salim Berkinbayev* (Kazakhstan)

*Richard Ceska* (Czech Republic)

*Francesco Cosentino* (Italy)

*Roberto Ferrari* (Italy)

*Jean Charles Fruchart* (France)

*Vladimir Gabinsky* (USA)

*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)

*Michel Komajda* (France)

*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

*Steven Lentz* (USA)

*Gilbert Massard* (France)

*Markku Nieminen* (Finland)

*Peter Nilsson* (Sweden)

*Gianfranco Parati* (Italy)

*Mihail Popovici* (Moldova)

*Fausto J. Pinto* (Portugal)

*Adam Torbicki* (Poland)

*Jarle Vaage* (Norway)

*Panagiotis Vardas* (Greece)

*Margus Viigimaa* (Estonia)

*Jose-Luis Zamorano* (Spain)

## EDITORIAL OFFICE

**Managing Editor** *Yulia V. Rodionova*

**Secretary** *Petr A. Kulakov*

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

**Scientific secretary** *Kirill A. Zamiatin*

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

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

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

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

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

**Distribution department** *Anna Guseva*

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

**Advertising department** *Alina Abrosimova*

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

e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

---

# СОДЕРЖАНИЕ

# CONTENTS

## КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

## CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

### МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

### OPINION ON A PROBLEM

Медведева Е. А., Усова Е. И., Соловьева А. Е.,  
Дубинина М. В., Виллевалде С. В., Звартау Н. Э.,  
Шлякто Е. В.

Пациенты с артериальной гипертензией и хронической  
болезнью почек как приоритетная группа для программ  
первичной профилактики

Кочергина А. М., Кашталап В. В.  
Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла:  
возможности практического применения

Скотников А. С., Мельник М. В., Зинина Е. А.,  
Сиверцева И. В.

Вклад липофильности в клинические эффекты  
лекарственного препарата

Несова А. К., Рябов В. В.  
Парадоксы острого коронарного синдрома без подъема  
сегмента ST в условиях реальной клинической практики

7 Medvedeva E. A., Usova E. I., Solovyova A. E.,  
Dubinina M. V., Villevalde S. V., Zvartau N. E.,  
Shlyakhto E. V.

Patients with hypertension and chronic kidney disease  
as a priority group for primary prevention programs

16 Kochergina A. M., Kashtalap V. V.  
Single-pill combination of indapamide and perindopril:  
potential of practical application

25 Skotnikov A. S., Melnik M. V., Zinina E. A.,  
Sivertseva I. V.  
Contribution of lipophilicity to the clinical effects of drugs

33 Nesova A. K., Ryabov V. V.  
Paradoxes of non-ST-segment elevation acute coronary  
in real-life clinical practice settings

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

Кокожева М. А., Марданов Б. У., Мамедов М. Н.  
Сравнительный анализ фармакотерапии больных  
ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом  
2 типа на различных этапах оказания медицинской помощи

42 Kokozheva M. A., Mardanov B. U., Mamedov M. N.  
Comparative analysis of pharmacotherapy for patients  
with coronary artery disease and type 2 diabetes at various  
healthcare stages

## COVID-19 И БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

## COVID-19 AND DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г.,  
Поляков Д. С., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В.,  
Камилова У. К., Ким З. Ф., Кузнецова А. С., Кузнецова Т. Ю.,  
Рузанов Д. Ю., Сваровская А. В., Смирнова Е. А.,  
Сугралиев А. Б., Фролова И. А., Аймаханова Г. Т.,  
Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Бикушова И. В.,  
Гордейчук Е. Д., Губарева Е. Ю., Евдокимов Д. С.,  
Закирова Г. А., Логинова А. О., Мельников Е. С.,  
Моисеенко Н. Б., Трубникова М. А., Щербakov С. Ю.  
Динамика показателей липидного профиля после острого  
периода COVID-19. Субанализ международного регистра  
"Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов,  
перенесших инфицирование SARS-CoV-2  
(АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения)

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И.,  
Шведов И. И., Огибенина Е. С., Аванесян М. А., Фомин А. С.  
Сердечно-сосудистые предикторы течения постковидного  
периода: результаты когортного исследования

51 Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G.,  
Polyakov D. S., Grigorieva N. Yu., Gubareva I. V.,  
Kamilova U. K., Kim Z. F., Kuznetsova A. S., Kuznetsova T. Yu.,  
Ruzanov D. Yu., Svarovskaya A. V., Smirnova E. A.,  
Sugraliev A. B., Frolova I. A., Aimakhanova G. T.,  
Batluk T. I., Bashkinov R. A., Bikushova I. V.,  
Gordeychuk E. D., Gubareva E. Yu., Evdokimov D. S.,  
Zakirova G. A., Loginova A. O., Melnikov E. S.,  
Moiseenko N. B., Trubnikova M. A., Shcherbakov S. Yu.  
Lipid profile changes after the acute COVID-19 period.  
Sub-analysis of the International Registry "Dynamics Analysis  
of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors"  
(AKTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up)

64 Podzolkov V. I., Bragina A. E., Tarzimanova A. I.,  
Shvedov I. I., Ogibenina E. S., Avanesyan M. A., Fomin A. S.  
Cardiovascular predictors of the post-COVID-19 course:  
results of a cohort study

## ИНФАРКТ МИОКАРДА

## MYOCARDIAL INFARCTION

Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябова Т. Р., Долбня А. Д., Кологривова И. В., Шаврак В. Е., Рябов В. В.

Полиморфизм генов и сывороточные уровни некоторых ангиогенных факторов роста и про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца

Тереничева М. А., Шахнович Р. М., Стукалова О. В., Певзнер Д. В., Явелов И. С., Шалагинова Ю. О., Терновой С. К.

Значение микрососудистой обструкции по данным контрастной магнитно-резонансной томографии сердца в оценке прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Сапина А. И., Лебедева А. Ю., Саввинова П. П., Зорина Е. А., Колосова Е. С., Васильева Е. Ю.

Применение дезагрегантов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, наблюдающихся в поликлинических учреждениях г. Москвы. Результаты неинтервенционного проспективного исследования

Тишкина И. Е., Кулешова Т. М., Фролова М. А., Переверзева К. Г., Якушин С. С.

Инфаркт миокарда у лиц 75 лет и старше: факторы, влияющие на госпитальную летальность

72 Nikolaeva A. M., Babushkina N. P., Ryabova T. R., Dolbnya A. D., Kologrivova I. V., Shavrak V. E., Ryabov V. V. Gene polymorphism and serum levels of some angiogenic growth factors and pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with post-infarction cardiac remodeling

84 Terenicheva M. A., Shakhnovich R. M., Stukalova O. V., Pevzner D. V., Yavelov I. S., Shalaginova Yu. O., Ternovoy S. K. The value of microvascular obstruction according to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in assessing the prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

91 Sapina A. I., Lebedeva A. Yu., Savvinova P. P., Zorina E. A., Kolosova E. S., Vasilyeva E. Yu. Use of antiplatelet agents in patients after myocardial infarction followed up in Moscow outpatient clinics. Results of a non-interventional prospective study

99 Tishkina I. E., Kuleshova T. M., Frolova M. A., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S. Myocardial infarction in persons aged  $\geq 75$  years: factors influencing in-hospital mortality

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ И КАРДИОХИРУРГИИ

## PROGNOSIS AND REHABILITATION IN CARDIOLOGY AND CARDIAC SURGERY

Ларина В. Н., Лунев В. И.

Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом 

Лебедева Н. Б., Талибуллин И. В., Парфенов П. Г., Егле А. П., Барбараш О. Л.

Факторы, связанные с риском прогрессирования и декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором 

Тарасова И. В., Кухарева И. Н., Темникова Т. Б., Куприянова Д. С., Сырова И. Д., Соснина А. С., Трубникова О. А., Барбараш О. Л.

Сравнительный анализ двух многозадачных подходов к когнитивному тренингу у кардиохирургических пациентов 

Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Бабичева О. В. Влияние электролитного состава крови на риск развития фибрилляции предсердий после операции на сердце 

105 Larina V. N., Lunev V. I. Phenotyping of outpatients with heart failure with preserved ejection fraction and poor prognosis 

113 Lebedeva N. B., Talibullin I. V., Parfenov P. G., Egle A. P., Barbarash O. L. Factors associated with the risk of progression and decompensation of heart failure in patients with an implantable cardioverter-defibrillator 

122 Tarasova I. V., Kukhareva I. N., Temnikova T. B., Kupriyanova D. S., Syrova I. D., Sosnina A. S., Trubnikova O. A., Barbarash O. L. Comparative analysis of two multitask approaches to cognitive training in cardiac surgery patients 

129 Tatarintseva Z. G., Kosmacheva E. D., Babicheva O. V. Influence of blood electrolyte levels on the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery 

 текст доступен в электронной версии  
text is available in electronic version



## Пациенты с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек как приоритетная группа для программ первичной профилактики

Медведева Е. А., Усова Е. И., Соловьева А. Е., Дубинина М. В., Виллевалде С. В., Звартау Н. Э., Шлякто Е. В.

Сочетание артериальной гипертензии и хронической болезни почек является этапом кардиоваскуло-ренио-метаболического континуума и ассоциировано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов. Эпидемиологические аспекты, доступный алгоритм скрининга в рамках диспансерного наблюдения, наличие современных кардионефропротективных стратегий позволяют выделить данную группу высокого риска в качестве приоритетной для реализации эффективных мероприятий первичной профилактики и сохранения тренда по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в средне- и долгосрочной перспективе.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, кардионефропротекция, первичная профилактика.

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Медведева Е. А. — к.м.н., ведущий специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Усова Е. И.\* — врач-кардиолог, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0108-5996, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, зав. отделом научного сопровождения и кадрового обеспечения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Дубинина М. В. — врач-кардиолог, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-7980-4279, Виллевалде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Звартау Н. Э. — к.м.н., доцент, зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры фа-

культетской терапии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Шлякто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, А/Кр — альбумин/креатинин в моче, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДИ — доверительный интервал, ИНГТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ОР — отношение рисков, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, DAPA-CKD — Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease), EMPA-KIDNEY — Исследование защиты сердца и почек с помощью эмпаглифлозина (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin), KDIGO — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Рукопись получена 25.02.2024

Рецензия получена 28.02.2024

Принята к публикации 15.03.2024



**Для цитирования:** Медведева Е. А., Усова Е. И., Соловьева А. Е., Дубинина М. В., Виллевалде С. В., Звартау Н. Э., Шлякто Е. В. Пациенты с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек как приоритетная группа для программ первичной профилактики. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5812. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5812. EDN LMYMWP

## Patients with hypertension and chronic kidney disease as a priority group for primary prevention programs

Medvedeva E. A., Usova E. I., Solovyova A. E., Dubinina M. V., Villevalde S. V., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V.

The combination of hypertension and chronic kidney disease is a stage of the cardiovascular-renal-metabolic continuum and associated with adverse cardiovascular and renal outcomes. Epidemiological aspects, accessible screening algorithm within outpatient monitoring, availability of modern cardiac and renal protective strategies make it possible to select this high-risk group as a priority for the implementation of effective targeted primary prevention and maintaining the trend of reducing cardiovascular morbidity and mortality in the medium- and long-term.

**Keywords:** hypertension, chronic kidney disease, cardiac and renal protection, primary prevention.

**Relationships and Activities:** none.

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

Medvedeva E.A. ORCID: 0000-0002-5130-5192, Usova E.I.\* ORCID: 0000-0002-0108-5996, Solovyova A.E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Dubinina M.V. ORCID: 0000-0001-7980-4279, Villevalde S.V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Zvartau N.E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

\*Corresponding author: el.lenkin@yandex.ru

**Received:** 25.02.2024 **Revision Received:** 28.02.2024 **Accepted:** 15.03.2024

**For citation:** Medvedeva E. A., Usova E. I., Solovyova A. E., Dubinina M. V., Villevalde S. V., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V. Patients with hypertension and chronic kidney disease as a priority group for primary prevention programs. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5812. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5812. EDN LMYMWP

## Ключевые моменты

- Пациенты с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек представляют приоритетную группу для реализации мероприятий первичной профилактики по причине высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов.
- Такие пациенты могут быть рассмотрены как потенциальная группа для реализации региональных и/или федеральных программ льготного лекарственного обеспечения.

## Key messages

- Patients with hypertension and chronic kidney disease represent a priority group for the implementation of primary prevention measures due to the high risk of adverse cardiovascular and renal outcomes.
- Such patients can be considered as a potential group for the implementation of regional and/or federal medicine assistance programs.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию в структуре общей смертности. Всемирная организация здравоохранения обозначила снижение их бремени среди приоритетных задач<sup>1</sup>. За последние 5 лет в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" Национального проекта "Здравоохранение" кардиологической службе Российской Федерации (РФ) удалось добиться уникальных результатов — минимального значения показателя смертности от болезней системы кровообращения за последние 30 лет<sup>2</sup>. Это стало возможным в результате комплексной перестройки системы оказания медицинской помощи когортам пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий в краткосрочной перспективе (острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность (СН), фибрилляция предсердий и т.д.).

Наряду с безусловной необходимостью реализации эффективной вторичной профилактики среди пациентов с перенесенными ССЗ, что обеспечивает так называемые "быстрые победы", в последние годы всё больше внимания привлекает социально-экономическая значимость первичной профилактики. Современные тренды развития кардиологии демонстрируют смещение акцента с финальных на более ранние стадии сердечно-сосудистого континуума, выделяя подгруппы пациентов с высоким риском трансформации в клинически выраженные социально-значимые ССЗ (пре-СН, пре-фибрилляция предсердий). Реализация эффективных мер первичной профилактики является долгосрочной инвестицией в популяционное здоровье. Наблюдение за группами риска и ранняя диагностика

снижают бремя тяжёлых и осложнённых форм ССЗ, уменьшают потребность в дорогостоящем лечении и потенциально смогут обеспечить сохранение тренда к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в средне- и долгосрочной перспективе. Однако, понимая масштабы популяции, которую необходимо охватить мероприятиями первичной профилактики, представляется целесообразным использовать принцип приоритизации для выделения отдельных когорт пациентов, требующих комплексного подхода с использованием технологий с доказанной эффективностью. Опыт реализации федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" позволил сформулировать простые критерии для выбора приоритетных групп:

- Ассоциация с неблагоприятными исходами;
- Наличие эффективного лечения (медикаментозная терапия и/или интервенционное вмешательство), существенно улучшающего прогноз;
- Понятные резервы для оптимизации организации помощи: улучшение учета данной категории пациентов, обеспечение преемственности между этапами, в т.ч. с использованием информационных технологий, разработка региональных порядков маршрутизации с учетом инфраструктуры, компетенций отдельных медицинских организаций и кадрового обеспечения и т.д.

Одной из когорт пациентов, полностью отвечающей критериям выбора приоритетной группы в рамках первичной профилактики, являются пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и хронической болезнью почек (ХБП). Сочетание АГ и ХБП является классическим проявлением кардиоренальных взаимосвязей, которые привлекают все больше внимания в последние годы.

Современная концепция кардиоваскулоренометаболического континуума отражает прогрессирующие от стадии к стадии системные патофизиологические взаимодействия между метаболическими факторами риска (ФР), ХБП и сердечно-сосудистой системой, которые приводят к полиорганной дисфункции

<sup>1</sup> World Health Organization. (2013). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/94384>.

<sup>2</sup> Здравоохранение. Федеральная служба государственной статистики. — URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721#> (дата обращения: 14.12.23).

и неуклонному увеличению абсолютного сердечно-сосудистого риска [1]. В рамках новой парадигмы подчеркивается значимость оценки маркеров нарушения функции почек наряду с классическими ФР. Тесные взаимосвязи между сердечно-сосудистой системой и почками имеют двунаправленный характер: нарушение функций одного из органов/системы оказывает непосредственное патофизиологическое влияние на функции другого. Предложенная стадийность развития кардиоваскулометаболических нарушений прежде всего позволяет определить целенаправленную стратегию по профилактике осложнений на каждом этапе. Пациенты с сочетанием АГ и ХБП составляют группу риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений и почечных исходов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом и требующих дорогостоящих методов лечения. Эта группа пациентов относится ко второй и третьей стадиям кардиоваскулометаболического континуума, которые предшествуют развитию клинически выраженного атеросклеротического ССЗ или СН (стадии 4) [1]. Своевременно инициированная кардионефропротекция способна изменить траекторию движения этих пациентов по пути кардиоваскулометаболического континуума.

С целью обоснования выделения когорты пациентов с АГ и ХБП в качестве приоритетной группы риска для первичной профилактики проанализированы аспекты эпидемиологии, скрининга и диагностики, прогноза и лечения.

#### Эпидемиология АГ и ХБП

Глобальная стандартизированная по возрасту распространенность ХБП, ассоциированная с АГ, составила 18%, терминальной ХБП, определяющей потребность в заместительной почечной терапии — 26%. В США распространенность ХБП у взрослых с АГ в 3 раза выше, чем без АГ — 26,3 vs 7,8%, при этом тренды демонстрируют относительную стабильность<sup>3</sup>.

Большинство эпидемиологических исследований по распространенности ХБП основаны только на однократном расчете скорости клубочковой фильтрации (СКФ), немногие дополнительно включают оценку протеинурии, при этом устойчивость изменений обычно не учитывается.

По данным крупного национального эпидемиологического исследования (N=218437), проведенного в Исландии, продемонстрировано различие в распространенности ХБП в общей популяции в зависимости от используемых критериев: при однократной оценке расчетной СКФ (рСКФ) — 6,41%, рСКФ и протеинурии — 12,1%, при учете устойчивости изменений рСКФ — 4,72%, обоих маркеров ХБП — 5,94%. Таким образом, можно констатировать пере-

оценку распространенности ХБП в 2 раза при однократном определении обоих маркеров, в 1,3 раза — при однократной оценке рСКФ [2].

По данным многоцентровой программы ХРОНОГРАФ, в РФ маркеры ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в моче >30 мг/г) среди больных АГ без сахарного диабета (СД) выявлены у 44,3% [3]. В свою очередь, по данным национального регистра АГ, распространенность рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составила 23,6% при однократном определении [4]. Таким образом, в российской популяции распространенность ХБП у пациентов с АГ с учетом предполагаемой частоты подтверждения устойчивости изменений маркеров может составлять 18-22%.

Принимая во внимание инициацию федерального проекта для больных СД, представляется перспективным формирование отдельной программы для пациентов с АГ в сочетании с ХБП без сопутствующего СД, особенно с учетом недостаточной в данной когорте частоты оценки и мониторинга состояния функции почек, и, следовательно, назначения всего спектра нефропротективных препаратов, значимо влияющих на прогноз.

#### Скрининг и диагностика ХБП

Базовым скринингом ХБП у пациентов с АГ является анализ уровня креатинина сыворотки крови с расчетом СКФ, а также определение количественной потери белка с мочой при помощи исследования отношения альбумина к креатинину в разовой порции мочи или определение суточной потери белка [5]. Необходимо исследовать оба маркера ХБП: сниженная рСКФ и повышенная альбуминурия независимо друг от друга и других факторов сердечно-сосудистого риска ассоциируются с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности [6]. При этом риски возрастают уже при незначительном снижении рСКФ (<75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и повышении альбуминурии (>10 мг/г), что подчеркивает значимость ранней диагностики и эффективного управления течением ХБП у пациентов с АГ.

Необходимость мониторинга состояния функции почек при любом ССЗ регламентирована в нормативно-правовых актах. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми"<sup>4</sup>, исследование рСКФ должно проводиться не реже 1 раза в год при любом ССЗ. Согласно актуальным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ХБП [7], у лиц с ФР ХБП исследование рСКФ должно быть выполнено не реже 1 раза в 2 года. Однако, по результатам отечествен-

<sup>3</sup> <https://nccd.cdc.gov/CKD/detail.aspx?Qnum=Q764&topic=4>.

<sup>4</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 168-н от 15.03.2022 "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

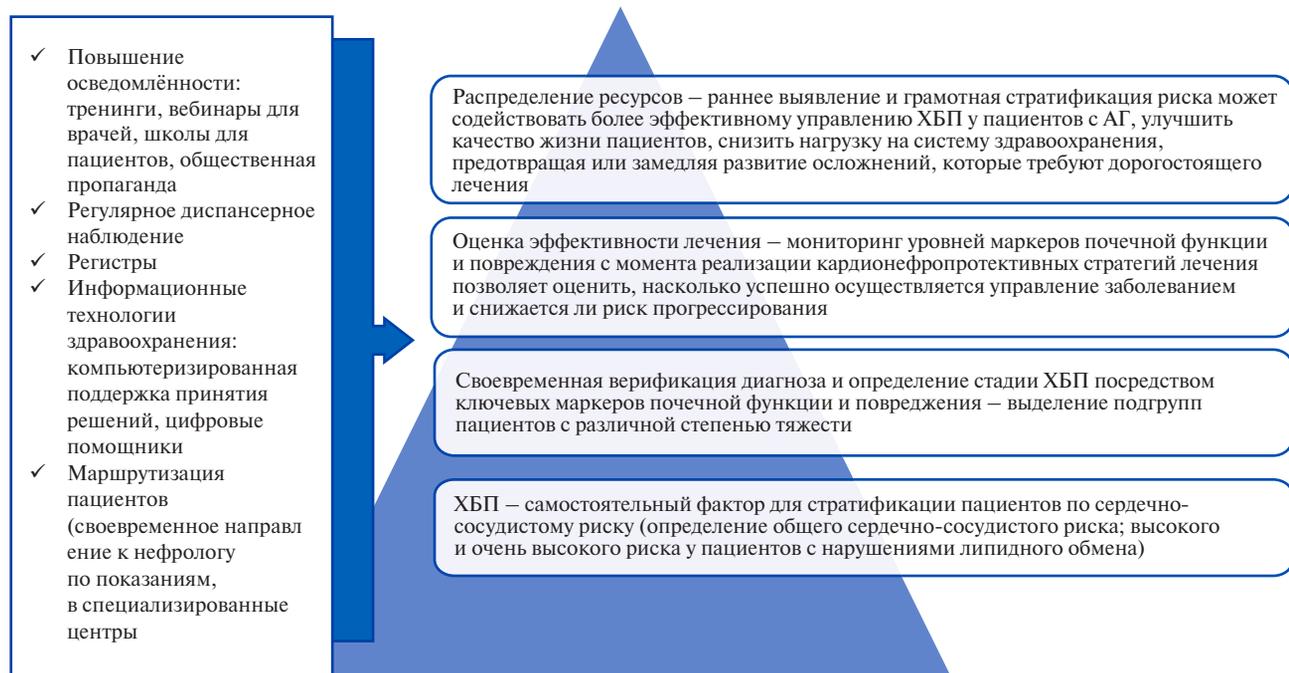


Рис. 1. Концепция ранней диагностики и своевременной терапии ХБП в клинической практике.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ХБП — хроническая болезнь почек.

ного исследования [4], частота определения сывороточного креатинина у амбулаторных пациентов с АГ в 2012–2019гг в среднем составляла 59,5%, что препятствовало своевременной оценке функции почек.

Таким образом, повышение осведомлённости и проведение регулярной оценки маркеров ХБП в рамках диспансерного наблюдения является краеугольным камнем в снижении риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений (рис. 1).

#### Оценка рисков неблагоприятных исходов в группе пациентов с АГ и ХБП

Консорциум по прогнозу ХБП определил отношение рисков в категориях СКФ и альбуминурии для нескольких значимых исходов, в т.ч. общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и почечной недостаточности (рис. 2) [8]. Риск постепенно нарастает при снижении рСКФ и увеличении альбуминурии.

В российской популяции пациентов с АГ и ХБП проводилась оценка числа пациентов с различными категориями риска KDIGO: очень высокий риск имели 6,5%, высокий риск — 13,5%, умеренный риск — 26,4%, низкий риск — 53,6% (рис. 3) [3].

Таким образом, например, пациенты с АГ и ХБП, имеющие СКФ в диапазоне 45–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и категорию альбуминурии А2 (8,6%), будут иметь относительный риск смертности от ССЗ 2,8, общей смертности — 2,2 и 9-кратное повышение риска прогрессирования ХБП.

Наиболее распространенной причиной смерти пациентов с ХБП являются сердечно-сосудистые со-

бытия, поэтому в официальной статистике РФ случаи смерти пациентов с ХБП кодируются как обусловленные сердечно-сосудистыми причинами, а роль заболевания почек как фактора сердечно-сосудистого риска не учитывается [7]. Таким образом, отсутствуют российские официальные статистические данные по общей и сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с ХБП. По данным крупного регистра [6], стандартизированные по возрасту показатели общей смертности, сердечно-сосудистых событий существенно увеличивались со снижением уровня рСКФ (рис. 4).

Особый интерес представляет исходный риск неблагоприятных исходов адресной популяции пациентов в течение 1–2 лет. По результатам датского регистра стандартизированный риск общей и сердечно-сосудистой смертности пациентов с ХБП в течение 1 года зависит от тяжести заболевания (рис. 5) [9].

#### Стратегии нефропротекции для снижения риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений

Своевременная нефропротекция, направленная на замедление снижения СКФ и уменьшение альбуминурии, способна изменить ситуацию прогрессивно развивающегося кардиоренального континуума [10] (рис. 6).

Управление модифицируемыми ФР развития и прогрессирования ХБП является ключевым компонентом нефропротективных стратегий. К модифицируемым ФР ХБП относятся АГ, СД, ожирение/метаболический синдром, табакокурение, дислипидемия. Факторы прогрессирования ХБП также

**Общая смертность**

	А/Кр в моче <10	А/Кр в моче 10-29	А/Кр в моче 30-299	А/Кр в моче >300
рСКФ ≥105	1,1	1,5	2,2	5,0
рСКФ 90-104	Реф	1,4	1,5	3,1
рСКФ 75-89	1,0	1,3	1,7	2,3
рСКФ 60-74	1,0	1,4	1,8	2,7
рСКФ 45-59	1,3	1,7	2,2	3,6
рСКФ 30-44	1,9	2,3	3,3	4,9
рСКФ 15-29	5,3	3,6	4,7	6,6

**Смертность от ССЗ**

	А/Кр в моче <10	А/Кр в моче 10-29	А/Кр в моче 30-299	А/Кр в моче >300
рСКФ ≥105	0,9	1,3	2,3	2,1
рСКФ 90-104	Реф	1,5	1,7	3,7
рСКФ 75-89	1,0	1,3	1,6	3,7
рСКФ 60-74	1,1	1,4	2,0	4,1
рСКФ 45-59	1,5	2,2	2,8	4,3
рСКФ 30-44	2,2	2,7	3,4	5,2
рСКФ 15-29	14	7,9	4,8	8,1

**Прогрессирование ХБП**

	А/Кр в моче <10	А/Кр в моче 10-29	А/Кр в моче 30-299	А/Кр в моче >300
рСКФ ≥105	Реф	Реф	0,4	3,0
рСКФ 90-104	Реф	Реф	0,9	3,3
рСКФ 75-89	Реф	Реф	1,9	5,0
рСКФ 60-74	Реф	Реф	3,2	8,1
рСКФ 45-59	3,1	4,0	9,4	57
рСКФ 30-44	3,0	19	15	22
рСКФ 15-29	4,0	12	21	7,7

**Рис. 2.** Относительные риски исходов для когорт общей популяции [8].

**Сокращения:** А/Кр — отношение альбумин/креатинин в моче, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек.

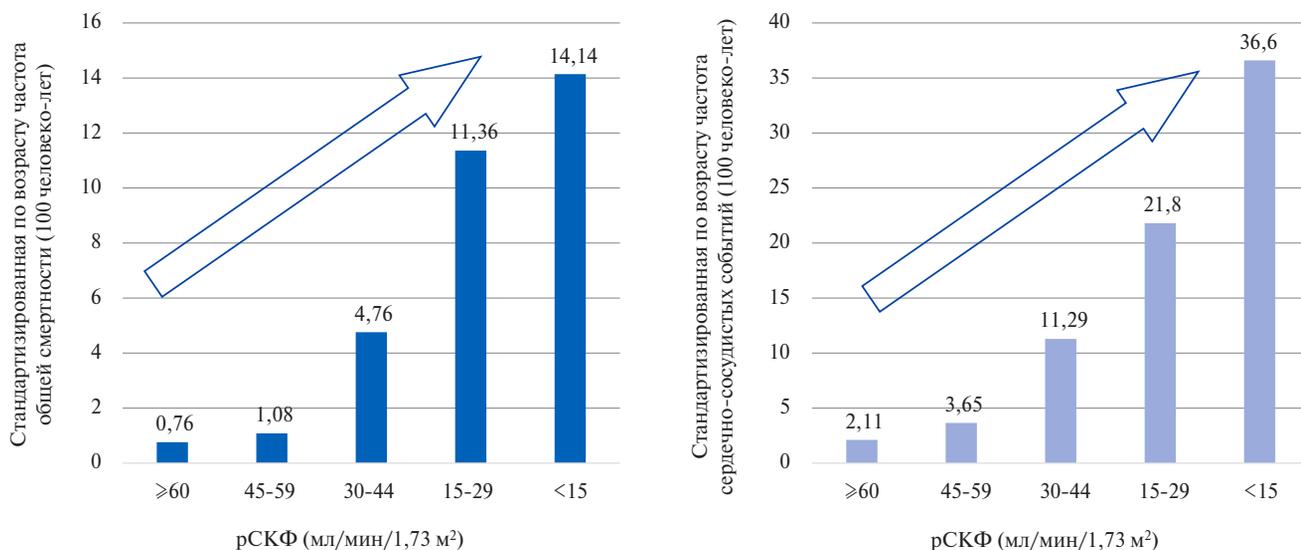
рСКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Альбуминурия <30 мг/г <3 мг/ммоль	Альбуминурия 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Альбуминурия >300 мг/г >30 мг/ммоль
≥90	19,2%	2,7%	0,3%
60-89	36,5%	9,8%	0,5%
45-59	11,8%	8,6%	0,7%
30-44	3,9%	3,9%	0%
15-29	0,3%	0,3%	0,3%
<15	0,2%	0,3%	0,5%

**Рис. 3.** Пропорция пациентов с АГ без СД с различными категориями СКФ и альбуминурии [3].

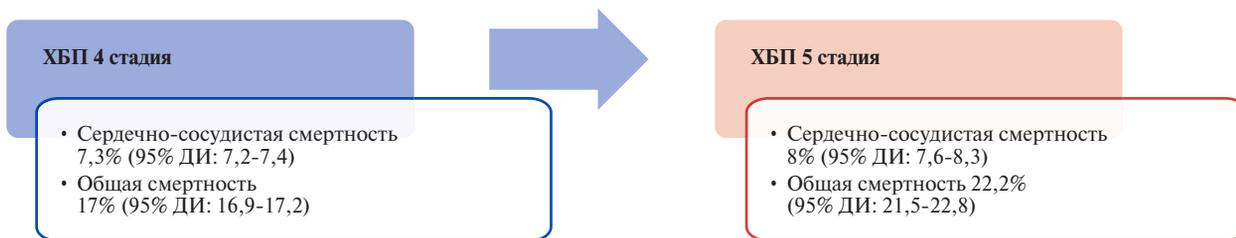
**Сокращение:** рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации.

многочисленны и могут сочетаться. АГ относится как к ФР развития, так и прогрессирования ХБП, поэтому лечение АГ является одной из основных стратегий нефропротекции на всех этапах кардиоренального континуума. Наряду с оптимизацией контроля артериального давления (АД), для замедления прогрессирования ХБП и снижения риска развития

сердечно-сосудистых осложнений необходимы следующие вмешательства: изменение образа жизни, отказ от курения, контроль гликемии, лечение причины ХБП, исключение нефротоксичных препаратов, коррекция доз лекарственных препаратов, применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы



**Рис. 4.** Общая и сердечно-сосудистая смертность в зависимости от рСКФ [адаптировано по 6].  
**Сокращение:** рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации.



**Рис. 5.** Стандартизованный 1-летний риск смерти пациентов с ХБП без СД [адаптировано по 9].  
**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ХБП — хроническая болезнь почек.

(статинов), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГТ2), агонистов глюкагоноподобных пептидов 1 [7].

**Лечение АГ при ХБП**

Сочетание АГ и ХБП требует особого внимания врачей при назначении антигипертензивной терапии, что отражено в специальных разделах клинических рекомендаций [5, 11]. Обоснованной тактикой ведения пациентов с АГ и ХБП является раннее начало антигипертензивной терапии для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и предотвращения прогрессирования ХБП. В крупном систематическом обзоре и метаанализе [12] оценивался эффект снижения АД на сердечно-сосудистые исходы и смертность при различных коморбидных состояниях, среди которых и ХБП. У пациентов с ХБП пропорциональное снижение риска больших сердечно-сосудистых событий меньше по сравнению с когортой без ХБП (16% vs 32%), однако существенная польза от снижения АД может быть достигнута именно в группе пациентов с ХБП ввиду более высоких абсолютных рисков.

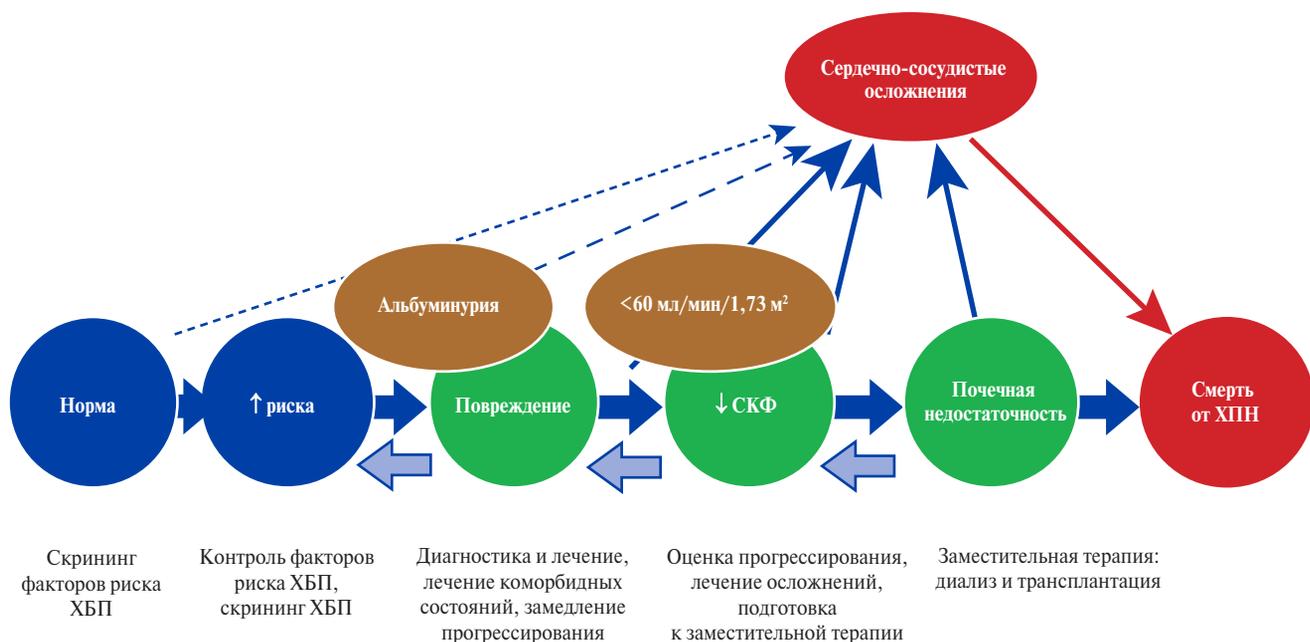
Блокаторы РААС рекомендуются в качестве обязательного компонента терапевтической стратегии

ввиду значимого гемодинамического эффекта, снижения протеинурии, предотвращения клубочкового и тубулоинтерстициального повреждения, снижения продукции маркеров воспаления и апоптоза.

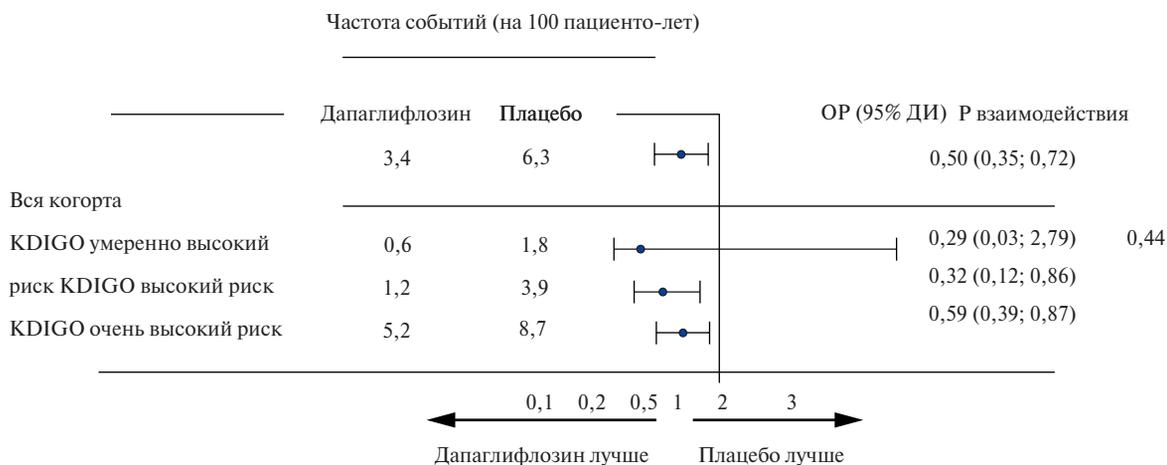
У большинства пациентов старт терапии осуществляется с двойной комбинации — блокатор РААС + диуретик или блокатор РААС + блокатор кальциевых каналов (БКК).

Применение диуретических препаратов имеет особое значение у пациентов с ХБП с учетом высокой распространённости истинной резистентной АГ в этой когорте пациентов. Выбор диуретика определяется уровнем рСКФ. При рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> могут использоваться тиазидные/тиазидоподобные диуретики. У пациентов с исходной рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рекомендовано назначение петлевых диуретиков в составе комбинированной терапии, в случае снижения рСКФ ниже этого значения осуществляется переход с тиазидных/тиазидоподобных диуретиков к петлевым диуретикам [11].

В популяции пациентов с АГ и умеренной/тяжелой альбуминурией комбинация блокатора РААС с дигидропиридиновыми БКК может превосходить



**Рис. 6.** Стратегии нефропротекции для снижения риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений (модифицировано по [10]).  
**Сокращения:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ХПН — хроническая почечная недостаточность.



**Рис. 7.** Влияние дапаглифлозина на первичный комбинированный исход\* по категориям рисков KDIGO у пациентов без СД [18].  
**Примечание:** \* — комбинированная конечная точка — снижение рСКФ на ≥50%, терминальная стадия ХБП или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин.  
**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение риска.

комбинированную терапию блокатора РААС в сочетании с тиазидным диуретиком по снижению почечных исходов [13]. Совместное использование недигидропиридиновых БКК с блокаторами РААС отражается в снижении уровня протеинурии и замедлении прогрессирования заболевания [14].

При неэффективности двойной комбинации назначается тройная комбинация: блокатор РААС + диуретик (тиазидный/тиазидоподобный или петлевой в зависимости от рСКФ) + БКК. На каждом шаге препараты титруются до максимальной дози-

ровки при переносимости и преимущество отдается фиксированным комбинациям. Поскольку пациенты с ХБП считаются уязвимой группой, клинические исследования, подтверждающие выбор оптимальных схем антигипертензивного лечения, ограничены и отдавать предпочтение какой-либо конкретной комбинации не представляется целесообразным.

При истинно резистентной АГ к лечению добавляют спиронолактон (при СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), бета-блокатор, альфа-блокатор, препарат центрального действия.

### Роль иНГТ2 в лечении пациентов с ХБП и АГ

Инновационным подходом в снижении риска прогрессирования ХБП и риска смерти от ССЗ является возможность назначения терапии иНГТ2. Вследствие ингибирования натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа восстанавливается физиологическая тубулогломерулярная обратная связь, уменьшается активность натрий-водородного обменника 3 типа в почках, снижается давление в клубочках, активность нейрогуморальных систем, выраженность воспаления и фиброза, улучшается оксигенация в канальцах [15]. Кардионефропротективное действие было продемонстрировано в нескольких крупных исследованиях, в которых представители иНГТ2 были назначены в дополнение к стандартной терапии, включая блокаторы РААС, в максимально переносимых дозах.

В частности, в исследовании DAPA-CKD [16], включившем 4304 пациента с диабетической или недиабетической ХБП (рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и отношением А/Кр в моче  $\geq 200$  мг/г, была проанализирована долгосрочная эффективность и безопасность дапаглифлозина по сравнению с плацебо в предотвращении неблагоприятных исходов у пациентов с ХБП. Исследование было досрочно прекращено ввиду снижения первичной комбинированной конечной точки на 39%, снижения риска общей смертности на 31%, а также снижения смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН на 29%. Полученные результаты дали основание для регистрации нового показания для применения дапаглифлозина: "ХБП у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от ССЗ и госпитализации по поводу СН".

В подгруппе пациентов с гипертензивной или ишемической этиологией ХБП применение дапаглифлозина сопровождалось снижением относительного риска первичного комбинированного исхода на 25% (устойчивое снижение рСКФ не менее 50%, терминальная стадия заболевания почек или смерть, связанная с почечными причинами или ССЗ) (n=687; относительный риск 0,75, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,44–1,26). Относительное снижение риска основного комбинированного исхода было постоянным как у пациентов с СД 2 типа (отношение рисков (ОР) 0,64, 95% ДИ: 0,52–0,79), так и у пациентов без СД (ОР 0,50, 95% ДИ: 0,35–0,72; р-взаимодействие=0,24) [17].

Кроме значимого влияния дапаглифлозина на исходы независимо от этиологии и наличия СД, для анализируемой группы пациентов с АГ и ХБП представляет также интерес эффективность данного препарата среди пациентов различных категорий риска. В апостериорном анализе исследования DAPA-CKD

[18] оценивалась эффективность и безопасность дапаглифлозина в соответствии с исходными категориями риска KDIGO. Дапаглифлозин снижал риск первичных комбинированных и вторичных конечных точек во всех категориях риска KDIGO среди пациентов без СД (рис. 7).

Эффективность применения эмпаглифлозина была проанализирована в исследовании EMPA-KIDNEY, включившем 6609 пациентов с диабетической или недиабетической ХБП, рСКФ от 20 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и любым уровнем альбуминурии, или рСКФ от 45 до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с отношением А/Кр в моче  $\geq 200$  мг/г [19]. Исследование было досрочно прекращено ввиду снижения первичной комбинированной конечной точки на 28%, а также снижения риска госпитализации по любой причине на 14%. Благодаря полученным результатам, продемонстрированы кардионефропротективные эффекты эмпаглифлозина независимо от наличия СД 2 типа у пациентов с ХБП и при различных уровнях рСКФ (вплоть до 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Согласно результатам субанализа исследования EMPA-KIDNEY [20], эффект в отношении первичной комбинированной конечной точки был практически сопоставим и в четырёх этиологических подгруппах (диабетическая, гипертоническая или реноваскулярная, гломерулярная, ХБП по другим или неизвестным причинам) (гетерогенность 0,56). Однако эмпаглифлозин не оказал существенного влияния на вторичный исход — госпитализацию по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин, причем эффект был сходным независимо от первичного заболевания почек (гетерогенность 1,00).

### Заключение

Пациенты с АГ и ХБП представляют группу высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных исходов. Высокая распространённость ХБП в популяции пациентов с АГ, доступный алгоритм скрининга в рамках диспансеризации и диспансерного наблюдения, наличие эффективных кардионефропротективных стратегий, таких как комбинированная антигипертензивная терапия, применение иНГТ2, влияющих на прогноз, позволяют выделить данную группу в качестве приоритетной для реализации мероприятий первичной профилактики.

Одним из эффективных инструментов для снижения частоты неблагоприятных исходов в группах высокого риска является формирование программ льготного лекарственного обеспечения, позволяющих на уровне системы здравоохранения улучшить приверженность пациентов к лечению за счет повышения доступности лекарственных препаратов со снижением финансового бремени и оптимизации взаимодействия "врач-пациент".

В связи с наличием препаратов для эффективной кардионефропротекции, пациенты с АГ и ХБП могут быть рассмотрены как потенциальная группа для реализации региональных и/или федеральных программ льготного лекарственного обеспечения, направленных на сохранение тренда по снижению

сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в средне- и долгосрочной перспективе.

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

### Литература/References

- Khan SS, Coresh J, Pencina MJ, et al. Novel Prediction Equations for Absolute Risk Assessment of Total Cardiovascular Disease Incorporating Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(24):1982-2004. doi:10.1161/CIR.0000000000001191.
- Jonsson AJ, Lund SH, Eriksen BO, et al. The prevalence of chronic kidney disease in Iceland according to KDIGO criteria and age-adapted estimated glomerular filtration rate thresholds. *Kidney Int*. 2020;98(5):1286-95. doi:10.1016/j.kint.2020.06.017.
- Kobalava ZhD, Villevalde SV, Agmanova NK, 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., Виллеваальде 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.
- 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). *Терапевтический Архив*. 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.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
- Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter., Suppl*. 2013;3:1-150.
- Kofod DH, Carlson N, Ballegaard EF, et al. Cardiovascular mortality in patients with advanced chronic kidney disease with and without diabetes: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):140. doi:10.1186/s12933-023-01867-8.
- Eknoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: no need for a rush to judgment. *Kidney Int*. 2009;75(10):1015-8. doi:10.1038/ki.2009.53.
- 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.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Jermendy G, Ruggenti P. Preventing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(2):100-10. doi:10.1002/dmrr.693.
- Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, et al. Calcium channel blockers versus other anti-hypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int*. 1996;50(5):1641-50. doi:10.1038/ki.1996.480.
- Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39. doi:10.1016/j.kint.2017.12.027.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
- Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22-31. doi:10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
- Wajjer SW, Vart P, Cherney DZI, et al. Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. *Diabetologia*. 2022;65(7):1085-97. doi:10.1007/s00125-022-05694-6.
- Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233.
- EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(1):51-60. doi:10.1016/S2213-8587(23)00322-4.



## Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла: возможности практического применения

Кочергина А. М.<sup>1</sup>, Кашталап В. В.<sup>2,3</sup>

Эффективность контроля артериального давления может быть существенно повышена с применением фиксированных комбинаций. При выборе препарата следует ориентироваться на доказательную базу применения его компонентов. Критериями выбора являются не только непосредственные эффекты по снижению давления, но и органопротекция и влияние на прогноз. Препараты периндоприл и индапамид имеют многолетний опыт применения у широкого круга пациентов и с одинаковой эффективностью показали себя в отношении терапии артериальной гипертензии у молодых и пожилых пациентов, у лиц с нормальной массой тела и у лиц с ожирением, как инструменты первичной профилактики инфаркта и инсульта, и как способ профилактики повторных событий.

В статье приведены данные о преимуществах периндоприла и индапамида, возможностях применения их фиксированной комбинации, плейотропных и органопротективных свойствах данных препаратов, систематизированы результаты проведенных с препаратом клинических исследований и отражены основные их выводы. Уделено внимание свежим данным о долгосрочном влиянии терапии индапамидом на риск сердечно-сосудистых катастроф.

**Ключевые слова:** периндоприл, индапамид, фиксированная комбинация, органопротективный эффект, плейотропный эффект.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

<sup>1</sup>ООО "Докстарклуб", Кемерово; <sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Кочергина А. М.\* — к.м.н., руководитель научного отдела, ORCID: 0000-0003-3998-7028, Кашталап В. В. — д.м.н., профессор, зав. отделом клинической кардиологии, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
noony88@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОПСС — общее периферическое сопротивление, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 01.03.2024

Рецензия получена 09.03.2024

Принята к публикации 15.03.2024



**Для цитирования:** Кочергина А. М., Кашталап В. В. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла: возможности практического применения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5831. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5831. EDN GOXHJG

## Single-pill combination of indapamide and perindopril: potential of practical application

Kochergina A. M.<sup>1</sup>, Kashtalap V. V.<sup>2,3</sup>

The effectiveness of blood pressure control can be increased with the use of single-pill combinations. When choosing an agent, the evidence of its components should be focused. The selection criteria are not only the direct effects of reducing blood pressure, but also organ protection and the impact on prognosis. Perindopril and indapamide have many years of experience in use in a wide range of patients and are used with the same effectiveness in the treatment of hypertension in young and elderly patients, in normal-weight and obese people, as tools for the primary prevention of myocardial infarction and stroke, and also as a way to prevent recurrent events. The article provides data on the advantages of perindopril and indapamide, the potential of its single-pill combination, the pleiotropic and organ protective properties of this drug. We systematized results of related studies and reflected the main conclusions. Attention is paid to the latest data on the long-term effect of indapamide therapy on the risk of cardiovascular events.

**Keywords:** perindopril, indapamide, fixed-dose combination, organ protective effect, pleiotropic effect.

**Relationships and Activities.** This article was supported by the Servier Company.

<sup>1</sup>ООО Docstarclub, Kemerovo; <sup>2</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>3</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Kochergina A. M.\* ORCID: 0000-0003-3998-7028, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X.

\*Corresponding author: noony88@mail.ru

Received: 01.03.2024 Revision Received: 09.03.2024 Accepted: 15.03.2024

**For citation:** Kochergina A. M., Kashtalap V. V. Single-pill combination of indapamide and perindopril: potential of practical application. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5831. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5831. EDN GOXHJG

## Эпидемиология артериальной гипертензии и контроль артериального давления

Проблема недостаточного контроля проявлений артериальной гипертензии (АГ) носит глобальный характер и не теряет актуальности, несмотря на

имеющиеся возможности по лечению АГ современными антигипертензивными препаратами, а также относительную простоту диагностики [1]. Результаты крупного метаанализа, включившего >104 млн обследованных, показали, что в 2019г распространен-

## Ключевые моменты

- Фиксированная комбинация индапамид/периндоприл эффективна и показана к применению у широкого круга пациентов, в т.ч. с ожирением и сахарным диабетом.
- Периндоприл в сочетании с индапамидом обеспечивают не только контроль артериального давления, но и нормализуют его суточный профиль за счет влияния на жесткость сосудистой стенки.
- Как периндоприл, так и индапамид имеют доказанный эффект в отношении профилактики инфаркта миокарда и инсульта при долгосрочном применении, поэтому могут стать препаратами выбора для терапии артериальной гипертензии у лиц с коронарным и/или церебральным атеросклерозом

## Key messages

- The fixed-dose combination of indapamide/perindopril is effective and is indicated for use in a wide range of patients, including those with obesity and diabetes.
- Perindopril in combination with indapamide provides not only blood pressure (BP) control, but also normalizes 24-hour BP profile due to effect on the vascular stiffness.
- Both perindopril and indapamide have a proven effect in preventing myocardial infarction and stroke with long-term use, so they can become the drugs of choice for the treatment of hypertension in people with coronary and/or cerebral atherosclerosis.

ность АГ среди лиц 30-79 лет составила 34% среди мужчин и 32% среди женщин. При этом общее число жителей планеты, имеющих АГ, за 30-летний период удвоилось с 317 млн (1990г) до 626 млн (2019г) [2]. Хорошо известно, что высокое артериальное давление (АД) — это ведущий фактор сердечно-сосудистого риска (ССР), а медикаментозный контроль АД является эффективным инструментом для снижения риска сердечно-сосудистых катастроф как для первичной, так и для вторичной профилактики [1].

Данные эпидемиологических исследований показали, что распространенность АГ в российской популяции 35-74 лет составляет 53,9% [3], такой показатель сохраняется на высоком уровне на протяжении последних десятилетий. Выявлено, что распространенность АГ у достаточно молодых пациентов имеет тенденцию к увеличению [4]. Выявлено, что значимый вклад в поддержание высокого уровня заболеваемости АГ в популяции вносят малоподвижный образ жизни, употребление алкоголя и курение, избыточная масса тела и ожирение [1]. Так, по данным эпидемиологических исследований, ожирению более подвержены женщины. Среди мужчин каждый третий имеет ожирение, среди женщин его частота на 10% больше [5]. Этот тренд является значимой медико-социальной проблемой в масштабах национальных систем здравоохранения развитых стран. Нельзя недооценивать последствия пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), оказавшей влияние на распространенность ожирения, депрессии, употребление алкоголя и частоту курения. Клинический интерес представляют изменения в физиологии на фоне ожирения, влияющие на регуляцию АД и как следствие определяющие выбор лекарственных пре-

паратов. В исследованиях у пациентов с ожирением была доказана дисфункция вегетативной нервной системы, проявляющаяся гиперактивацией симпатической нервной системы и нарушением барорецепторного и кардиопульмонального рефлексов. Еще одной причиной гиперсимпатикотонии при ожирении является активация системной и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При этом активность почечной и мышечной симпатической нервной системы увеличивается в большей степени по сравнению с кардиальной [6].

В целом высокая распространенность сердечно-сосудистой и метаболической коморбидности значимо потенцирует эффекты АГ в популяции. Так, до 80% лиц с сахарным диабетом (СД) имеют высокие цифры АД, однако прогностический эффект сочетания АГ и СД более негативный, чем изолированной АГ, а достижение медикаментозного контроля АД в содружестве с СД — более сложная задача для практикующего врача [7]. Высокие цифры АД диагностируют у 67-92% пациентов с диабетической нефропатией и хронической болезнью почек (ХБП). При этом АГ может являться как причиной, так и следствием ХБП, в 30% случаев встречается маскированный вариант АГ с высоким риском прогрессирования почечной недостаточности в рамках рено-кардиального континуума. Кроме того, сочетание АГ и ХБП значительно повышает риск развития ишемической болезни сердца и цереброваскулярной болезни, особенно, при наличии протеинурии [8].

На протяжении последних десятилетий наблюдается прогрессивный рост распространенности ожирения, СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП. С учетом тесной патогенетической связи этих состояний в последнее время Американской ассоциацией сердца внедрено новое понятие "кар-

диоваскулярный-почечный-метаболический синдром" [9]. Эта принципиально новая концепция не только объединяет знания о патогенезе данных состояний, но и выделяет патогенетически обоснованные единые подходы к терапии. Преимущества в лечении таких пациентов имеют препараты, оказывающие не только прямой антигипертензивный эффект, но и обладающие доказанными органопротективными свойствами в сочетании с метаболической нейтральностью и безопасностью при длительном использовании. Исходя из понимания общности кардиальных, метаболических и почечных нарушений, становится понятным, что достижение целевых цифр АД согласно клиническим рекомендациям — это только одна из тактических целей медикаментозной антигипертензивной терапии, стратегической целью является органопротекция органов, входящих в пятерку "органов-мишеней" АГ (сердце, почки, мозг, эндотелий артерий, сетчатка), посредством этого снижение глобального ССР и профилактика сердечно-сосудистых катастроф. Это реализуется за счет формирования высокой приверженности и использования доказавших свою эффективность и безопасность антигипертензивных препаратов с органопротективными эффектами.

В отношении приверженности пациентов и эффективности медикаментозной терапии в развитых странах имеется много нерешенных проблем. Крупные эпидемиологические исследования демонстрируют, что достижение целевого уровня АД среди пациентов, получающих антигипертензивную терапию, по-прежнему ниже желаемых значений. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-АГ, в 2017г только 34,7% пациентов лечились эффективно [10]. Этот показатель варьирует от 21,5% по данным Федеральной программы "Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации" до 49,7% в исследовании ЭССЕ-РФ-2. В исследовании ЭССЕ-РФ-3 охват лечением составил 63,4% пациентов с АГ, причем эффективно (т.е. с достижением целевых значений АД) лечатся менее половины пациентов с АГ, получающих антигипертензивные препараты — 44,0%. Данные, полученные при проведении скрининговой программы по измерению АД May Measurement Month в 2019г, охватывающей преимущественно популяцию людей, не наблюдающихся активно системой здравоохранения, наглядно демонстрируют, что в России по-прежнему сохраняется неоптимальный процент пациентов с АГ, которые принимают терапию — 73,6%; 38,6% пропускают прием препаратов, при этом достигают целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. только 11,8% мужчин и 17,2% женщин [11].

С учетом недостаточной приверженности пациентов с АГ в развитых странах к приему антигипертензивной терапии, важнейшими критериями выбора врачом антигипертензивного медикаментозного пре-

парата для широкого применения может являться его высокая эффективность, ценовая доступность, хорошая переносимость и уровень доверия к производителю среди медицинского сообщества.

#### **Доказательная база применения периндоприла, индапамида и их фиксированной комбинации в терапевтической практике**

Наиболее убедительную доказательную базу в отношении органопротекции и эффективного контроля АД имеют антигипертензивные препараты, подавляющие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, например, класс ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), преимущественно пролонгированного действия. К таковым относится хорошо зарекомендовавший себя препарат периндоприл, молекула которого была запатентована в 1980г, и в последующем одобрена для клинического применения с 1988г.

Периндоприл доказал свою эффективность не только в отношении контроля АД при эссенциальной АГ, но и как препарат для снижения ССР катастроф у лиц с коронарным атеросклерозом (ставшее уже "классическим" рандомизированное многоцентровое клиническое исследование EUROPA). В одном из первых исследований периндоприла, DAPHNET, было показано его прямое дозозависимое влияние на жесткость крупных артерий [12] — было выявлено снижение общего периферического сопротивления (ОПСС) и скорости распространения пульсовой волны.

Несмотря на высокую эффективность периндоприла, ввиду упомянутой ранее высокой частоты коморбидности среди популяции пациентов с АГ, монотерапия антигипертензивным препаратом имеет значительные ограничения. В реальной практике более актуален комбинированный подход. К назначению иАПФ периндоприла с антигипертензивной целью рациональным дополнением представляется тиазидоподобный диуретик индапамид, расширяющий терапевтические возможности периндоприла за счет влияния на объем-зависимую АГ, снижения ОПСС и профилактику прогрессирования сердечной недостаточности [13].

Индапамид был синтезирован в 1974г, он обладает натрийуретическим действием, характерным для всех тиазидных диуретиков, и дополнительными вазодилатирующими свойствами [13]. Высокие показатели антигипертензивной эффективности, безопасности и хорошая переносимость индапамида не вызывают сомнений у практикующих специалистов. Проведены многочисленные международные и отечественные рандомизированные клинические исследования по оценке антигипертензивной эффективности, органопротективных свойств и влияния на риск развития осложнений индапамида как



в монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, в основном с иАПФ и антагонистами кальция. Согласно метаанализу 80 рандомизированных контролируемых исследований с участием 10818 пациентов, индапамид ретардной формы в дозе 1,5 мг в сут. продемонстрировал максимальное снижение систолического АД (САД) не только среди диуретиков, но и среди 16 антигипертензивных препаратов различных классов, включенных в данный метаанализ [14].

Механизм действия индапамида заключается в натрийуретическом эффекте за счет устранения перегрузки сосудистой стенки натрием и уменьшения ее гиперреактивности к катехоламинам и ангиотензину II, а также в прямом сосудорасширяющем действии за счет блокирования медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и в повышении синтеза простаглицина в сосудистой стенке, простагландина E2 в почках, подавлении синтеза эндотелийзависимого сосудосуживающего фактора [15]. Индапамид сочетает в себе свойства классического тиазидного диуретика с эффектами антагониста кальция, благодаря двойному механизму реализации антигипертензивного эффекта, что характеризует этот препарат с позиции мощного антигипертензивного действия. Индапамид практически не оказывает влияния на экскрецию калия, уровни глюкозы, холестерина и мочевины в крови. Метаболическая безопасность и высокая эффективность применения индапамида в обычной (2,5 мг) и в ретардированной форме (1,5 мг) при длительном использовании подтверждены результатами не только международных, но и целого ряда российских рандомизированных клинических исследований (NESTOR, PROGRESS, ADVANCE, HUYET, МИНОТАВР [16], АРГУС-2 [17]). В проекте ОРИГИНАЛ было получено подтверждение преимуществ оригинального препарата над дженериками, а в исследованиях ЭПИГРАФ и ЭПИГРАФ-2 — для комбинации с иАПФ [18].

Отдельно следует отметить значимость индапамида во вторичной профилактике цереброваскулярных событий. Исследование PATS продемонстрировало, что в группе пациентов, принимавших индапамид, частота повторных нарушений мозгового кровообращения была на 29% ниже в сравнении с группой плацебо, а в международном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании PROGRESS было выявлено значимое снижение вероятности развития повторного инсульта на 43% (!), что было выявлено только в группе пациентов, принимавших индапамид в дозе 2,5 мг в комбинации с периндоприлом, в то время как в группе монотерапии периндоприлом значимого снижения риска инсульта не отмечалось [19]. Дополнительным преимуществом препарата, по данным исследования X-CELLENT, является спо-

собность индапамида снижать вариабельность АД в течение суток, что способствует хорошей переносимости лечения индапамидом у пожилых пациентов, а также максимальному снижению риска развития инсульта [20].

В экспериментальных работах выявлена способность индапамида подавлять экспрессию ряда изоформ фибронектина, что способствует снижению воспаления, активности фиброза в тканях и выраженности ремоделирования артерий [21]. Противовоспалительный потенциал индапамида и других диуретиков в настоящее время активно изучается [22]. В опытах на животной модели показано, что индапамид снижает уровень моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и макрофагального воспалительного белка-1 альфа (MIP-1 альфа), снижает проявления окислительного стресса и воспаления в почках за счет ингибирования экспрессии ядерного фактора-кВ и трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1) [23].

Таким образом, индапамид, имеющий оптимальный метаболический профиль и высокие показатели безопасности длительного использования среди диуретиков, доказанные органопротективные свойства, и позитивно влияющий на прогноз больных с АГ, сохраняет прочные позиции как в моно-, так и в комбинированном лечении гипертонической болезни.

#### **Преимущества индапамида по сравнению с гидрохлоротиазидом и хлорталидоном**

В настоящее время очевидны преимущества персонализированного подхода к выбору тиазидных диуретиков в лечении АГ с учетом их эффективности, метаболических эффектов и влияния на конечные точки. Попытки провести прямые сравнения между различными представителями тиазидных и тиазидоподобных диуретиков позволили выявить ряд значимых преимуществ индапамида. Во-первых, это единственный представитель класса, продемонстрировавший плейотропный вазодилатирующий эффект, подобный действию антагонистов кальциевых каналов. Помимо этого, индапамид снижает выраженность воспаления в сосудистой стенке, способствует увеличению синтеза простаглицлинов I1 и E2 [24]. Во-вторых, получены данные о преимуществах индапамида над хлорталидоном в отношении риска смертности от всех причин (отношение рисков (ОР) 0,86 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,75-0,99)) [25]. В-третьих, в отношении выраженности антигипертензивного эффекта (в пересчете на миллиграмм вещества) индапамид превосходит хлорталидон и гидрохлоротиазид, при этом оказывая наименьшее метаболическое влияние в отношении азотистого, углеводного и липидного обменов [26]. То есть при применении индапамида практикующий специалист и пациент получают выраженный антигипертензив-

ный эффект при использовании меньших доз антигипертензивного препарата (1,5-2,5 мг/сут.) для контроля АД.

#### **Преимущества фиксированной комбинации периндоприла и индапамида**

Период широкого использования комбинации периндоприла и индапамида к настоящему времени составляет >20 лет, что позволило получить данные не только о непосредственно антигипертензивной эффективности препарата, но и его метаболической безопасности и дополнительной органопротекции. Так, исследование DAPHNET показало наличие максимальной ангиопротекции при его использовании в максимальной суточной дозе. Анализ результатов исследований PREMIER и PICHEL [27] показал, что при сравнении различных режимов дозирования комбинации максимальный кардиопротективный и нефропротективный эффект имеет место при использовании периндоприла в максимальной дозе 10 мг в сочетании с индапамидом в дозе 2,5 мг. Обращает на себя внимание тот факт, что при использовании этой дозы наблюдается не только максимальное снижение САД и диастолического АД (ДАД), но и регресс гипертрофии левого желудочка и альбуминурии [28].

Как уже было сказано, сочетание АГ и СДкратно повышает ССР осложнений и ускоряет прогрессирование сердечной недостаточности и ХБП [29]. АГ при СД 2 типа характеризуется такими особенностями, как нарушение суточного ритма АД, ортостатическая гипотония, высокая солечувствительность. С целью профилактики поражения органов-мишеней целевые уровни АД для лиц с СД 2 типа ниже общепопуляционных и определены как <130/80 мм рт.ст. [30]. Регулярный прием антигипертензивной терапии позволяет достичь значительных результатов в контроле АГ и приводит к значимому снижению смертности и риска неблагоприятных событий. В международном рандомизированном клиническом исследовании ADVANCE было продемонстрировано, что фиксированная комбинация периндоприла и индапамида снижала риск крупного макрососудистого или микрососудистого события на 9%, сердечно-сосудистую смертность — на 18%, общую смертность — на 14%, уменьшение новых случаев микроальбуминурии в группе активного лечения — на 21% [31]. Дополнительные эффекты в виде снижения жесткости сосудистой стенки и снижения вариабельности АД в течение суток делают фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида предпочтительной для данной категории пациентов.

Современная парадигма эффективной терапии АГ включает в себя не только применение рациональных комбинаций, но и определяет предпочтение фиксированных комбинаций. Это обусловлено как

более высокой приверженностью при приеме препарата "в одной таблетке", так и более эффективным снижением АД при использовании "одной таблетки" с предсказуемыми фармакокинетическими эффектами обоих препаратов [10, 32].

Практикующие врачи в России уже >20 лет доверяют линейке эффективных антигипертензивных препаратов, включающей бренды Нолипрел А® (2,5 мг периндоприла + 0,625 мг индапамида), Нолипрел А форте® (5 мг периндоприла + 1,25 мг индапамида), Нолипрел А Би-форте® (10 мг периндоприла + 2,5 мг индапамида) для контроля АД по причине его высокой эффективности и хорошему профилю безопасности. Побочные эффекты терапии при этом наблюдались всего у 1,1% участников исследования ПРАКТИК [33] и у 1,96% в исследовании, проведенном авторским коллективом из Луганска в 2020г [34].

#### **Фиксированная комбинация индапамид/периндоприл 2,5/10 мг у лиц с избыточной массой тела и ожирением**

Комбинация периндоприла и индапамида воздействует на основные патогенетические механизмы АГ, связанной с ожирением: активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связанную с адипоцитами (ингибируется периндоприлом) [35], и реабсорбцию натрия в дистальных канальцах (блокируется индапамидом) [36], обеспечивая высокую эффективность в данной клинической ситуации. Заслуживают внимания данные о высокой эффективности индапамида при его использовании для контроля АД у лиц с избыточной массой тела и ожирением. Ранее фиксированная комбинация индапамид/периндоприл была изучена в ходе выполнения рандомизированных исследований FORTISSIMO, FORSAGE, ACES, PICASSO, основной акцент в которых был сделан на преодоление трудностей контроля АД у лиц с ожирением, СД 2 типа и метаболическим синдромом. Апостериорный анализ этих 4 наблюдательных исследований показал высокую эффективность фиксированной комбинации индапамид/периндоприл в отношении контроля АД. Всего было включено 16763 пациента, которые получали периндоприл в комбинации с индапамидом (94% получили полную дозу 10 мг/2,5 мг). Средний возраст пациентов составил 61,4 года (36% были ≥65 лет), 57% участников были женщины. Среднее исходное офисное САД/ДАД составляло 162/94 мм рт.ст., а средняя продолжительность АГ составила 11 лет. Значительное среднее снижение САД (-23 мм рт.ст.) и ДАД (-11 мм рт.ст.) наблюдалось через 1 мес. терапии по сравнению с исходным уровнем (p<0,001) и сохранялось через 3 мес. лечения (-30 мм рт.ст. и -14 мм рт.ст., соответственно). По истечении 3 мес. контроль АД был достигнут у 70% пациентов. У пациентов с исходным САД ≥180 мм рт.ст. (АГ III

степени) среднее снижение САД/ДАД составило -51/-20 мм рт.ст., и 53% пациентов в исследовании достигли хорошего контроля АД согласно рекомендованным целям [37].

Наглядно возможности фиксированной комбинации индапамид/периндоприл в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) были продемонстрированы в исследовании FORSAGE, представляющем особый интерес, т.к. оно было проведено на российской популяции пациентов с АГ (n=1963). В *post hoc* анализе этого исследования в зависимости от ИМТ терапия фиксированной комбинацией индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг в течение 3 мес. наблюдения продемонстрировала сопоставимое значимое снижение АД во всех трех группах сравнения: на 39,3/18,8 мм рт.ст. в группе с нормальным ИМТ, на 39,8/18,8 мм рт.ст. с избыточной массой тела и 39,4/18,7 мм рт.ст. в группе с ожирением по сравнению с исходными значениями АД. Величина снижения АД не зависела от ИМТ.

Через 3 мес. терапии >70% пациентов во всех группах сравнения достигли целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.). При этом у пациентов с ожирением процент достижения был ниже (70,9%), чем у лиц с избыточным весом (78,1%) и нормальным ИМТ (81,8%) (p<0,0001 для обоих сравнений). Целевые значения АД на фоне лечения достигнуты более чем у 70% лиц с ожирением, у 78,1% лиц с избыточной массой тела и у 81,8% лиц с нормальным диапазоном ИМТ [38]. Как уже ранее было сказано, относительный риск смерти от кардиоваскулярных причин, смерти от любых причин, а также фатального и не фатального инсульта был статистически значимо ниже у коморбидных пациентов с АГ, получавших индапамид в сочетании с периндоприлом [19]. При выборе антигипертензивной терапии для лиц с ожирением важно помнить про высокую распространенность среди этой категории синдрома обструктивного апноэ сна и их склонности к повышению АД в ночные часы (night-peaking). Дополнительные преимущества фиксированной комбинации индапамида/периндоприла у пациентов с ночным повышением АД обнаружены в ходе проведения исследования ХРОНОС [39]. Такие пациенты получали дополнительные преимущества в снижении вариабельности АД в течение суток при назначении им фиксированной комбинации индапамида/периндоприла.

#### **Преимущества комбинации на основе иАПФ над комбинацией на основе сартанов**

Принятие решения об оптимальной комбинации антигипертензивных препаратов должно основываться не только на непосредственной антигипертензивной эффективности препаратов, но и на доказанных преимуществах комбинации с учетом коморбидности больных, подтвержденных резуль-

татами крупных рандомизированных клинических исследований. Ранее проведенные клинические исследования подтвердили наличие значимого кардиопротективного потенциала периндоприла и индапамида (EUROPA, ADVANCE, ASCOT-BPLA, HYVET, PROGRESS) во многих клинических ситуациях при АГ. Это важно с позиции доказанной профилактики риска ишемической болезни сердца, диабетической нефропатии, инсульта, сердечной недостаточности у пациентов с АГ.

Несмотря на схожесть эффектов сартанов и иАПФ, последние имеют ряд преимуществ, которые важно учитывать при выборе антигипертензивной терапии. Так, метаанализ Strauss МН и Hall AS показал, что у больных, получавших сартаны, частота развития инфаркта миокарда (ИМ) была выше на 8% (p=0,03). При этом в группе пациентов с АГ, принимающих иАПФ, прослеживалось достоверное снижение частоты ИМ и смертности [40]. В недавно опубликованном анализе Lee J-G, et al., включавшем данные о 4827 пациентах с АГ и перенесенным острым ИМ из общенационального регистра острого ИМ в Южной Корее — KAMIR-NIH (Korean Acute Myocardial Infarction Registry National Institutes of Health), в ходе оценки связи между приемом сартанов и иАПФ с отдаленными клиническими исходами, было показано, что терапия сартанами в течение 2 лет была ассоциирована с более высокой частотой серьезных неблагоприятных сердечных событий, сердечно-сосудистой смертности, смерти от всех причин, ИМ, по сравнению с терапией иАПФ во всей когорте. После корректировки исходных данных методом псевдорандомизации (propensity score-matching), терапия сартанами по-прежнему ассоциировалась с более высокой частотой сердечно-сосудистой смертности в течение 2 лет (ОР 1,60; 95% ДИ: 1,20-2,14; p=0,001), смерти от всех причин (ОР 1,81; 95% ДИ: 1,44-2,28; p<0,001) и ИМ (ОР 1,76; 95% ДИ: 1,25-2,46; p=0,001), по сравнению с терапией иАПФ. Был сделан вывод, что при выписке у пациентов с АГ с перенесенным острым ИМ терапия сартанами уступала терапии иАПФ в отношении частоты конечных точек в течение последующих 2 лет [41].

Таким образом, все препараты фиксированной комбинации индапамида/периндоприла отличает высокая антигипертензивная эффективность, доказанность долговременных органопротективных эффектов и профилактики сердечно-сосудистых событий, низкая частота побочных эффектов (кашля, ангионевротического отека, постуральной гипотензии, электролитных и метаболических расстройств, сексуальной дисфункции и др.), возможность однократного приема и удобство подбора дозировки, что закономерно повышает приверженность пациентов к лечению [42]. Возможность усиления антигипертензивной терапии при потребности в ее эскалации

до тройной комбинации (индапамид/периндоприл/амлодипин) позволяет сделать выбор в пользу фиксированной комбинации индапамида и периндоприла [43].

### Заключение

Длительный период практического применения и пострегистрационного изучения препаратов линейки Нолипрел® позволяют сделать обоснованное заключение о высокой эффективности такого подхода, хорошей переносимости в реальной практике и удобстве применения как для врача, так и для

пациента. Состав комбинации обеспечивает эффективный контроль АД, а также снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Наличие в фиксированной комбинации индапамида, обладающего дополнительными преимуществами, и форм выпуска с различными дозами компонентов фиксированной комбинации делают его препаратом выбора для широкого круга пациентов с АГ, включая лиц с избыточной массой тела и ожирением, с СД и ХБП.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

### Литература/References

- 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.
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. 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.
- 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.
- Akimova EV, Akimov MYu, Kayumova MM. Prevalence of hypertension among young men: fifteen-year trends. Arterial'naya Gipertenziya. 2021;27(2):180-7. (In Russ.) Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Каюмова М.М. Динамика распространенности артериальной гипертензии среди мужчин молодого возраста: пятнадцатилетние тренды. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):180-7. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-180-187.
- Mamedov MN, Sushkova LT, Isakov RV, et al. Videntification of sex characteristics of obesity and hypertension in the adult population of the Vladimir region. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4):5425. (In Russ.) Мамедов М.Н., Сушкова Л.Т., Исаков Р.В. и др. Выявление гендерных особенностей ожирения и гипертензии во взрослой популяции Владимирской области. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5425. doi:10.15829/1560-4071-2023-5425.
- Chumakova GA, Kuznetsova TY, Druzhilov MA, et al. Obesity induced hypertension: The main pathophysiological mechanisms. Arterial'naya Gipertenziya. 2021;27(3):260-8. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):260-8. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-3-260-268.
- Karetnikova VN, Zvereva TN, Barbarash OL. Current features of management of comorbid patients with hypertension. Medical alphabet. 2019;2(30):6-11. (In Russ.) Каретникова В.Н., Зверева Т.Н., Барбараш О.Л. Особенности ведения коморбидного пациента с артериальной гипертензией на современном этапе. Медицинский алфавит. 2019;2(30):6-11. doi:10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-6-11.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet. 2010;375:2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Sneha AS, Inderbir P, Gurpreet J. Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A state-of-the-art review. Current Problems in Cardiology. 2024;49(2):102344. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102344.
- Boytsov SA, Karpov YuA, Logunova NA, et al. Ways to increase adherence to antihypertensive 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.
- Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3745. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
- Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after longterm angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. Hypertension. 2006;48:80-6. doi:10.1161/01.HYP.0000224283.763478c.
- Chaffman M, Heel RC, Brogden RN, et al. Indapamide. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. Drugs. 1984;3(28):189-235. doi:10.2165/00003495-198428030-00001.
- Baguet JP, Legallicier B, Auquier P, et al. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure. Clin Drug Invest. 2007;27(11):735-53. doi:10.2165/00044011-200727110-00001.
- Gargouil YM, Mironneau J. Effects of indapamide on excitation-contraction coupling in smooth muscle of the mammalian portal vein. Curr Med Res Opin. 1977;5(1):55-9. doi:10.1185/03007997709110223.
- Mychka VB, Chazova IE. Russian evidence-based medicine — MINOTAUR program: advantages of the retard form of indapamide in the treatment of metabolic syndrome. Consilium Medicum. 2006;8(5):46-50. (In Russ.) Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина — программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. Consilium Medicum. 2006;8(5):46-50.
- Kislyak OA, Postnikova SL, Matyuhina MN, et al. Choosing an antihypertensive drug to achieve target blood pressure values: from the Argus 2 program to the original program. Lechebnoe delo. 2011;1:23. (In Russ.) Кисляк О.А., Постникова С.Л., Матюхина М.Н. и др. Выбор антигипертензивного препарата для достижения целевых значений артериального давления: от программы Аргус 2 к программе оригинал. Лечебное дело. 2011;1:23.
- Belenkov YuN, Ageev FT, Bojcov SA, et al. Enalapril plus indapamide in the treatment of hypertension: assessment of the effectiveness and safety of rational pharmacotherapy. Use of a non-fixed combination of enalapril and indapamide (Enzix). Design and main results of the study EPIGRAF-2 et al. Enalapril plus indapamide in the treatment of hypertension: assessment of the effectiveness and safety of rational pharmacotherapy. Use of a non-fixed combination of enalapril and indapamide (Enzix). Design and main results of the EPIGRAF-2 study. Arterial'naya Gipertenziya. 2006;12(1):41-51. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Бойцов С.А. и др. Эналаприл плюс индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзиск). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2 и др. Эналаприл плюс индапамид в лечении АГ: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзиск). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2. Артериальная гипертензия. 2006;12(1):41-51.
- Chalmers J, Mourad JJ, Brzozowska-Villatte R, et al. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. J Hypertens. 2023;41(3):508-15. doi:10.1097/HJH.0000000000003368.
- London G, Schmieder R, Calvo C, et al. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. Am J Hypertens. 2006;19(1):113-21. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027.
- Gubareva IV. Combination therapy strategies for hypertension: focus on inflammation. Poliklinika. 2023;2:51-4. (In Russ.) Губарева И.В. Стратегии комбинированной терапии артериальной гипертензии: фокус на воспаление. Поликлиника. 2023;2:51-4.
- Bryniarski P, Nazimek K, Marcinkiewicz J. Immunomodulatory Potential of Diuretics. Biology (Basel). 2021;10(12):1315. doi:10.3390/biology10121315.
- Ma F, Lin F, Chen C, et al. Indapamide Lowers Blood Pressure by Increasing Production of Epoxyeicosatrienoic Acids in the Kidney. Mol. Pharmacol. 2013;84:286-95. doi:10.1124/mol.113.085878.

24. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(1):7-12. doi:10.2165/00003088-199937001-00002.
25. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(7):1321-41. doi:10.1097/HJH.0000000000000614.
26. Kobalava ZhD, Kulakov VV, Goreva LA, et al. Comparative analysis of antihypertensive effects of chlorthalidone and indapamide-retard in combination with azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(6):122-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Кулаков В.В., Горева Л.А. и др. Сравнительные антигипертензивные эффекты хлорталидона и индапамида-ретард в комбинации с азилсартаном медоксомил у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(6):122-30. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-122-130.
27. Dahlof B, Grosse P, Gueret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PIXEL study. *J Hypertension.* 2005;23:2063-70. doi:10.1097/01.hjh.0000187253.35245.dc.
28. Bulpiat C, Fletcher A, Beckett N, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging.* 2001;18(3):151-64. doi:10.2165/00002512-200118030-00001.
29. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Renal function, rigidity of magistral arteries and vascular age in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(3):42-8. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Нефрология.* 2019;23(3):42-8. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-3-42-48.
30. Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YuV, et al. Eurasian Guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes and prediabetes (2021). *Eurasian heart journal.* 2021;2:6-61. (In Russ.) Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. и др. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;2:6-61. doi:10.38109/2225-1685-2021-2-6-61.
31. Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829-40. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
32. Morozova TE, Samokhina EO. Fixed-dose combinations in the treatment of hypertension to increase adherence. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4184. (In Russ.) Морозова Т.Е., Самохина Е.О. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь к повышению приверженности. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4184. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4184.
33. Sirenko YuN, Man'kovskij BN, Radchenko AD, et al. Results of a prospective open-label study assessing the antihypertensive efficacy and tolerability of Nolisrel B-forte in patients with uncontrolled hypertension and type 2 diabetes mellitus (practice study). *Arterial'naya Gipertenziya.* 2012;(4):9-23. (In Russ.) Сиренко Ю.Н., Маньковский Б.Н., Радченко А.Д. и др. Результаты проспективного открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости Нолипрела Би-форте у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа (исследование практик). *Артериальная гипертензия.* 2012;(4):9-23.
34. Toropchin VI, Odud AM, Sutulov KV. Clinical efficacy and safety of combination therapy (perindopril + indapamide) in the treatment of patients from industrial regions of Donbass with mild and moderate arterial hypertension. *Morfologicheskij al'manah imeni V.G. Koveshnikova.* 2020;1:70-5. (In Russ.) Торопчин В.И., Оуд А.М., Сутулов К.В. Клиническая эффективность и безопасность комбинированной терапии (периндоприл + индапамид) в лечении у больных промышленных регионов Донбасса с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова.* 2020;1:70-5.
35. Buda V, Andor M, Petrescu L, et al. Perindopril induces TSP-1 expression in hypertensive patients with endothelial dysfunction in chronic treatment. *International Journal of Molecular Science.* 2017;18(2):348. doi:10.3390/ijms18020348.
36. Kochetkov AI. Thiazide and Thiazide-like Diuretics in the Treatment of Arterial Hypertension: are there Any Differences? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2020;16(6):994-1001. (In Russ.) Кочетков А.И. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: есть ли различия? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(6):994-1001. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-09.
37. De'zsi C, Glezer M, Karpov Y, et al. Effectiveness of perindopril/indapamide single-pill combination in uncontrolled patients with hypertension: a pooled analysis of the FORTISSIMO, FORSAFE, ACES and PICASSO observational studies: experience with Per/Ind 10/2.5 mg in daily clinical practice. *Adv Ther.* 2021;38(1):479-94. doi:10.1007/s12325-020-01527-3.
38. Glezer MG, The FORSAFE Investigators. Antihypertensive Effectiveness of Perindopril Arginine and Indapamide Single-Pill Combination According to Body Mass Index: Findings from the FORSAFE Study. *Cardiol Ther.* 2020;9:139-52. doi:10.1007/s40119-020-00162-x.
39. Seleznev SV, Yakushin SS. Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study "Chronos". *Arterial'naya Gipertenziya.* 2018;24(2):237-45. (In Russ.) Селезнев С.В., Якушин С.С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы "Хронос". *Артериальная гипертензия.* 2018;24(2):237-45. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245.
40. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Angiotensin Receptor Blockers May Increase Risk of Myocardial Infarction. Unraveling the ARB-MI Paradox.* *Circulation.* 2006;114(19):576. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594986.
41. Lee J-G, Joo S-J, Kim S-Y, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on clinical outcomes in hypertensive patients with acute myocardial infarction. *PLoS ONE.* 2023;18(3):0281460. doi:10.1371/journal.pone.0281460.
42. Stolov SV. Inactivation of renin-angiotensin-aldosterone system. which class of antihypertensive medicine products to prefer? *Eurasian heart journal.* 2020;(4):64-78. (In Russ.) Столов С.В. Инактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Какой класс препаратов предпочесть? *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;(4):64-78. doi:10.38109/2225-1685-2020-4-64-78.
43. Povetkin SV, Kornilov AA. Fixed drug combinations as a way of complex antihypertensive therapy optimization: focus on the combination of amlodipine, indapamide, perindopril. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2022;28(1):17-26. (In Russ.) Поветкин С.В., Корнилов А.А. Применение фиксированных комбинаций лекарственных средств как способ комплексной оптимизации антигипертензивной терапии: фокус на сочетание амлодипина, индапамида, периндоприла. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(1):17-26. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-17-26.



## Вклад липофильности в клинические эффекты лекарственного препарата

Скотников А. С.<sup>1,2,3</sup>, Мельник М. В.<sup>1</sup>, Зинина Е. А.<sup>2</sup>, Сиверцева И. В.<sup>3</sup>

Статья посвящена подробному разбору особенностей действия различных лекарственных средств, применяемых в терапии артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии в зависимости от их способности к растворению в жировых средах организма (липофильность). Авторы проводят связь между выраженностью степени липофильности лекарственных веществ и параметрами их фармакокинетики, нюансами межлекарственных взаимодействий, проявлениями клинических эффектов и органопротекции, а также их способностью влиять на прогноз коморбидных больных. На примере ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов и статинов авторы разъясняют прикладное значение таких фармакологических показателей, как связывание с белками плазмы крови и объём распределения, а также формируют у читателя понимание значимости рутинного использования этих величин с целью получения клинических выгод для своих пациентов.

**Ключевые слова:** липофильность, органопротекция, коморбидность, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия.

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>2</sup>ФГБУО ВО Российский государственный социальный университет, Москва; <sup>3</sup>АНО Научно-исследовательский центр коморбидной патологии "Рациональная медицина", Москва, Россия.

Скотников А. С.\* — доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального об-

разования; зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Высшей медицинской школы; руководитель, ORCID: 0000-0002-8856-3638, Мельник М. В. — профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0001-8800-4628, Зинина Е. А. — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Высшей медицинской школы, ORCID: 0009-0001-2120-8172, Сиверцева И. В. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-8685-188X.

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

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Рукопись получена 29.02.2024

Рецензия получена 09.03.2024

Принята к публикации 15.03.2024



**Для цитирования:** Скотников А. С., Мельник М. В., Зинина Е. А., Сиверцева И. В. Вклад липофильности в клинические эффекты лекарственного препарата. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5829. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5829. EDN GJICGY

## Contribution of lipophilicity to the clinical effects of drugs

Skotnikov A. S.<sup>1,2,3</sup>, Melnik M. V.<sup>1</sup>, Zinina E. A.<sup>2</sup>, Sivertseva I. V.<sup>2,3</sup>

The article is devoted to a detailed analysis of the action of various drugs used in the treatment of hypertension and atherogenic dyslipidemia, depending on their ability to dissolve in fatty media (lipophilicity). The authors analyze connection between the lipophilicity level of drugs and their pharmacokinetics, drug-drug interactions, the manifestations of clinical effects and organ protection, as well as their ability to influence the prognosis of comorbid patients. Using angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and statins as examples, the authors explain the practical significance of pharmacological parameters such as plasma protein binding and distribution volume, and also develop an understanding of the importance of its routine use in order to obtain clinical benefits for patients.

**Keywords:** lipophilicity, organ protection, comorbidity, hypertension, atherogenic dyslipidemia.

**Relationships and Activities.** This article was supported by the Servier Company.

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; <sup>2</sup>Russian State Social University, Moscow; <sup>3</sup>Research Center for Comorbid Pathology "Rational Medicine", Moscow, Russia.

Skotnikov A. S.\* ORCID: 0000-0002-8856-3638, Melnik M. V. ORCID: 0000-0001-8800-4628, Zinina E. A. ORCID: 0009-0001-2120-8172, Sivertseva I. V. ORCID: 0000-0002-8685-188X.

\*Corresponding author: skotnikov.as@mail.ru

**Received:** 29.02.2024 **Revision Received:** 09.03.2024 **Accepted:** 15.03.2024

**For citation:** Skotnikov A. S., Melnik M. V., Zinina E. A., Sivertseva I. V. Contribution of lipophilicity to the clinical effects of drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5829. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5829. EDN GJICGY

Липофильность — это сродство молекулы к липофильной среде (жиры, масла, липиды и неполярные растворители) или способность химических соединений, содержащих липофильную группу (длинные углеводородные цепи или ароматические кольца) растворяться в ней. Растворимость химиче-

ских веществ всегда интересовала учёных, которые наблюдали за тем, как "подобное растворяется в подобном", как более низкая липофильность коррелирует с более низкой проницаемостью мембран, как от коэффициента разделения масло/вода (липофильность/гидрофильность) зависит токсичность

## Ключевые моменты

- Жирорастворимые (липофильные) лекарственные препараты быстро всасываются, широко распределяются в средах организма, а также обладают материальной и функциональной кумуляцией в тканях, оказывая более продолжительные и выраженные органопротекторные эффекты, чем лекарственные средства, содержащие в составе гидрофильные компоненты.
- Избыточная степень липофильности лекарственного вещества отражается не только на его положительных свойствах, но и на выраженности его нежелательных эффектов и токсичности.
- Современные лекарственные препараты, состоящие из ингредиентов с умеренной липофильностью и назначаемые в средних терапевтических дозах, проявляют наибольшую эффективность в отношении отдалённых выгод и органопротекторных свойств, обладая при этом должным профилем безопасности.
- Комбинирование липофильных ингредиентов в составе многоцелевых полипиллов потенцирует выраженность полезных свойств каждого из них.

простых эфиров, спиртов и кетонов, как возрастает обезболивающая активность жирорастворимых местных анестетиков, как с повышением степени растворимости в жирах увеличивается скорость проникновения лекарств через гематоэнцефалический барьер, как действуют жирорастворимые витамины и т.д. [1].

**Липофильность и фармакокинетика**

Влияя на степень растворимости лекарственного средства и его связывания с белками плазмы крови, липофильность имеет решающее значение для облегчения абсорбции (т.е. каким образом лекарство пройдёт длинный путь от поступления в организм до своей мишени), для повышения биодоступности (т.е. какой процент активного вещества окажется в кровотоке, и с кровью или любым другим способом дойдёт до своей мишени), а также для объёма распределения (т.е. сколько лекарства в свободной форме будет находиться в плазме, а сколько уйдёт в остальные части тела), для скорости метаболизма и для путей выведения (чаще всего экскреция реализуется посредством простой диффузии, а её скорость находится в прямой связи с липофильностью) [2].

## Key messages

- Fat-soluble (lipophilic) medications are quickly absorbed, widely distributed in the body, and also have material and functional accumulation in tissues, providing longer-lasting and more pronounced organ protective effects than hydrophilic medications.
- An excessive lipophilicity of medications affects not only its positive properties, but also the severity of its undesirable effects and toxicity.
- Modern drugs with moderate lipophilicity and prescribed in average therapeutic doses are most effective in terms of long-term benefits and organ protective properties, while having an adequate safety profile.
- Combining lipophilic ingredients in multi-purpose drugs potentiates the severity of the beneficial properties of each of them

Почки плохо выводят липофильные молекулы, они реабсорбируются обратно в канальцах, поэтому большинство липофильных веществ метаболизируется с образованием более полярных водорастворимых метаболитов, которые могут выводиться из организма без какой-либо трансформации [3].

На молекулярном уровне липофильность лекарственного средства влияет на его транспорт через мембраны липидных клеток, а также на взаимодействие лекарственного средства с белком, поэтому липофильные химические средства в целом: а) всасываются проще и распространяются по организму быстрее; б) распределяются в тканях менее широко (распределяться может только лекарство в свободном виде, а с увеличением липофильности лекарство более интенсивно связывается с белками, что приводит к нарушению динамического равновесия и уменьшению его свободной фракции); в) распределяются неравномерно (распределение зависит от того, что сильнее — интенсивность кровоснабжения органа или активность клеточного транспорта); г) депонируются в большом количестве (увеличивается фракция лекарства, связанная с белками) в хорошо кровоснабжаемых органах, а также в жировой, соединительной, мышечной и костной тканях; д) дольше не выводятся (для выведения требуется образование метаболитов, гидрофильная часть которых быстро выведется почками, а липофильная — будет ещё долго участвовать в кишечно-печёночной циркуляции) [4].

Таким образом, исходно липофильные лекарственные средства, а также лекарственные препара-

ты, полученные в результате использования липидных носителей или липидизации с образованием липофильных производных гидрофильных средств, липофильных конъюгатов и дериватов, по своим фармакокинетическим свойствам превосходят гидрофильные препараты (зачастую требующие назначения в более высоких дозах), поэтому с полноценным клиническим эффектом могут применяться даже в небольших дозах у большинства пациентов для контроля доставки, распределения и терапевтического профиля лекарственных средств [5].

#### **Липофильность и связывание с белками плазмы**

Связывание с белками имеет большое значение, ведь именно концентрация свободного лекарственного вещества определяет интенсивность его действия, а также способность к выходу за пределы сосудов и проникновению в ткани, где лекарство должно оказать своё основное фармакологическое действие. Также важно отметить, что лишь свободное от связи с белком лекарственное средство поступает в печень или подвергается клубочковой фильтрации [6]. Таким образом, процент несвязанного с белками лекарственного вещества влияет на выраженность эффектов препарата, на его метаболизм и выведение из организма, поэтому данный показатель вызывает отдельный интерес.

Чем меньше лекарственный препарат (например, периндоприл, эналаприл, каптоприл, бисопролол, метопролол, дабигатран, соталол, дигоксин, гидрохлоротиазид и т.д.) связывается с альбуминами, липопротеинами, гликопротеинами и глобулинами ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), тем больше его выходит за пределы сосудов, тем больше объем его распределения и тем больший эффект он оказывает. Таким образом, объем распределения препарата в организме повышается с увеличением его свободной фракции.

Однако не следует недооценивать или списывать со счетов препараты, которые в большом проценте связываются с белком (амлодипин, аторвастатин, варфарин, хинидин, ривароксабан, аписабан, небиволол, карведилол, розувастатин, ацетилсалициловая кислота, тикагрелор, диклофенак, лорноксикам, индапамид, хлорталидон и т.д.), т.к. несмотря на высокий процент соединения их молекул с белками, связи эти легко и быстро распадаются. В результате происходит плавное и постепенное выравнивание свободной и связанной фракций, более того, они регулируют величину друг друга, т.е. если свободная концентрация вещества заметно снизилась, то из "плазменного депо" сразу же высвобождается немного вещества, которое еще совсем недавно находилось в связанном виде, и наоборот. Таким образом, подобное устройство лекарственного препарата направлено на поддержание постоянства его действия и стабильности его плазменной концентрации.

Говоря о лечении коморбидных и пожилых пациентов (в т.ч. лиц старческого возраста и "хрупких" больных), важно помнить про алиментарный дефицит поступления белка в организм и про ряд заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся гипоальбуминемией (болезни печени и почек, септические состояния, нарушения метаболизма, обширные ожоги и другие). Способность лекарства связываться с белками и количество его свободной/связанной фракций — величины непостоянные и зависящие от ряда факторов, поэтому у некоторых препаратов (например, антиаритмических) связанная фракция может значительно снижаться при тяжелой сердечной недостаточности, патологии почек или печени (дефицит белка) и, наоборот, — возрастать при хронической дыхательной недостаточности, при инфаркте миокарда (накопление  $\alpha 1$ -кислого гликопротеина) или при онкологических заболеваниях (увеличение количества белка) [7].

Таким образом, даже незначительное уменьшение связанной фракции препарата может значимо увеличить его свободную фракцию, что опасно передозировкой, поэтому в условиях коморбидной патологии препараты с низким процентом связывания с белками плазмы крови если не предпочтительны, то имеют определённые выгоды.

#### **Липофильность и объём распределения**

Как только лекарство попадает в системный кровоток, оно должно распределиться в жидкостных отсеках организма, включающих внутриклеточный компартмент (жидкость внутри клеточного пространства — цитозоль), а также внеклеточный компартмент — коллекция скоплений жидкости в организме: интерстициальная жидкость (окружает клетки тканей и омывает их раствором питательных веществ и других химических веществ), внутрисосудистая жидкость (плазма крови и лимфа), трансклеточная жидкость (ликвор, жидкости желудочно-кишечного тракта, моча мочевого пузыря, водянистая влага глаза и суставная жидкость) [8].

Каждый орган или ткань может получать разные дозы лекарственного средства, и лекарственное средство может оставаться в разных органах или тканях в течение разного времени. Распределение препарата между тканями зависит от проницаемости сосудов (существенно увеличивается при воспалении), регионального кровотока (изменяется при ряде заболеваний), сердечного выброса (зависит от сократительной способности миокарда), скорости перфузии ткани (зависит от функций органа и его удалённости), pH ткани (в воспалительном выпоте накапливаются гидрофильные (полярные) лекарства), а также от способности препарата связывать белки плазмы и растворяться в липидах [9]. Препараты легко распределяются в хорошо перфузируемых органах,

таких как печень, сердце и почки, а в мало перфузируемых тканях (например, мышечной и жировой) или периферических органах, наоборот, плохо [10].

Лекарственное средство может перемещаться из плазмы в ткань до тех пор, пока не установится некое равновесие. Самым простым гистогематическим барьером является сосудистая стенка, поэтому в межклеточное пространство проникают даже гидрофильные лекарственные средства (например, лизиноприл, эналаприл, лозартан, розувастатин, гидрохлоротиазид и т.д.). Благодаря низкому молекулярному весу эти вещества с легкостью переходят во внеклеточные пространства, но встречаются с новыми препятствиями в виде мембран клеток и других биологических барьеров, преодолеть которые возможно только при энергозатратах на работу клеточных транспортных систем. В отличие от них, липофильные средства (рамиприл, фозиноприл, периндоприл, зофеноприл, трандолаприл, телмисартан, валсартан, аторвастатин, симвастатин, индапамид, хлорталидон, метопролол, бисопролол, дигоксин и т.д.) беспрепятственно проникают в клетки, диффундируют через большинство преград, растворяются в фосфолипидных мембранах, а следовательно, быстро распространяются по организму, попадая в совершенно разные органы и ткани.

Таким образом, степень тканевого распределения определяет органопротекцию, а липофильность даёт лекарственному средству намного больше возможностей для получения доступа к месту основного действия и комплексной реализации своих клинических эффектов. Объем распределения может быть увеличен при почечной (из-за задержки жидкости) и печеночной недостаточности и, наоборот, — может быть уменьшен при обезвоживании [11].

#### **Липофильность и нежелательные явления**

С другой стороны, несмотря на свои преимущества перед водорастворимыми лекарственными средствами, слишком высокие показатели липофильности связаны с нежелательными свойствами препаратов, такими как обширный и непредсказуемый метаболизм, высокое связывание или накопление белков плазмы в тканях. Многочисленные исследования физико-химических свойств соединений показали, что очень высокий индекс липофильности коррелирует с токсичностью [12].

Следует также помнить, что величина растворимости химического соединения влияет не только на его фармакокинетику, но и на его токсичность. Поскольку нежелательная фармакокинетика и токсичность соединений-кандидатов в лекарства являются основными причинами неудач в разработке их потенциальных представителей, по мере которой ощутимо растут затраты производителей, то широко признано, что эти самые параметры, объединённые

аббревиатурой ADMET (адсорбция, распределение, метаболизм, выведение), следует оценивать специальными методами в разных средах (*in vitro*, *in vivo*, *in silico*) и формульными расчётами как можно раньше, ибо "ранний сбой — дешёвый сбой" [13].

Особую категорию пациентов составляют лица с морбидным ожирением, коморбидные "сосудистые" больные с углеводными нарушениями и пожилые пациенты с лишним весом, у которых низкие дозы липофильных препаратов могут быть малоэффективными, а высокие дозы (особенно, препаратов, влияющих на центральную нервную систему) ввиду широких пределов распределения (если препарат легко проникает в жировые отложения, то объём его распределения может резко увеличиться) и продолжительности депонирования в избыточно выраженной жировой ткани — опасными. Лекарственные средства, накопленные в тканях организма (в т.ч. в жировой), могут начинать свою работу медленно и незаметно, но в результате пролонгированного действия их суммарный эффект может стать избыточным для такого пациента [14]. Содержание жира у разных людей неодинаково, поэтому и объём распределения для липофильных веществ также подвержен существенным колебаниям. Потому назначение умеренно липофильных лекарственных средств в средних терапевтических дозах представляется авторам основной стратегией ведения данных больных.

#### **Липофильность и создание новых лекарств**

С каждым днём в литературе появляется всё больше доказательств необходимости контроля над липофильностью, которая должна находиться в рамках оптимального диапазона — это способно улучшить качество соединений и их терапевтический успех.

Так, липофильные конъюгаты низкомолекулярных лекарственных средств широко используются в клинических и доклинических исследованиях для достижения ряда фармакокинетических и терапевтических преимуществ. Комбинация липидных систем доставки лекарств с пролекарствами даёт несколько преимуществ, включая улучшенную фармакокинетику и повышенную абсорбцию. Липидизация и использование липидных носителей могут увеличить фармакологический период полувыведения препарата, тем самым улучшая фармакокинетику и позволяя реже вводить дозу. Липиды также обладают такими преимуществами, как повышенная абсорбция через кишечник при пероральном всасывании лекарств и в центральной нервной системе при доставке в мозг. Эндогенные белки связывают липиды в крови и переносят их в печень, обеспечивая воздействие на этот орган. Лекарства со значительными побочными эффектами в желудке могут быть специфически доставлены в энтероциты за счет использования липаз для ак-



тивации пролекарств. Липиды можно использовать для воздействия на лимфатическую систему, минуя печень и избегая метаболизма первого прохождения. Лимфатическая направленность также важна для противовирусных препаратов [5].

Таким образом, роль липофильности в определении общего качества молекул-кандидатов в лекарственные средства имеет первостепенное значение, а при создании нового лекарственного препарата (в т.ч. комбинированного) крайне важно подбирать оптимальное значение липофильности всех его компонентов, от которых будут зависеть его фармакокинетические свойства (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение и токсичность) и общая пригодность. Одним из представителей лекарственных препаратов, сочетающих в себе рациональную комбинацию умеренно липофильных и длительно действующих ингредиентов (амлодипин, аторвастатин, периндоприл аргинин), назначаемых в средних дозах, является лекарственный препарат "Липертанс" (АО "Сервье").

#### **Амлодипин (связь с белками 97%, объём распределения 21 л/кг)**

Все блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция) расширяют крупные артериальные сосуды и резистентные артерии, оказывая благоприятное сосудистое и дополнительное гемодинамическое действие [15].

Амлодипин — это рацемическая смесь право- и левовращающего энантиомеров, которые содержат в себе гидрофильную и липофильную часть, что делает вещество амфифильным, т.е. способным растворяться в любых биологических средах. Амфифильность придаёт молекуле амлодипина ряд дополнительных свойств, которые, возможно, отражаются и на его клинических эффектах: антигипертензивном, антиангинальном/антиишемическом, антиатеросклеротическом и антиагрегантном [16].

Антиоксидантные свойства амлодипина и его способность предотвращать повреждение мембран свободными радикалами сравнивалось с другими блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ, иАПФ). Амлодипин ингибировал образования перекиси липидов на порядок сильнее фелодипина, верапамила, дилтиазема и каптоприла [17].

Ещё одним уникальным свойством амлодипина является его способность в большом количестве связываться с фосфолипидами клеточных мембран и образовывать своеобразные "мембранные" депо [18]. Длительность эффекта амлодипина (до 24-30 ч, у пожилых до 35 ч), позволяющая принимать препарат однократно в сутки, связана именно с его пролонгированным поэтапным высвобождением из "мембранного" и "плазменного" депо [19].

#### **Аторвастатин (связь с белками 98%, объём распределения 6 л/кг)**

Статины обеспечивают защиту сердечно-сосудистой системы независимо от исходного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Именно эндотелиальное действие статинов в значительной степени способствует их противовоспалительному, антитромботическому и васкулопротекторному действию. Важно отметить, что действие иАПФ или статинов не ограничивается коррекцией функционирования одного эндотелиального медиатора, а обладает более широким спектром эндотелиотропных свойств, которые доказали свою эффективность в предотвращении атеротромбоза и других васкулопатий [1].

В соответствии с их растворимостью статины можно разделить на гидрофильные и гидрофобные (липофильные). К последним относятся церивастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин, аторвастатин и питавастатин, которые, наряду с липофильными препаратами других классов, обладают способностью распределяться в тканях путём простой диффузии. Очевидно, что гидрофильные правастатин и розувастатин такой возможности лишены, и для их прохождения внутрь клетки и выполнения своей непосредственной роли (ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы) им нужны специальные белковые транспортеры. Растворимость статинов также влияет на их выведение — липофильные метаболизируются мембраносвязанными ферментами цитохрома P450 (CYP), а гидрофильные — в основном выводятся без изменений [20].

С точки зрения основного эффекта гидрофильные и липофильные статины в условиях ишемической болезни сердца проявляют схожесть, что подтверждено метаанализом 11 рандомизированных клинических исследований (n=11697 пациентов), рандомизированных в группы липофильных (n=5736) и гидрофильных статинов (n=5961). Так, по сравнению с гидрофильными статинами липофильные препараты продемонстрировали сопоставимое снижение риска серьезных неблагоприятных сердечных событий, инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин, а также реваскуляризации сердца и инсульта. Госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний была также значимо ниже в группе пациентов, принимавших липофильные статины, но повышение уровня аланинаминотрансферазы в этой группе — наоборот, выше, чем у пациентов, получавших гидрофильные препараты [21].

В другом метаанализе, включавшем в себя 13 рандомизированных клинических исследований (n=1532 пациентов), липофильные статины значительно снижали смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность и количество госпитализаций по

поводу ухудшения, кроме того, их эффекты при хронической сердечной недостаточности не изменялись в зависимости от возраста, исходной фракции выброса левого желудочка и причины недостаточности кровообращения. Более того, у пациентов, рандомизированных для приема липофильных статинов, наблюдалось даже некоторое увеличение фракции выброса левого желудочка [22].

С другой стороны, липофильные статины благодаря их высокой способности неизбирательно диффундировать во внепеченочные ткани, такие как скелетные мышцы, повышают риск развития статин-ассоциированных мышечных симптомов, в то время как гидрофильные статины меньше проникают в мышцы и в целом лучше переносятся пациентами [23]. В то же время опасаться современных липофильных статинов с умеренным индексом липофильности точно не стоит, т.к. высокая частота рабдомиолиза (в 10 раз выше по сравнению с другими статинами!) была когда-то показана на самом высоколипофильном представителе класса статинов — церивастатине, которого давно нет на рынке и в привычной терапии "сосудистых" больных [24].

Таким образом, намного важнее помнить, что статины, независимо от способности к большему или меньшему растворению в липидах, играют такую же роль при атеросклерозе, как пенициллин при инфекционных заболеваниях [25]. Значимо снижая сердечно-сосудистые события, включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть, статины неспроста названы "новым аспирином" [26].

#### **Периндоприл (связь с белками 20%, объём распределения 0,2 л/кг)**

Клинические эффекты любого препарата, включая иАПФ, — это результат сочетания многих факторов, закономерностей и случайностей, которые не связаны только лишь с различиями препаратов по липофильности. Однако с точки зрения тканевых эффектов наиболее благоприятны именно липофильные иАПФ с высокой тропностью (сродством, аффинитетом) к тканевому АПФ и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Они вездесущи, т.к. легко проникают через мембраны, а потому уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток кардиомиоцитов и замедляют ремоделирование миокарда, сохраняя структуру и архитектуру полостей сердца, что способствует замедлению прогрессирования хронической сердечной недостаточности и антиаритмическому эффекту. Таким образом, чем выше липофильность и больше тропность иАПФ к кардиомиоцитам, тем выше ожидаемые кардиопротективные эффекты. Хорошо проникая через клеточную мембрану, липофильные иАПФ могут блокировать тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему не только в сердце, но и во внутренней коре

почек, в легких, в аорте и надпочечниках, а также угнетать все паракринные и аутокринные функции ангиотензина II, вырабатываемого тканями [27].

Все иАПФ всасываются перорально, но в результате ряда различий по химической структуре, размеру молекул, периоду полувыведения, липофильности (коэффициенту распределения в среде октанол/вода), соотношению минимума и пика действия по-разному влияют на скорость прохождения клеточных мембран или гистогематических барьеров [28].

Наибольшей липофильностью обладают фозиноприл и зофеноприл, минимальной — эналаприл и лизиноприл, а периндоприл и рамиприл наделены промежуточными показателями липофильности [29]. иАПФ с более высокой липофильностью обладают также плеiotропным эффектом, выражающимся в усилении выработки оксида азота и ингибировании апоптоза артериальных эндотелиоцитов и кардиомиоцитов [30]. Чтобы доказать связь липофильности иАПФ с их эффективностью в части способности предотвращать инфаркт миокарда были проведены несколько клинических испытаний [31], результатом которых стало отсутствие четкой корреляции между липофильностью и ингибирующей активностью АПФ, однако препараты с максимальной высокой (фозиноприл, зофеноприл) или, наоборот, предельно низкой липофильностью (эналаприл, лизиноприл) были связаны с более высокой смертностью, чем рамиприл и периндоприл, обладающие умеренной липофильностью [32].

Как известно, иАПФ имеют второе название — "брадикин-потенцирующий фактор", т.к. блокируя одну из кининаз, увеличивают содержание брадикинина, что приводит к вазодилатации и дополнительному снижению давления и уменьшению ишемии. Дополнительные эндотелиопротекторные, антипролиферативные, антиоксидантные, антитромботические и антиатеросклеротические свойства иАПФ могут быть связаны с этим же механизмом. Прямые антиатерогенные эффекты иАПФ ассоциированы с их васкулопротекторными свойствами, включая антипролиферативную и антимиогенную активность, влияние на функцию эндотелия, защиту от разрыва бляшек, антитромботические эффекты и возможные антиоксидантные свойства. Исследования показали, что сульфгидрильные иАПФ обладают антиоксидантным потенциалом для улучшения функции эндотелия, что может оказывать клиническое влияние на растяжимость артерий. Однако нет исследований, которые бы напрямую сравнивали влияние сульфгидрильных (каптоприл, зофеноприл) и несulfгидрильных иАПФ (карбокислых (периндоприл, рамиприл, лизиноприл, эналаприл и т.д.), фосфинильных (фозиноприл)) на артериальную жесткость [33].

Рациональность, эффективность и безопасность комбинаторики трёх пролонгированных, умеренно

липофильных и органопротекторных ингредиентов со взвешенно подобраным режимом дозирования, входящих в состав лекарственного препарата "Липертанс" (амлодипин, аторвастатин, периндоприл аргинин), была доказана в ходе восьмилетнего наблюдения за когортой больных с сердечно-сосудистой патологией, нуждающихся в назначении вазопротекторной, антигипертензивной, антиишемической и гиполипидемической терапии. В реальной клинической практике свободная комбинация указанных лекарственных средств лучше других препаратов зарекомендовала себя для 24-часового контроля артериального давления и длительного поддержания липидограммы в целевых значениях, что отразилось на уменьшении потребности видоизменять

ранее подобранную терапию, а также закономерно сказалось на значимом снижении числа сердечно-сосудистых катастроф [34].

### Заключение

Таким образом, исследователями в очередной раз были доказаны тезисы: "различия в липофильности соответствуют различиям в клиническом эффекте" и "умеренно липофильные лекарственные средства в средних терапевтических дозах — предпочтительны ввиду оптимального соотношения эффективности и безопасности".

**Отношения и деятельность.** Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

### Литература/References

1. Waring MJ. Lipophilicity in drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2010;5(3):235-48. doi:10.1517/17460441003605098.
2. Lewis DF, Dickins M. Baseline lipophilicity relationships in human cytochromes P450 associated with drug metabolism. *Drug Metab Rev.* 2003;35(1):1-18. doi:10.1081/dmr-120018245.
3. Arnott JA, Planey SL. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. *Expert Opin Drug Discov.* 2012;7(10):863-75. doi:10.1517/17460441.2012.714363.
4. Testa B, Crivori, P, Reist M, et al. The influence of lipophilicity on the pharmacokinetic behavior of drugs: Concepts and examples. *Perspectives in Drug Discovery and Design.* 2000;19:179-211. doi:10.1023/A:1008741731244.
5. Zaro JL. Lipid-based drug carriers for prodrugs to enhance drug delivery. *AAPS J.* 2015;17(1):83-92. doi:10.1208/s12248-014-9670-z.
6. Brugts JJ, Ferrari R, Simoons ML. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(4):345-60. doi:10.1586/erc.09.2.
7. Irby D, Du C, Li F. Lipid-Drug Conjugate for Enhancing Drug Delivery. *Mol Pharm.* 2017;14(5):1325-38. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.6b01027.
8. Jacob M, Chappell D, Rehm M. "The 'third space'—fact or fiction?" *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(2):145-57. doi:10.1016/j.bpa.2009.05.001.
9. Rhoades RA, Bell DR. *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine.* Lippincott Williams & Wilkins. 2012, pp. 5-6. ISBN: 978-1-60913-427-3.
10. Tsopelas F, Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A. Lipophilicity and biomimetic properties to support drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2017;12(9):885-96. doi:10.1080/17460441.2017.1344210.
11. Zhu Q, Li X, Xia D, et al. Lipid-Based Formulations for Oral Drug Delivery: Effects on Drug Absorption and Metabolism. *Curr Drug Metab.* 2015;16(3):200-10. doi:10.2174/138920021603150812121453.
12. Ginex T, Vazquez J, Gilbert E, et al. Lipophilicity in drug design: an overview of lipophilicity descriptors in 3D-QSAR studies. *Future Med Chem.* 2019;11(10):1177-93. doi:10.4155/fmc-2018-0435.
13. Xiong G, Wu Z, Yi J, et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(W1):W5-W14. doi:10.1093/nar/gkab255.
14. Bruno CD, Harmatz JS, Duan SX, et al. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(8):3197-205. doi:10.1111/bcp.14735.
15. Ruschitzka FT, Lüscher TF. Is there a rationale for combining angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in cardiovascular disease? *Am Heart J.* 1997;134(2 Pt 2):S31-47. doi:10.1016/s0002-8703(97)70007-3.
16. Phillips JE, Preston Mason R. Inhibition of oxidized LDL aggregation with the calcium channel blocker amlodipine: role of electrostatic interactions. *Atherosclerosis.* 2003;168(2):239-44. doi:10.1016/s0021-9150(03)00102-3.
17. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31(1):275-81. doi:10.1006/jmcc.1998.0867.
18. Mason RP, Campbell SF, Wang SD, Herbet LG. Comparison of location and binding for the positively charged 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonist amlodipine with uncharged drugs of this class in cardiac membranes. *Mol Pharmacol.* 1989;36(4):634-40.
19. Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs.* 1991;41(3):478-505. doi:10.2165/00003495-199141030-00009.
20. Kukes VG, Sychev DA, Shikh EV, et al. "Clinical pharmacology", Moscow: Geotar-Media, 2022, p. 1024. (In Russ.) Кукес В. Г., Сычев Д. А., Ших Е. В. и др. "Клиническая фармакология" (учебник под ред. В. Г. Кукеса, 6-е издание, исправленное и дополненное), Москва: Геотар-Медиа, 2022, с. 1024, ISBN: 597046807X.
21. Bytyci I, Bajraktari G, Bhatt DL, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Hydrophilic vs lipophilic statins in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol.* 2017;11(3):624-37. doi:10.1016/j.jacl.2017.03.003.
22. Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Effects of lipophilic statins for heart failure: a meta-analysis of 13 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ.* 2014;23(10):970-7. doi:10.1016/j.hlc.2014.05.005.
23. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11:1-23. doi:10.5114/aoms.2015.49807.
24. Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J.* 2004;147:956-65. doi:10.1016/j.ahj.2003.12.037.
25. Roberts WC. The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am J Cardiol.* 1996;78:377-8. doi:10.1016/s0002-9149(96)00441-9.
26. Veillard NR, Mach F. Statins: the new aspirin? *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:1771-86. doi:10.1007/pl00012505.
27. Wiseman LR, McTavish D. Trandolapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs.* 1994;48(1):71-90. doi:10.2165/00003495-199448010-00007.
28. Raevsky OA, Fetisov VI, Trepalina EP, et al. Quantitative estimation of drug absorption in humans for passively transported compounds on the basis of their physico-chemical parameters. *Quant. Struct.-Act. Relat.* 2000;19:366-74.
29. Sidorenko BA, Preobrazhensky DV. In the book: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Litterra, 2007; 351 p. (In Russ.) Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. В кн.: Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. М, Лitterra, 2007; 351 с. ISBN: 978-5-98216-097-3.
30. Wang XZ, Yu ZX, Nie B, Chen DM. Perindopril inhibits myocardial apoptosis in mice with acute myocardial infarction through TLR4/NF-κB pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(15):6672-82. doi:10.26355/eurev\_201908\_18558.
31. Baer JT, Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the primary prevention of myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Cardiol.* 2004;94(4):479-81. doi:10.1016/j.amjcard.2004.04.063.
32. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med.* 2004;141(2):102-12. doi:10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00008.
33. Tschudi MR, Noll G, Lüscher TP. Pharmakotherapie der Arteriosklerose und ihrer Komplikationen. Wirkung von ACE-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern [Pharmacotherapy of arteriosclerosis and its complications. Effect of ACE inhibitors and HMG-CoA-reductase inhibitors]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997;127(15):636-49. German.
34. Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al.; Brisighella Heart Study Group. Impact of simultaneous management of hypertension and hypercholesterolemia with ACE inhibitors and statins on cardiovascular outcomes in the Brisighella Heart Study: A 8-year follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(9):2246-54. doi:10.1016/j.numecd.2022.06.017.



## Парадоксы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в условиях реальной клинической практики

Несова А. К., Рябов В. В.

Цель обзора — определить актуальные барьеры, "парадоксы", в лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), исходя из критического анализа результатов современных исследований и выявленных пробелов доказательной базы.

ОКСбпST как сложную нозологическую единицу можно рассматривать с позиции следующей "совокупности парадоксов": парадокс "риск-лечение"; парадокс стратификации риска; объем и сроки назначения двойной дезагрегантной терапии; парадокс недостаточной пользы инвазивного лечения; возраст и коморбидность; тактика при многососудистом поражении коронарного русла. Проведен обзор публикаций, индексированных в базах данных Pubmed и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ). Глубина поиска составила 10 лет (с 2013г по 2023г). В результате поискового запроса получено 328 исследований, из которых 45 использованы для написания окончательного варианта обзора.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, парадокс "риск-лечение", стратификация риска, гериатрические синдромы, многососудистое поражение коронарного русла.

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Несова А. К.\* — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1513-2087, 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): nesova1996@yandex.ru

ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИСКА — инфаркт-связанная коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, МП — многососудистое поражение, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 15.09.2023

Рецензия получена 08.10.2023

Принята к публикации 24.10.2023



**Для цитирования:** Несова А. К., Рябов В. В. Парадоксы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в условиях реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5623. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5623. EDN NCENQE

## Paradoxes of non-ST-segment elevation acute coronary in real-life clinical practice settings

Nesova A. K., Ryabov V. V.

The aim of the review was to identify current barriers, "paradoxes", in the treatment of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), based on a critical analysis of modern studies and identified evidence gaps.

NSTEMI-ACS can be considered from the perspective of the following paradoxes: the risk-treatment paradox; risk stratification paradox; scope and timing of dual antiplatelet therapy; paradox of insufficient benefit of invasive treatment; age and comorbidity; tactics for multi-vessel coronary artery disease.

A review of publications indexed in the Pubmed and Russian Science Citation Index (RSCI) databases was carried out. The search depth was 10 years (from 2013 to 2023). The search resulted in 328 studies, of which 45 were used to write the final review.

**Keywords:** non-ST segment elevation acute coronary syndrome, risk-treatment paradox, risk stratification, geriatric syndromes, multivessel coronary disease.

**Relationships and Activities:** none.

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

Nesova A. K.\* ORCID: 0000-0002-1513-2087, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Corresponding author: nesova1996@yandex.ru

Received: 15.09.2023 Revision Received: 08.10.2023 Accepted: 24.10.2023

**For citation:** Nesova A. K., Ryabov V. V. Paradoxes of non-ST-segment elevation acute coronary in real-life clinical practice settings. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5623. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5623. EDN NCENQE

На сегодняшний день острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) остается ведущей причиной госпитализации пациентов в стационары кардиологического профиля. Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), представляющий один из основных вариантов ОКСбпST, является главной причиной за-

болеваемости и летальности в структуре сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев ОКС, из них примерно две трети составляет ОКСбпST [2]. Несмотря на усовершенствование подходов к ведению ОКСбпST, обновление клинических рекомендаций, достижение высо-

**Ключевые моменты**

- Гетерогенная популяция пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST), а также пробелы доказательной базы определяют неоднозначность выбора оптимальных подходов к диагностике и лечению, что является основой возникновения "парадоксов" ОКСбпST.
- Многие положения клинических рекомендаций все еще недостаточно внедрены в реальную клиническую практику, включая осуществление объективной стратификации риска.
- Требуется накопление современных данных в отношении пользы инвазивного лечения в когорте пожилых пациентов с ОКСбпST, особенно, в сочетании с гериатрическими синдромами.
- Затруднения при определении инфаркт-связанной коронарной артерии в условиях многососудистого поражения коронарного русла определяют необходимость внедрения в рутинную практику методов внутрисосудистой визуализации.

ких показателей использования инвазивных методов лечения, в реальной клинической практике признается факт, что бремя на систему здравоохранения по этому вопросу не снижается. В настоящее время не достигнуты необходимые показатели выживаемости, а также не наблюдается дальнейшей положительной динамики в улучшении исходов основных нозологий (ИМбпST, нестабильная стенокардия (НС)), несмотря на оптимизацию траекторий лечения [3].

**Материал и методы**

Проведен обзор публикаций на русском и английском языках, индексированных в базах данных Pubmed (MEDLINE) и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ). Глубина поиска составила 10 лет (с 2013г по 2023г).

В обзор включены данные метаанализов, положения действующих клинических рекомендаций, а также результаты рандомизированных и нерандомизированных, ретроспективных и регистровых исследований. Пациенты должны были иметь основной диагноз ИМбпST или НС. Ключевые слова, используемые при поиске: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, стратификация риска, стратегии инвазивного лечения и их сроки, реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении (МП) коронарного русла, инвазивное лечение

**Key messages**

- The heterogeneous population of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), as well as evidence gaps, determine the ambiguity in the choice of optimal diagnostics and treatment, which is the basis for NSTEMI-ACS paradoxes.
- Many provisions of clinical guidelines are still not sufficiently implemented in real-life clinical practice, including the implementation of objective risk stratification.
- Accumulation of current data is required regarding the benefits of invasive treatment in a cohort of elderly patients with NSTEMI-ACS, especially in combination with geriatric syndromes.
- Difficulties in determining the infarct-related coronary artery in multivessel coronary artery disease determine the need to introduce intravascular imaging methods into routine practice.

у пожилых пациентов, парадокс "риск-лечение". Поиск на английском языке проведен с применением следующих сочетаний слов: "NSTEMI ACS: risk stratification"; "NSTEMI ACS: invasive treatment"; "NSTEMI ACS: invasive treatment in elderly patients"; "NSTEMI ACS: multivessel disease"; "NSTEMI ACS: risk-treatment paradox". Языковые ограничения не вводились.

В результате поискового запроса было получено 328 работ (Pubmed, n=274; РИНЦ, n=54). Далее были исключены дубликаты; исследования, не затрагивающие область интересов в рамках основной тематики обзора (с ориентиром на ключевые слова); работы с ограниченным доступом к полному тексту статьи. Дополнительно включены два более ранних исследования (2005г, 2009г), посвященные применению шкалы GRACE на практике. В окончательном варианте обзора используются 45 источников (рис. 1).

**Причины, определяющие сложность ведения и неблагоприятный прогноз пациентов с ОКСбпST**

Известно, что, несмотря на лучшие госпитальные исходы при ОКСбпST относительно пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, средне- и долгосрочный прогноз хуже именно в группе ОКСбпST, при этом большинство летальных исходов (до 95%) происходит уже после выписки из стационара [4].

Больные ОКСбпST представляют собой крайне гетерогенную группу со множеством вариантов клинических и диагностических данных, что обуславливает неоднозначность подходов к оптимальному ведению пациента [5]. Уже на момент поступления

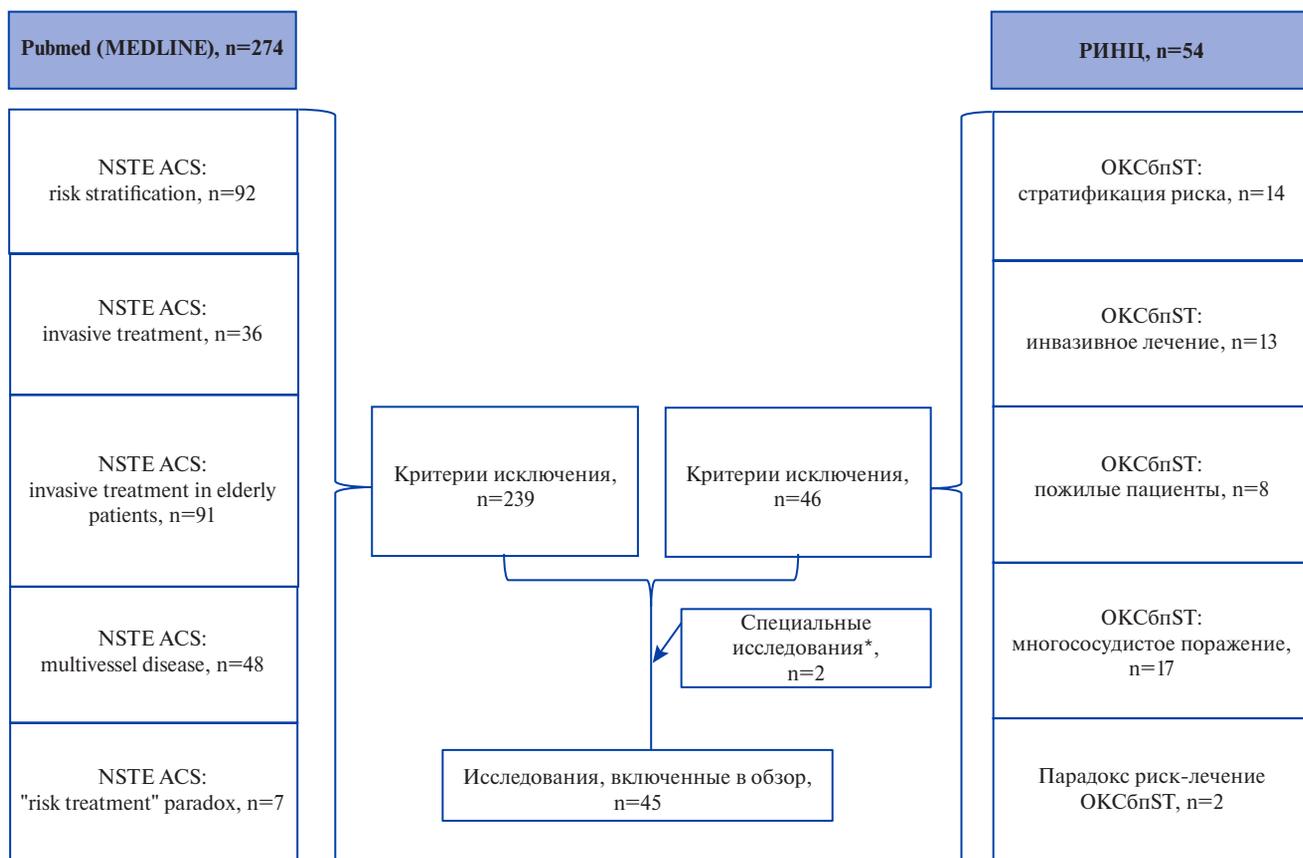


Рис. 1. Дизайн проведенного анализа литературных данных.

**Примечание:** \* — два более ранних исследования (2005г, 2009г), посвященные применению шкалы GRACE на практике и представляющие особый интерес в отношении создания шкал объективной стратификации риска.

**Сокращения:** ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РИНЦ — Российский индекс научного цитирования.

в стационар клинический спектр больных ОКСбпСТ может варьировать от бессимптомного течения до пациентов с продолжающейся ишемией миокарда, электрической или гемодинамической нестабильностью или остановкой сердца [6].

Другими важными аспектами, определяющими гетерогенность когорты больных и сложности лечения, являются значительная доля пациентов пожилого возраста, а также высокая частота встречаемости МП коронарного русла.

Таким образом, гетерогенная популяция больных ОКСбпСТ с различными краткосрочными и долгосрочными клиническими исходами, а также нестандартными патогенетическими механизмами, обуславливающими ишемию миокарда, делает единый стандартизированный подход к лечению неэффективным и нецелесообразным [7].

### Подходы к ведению пациентов и парадокс "риск-лечение"

Исследования, проведенные в современную эпоху, продемонстрировали, что более агрессивные подходы фармакоинвазивного лечения улучшают исхо-

ды заболевания у больных ОКСбпСТ с повышенным риском неблагоприятных ишемических событий [8]. Стоит заметить, что доказательная база в отношении данного вопроса по-прежнему несовершенна. Так, в рандомизированные клинические исследования (РКИ), проведенные ранее, группа пациентов очень высокого риска преимущественно не включалась [9], и доказательность применения экстренной инвазивной стратегии лечения по отношению к данным больным в действующих клинических рекомендациях соответствует уровню IC [10, 11]. Кроме того, имеющиеся доказательства относительно критериев различных категорий риска и выбора соответствующего им объема лечения основаны преимущественно на устаревших клинико-демографических данных. В мире признается факт, что за последние 10 лет характеристики популяции изменились, что, вероятно, влияет на ограниченную применимость существующих рекомендаций к пациентам женского пола и пожилым людям [12].

Ограничения текущей доказательной базы, сохраняющиеся спорные аспекты и связанные с ними сложности принятия клинического решения служат

основой возникновения определенных "парадоксов" ОКСбпСТ, каждый из которых представляет определенный барьер в достижении успешного лечения и требует направленного устранения, что будет способствовать изменению подходов к ведению пациентов и позволит улучшить прогноз заболевания, преимущественно отдаленный. Исходя из данных проанализированного объема литературы, основным из них является парадокс "риск-лечение", часто применяемый авторами для описания стратегий ведения пациентов. Данное понятие в настоящее время актуально не только для ОКСбпСТ, но используется и при описании лечения других нозологий, в частности назначения антикоагулянтной терапии у больных фибрилляцией предсердий, а также в рамках хирургического лечения пороков митрального клапана, осложненных тяжелой легочной гипертензией [13, 14].

Для пациентов с ОКСбпСТ парадокс "риск-лечение" подразумевает главным образом несоответствие объективно рассчитанного риска неблагоприятных ишемических событий применяемым подходам в лечении [15]. Многими авторами высказывается мнение, что замедленные темпы снижения летальности, ухудшение отдаленных исходов заболевания, а также недостаточно успешное внедрение исследовательских разработок в клиническую практику в рамках ОКСбпСТ могут быть обусловлены именно данным парадоксом [16]. Он возникает по причине нескольких факторов, основным из которых можно считать субъективность при расчёте степени индивидуального риска. Также играют роль ситуации, когда первичная оценка возможного неблагоприятного исхода изначально не осуществляется, либо проводится неточно, и несвоевременно применяются дополнительные возможности диагностики. Основные проявления данного парадокса заключаются в том, что пациенты с низким, а не с высоким риском чаще подвергаются инвазивной стратегии лечения и получают более агрессивную фармакотерапию [15]. И наоборот, зачастую игнорирование факторов, повышающих вероятность неблагоприятного ишемического события, приводит к тому, что пациенты высокого риска недополучают должный объем диагностики и лечения. Как результат, среди пациентов, которым оказывается оптимальный объем лечения, наблюдается более низкая годовая летальность по сравнению с группой парадокса "риск-лечение" (5,7% vs 15,6% в группе высокого риска) [8].

#### **Механизм стратификации риска как ключ к успешному лечению ОКСбпСТ**

В условиях гетерогенности когорты пациентов с ОКСбпСТ объективная стратификация риска неблагоприятных ишемических событий после постановки первичного (рабочего) диагноза является

важным шагом, поскольку это не только определяет решение о сроках проведения реваскуляризации, но также предоставляет наглядную информацию о прогнозе больных с учетом одновременной оценки индивидуальных прогностических факторов [17].

На сегодняшний день показано, что применение инструмента стратификации позволяет избежать субъективизации в принятии клинического решения, преодолеть парадокс "риск-лечение" и достичь объективной оценки состояния пациента [16]. Однако в реальной клинической практике такой подход все еще недостаточно внедрен в работу, что, вероятно, находит отражение в недостаточных темпах снижения летальности и ухудшении отдаленных исходов заболевания, поскольку риск недооценивается у значительного числа пациентов [18]. Например, в австралийском регистре пациентов с ОКС [16] было показано, что из 4512 пациентов с доступными для стратификации риска данными только у 927 человек расчет степени риска был осуществлен. При этом оценка риска, как правило, была получена субъективно клинически, без учета объективных детерминант неблагоприятного исхода. В большинстве случаев пациенты с известным кардиологическим анамнезом автоматически были отнесены к категории высокого риска. Важно, что при последующей переоценке степени риска было найдено значимое несоответствие между градациями клинически рассчитанного риска и баллами по шкале GRACE. Это привело к парадоксу "риск-лечение" и далее нашло отражение в ухудшении исходов заболевания в виде увеличения частоты всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в госпитальный и 6-месячный периоды наблюдения. Таким образом, проводимая в условиях реальной клинической практики стратификация риска зачастую опирается преимущественно на клинические, а не на объективные критерии, плохо коррелирует с объективной стратификацией риска, не формирует оптимальную траекторию лечения и не прогнозирует основные исходы заболевания.

В исследованиях было также показано, что неточная стратификация риска находит отражение в недостаточном объеме двойной дезагрегантной терапии, назначаемом как в условиях стационара, так и при выписке на амбулаторный этап [19]. Несмотря на ориентир клинических рекомендаций в пользу выбора тикагрелора/прасугрела (при отсутствии противопоказаний), в реальной клинической практике преобладающим ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов остается клопидогрел (от 56% [20] до 92,6% [19] всех случаев назначения). Это, в свою очередь, также может быть обусловлено субъективной недооценкой реальной степени риска.

Таким образом, объективная оценка риска и принятое на этом основании решение о дальнейшей так-

тике ведения пациента позволяет осуществить необходимый объем диагностических и лечебных методов и приводит к улучшению краткосрочных и долгосрочных клинических исходов [21]. При этом количественный расчет риска неблагоприятных ишемических событий превосходит субъективную клиническую оценку, и среди существующих в настоящий момент калькуляторов шкала глобального регистра острых коронарных событий (GRACE) известна как основной механизм объективной стратификации риска [6].

### **Все ли так однозначно с GRACE?**

Нельзя не отметить, что, несмотря на мировые рекомендации по применению GRACE в повседневной клинической практике, данная шкала не лишена определенных недостатков.

Во-первых, два более ранних исследования [22, 23], на которых преимущественно была основана рекомендация клинического руководства по использованию данной шкалы, имеют значительно отличающийся от современного населения демографический профиль пациентов.

Во-вторых, как известно, GRACE не учитывает дополнительные риски, связанные с половой принадлежностью пациента. Профиль сопутствующих заболеваний, а также анатомия коронарных артерий в зависимости от пола могут значительно варьировать [12].

В-третьих, оценка риска по шкале GRACE чрезмерно взвешена по возрасту. Так, пожилые пациенты (преимущественно старше 80 лет) и особенно имеющие высокие показатели креатинина сыворотки крови, даже в условиях купированной ишемии миокарда и без признаков острой сердечной недостаточности, с большей вероятностью будут классифицированы как больные высокого риска (сумма баллов >140). Этой группе пациентов инвазивная стратегия лечения рекомендована в течение 24 ч, однако такой подход недостаточно хорошо согласуется с текущей базой данных по лечению пожилых людей с ОКСбпСТ [24].

В первых рекомендациях по диагностике и лечению ОКСбпСТ калькулятор GRACE, как наиболее доступный и показавший определенные преимущества, предполагалось использовать в качестве универсального для оценки риска и принятия решения о дальнейшей тактике лечения. Однако результаты инициированного в 2015г австралийского исследования AGRIS [25] показали, что рутинное использование GRACE в качестве основного инструмента стратификации риска влияло исключительно на принятие решения в пользу применения ранней инвазивной стратегии лечения. На иные аспекты ведения больных, в т.ч. на объем лекарственной терапии, влияния обнаружено не было. И, что представляется наиболее важным, рутинное использование GRACE

не снижало 12-мес. летальность и риск развития рецидива инфаркта миокарда.

Исходя из выводов данного исследования, можно проследить еще один парадокс ОКСбпСТ, связанный, как ни странно, с недостаточной пользой инвазивного лечения. В течение последних лет различные публикации акцентируют внимание на том, что, несмотря на активное внедрение инвазивного лечения в повседневную клиническую практику, показатели госпитальной [20] и отдаленной [26] летальностей остаются высокими. Согласно данным литературы, рутинная инвазивная стратегия лечения в настоящее время остается основной для пациентов с ОКСбпСТ, несмотря на известные ограничения доказательной базы и возможность перипроцедурных осложнений [2].

На наш взгляд, необходимым и при этом вполне доступным шагом к изменению ведения пациентов с ОКСбпСТ является строго персонифицированный подход к выбору способа лечения и реваскуляризации миокарда, основанный на документации факта проведения стратификации риска в истории болезни. Не менее важным является разработка новых/модификация существующих калькуляторов риска, адаптированных под текущие клиничко-демографические характеристики популяции. Актуален поиск группы пациентов с ОКСбпСТ, получающих наибольший эффект от инвазивного лечения при одновременном снижении рисков перипроцедурных осложнений.

### **Лечение пациентов с ОКСбпСТ пожилого и старческого возрастов**

В рамках тенденции глобального постарения населения среди пациентов с ОКСбпСТ значительную долю (30-40%) представляют лица пожилого (60-74 года) и старческого ( $\geq 75$  лет) возрастов, что, как правило, усложняет применение установленных подходов к лечению за счет наличия бремени сопутствующих патологий, более тяжелого атеросклеротического поражения коронарного русла и других состояний.

Определение верного объема лечебно-диагностических мероприятий у пожилых пациентов с ОКСбпСТ на сегодняшний день является сложной и актуальной задачей. Известно, что пациенты старше 75 лет преимущественно не участвовали в предыдущих исследованиях, что в настоящее время находит отражение в пробелах доказательной базы [27]. Примечательно, что данные более ранних РКИ свидетельствовали о том, что пожилые пациенты с ОКСбпСТ получают наибольшую пользу от рутинной инвазивной стратегии лечения [28]. Однако такой подход недостаточно хорошо подтверждается текущей базой накопленных данных [12]. Выводы крупных опубликованных за последнее время мета-

анализов, изучавших влияние рутинной инвазивной стратегии лечения на исходы пациентов с ОКСбпСТ старше 65 лет, продемонстрировали только отдельные преимущества такой стратегии без улучшения общих исходов заболевания и снижения смертности от всех причин [29, 30].

С другой стороны, в исследованиях, включавших пожилых пациентов только с ИМбпСТ, были получены более значимые преимущества инвазивного лечения [31], связанные со значительно более низким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий и незапланированной повторной реваскуляризации, чем при выбранной консервативной стратегии. Указанные различия в полученных данных могут быть связаны с тем, что доля пациентов с НС среди всех больных ОКСбпСТ во многом обуславливает значительную гетерогенность характеристик и широкий разброс степени риска [7], что подчеркивает необходимость разграничения принятия решения по выбору стратегии лечения у лиц пожилого возраста с НС и ИМбпСТ.

В дополнение к этому часто в клинической практике встречаются эндемичные для пожилого населения "гериатрические синдромы", которые усугубляют риски неблагоприятных ишемических событий. Основными из них являются синдром "хрупкости" (старческий астенический синдром), ко- и мультиморбидность, когнитивные расстройства, дефицит питательных веществ и полипрагмазия. Нередко гериатрические синдромы у пациентов с ОКСбпСТ ограничивают возможности применения тех или иных способов диагностики и реваскуляризации миокарда за счет высоких рисков инвазивного вмешательства и кардиохирургических подходов, что не может не отражаться на исходах основного заболевания [24]. Однако насколько же оправданы риски инвазивной стратегии лечения в данных ситуациях? В исследовании Sanchis J, et al. [32], направленном на изучение исходов ИМбпСТ при различных стратегиях в условиях коморбидности, было включено 106 пациентов старше 70 лет. Коморбидный статус определялся наличием  $\geq 2$  клинических состояний (анемия, хроническая болезнь почек, стенозирующий периферический атеросклероз, деменция, цереброваскулярное заболевание, хроническое заболевание легких). Частота катетеризации/реваскуляризации составила 100/58% в инвазивной группе по сравнению с 20/9% в консервативной группе. Наиболее важным представляется вывод исследования, что за период наблюдения инвазивное лечение не повлияло на улучшение долгосрочного исхода заболевания (2,5 года наблюдения).

Актуален выбор стратегии лечения в условиях старческого астенического синдрома ("хрупкости"), который определяется как состояние сниженного

физиологического резерва и плохого восстановления гомеостаза после перенесенного стрессового события [33]. На практике традиционно применяется шкала Фрида, которая позволяет верифицировать данный синдром при наличии  $\geq 3$  критериев: мышечная слабость, медленная ходьба, истощение, непреднамеренная потеря веса, низкая физическая активность [34]. С одной стороны, доказано, что синдром "хрупкости" у пациентов с ОКСбпСТ ассоциируется с наличием атеросклеротических бляшек высокого риска [35]. Тем не менее, в двух исследованиях [34, 36], изучавших влияние инвазивной стратегии лечения на исходы пожилых пациентов (старше 70 лет) в условиях ОКСбпСТ и синдрома "хрупкости", было показано, что рутинная инвазивная стратегия лечения не улучшила исходы заболевания и не повлияла на увеличение продолжительности жизни (в течение 1 года наблюдения после госпитализации), а также ассоциировалась с повышенным риском перипроцедурных осложнений.

Интересно, что затронутый выше парадокс "риск-лечение" отдельно описан и среди пациентов пожилого возраста. Тем не менее, хоть и ожидалось, что он отрицательно скажется на исходах заболевания, негативное влияние на летальность в течение 1 года наблюдения у таких пациентов было минимальным [37]. Данные выводы подчеркивают отличия в исходах ОКСбпСТ у пожилых, несмотря на выявленный парадокс "риск-лечение".

Таким образом, выбор стратегии лечения пожилых пациентов с ОКСбпСТ обсуждаем и требует вероятной модификации. Существует потребность в поиске новых шкал объективизации риска в условиях коморбидности и синдрома "хрупкости", а также переоценка положительного влияния рутинной инвазивной стратегии лечения на исходы заболевания у данных больных. У пожилых пациентов с ОКСбпСТ с тяжелым бременем сопутствующих заболеваний разумным подходом может быть исключительно консервативное лечение.

#### **ОКСбпСТ в условиях МП коронарного русла**

Важным вопросом, влияющим на исходы при ОКСбпСТ, остается выбор оптимальной тактики ведения пациентов с МП коронарного русла. Среди пациентов с ОКСбпСТ при визуализации коронарных артерий МП встречается примерно в 40-60% случаев [38], при этом доказательная база в рамках оптимальных стратегий реваскуляризации ограничена [39]. Отсутствует единый консенсус относительно одномоментности/поэтапности реваскуляризации, ее сроков, а также выбора между чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и коронарным шунтированием (КШ). Последний из перечисленных вопросов можно считать наиболее спорным, т.к. в настоящее время нет РКИ, сравнивающих эффек-

тивность ЧКВ и КШ у пациентов с ОКСбпСТ. В ретроспективных регистрах, где проводилось прямое сравнение ЧКВ и КШ у пациентов с ОКСбпСТ (на госпитальных и отдаленных этапах), однозначных преимуществ того или иного метода реваскуляризации продемонстрировано не было. Несмотря на это, по результатам исследований все же прослеживается определенная закономерность, связанная с более высокими рисками госпитальной летальности при КШ, чем при ЧКВ, однако отдаленные исходы заболевания достоверно лучше в группах хирургической реваскуляризации, в т.ч. благодаря отсутствию потребности в повторных вмешательствах [40].

Согласно действующим рекомендациям, для определения метода реваскуляризации в ситуациях ОКСбпСТ + МП коронарного русла рекомендуется учитывать количество баллов по индексу SYNTAX и те же принципы, что используются у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца [11]. Окончательное же принятие решения о тактике ведения такого пациента, как правило, возлагается на консилиум ("Кардиокоманда") [41], что по-прежнему определяет субъективность выбора в зависимости от состава консилиума, опыта входящих в него специалистов, а также практик, устоявшихся в том или ином учреждении [42]. В совокупности это отражает неоднозначность подходов и эффективности лечения в различных сосудистых центрах, регионах и т.д.

Правильная идентификация инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) и раннее вмешательство на ней играют основную роль в купировании продолжающейся ишемии миокарда [43], что важно для дальнейшей тактики ведения больных ОКСбпСТ в сочетании с МП коронарного русла. При этом в метаанализах, где сравнивались одномоментное ЧКВ ИСКА и многососудистая эндоваскулярная реваскуляризация, абсолютных преимуществ того или иного способа продемонстрировано не было [44]. Недостаточные успехи однососудистого ЧКВ могут быть обусловлены затруднениями в четкой визуализации ИСКА [42, 44]. В свою очередь, многососудистое вмешательство обеспечивает одномоментную полную реваскуляризацию, однако, как правило, сопряжено с большим количеством перипроцедурных осложнений [45].

Интересно, что доказательства преимуществ возможных методов реваскуляризации, описанные в исследованиях, основаны на прямом сравнении того или иного способа. Однако в условиях реальной клинической практики зачастую наблюдается поэтапная реваскуляризация в виде "ЧКВ-ЧКВ" либо "ЧКВ ИСКА-КШ". При этом, исходя из данных изученной нами литературы, исследования, направленные на изучение исходов таких стратегий, крайне малочисленны.

Таким образом, на сегодняшний день вопрос преимуществ существующих методов реваскуляризации при ОКСбпСТ + МП коронарного русла остается открытым. Как уже было отмечено, низкая эффективность одномоментного эндоваскулярного лечения зачастую обусловлена сложностью верной идентификации ИСКА. В связи с этим, современным вызовом для клиницистов является внедрение в рутинную практику дополнительных высокотехнологичных методов внутрисосудистой визуализации с целью качественного выявления целевой артерии, что повысит эффективность инвазивной стратегии лечения и положительно повлияет на дальнейшую тактику ведения пациента и прогноз заболевания. Успешная верификация ИСКА позволит оптимизировать тактику этапного ЧКВ и КШ, а также взаимодействие применяемых методов реваскуляризации на практике.

### Заключение

Таким образом, ОКСбпСТ по-прежнему остается тяжелым синдромом с неблагоприятным прогнозом и множеством неразрешенных проблем, основные из которых затронуты в данном обзоре. С нашей точки зрения, на сегодняшний день можно выделить следующие "парадоксы" ОКСбпСТ, встречающиеся в повседневной клинической практике:

- парадокс "риск-лечение";
- парадокс в осуществлении стратификации риска;
- объем двойной дезагрегантной терапии при ОКСбпСТ;
- парадокс недостаточной пользы инвазивного лечения;
- возраст и коморбидность;
- тактика при МП коронарного русла.

Мы считаем, что каждый из указанных "парадоксов" заслуживает отдельного внимания и указывает на необходимость поиска дополнительных путей в его устранении. С учетом недостаточной силы текущей доказательной базы, изменяющегося профиля больных, внедрения в рутинную практику высокочувствительных тропониновых тестов, совершенствования методик инвазивного лечения, в настоящее время требуются результаты клинических исследований, полученных в современных условиях. Сохраняется потребность в накоплении клинического материала, который бы послужил основой для целенаправленного разрешения каждого из имеющихся спорных аспектов, что будет способствовать изменению подходов к ведению пациентов с ОКСбпСТ и позволит улучшить прогноз заболевания, преимущественно, отдаленный.

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

## Литература/References

- Everett C, Fox K, Reynolds C, et al. Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST elevation acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registry-based trial. *BMJ Open*. 2019;9(9):e032165. doi:10.1136/bmjopen-2019-032165.
- Barbarash OL, Komarov AL, Panchenko EP, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS). *Eurasian heart journal*. 2021;(4):6-59. (In Russ.) Барбараш О.Л., Комаров А.Л., Панченко Е.П. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКОбнST). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(4):6-59. doi:10.38109/2225-1685-2021-4-6-59.
- Takeji Y, Shiomi H, Morimoto T, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 and the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-3 Investigators. Demographics, practice patterns and long-term outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the past two decades: the CREDO-Kyoto Cohort-2 and Cohort-3. *BMJ Open*. 2021;11(2):e044329. doi:10.1136/bmjopen-2020-044329.
- Alekyan BG, Boytsov SA, Manoshkina EM, et al. Myocardial revascularization in Russian Federation for acute coronary syndrome in 2016-2020. *Kardiologiya*. 2021;61(12):4-15. (In Russ.) Алесян Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М. и др. Реваскуляризация миокарда в Российской Федерации при остром коронарном синдроме в 2016-2020 гг. *Кардиология*. 2021;61(12):4-15. doi:10.18087/cardio.2021.12.n1879.
- Barbarash OL, Kashtalov VV, Bykova IS, et al. Approaches to diagnosis and treatment of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome in Russian hospitals. Record-3 registry data. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;32(3):88-94. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталов В.В., Быкова И.С. и др. Подходы к диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в Российской стационарах. Результаты регистра Рекорд-3. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017;32(3):88-94. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-3-88-94.
- Roffi M, Mukherjee D. Treatment-risk paradox in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2018;39(42):3807-9. doi:10.1093/eurheartj/ehy577.
- Ahrens I, Averkov O, Zúñiga E, et al. Invasive and antiplatelet treatment of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding and addressing the global risk-treatment paradox. *Clin Cardiol*. 2019;42(10):1028-40. doi:10.1002/clc.23232.
- Azzahafi J, van der Sangen N, Chan Pin Yin D, et al. The risk-treatment paradox in acute coronary syndrome patients: insights from the FORCE-ACS registry. *European Heart Journal*. 2021;42, Issue Supplement\_1, ehab724.1406. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.1406.
- Thomas A, Sameer A, Vasiliki B, et al. Timing of invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2022;43(33):3148-61. doi:10.1093/eurheartj/ehac213.
- Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Balasubramanian R, Mills G, Wilkinson C, et al. Role and relevance of risk stratification models in the modern-day management of non-ST elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2023;109(7):504-10. doi:10.1136/heartjnl-2022-321470.
- Watanabe E. Risk-treatment paradox of anticoagulation therapy in atrial fibrillation. *Circ J*. 2014;78(9):2146-8. doi:10.1253/circj.cj-14-0745.
- Inohara T, Vemulapalli S. Percutaneous edge-to-edge leaflet repair: a solution to the risk-treatment paradox of mitral regurgitation complicated by pulmonary hypertension? *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):595-7. doi:10.1002/ejhf.903.
- Worrall-Carter L, McEvedy S, Kuhn L, et al. Systematic Review and Meta-analyses Investigating Whether Risk Stratification Explains Lower Rates of Coronary Angiography Among Women With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2017;32(2):112-24. doi:10.1097/JCN.0000000000000300.
- Bing R, Goodman S, Yan A, et al. Use of clinical risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. *European Heart Journal: Qual Care Clin Outcomes*. 2018 Oct 1;4(4):309-17. doi:10.1093/ehjqcco/qcy002.
- George B, Misumida N, Ziada K. Revascularization Strategies for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(5):39. doi:10.1007/s11886-019-1125-9.
- Hagbayan H, Gale C, Chew D, et al. Clinical risk prediction models for the prognosis and management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal: Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(3):222-8. doi:10.1093/ehjqcco/qcab018.
- Leng W, Yang J, Fan X, et al. Contemporary invasive management and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in China: Findings from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry. *Am Heart J*. 2019;215:1-11. doi:10.1016/j.ahj.2019.05.015.
- Ryabov VV, Gombozhapova AE, Demyanov SV. Profile of a patient with non-ST segment elevation myocardial infarction in actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4071. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Демьянов С.В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4071. doi:10.15829/1560-4071-2021-4071.
- Dondo T, Hall M, Timmis A, et al. Excess mortality and guideline-indicated care following non-ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(5):412-20. doi:10.1177/2048872616647705.
- Aragam K, Tamhane U, Kline-Rogers E, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4(11):e7947. doi:10.1371/journal.pone.0007947.
- de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTE-ACS. *European Heart Journal*. 2005;26(9):865-72. doi:10.1093/eurheartj/ehi187.
- Damliuji A, Forman D, Wang T, et al. Management of Acute Coronary Syndrome in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(3):e32-e62. doi:10.1161/CIR.0000000000001112.
- Chew D, Hyun K, Morton E, et al. Objective Risk Assessment vs Standard Care for Acute Coronary Syndromes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(3):304-13. doi:10.1001/jamacardio.2020.6314.
- Tousek P, Tousek F, Horak D, et al. The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: results of the CZECH-2 registry. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):204-8. doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.013.
- Sinclair H, Batty J, Qiu W, et al. Engaging older patients in cardiovascular research: observational analysis of the ICON-1 study. *Open Heart*. 2016;3(2):e000436. doi:10.1136/openhrt-2016-000436.
- Yan A, Yan R, Tan M, et al. Management patterns in relation to risk stratification among patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*. 2007;167(10):1009-16. doi:10.1001/archinte.167.10.1009.
- Abusnina W, Radaideh Q, Al-Abdoun A, et al. Routine Invasive Strategy in Elderly Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(10):101304. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101304.
- Wang H, Shi L, Tian W, et al. Invasive versus conservative strategy in the very elderly with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22(1):36-41. doi:10.1111/ggi.14311.
- Khalil M, Maqsood M, Basir M. Invasive Versus Conservative Strategy in Elderly Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(12\_Supplement) B3. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.015.
- Sanchis J, Núñez E, Barrabés J, et al. Randomized comparison between the invasive and conservative strategies in comorbid elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2016;35:89-94. doi:10.1016/j.ejim.2016.07.003.
- Dalini VV, Borisov IA. Prognostic significance of "frailty" for cardiac surgery. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2018;11(5):82-5. (In Russ.) Далинин В.В., Борисов И.А. Прогностическая значимость понятия "дряхласть" в кардиохирургии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(5):82-5. doi:10.17116/kardio20181105182.
- Sanchis J, Bueno H, Miñana G, et al. Effect of Routine Invasive vs Conservative Strategy in Older Adults With Frailty and Non-ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2023:e230047. doi:10.1001/jamainternmed.2023.0047.
- Gu S, Qiu W, Batty J, et al. Coronary artery lesion phenotype in frail older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing invasive care. *EuroIntervention*. 2019;15(3):e261-e268. doi:10.4244/EIJ-D-18-00848.
- Batty J, Qiu W, Gu S, et al. One-year clinical outcomes in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing coronary angiography: An analysis of the ICON1 study. *Int J Cardiol*. 2019;274:45-51. doi:10.1016/j.ijcard.2018.09.086.
- Mantovani F, Guerri E, Manca F, et al. Echocardiographically determined ejection fraction in the elderly admitted with non-ST-elevation acute coronary syndromes in a spoke hospital with no cath-lab facility and the treatment-risk paradox. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2022;23, Issue Supplement\_1, jeab289.151. doi:10.1093/ehjci/jeab289.151.
- Jia S, Zhang C, Jiang L, et al. Comparison of Percutaneous Coronary Intervention, Coronary Artery Bypass Grafting and Medical Therapy in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Patients With 3-Vessel Disease. *Circ J*. 2020;84(10):1718-27. doi:10.1253/circj.CJ-20-0300.

- 
39. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, et al. Single-Staged Compared With Multi-Staged PCI in Multivessel NSTEMI Patients: The SMILE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(3):264-72. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.082.
40. Nishonov AB, Tarasov RS, Ivanov SV, et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1):151-9. (In Russ.) Нишонов А.Б., Тарасов Р.С., Иванов С.В. и др. Результаты коронарного шунтирования и чрескожного вмешательства при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST высокого риска. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(1):151-9. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-1-151-159.
41. Desperak P, Hawranek M, Gašior P, et al. Long-term outcomes of patients with multivessel coronary artery disease presenting non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol J*. 2019;26(2):157-68. doi:10.5603/CJ.a2017.0110.
42. Correia C, Galvão Braga C, Martins J, et al. Multivessel vs. culprit-only revascularization in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and multivessel coronary disease. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(2):143-54. doi:10.1016/j.repc.2017.05.010.
43. Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, et al. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):48-54. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.808.
44. Qiao Y, Li W, Mohamed S, et al. A comparison of multivessel and culprit vessel percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients with multivessel disease: a meta-analysis. *EuroIntervention*. 2015;11(5):525-32. doi:10.4244/EIJV11I5A104.
45. Siebert VR, Borgaonkar S, Jia X, et al. Meta-analysis Comparing Multivessel Versus Culprit Coronary Arterial Revascularization for Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2019;124(10):1501-11. doi:10.1016/j.amjcard.2019.07.071.

## Сравнительный анализ фармакотерапии больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа на различных этапах оказания медицинской помощи

Кокожева М. А., Марданов Б. У., Мамедов М. Н.

**Цель.** Изучить особенности терапии больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) на различных этапах оказания медицинской помощи.

**Материал и методы.** В сравнительное клиническое исследование было включено 412 больных обоих полов с острыми и хроническими формами ИБС. В зависимости от гликемического статуса и формы ИБС больные были распределены в четыре подгруппы: 1а подгруппа (n=100, 56,6±0,96 лет, муж/жен 67/33) — с острыми формами ИБС и СД2; 1б подгруппа (n=106, 58,7±1,01 лет, муж/жен 75/31) — с острыми формами ИБС без СД2; 2а подгруппа (n=102, 57,9±1,04 лет, муж/жен 72/30) — с хроническими формами ИБС и СД2; 2б подгруппа (n=104, 60,2±0,9 лет, 69/35) — с хроническими формами ИБС без СД2. Проанализированы набор и средние дозы препаратов базисной и сахароснижающей терапии.

**Результаты.** Исходно сахароснижающей терапии придерживались 86% и 81% больных СД в 1а и 2а подгруппах. Среди больных с хронической ИБС (ХИБС) свыше 1/4 — 26,4% находились на терапии инсулинами против 2% в группе больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и СД. После выписки из стационара пероральная сахароснижающая терапия назначена 74% пациентов с ОКС и 48% — с ХИБС. Назначение инсулинотерапии лицам с ОКС возросло в 5 раз (до 10% от общего количества больных с ОКС и СД2). Анализ приема антитромбоцитарных препаратов показал, что к моменту поступления в стационар ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагреганта принимали 70% и 71,5% больных ОКС и ХИБС с СД, соответственно. В период госпитализации всем пациентам с острыми формами ИБС была назначена двойная антитромбоцитарная терапия, а также тройная — в случае фибрилляции/трепетания предсердий. Обращает внимание тот факт, что в группе пациентов с ХИБС терапия статинами охватывала <70% из них. У больных с ХИБС и СД данный показатель оказался еще ниже, составляя 59,8%. На амбулаторном этапе все пациенты, за исключением группы с хронической ИБС без диабета, принимали бета-блокаторы (до 65% больных). В стационаре частота применения бета-блокаторов увеличилась до 95%. Во время стационарного лечения ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны назначались в 1,5-2 раза чаще сравнительно догоспитального этапа.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о недостаточном назначении препаратов базисной терапии ИБС и сахароснижающих средств. Тщательный подбор терапии больным в стационарных условиях требует последующей преемственности на амбулаторном этапе ведения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, острая и хроническая формы ишемической болезни сердца, фармакотерапия.

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Кокожева М. А.\* — врач, ORCID: 0000-0002-2211-8160, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-8820-9436, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kokozheva@inbox.ru

АГ — артериальная гипертония, АСК — ацетилсалициловая кислота, БАБ — бета-адреноблокаторы, ДАТ — двойная антиагрегантная терапия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССТ — сахароснижающая терапия, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 15.11.2023

Рецензия получена 18.12.2023

Принята к публикации 18.12.2023



**Для цитирования:** Кокожева М. А., Марданов Б. У., Мамедов М. Н. Сравнительный анализ фармакотерапии больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа на различных этапах оказания медицинской помощи. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5695. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5695. EDN IMCFJA

## Comparative analysis of pharmacotherapy for patients with coronary artery disease and type 2 diabetes at various healthcare stages

Kokozheva M. A., Mardanov B. U., Mamedov M. N.

**Aim.** To study the features of treatment of patients with various types of coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes (T2D) at various healthcare stages.

**Material and methods.** The comparative clinical study included 412 patients of both sexes with acute and chronic coronary artery disease. Depending on the glycemic status and CAD type, patients were divided into four subgroups: subgroup 1a (n=100, 56,6±0,96 years, male/female 67/33) — with acute CAD and T2D; subgroup 1b (n=106, 58,7±1,01 years, male/female 75/31) — with acute CAD without T2D; subgroup 2a (n=102, 57,9±1,04 years, male/female 72/30) — with chronic CAD and T2D; subgroup 2b (n=104, 60,2±0,9 years, 69/35) — with chronic CAD without T2D. The selection and mean doses of standard and hypoglycemic therapy were analyzed.

**Results.** Initially, 86% and 81% of patients with diabetes in subgroups 1a and 2a adhered to glucose-lowering therapy. Among patients with chronic CAD, more

than 1/4 (26,4%) received insulin therapy versus 2% in the group of patients with acute coronary syndrome (ACS) and diabetes. After discharge from hospital, oral hypoglycemic therapy was prescribed to 74% of patients with ACS and 48% of patients with chronic CAD. The prescription of insulin therapy for people with ACS increased 5 times (up to 10% of the total number of patients with ACS and T2D). By the time of hospital admission, 70% and 71,5% of patients with ACS and chronic CAD with diabetes received acetylsalicylic acid as an antiplatelet agent, respectively. During hospitalization, all patients with acute CAD were prescribed dual antiplatelet therapy, as well as triple antiplatelet therapy in the case of atrial fibrillation/flutter. It is noteworthy that in the group of patients with chronic CAD, less than 70% received statins. In patients with chronic CAD and diabetes, this parameter was even lower, amounting to 59,8%. At the outpatient stage, all patients, with the exception of the group with chronic CAD without diabetes, took

beta-blockers (up to 65%). In the hospital, the use of beta blockers increased to 95%. During inpatient treatment, angiotensin-converting enzyme inhibitors and sartans were prescribed 1,5-2 times more often than in the prehospital stage.

**Conclusion.** The study indicates insufficient prescription of standard CAD and glucose-lowering therapy. Careful inpatient selection of therapy requires continuity at the outpatient stage.

**Keywords:** coronary artery disease, diabetes, acute and chronic coronary artery disease, pharmacotherapy.

**Relationships and Activities:** none.

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

Kokozheva M. A.\* ORCID: 0000-0002-2211-8160, Mardanov B. U. ORCID: 0000-0002-8820-9436, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049.

\*Corresponding author:  
kokozheva@inbox.ru

**Received:** 15.11.2023 **Revision Received:** 18.12.2023 **Accepted:** 18.12.2023

**For citation:** Kokozheva M. A., Mardanov B. U., Mamedov M. N. Comparative analysis of pharmacotherapy for patients with coronary artery disease and type 2 diabetes at various healthcare stages. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5695. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5695. EDN IMCFJA

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Течение различных клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа характеризуется высоким риском осложнений и смертности.
- Наличие коморбидности и низкая приверженность к терапии пациентов с ИБС и СД 2 типа определяют прогноз больных.

#### Что добавляют?

- Сохраняется проблема недостаточного назначения препаратов базисной терапии ИБС и сахароснижающих средств, а также низкая приверженность пациентов к терапии на амбулаторном этапе.
- Полученные результаты вносят вклад в совершенствование методов первичной и вторичной профилактики больных СД и различными клиническими формами ИБС.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, сохраняют лидирующие позиции заболеваемости и смертности среди взрослого населения Российской Федерации. Благодаря государственным программам по борьбе с ССЗ и их осложнениями, внедрены высокотехнологичные методы оказания помощи, способствующие медленному снижению показателя смертности по сердечно-сосудистым причинам. За период с 2005г по 2020г данный показатель снизился на 27%. Тем не менее основной причиной летальности в трудоспособном возрасте остаются заболевания сердечно-сосудистой системы. Так, согласно данным Росстата<sup>1</sup>, по итогам 2020г большинство — 32,6% (1 место) — мужчин тру-

<sup>1</sup> Здравоохранение в России. 2021. Стат. Сборник. М.: Росстат. 2021. с. 171. ББК 65.051.5(2Рос).

### Key messages

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

- Various clinical types of coronary artery disease (CAD) in patients with type 2 diabetes (T2D) are characterized by a high risk of events and mortality.
- Comorbidities and low adherence to therapy in patients with CAD and T2D determine the prognosis of patients.

#### What might this study add?

- The problems of insufficient prescription of standard CAD and glucose-lowering therapy and low outpatient adherence to therapy persist.
- The results obtained contribute to the improvement of methods of primary and secondary prevention of patients with diabetes and various clinical types of CAD.

доспособного возраста умерли от болезней сердечно-сосудистой системы, среди женщин данный показатель составил 23,3% [1].

Основной нозологической формой в структуре смертности от болезней системы кровообращения является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Данная тенденция сохраняется, несмотря на повсеместное внедрение первичной и высокотехнологичной сосудистой помощи больным с острыми формами ИБС. В 2020г примерно у 6% больных ИБС развился инфаркт миокарда (ИМ).

Немаловажную роль в развитии неблагоприятного прогноза больных играет коморбидность, в т.ч. обусловленная увеличением продолжительности жизни больных. К наиболее частым клиническим вариантам относят коморбидность ИБС и артериальной гипертензии (АГ), которую, по данным разных источников, диагностируют у 64-82% этих больных [2]. Особое место среди заболеваний, протекающих сопряженно с ИБС, занимает сахарный диабет (СД), распространенность которого постоянно увеличивается и к 2030г

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ОКС и ХИБС

Параметры	1а подгруппа, ОКС и СД, n=100	1б подгруппа, ОКС без СД, n=106	2а подгруппа, ХИБС и СД, n=102	2б подгруппа, ХИБС без СД, n=104	Достоверность различий, p
Пол, муж/жен	66/34	74/32	71/31	68/36	
Средний возраст	56,6±9,6	58,7±10,4	57,9±10,5	60,2±9,2	0,07
АГ, n (%)	89 (89%)	80 (75%)	97 (95%)	82 (80%)	<0,001
Давность АГ, лет	9,9±4,6	10,4±5,1	13,03±4,3	11,9±4,8	<0,001
Фибрилляция предсердий, n (%)	28 (28%)	19 (18%)	23 (22,5%)	12 (11,5%)	0,022
ИМТ	29,6±4,8	28,1±3,0	30,6±7,4	28,2±6,1	0,003
Давность СД, лет	5,9±3,7	—	7,7±4,3		0,002
<b>Структура больных ОКС и ХИБС</b>					
ИМ без подъема ST	43 (43%)	20 (19%)			<0,001
Нестабильная стенокардия	57 (57%)	86 (81%)			<0,001
Атеросклеротический кардиосклероз			23 (22,5%)	11 (11%)	0,025
Стабильная стенокардия напряжения			33 (32%)	52 (50%)	0,011
Перенесенный в прошлом ИМ	25 (25%)	21 (20%)	46 (45%)	41 (39%)	<0,001
<b>Виды реваскуляризации у больных ОКС и ХИБС</b>					
Стентирование	43 (43%)	69 (65%)	35 (34%)	31 (61%)	<0,001
Коронарное шунтирование	12 (12%)	9 (8,4%)	19 (18,6%)	7 (6,7%)	0,045
БАП без стентирования	7 (7%)	1 (0,9%)	5 (5%)	0 (0%)	0,005
Без реваскуляризации	25 (25%)	23 (21,6%)	25 (24,5%)	27 (26%)	0,9

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертония, БАП — баллонная ангиопластика, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

прогнозируется свыше 643 млн больных диабетом<sup>2</sup>. Являясь этиологическим фактором развития ИБС, СД в значительной степени влияет на течение, а также ухудшает прогноз больных ИБС. Сказанное приобретает большую актуальность с учетом такого фактора, как поздняя диагностика СД, когда к моменту его выявления уже развиваются микрососудистые осложнения. По данным международных исследований, установление диагноза СД типа 2 (СД2) запаздывает на 7-12 лет от начала заболевания [3]. Длительное латентное течение СД2 с его патологическими процессами способствует раннему развитию различных форм ИБС. Так, примерно у 50% пациентов к 50-летнему возрасту возникает как минимум одно из них — нестабильная стенокардия, ИМ, угрожающие жизни нарушения сердечного ритма, при этом хроническая сердечная недостаточность развивается быстрее [4].

Помимо непосредственно негативного влияния СД на прогноз ИБС, немаловажную роль также играет низкая приверженность пациентов к терапии. Недостаточное соблюдение режима лечения свойственно для пациентов, страдающих диабетом. Согласно данным отечественных исследований, до 75% пациентов с диабетом не выполняют или нерегулярно выполняют рекомендации врача [5].

Сказанное диктует необходимость более тщательного подхода к медикаментозной терапии больных

ИБС и СД2, в то же время низкая приверженность как лечению, так и немедикаментозным методам профилактики осложнений являются одними из основных проблем ведения данной категории больных [6, 7]. В связи с этим целью исследования явилось изучение особенностей терапии больных с различными формами ИБС и СД2 на различных этапах оказания медицинской помощи.

**Материал и методы**

В сравнительное клиническое исследование было включено 412 больных обоих полов с острыми и хроническими формами ИБС, госпитализированных в кардиологические отделения НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (Москва) и ГБУЗ МО Домодедовская ЦГБ (Московская область, г. Домодедово). Пациенты госпитализировались как по экстренным показаниям, так и в плановом порядке. В зависимости от гликемического статуса и клинической формы ИБС больные были распределены в четыре подгруппы: 1а подгруппа (n=100, 56,6±0,96 лет, муж/жен 66/34) — с острыми формами ИБС и СД2; 1б подгруппа (n=106, 58,7±1,01 лет, муж/жен 74/32) — с острыми формами ИБС без СД2; 2а подгруппа (n=102, 57,9±1,04 лет, муж/жен 71/31) — с хроническими формами ИБС и СД2; 2б подгруппа (n=104, 60,2±0,9 лет, 68/36) — с хроническими формами ИБС без СД2 (табл. 1). Проанализированы набор и средние дозы препаратов базисной и сахароснижающей терапии (ССТ).

<sup>2</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium. 2021. <https://www.diabetesatlas.org>.

Таблица 2

## Особенности лечения больных сравнимых групп на амбулаторном этапе

	Пероральная ССТ	Инсулины	Комбинированные	БАБ	ИАПФ	БРА II	Антагонисты кальция	Диуретики	АСК	Блокаторы P2Y <sub>12</sub>	ПОАК	Статины	Нитраты	Антиаритмические средства
1а подгруппа, ОКС и СД, n=100	70/70%	2/2%	14/14%	62/62%	46/46%	28/28%	44/44%	32/32%	70/70%	12/12%	12/12%	42/42%	16/16%	4/4%
1б подгруппа, ОКС без СД, n=106	—	—	—	51/48,1%	37/34,9%	15/14,1%	17/16%	19/17,9%	64/60,3%	—	15/14,1%	47/44,3%	7/6,6%	0
2а подгруппа, ХИБС и СД, n=102	47/46,7%	27/26,4%	7/6,8%	67/65,6%	50/49%	27/26,4%	33/32,3%	48/47%	73/71,5%	11/10,7%	9/8,8%	61/59,8%	7/6,8%	9/8,8%
2б подгруппа, ХИБС без СД, n=104	—	—	—	97/93,2%	54/52%	19/18,2%	13/12,5%	37/35,5%	94/90,3%	—	8/7,7%	72/69,2%	0	8/7,7%

**Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПОАК — пероральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ССТ — сахароснижающая терапия, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

Таблица 3

## Терапия, подобранная в стационаре и рекомендованная по выписке

	Пероральная ССТ	Инсулины	Комбинированные	БАБ	ИАПФ	БРА II	Антагонисты кальция	Диуретики	АСК	Блокаторы P2Y <sub>12</sub>	ПОАК	Статины	Нитраты	Антиаритмические средства
1а подгруппа, ОКС и СД, n=100	74/74%	10/10%	14/14%	84/84%	40/40%	56/56%	58/58%	94**/94%	100/100%	100***/100%	32/32%	96***/96%	2/2%	4/4%
1б подгруппа, ОКС без СД, n=106	—	—	—	94*/88,7%	74/69,8%	27*/25,4%	41***/38,6%	68***/64%	106***/100%	106***/100%	21/19,8%	106***/100%	8/7,5%	6/5,6%
2а подгруппа, ХИБС и СД, n=102	49/48%	27/26,4%	11/10,7%	93***/91,1%	69**/67,6%	34/33,3%	40**/39%	87***/85,3%	92***/90%	36***/35,2%	21/20,5%	97***/95,1%	4/4%	15/14,7%
2б подгруппа, ХИБС без СД, n=104	—	—	—	98**/94,2%	61/58,6%	33/31,7%	29/27,8%	74***/71%	98***/94,2%	63**/60,5%	11/10,5%	104***/100%	0	20/19,2%

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ , достоверность различных показателей при сравнении с амбулаторным этапом.

**Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПОАК — пероральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ССТ — сахароснижающая терапия, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

**Критерии исключения**

- ИМ с подъемом сегмента ST.
- Возраст до 35 и старше 70 лет.
- СД 1 типа.
- Бронхиальная астма и обструктивные заболевания легких с дыхательной недостаточностью II-III степени.
- Заболевания системы кровотока.
- Онкологические заболевания.
- Коллагенозы.
- Эндогенные психические заболевания.
- Участие в любом другом исследовании в течение 30 дней перед отбором.
- Пороки сердца и сосудов.
- Миокардиты, кардиомиопатии.
- Печеночная недостаточность, хроническая болезнь почек 4-5 стадий.

В стационаре, помимо оценки клинического состояния, проводились биохимическое исследование крови, инструментальная диагностика, включающая электрокардиографию в стандартных отведениях, эхокардиографию, нагрузочную пробу, а также чрескожные вмешательства. Диагноз устанавливался на основании объективных данных, формулировался согласно МКБ-10. Комплексное лечение помимо коронарного стентирования включало также и проведение операции хирургической реваскуляризации миокарда.

Регистрировались частота назначения и средние дозы следующих групп препаратов: сахароснижающие (инсулины, пероральные сахароснижающие препараты, либо их комбинация), бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, статины, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибиторы P2Y<sub>12</sub> — клопидогрел, тикагрелор), пероральные антикоагулянты, нитраты, а также антиаритмические средства.

Для оценки проводимой терапии на амбулаторном уровне анализировались анамнестические данные. Методом опроса, а также из медицинских документов и данных системы ЕМИАС определялись набор, средние дозы, длительность приема препаратов, назначенных на догоспитальном этапе.

В сравнительном аспекте сравнивались группы препаратов базисной терапии ИБС, а также СД, их средние дозы на догоспитальном этапе с таковыми, назначенными в выписных эпикризах по итогам стационарного лечения.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования разработан в ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины и одобрен локальным этическим комитетом.

**Статистический анализ.** Ввод данных в региональном исследовательском центре проводился в систе-

ме ACCESS MS OFFICE. Статистический анализ проведен при помощи статистического пакета SAS (Statistical Analysis System), а также среды анализа данных R 4.1.2. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовался t-критерий Стьюдента, для оценки достоверности различий между тремя и более группами использовался дисперсионный анализ. Значимость различий качественных показателей определялась с помощью точного критерия Фишера. Данные представлены в виде средних (M) значений и стандартного отклонения (sd). Различия считаются достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты**

В таблице 2 представлены данные о медикаментозной терапии больных острыми и хроническими формами ИБС (ХИБС) с СД и без него на догоспитальном этапе.

Отмечено, что больные с СД2 на догоспитальном этапе придерживались ССТ в менее чем 90% случаев. При этом среди пациентов с ХИБС данный показатель составил 80% vs 86% в 1а подгруппе. Анализ типа ССТ показал, что в 1а подгруппе пероральные сахароснижающие препараты получали 70% больных, инсулинотерапию — 2%, а комбинированную — 14% пациентов. В группе пациентов, которые были госпитализированы по поводу хронических форм ИБС с СД2, на догоспитальном этапе ССТ придерживались 80% больных. При этом пероральную ССТ получали 46,7% пациентов, в то время как на догоспитальном этапе инсулинотерапию получали 26,4% пациентов, а частота комбинированной ССТ составила 6,8%.

Обращает внимание тот факт, что в группе пациентов с ХИБС терапия статинами охватывала <70% из них. У больных с ХИБС и СД данный показатель оказался еще ниже, составляя 59,28%. Сказанное касается также и частоты приема антиагрегантов (в основном — АСК). Так, отмечено, что среди больных 1б подгруппы до момента госпитализации АСК принимали 60% пациентов, в то время как в группе ХИБС без СД данный показатель составил 90,3%.

На амбулаторном этапе лечения сопоставимое число пациентов с острой и хронической формами ИБС и СД принимали бета-блокаторы, в то время как лица с ХИБС без СД принимали эти препараты в 2 раза больше по сравнению с группой с СД2. Каждый второй пациент с ХИБС вне зависимости от гликемического статуса, а также в группе лиц с острым коронарным синдромом (ОКС) и СД в амбулаторных условиях принимал иАПФ. В анализируемых группах на амбулаторном этапе сартаны в среднем применялись в 2-3 раза меньше по сравнению с иАПФ. Также отмечено, что больные СД и различными формами ИБС принимали препараты

Таблица 4

## Охват терапией больных с острыми и хроническими формами ИБС на различных этапах ведения

	Амбулаторный этап		Стационарный этап	
	ОКС СД- vs ОКС СД+	ХИБС СД- vs ХИБС СД+	ОКС СД- vs ОКС СД+	ХИБС СД- vs ХИБС СД+
БАБ	0,051	<0,001	0,417	0,434
иАПФ	0,119	0,781	<0,001	0,196
БРА II	0,017	0,182	<0,001	0,882
Антагонисты кальция	<0,001	0,001	0,008	0,104
Диуретики	0,024	0,119	<0,001	0,018
АСК	0,188	0,001	1,000	0,309
Блокаторы P2Y <sub>12</sub>	—	—	1,000	<0,001
ПОАК	0,684	0,805	0,056	0,055
Статины	0,779	0,190	0,054	0,028
Нитраты	0,045	0,007	0,102	0,058
Антиаритмики	0,054	0,805	0,749	0,459

**Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, БАБ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ОКС — острый коронарный синдром, ПОАК — пероральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

АРАП чаще больных подгрупп ИБС без СД. Исходно каждый третий пациент с ХИБС и СД<sub>2</sub> принимал антагонисты кальция пролонгированного действия.

На госпитальном этапе (табл. 3) в группе ОКС и СД<sub>2</sub> частота таблетированной ССТ и комбинированной терапии практически не изменилась, а инсулинотерапия увеличилась до 10%. В группе с ХИБС нескольких пациентов перевели на комбинированную ССТ. Режим ССТ на амбулаторном и госпитальном этапах в группах с острой и хронической формой ИБС и СД<sub>2</sub> достоверно не различается.

После госпитализации терапия статинами была назначена практически всем пациентам как с острой, так и хроническими формами ИБС (охват лечением составил от 95% до 100%,  $p < 0,001$  для всех подгрупп).

К моменту выписки из стационара АСК принимали 100% больных с острыми формами ИБС, а также 90% и 94% пациентов 2а и 2б подгрупп, соответственно.

На госпитальном этапе во всех группах частота приема бета-блокаторов увеличилась в 1,5-2 раза, что носит статистически значимый характер ( $p < 0,05$ ). Исключение составляет группа лиц с ХИБС и СД, в которой большинство пациентов принимали бета-блокаторы.

После выписки из стационара частота приема иАПФ в сравниваемых подгруппах изменилась незначительно. В группе с ОКС без СД в госпитальном этапе прием иАПФ увеличился в 2 раза. За исключением подгруппы с ХИБС и СД, на госпитальном этапе во всех группах назначение АРАП также увеличилось в 2 раза.

За время стационарного лечения и после выписки применение антагонистов кальция увеличилась в среднем по подгруппам в 2,5 раза. При этом в подгруппах 1б и 2а данная динамика носила статисти-

чески значимый характер. Наблюдается двукратное увеличение приема на госпитальном этапе диуретиков во всех группах. Исходно в трех группах (кроме лиц с ОКС без СД) на амбулаторном этапе терапии диуретиками придерживались свыше 30% пациентов. Также отмечена тенденция к увеличению назначения пероральных антикоагулянтов после выписки из стационара практически во всех подгруппах. Так, если на амбулаторном этапе пероральные антикоагулянты принимали 12% больных 1а подгруппы, после выписки данный показатель составил 32%.

Следующим этапом нашего исследования явилось сравнительное изучение особенностей терапии на различных этапах ведения больных с острыми и хроническими формами ИБС (табл. 4).

При сравнении групп пациентов с различными формами ИБС в зависимости от наличия СД<sub>2</sub> выявлены различия амбулаторного этапа ведения. Так, БАБ принимали 93% пациентов без СД<sub>2</sub>, а в группе сравнения данный показатель составил 65,6% ( $p < 0,001$ ). Обращает внимание, что больные с СД<sub>2</sub>, которые были госпитализированы по причине развития ОКС, на догоспитальном этапе принимали препараты класса антагонистов кальциевых каналов в 2,7 раз чаще группы больных ОКС без СД ( $p < 0,001$ ). Подобное различие отмечено и среди больных с ХИБС: в случае сопутствующего СД<sub>2</sub> прием антагонистов кальциевых каналов оказался в 2,5 раза выше ( $p = 0,001$ ). Также отмечено, что на догоспитальном этапе пациенты 1а подгруппы в 2 раза чаще принимали диуретики относительно пациентов с ОКС без СД<sub>2</sub> ( $p = 0,02$ ). Выявлено, что 12% и 10,7% больных как ОКС, так и ХИБС на фоне СД<sub>2</sub>, соответственно, принимали препараты класса блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> в качестве основного, а также второго антиагрегантного средства.

При сравнении терапии на стационарном этапе мы получили следующие различия. Соотношение назначения иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II в группе ОКС с диабетом составляло 40/56% и 69,8/25% без СД. Частота назначения диуретиков у больных острыми формами ИБС и СД2 составила 94%, в группе сравнения — 64%. Статистически значимый характер также носила разница в назначении блокаторов P2Y<sub>12</sub> в группе ХИБС: 34,7% больным с СД vs 60,8% больных контрольной группы.

На догоспитальном этапе большинство пациентов, включенных в исследование, применяли антиагрегантную терапию, в первую очередь АСК. В трех группах ее частота составила ~70% случаев, а в группе с ХИБС без СД в 90% случаев. На госпитальном этапе всем пациентам назначена АСК. Второй антиагрегантный препарат из группы блокаторов P2Y<sub>12</sub> на амбулаторном этапе применял каждый десятый пациент с острой и хронической формами ИБС в сочетании с СД. Всем пациентам с острой формой ИБС были назначены блокаторы P2Y<sub>12</sub> в качестве второго антиагрегантного препарата, тогда как эти препараты в группе с ХИБС и СД получало 35% пациентов, а без СД — 60% пациентов. Во всех группах частота назначения непрямых антикоагулянтов на госпитальном этапе лечения возросла в 1,5-2 раза.

Пациенты с ОКС вне зависимости от гликемического статуса до 50% случаев принимали статины на амбулаторном уровне, среди лиц с хроническими формами ИБС эти показатели были несколько выше. На госпитальном же этапе практически всем пациентам были назначены статины. Также в стационаре в группах с хроническими формами ИБС антиаритмики получали в 2 раза больше (до 20%) пациентов по сравнению с догоспитальным этапом. У лиц с ОКС в антиаритмической терапии нуждались не >5% пациентов. На догоспитальном этапе лечения нитраты получали небольшое количество пациентов. В стационаре нитраты назначались реже у лиц с острой или ХИБС в сочетании с СД, а в 16 подгруппе частота осталась на прежнем уровне. Метаболические препараты на амбулаторном этапе назначались в единичных случаях, но после госпитализации терапия данными препаратами была отменена.

### Обсуждение

Ухудшение течения ИБС у больных СД обусловлено не только влиянием последнего на прогноз, но также недостаточным медикаментозным контролем гликемии самими пациентами. Отмечено, что для больных СД свойственна низкая приверженность как к терапии, так и немедикаментозным рекомендациям. Согласно данным отечественных исследований до 75% пациентов с СД не выполняют или нерегулярно выполняют рекомендации врача [7]. Сказанное касается также пациентов с ИБС. Так, через год после

перенесенного ИМ ~50% больных перестают принимать статины, БАБ или антигипертензивные препараты. При этом по частоте отмены первые места занимают статины и двойная дезагрегантная терапия [8]. В то же время метаанализ 21 рандомизированного контролируемого исследования, включающий свыше 46 тыс. пациентов с различными соматическими заболеваниями, показал, что хорошая приверженность к приему препаратов статистически достоверно сопровождалась снижением общей смертности, тогда как плохая приводит не только к отсутствию положительной динамики течения заболевания, но и к ухудшению качества жизни [6].

В нашем исследовании мы провели сравнительную оценку фармакотерапии больных ИБС и СД, а также без него, на амбулаторном и госпитальном этапах. Первичный анализ данных показал относительно низкую частоту приема пациентами ССТ, который составлял 86% и 80% среди больных с ХИБС, а также госпитализированных по причине ОКС. Компонентный анализ ССТ показал, что в группе больных ОКС и СД пероральную ССТ получали 70% больных, инсулинотерапию — 2%, а комбинированную — 14%. В группе больных хроническими формами ИБС и СД пероральная ССТ была назначена в 46,7%, инсулинотерапия — 26,4%, а комбинированная — 6,8%.

Данные литературы свидетельствуют о недостаточной приверженности больных к регулярной ССТ, даже если они проинформированы о своем диагнозе. Метаанализ 139 исследований, охвативших ИБС, АГ и 27% из которых были посвящены диабету, показал, что коэффициент охвата лечением в течение 12 мес. составил 72%, существенно не отличаясь между классами лечения (диапазон: 67-76%). Средняя доля пациентов с коэффициентом охвата лечением >80% составила 59% в целом, 64% для антигипертензивных препаратов и 58% для пероральных противодиабетических препаратов [9]. В исследовании Yasser MA, et al. показано, что большее количество больных СД привержены к лечению, но из них 60% не принимали сахароснижающий препарат предписанное количество раз в день и 50% не принимали его в предписанное время, а у более чем 40% была низкая приверженность.

Вместе с тем нами регистрировалась также низкая частота применения препаратов базисной терапии как ИБС, так и АГ. В регистре Регион-М было оценено качество лекарственной терапии больных, перенесших мозговой инсульт, в зависимости от наличия или отсутствия СД. По данным этого анализа отмечается недостаточная частота назначения основных групп лекарственных препаратов, необходимых для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений на всех этапах наблюдения [10]. В другом отечественном клиническом исследовании оце-

нивалась приверженность к назначаемой медикаментозной терапии в течение 12 мес. после ОКС: для иАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (83,6%), двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) (79,9%) и БАБ (78,1%), минимальна к гиполипидемическим препаратам (статины, 61,6%). Выявлено статистически значимое снижение приверженности к приему препаратов через 6 и 12 мес. от начала терапии. Установлена значимо большая приверженность к ДАТ у пациентов с острым ИМ по сравнению с пациентами с нестабильной стенокардией ( $p < 0,05$ ) [11].

Сравнительный анализ липидснижающей терапии показал, что на догоспитальном этапе больные ОКС с и без СД придерживались терапии статинами в менее чем половине случаев. В группе больных с ХИБС данный показатель составил 59,8% для больных с СД и 68,2% — без СД. На наш взгляд, такие данные обусловлены рядом факторов. В случае развития ОКС пациенты могли не знать о своей патологии, а коронарный синдром мог являться манифестацией заболевания. С другой стороны, имеют место как недостаточное назначение липидснижающей терапии, так и низкая приверженность к ней самих пациентов. Так, в австралийском исследовании пациентам с дислипидемией и факторами риска ССЗ была назначена гиполипидемическая терапия (94% статины). Пациенты наблюдались последующие 10 лет. За время проведения исследования 25% респондентов признались, что принимали препарат нерегулярно [12]. В исследовании ЭФФОРТ выявлено, что статины рекомендовались 77% пожилым пациентам, из них 18,7% отказались от их приема и 41,5% принимали курсами. При этом стоимость препарата ограничивала прием статина только у 13,5% пожилых пациентов. По результатам амбулаторного регистра РЕКВАЗА (2012–2013гг) выявлено, что врачи на амбулаторном этапе статины назначают далеко не всегда, даже когда этого требуют современные клинические рекомендации [13].

В группе больных ОКС и СД<sub>2</sub> ДАТ назначена в 100% случаев.

В датском регистре ОКС, включавшем 28449 больных, доля пациентов, принимавших ДАТ, составляла 91% при проведении стентирования и 52% — без

него. Также на протяжении 3-летнего наблюдения установлено, что отмечается увеличение доли больных ОКС, в т.ч. ИМ, получающих ДАТ, и увеличение продолжительности терапии. Тем не менее большая часть пациентов без чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) выписывается либо без ДАТ, либо с короткой продолжительностью ДАТ. Эти результаты могут указывать на необходимость более пристального внимания к ДАТ у пациентов с ИМ, не подвергающихся ЧКВ [14]. На догоспитальном этапе в нашем исследовании большинство пациентов применяли антиагрегантную терапию, в первую очередь АСК. В трех группах ее частота составила ~70% случаев, а в группе с хронической ИБС без СД — в 90% случаев. В госпитальном этапе АСК была назначена всем пациентам. Второй антиагрегантный препарат из группы блокаторов P2Y<sub>12</sub> на амбулаторном этапе применял каждый десятый пациент с острой и хронической формами ИБС в сочетании с СД. Всем пациентам с острой формой ИБС были назначены блокаторы P2Y<sub>12</sub> в качестве второго антиагрегантного препарата, тогда как эти препараты в группе с ХИБС и СД получали 35% пациентов, без СД — 60% пациентов.

### Заключение

Результаты проведенного исследования среди больных с СД и различными формами ИБС продемонстрировали недостаточную степень охвата базисной терапией ИБС и сахароснижающими средствами даже в случаях установленного СД<sub>2</sub>. Данный факт может быть обусловлен как проблемами назначения лечения, так и низкой приверженностью пациентов к нему. Тщательный подбор терапии больным в стационарных условиях требует последующей преемственности на амбулаторном этапе ведения. В особенности это касается сахароснижающих средств и ДАТ после проведенных ЧКВ. Сказанное определяет необходимость не только совершенствования вопросов вторичной профилактики больных ИБС, но также и ее контроля.

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

### Литература/References

- Glushchenko VA, Irklienko EK. Medicine and health care organization. 2019;4(1):56-63. (In Russ.) Глущенко В.А., Иркиленко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56-63.
- Rublev VY, Geltser BI, Sergeev EA, et al. Comorbidity of coronary heart disease and its significance in predicting the results of coronary artery bypass grafting. Bulletin of Siberian medicine. 2022;21(1):152-61. (In Russ.) Рублев В.Ю., Гельцер Б.И., Сергеев Е.А. и др. Коморбидность ишемической болезни сердца и её значение в прогнозировании результатов аортокоронарного шунтирования. Бюллетень сибирской медицины. 2022;21(1):152-61. doi:10.20538/1682-0363-2022-1-152-161
- Ametov AS, Demidova TY, Kochergina II. The efficacy of metformin in the treatment of type 2 diabetes. Medical Council. 2016;(3):30-7. (In Russ.) Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Кочергина И.И. Эффективность препаратов метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа. Медицинский совет. 2016;(3):30-7. doi:10.21518/2079-701X-2016-3-30-37.
- Sharonova LA, Verbovoj AF. Features of cardiovascular pathology and the role of self-control in patients with type 2 diabetes mellitus. Medical Council. 2015;(11):72-5. (In Russ.) Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Особенности сердечно-сосудистой патологии и роль самоконтроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский совет. 2015;(11):72-5. doi:10.21518/2079-701X-2015-11-72-75
- Marchenkova LA, Makarova EV. Motivation of patients in achieving the effectiveness of self-monitoring of glycemia in diabetes mellitus: problems and solutions. Consilium Medicum. 2017;19(4):32-5. (In Russ.) Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Мотивация пациентов в достижении эффективности самоконтроля гликемии при сахарном диабете: проблемы и их решения. Consilium Medicum. 2017;19(4):32-5.

6. Yarkova NA, Borovkov NN. Adherence to treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and ways to optimize it. *Clinical med.* 2016;94(9):688-92. (In Russ.) Яркова Н.А., Боровков Н.Н. Приверженность к лечению больных сахарным диабетом 2-го типа и пути ее оптимизации. *Клиническая медицина.* 2016;94(9):688-92. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-9-688-692.
7. Simon ST, Kini V, Levy AE, et al. Medication adherence in cardiovascular medicine. *BMJ.* 2021;374:1493. doi:10.1136/bmj.n1493.
8. Ageenkova OA. Analysis of adherence to therapy at the post-hospital stage in patients after myocardial infarction *Modern problems of science and education.* 2018;(6):87. (In Russ.) Агеенкова О.А. Анализ приверженности к терапии на постгоспитальном этапе у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;(6):87.
9. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, et al. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract.* 2008;62(1):76-87. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01630.
10. Martsevich SY, Tolpygina SN, Zagrebely AV, et al. The quality of drug therapy in patients with cerebral stroke, depending on the presence or absence of diabetes mellitus, at the outpatient stage of the REGION-M register. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2856. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Загребельный А.В. и др. Качество лекарственной терапии больных, перенесших мозговой инсульт, в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета, на амбулаторном этапе регистра РЕГИОН-М. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):2856. doi:10.15829/1728-8800-2021-2856.
11. Khaisheva LA, Glova SE, Suroyedov VA. Evaluation of drug therapy and adherence to it in patients after acute coronary syndrome in real clinical practice (results of an annual follow-up). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(6):852-7. (In Russ.) Хаишева Л.А., Глова С.Е., Суроедов В.А. и др. Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(6):852-7. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-852-857.
12. Carrington MJ, Retegan C, Johnston CI, et al. Cholesterol complacency in Australia: time to revisit the basics of cardiovascular disease prevention. *J Clin Nurs.* 2009;18(5):678-86. doi:10.1111/j.1365-2702.2008.02507.
13. Zagrebely AV, Martsevich SY, Lukyanov MM. The quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: data from the REQUAZA register. *Preventive medicine.* 2016;19(1):9-14. (In Russ.) Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М. и др. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА *Журнал: Профилактическая медицина.* 2016;19(1):9-14. doi:10.17116/profmed20161919-14
14. Green A, Pottegård A, Broe A, et al. Initiation and persistence with dual antiplatelet therapy after acute myocardial infarction: a Danish nationwide population-based cohort study. *BMJ Open.* 2016;12;6(5):e010880. doi:10.1136/bmjopen-2015-010880.



## Динамика показателей липидного профиля после острого периода COVID-19. Субанализ международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения)

Арутюнов Г. П.<sup>1,2</sup>, Тарловская Е. И.<sup>1,3</sup>, Арутюнов А. Г.<sup>1,4</sup>, Поляков Д. С.<sup>3,5</sup>, Григорьева Н. Ю.<sup>5</sup>, Губарева И. В.<sup>6</sup>, Камилова У. К.<sup>7</sup>, Ким З. Ф.<sup>8</sup>, Кузнецова А. С.<sup>9</sup>, Кузнецова Т. Ю.<sup>10</sup>, Рузанов Д. Ю.<sup>11</sup>, Сваровская А. В.<sup>12</sup>, Смирнова Е. А.<sup>13</sup>, Сугралиев А. Б.<sup>14</sup>, Фролова И. А.<sup>15</sup>, Аймаханова Г. Т.<sup>14</sup>, Батлук Т. И.<sup>1</sup>, Башкинов Р. А.<sup>1,16</sup>, Бикушова И. В.<sup>13</sup>, Гордейчук Е. Д.<sup>1,2</sup>, Губарева Е. Ю.<sup>6</sup>, Евдокимов Д. С.<sup>16</sup>, Закирова Г. А.<sup>7</sup>, Логинова А. О.<sup>17</sup>, Мельников Е. С.<sup>1,16</sup>, Моисеенко Н. Б.<sup>5</sup>, Трубникова М. А.<sup>1,18</sup>, Щербаков С. Ю.<sup>19</sup>

**Цель.** Анализ динамики показателей липидного спектра во время острого периода новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и в течение 12 мес. после выписки из стационара (постковидный период) в сравнении с уровнем показателей липидного спектра пациентов до заболевания COVID-19.

**Материал и методы.** Субанализ регистра осуществлялся следующим образом: врачи-исследователи в каждом из центров, включавших пациентов в регистр АКТИВ, выбрали из базы данных пациентов, соответствующих трем критериям: (1) наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра не более чем за 60 дней до заболевания COVID-19; (2) наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра во время острого периода; (3) наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра в течение 6-12 мес. после выписки из стационара.

**Результаты.** У пациентов, перенесших COVID-19, при сравнении показателей липидного спектра до заболевания, во время острого периода и в течение 1 года после выздоровления найдено снижение уровней всех показателей липидного спектра в остром периоде и последующее их повышение.

В постковидном периоде у 25,7% пациентов наблюдалось повышение показателей липидного профиля (повышение уровней общего холестерина (ХС) и/или ХС липопротеинов низкой плотности и/или триглицеридов и/или ХС за исключением липопротеинов высокой плотности на  $\geq 0,5$  ммоль/л) несмотря на то, что гиполипидемическая терапия у этих пациентов группы была как минимум не хуже, чем у пациентов без динамики параметров липидного спектра. При многофакторном анализе установлено, что такие перемены, как возраст (прямая связь), индекс массы тела (прямая связь), расчётная скорость клубочковой фильтрации в остром периоде (обратная связь) и уровень ХС за исключением липопротеинов высокой плотности в остром периоде (обратная связь), а также хроническая сердечная недостаточность, ожирение и циткиновый шторм в остром периоде COVID-19, являются независимыми предикторами повышения одного или нескольких показателей липидного спектра на  $\geq 0,5$  ммоль/л в течение 6-12 мес. постковидного периода.

**Заключение.** COVID-19, вероятно, способствует возникновению и/или прогрессированию нарушений липидного обмена у пациентов, переживших COVID-19 (выявлено в популяции Евразийского региона).

**Ключевые слова:** COVID-19, дислипидемия, липидный профиль.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Евразийская ассоциация терапевтов, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; <sup>4</sup>Национальный Институт Здравоохранения им. акад. С. Авдалбекяна, Ереван, Армения; <sup>5</sup>ФГАУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия; <sup>6</sup>ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия; <sup>7</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан; <sup>8</sup>ГАУЗ Городская Клиническая Больница № 7 г. Казани, Казань, Россия; <sup>9</sup>ФГБОУ ВО Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Челябинск, Россия; <sup>10</sup>ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия; <sup>11</sup>УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь; <sup>12</sup>НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия; <sup>13</sup>ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия; <sup>14</sup>Казахский

национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова Минздрава Республики Казахстан, Алма-Ата, Казахстан; <sup>15</sup>ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства, Нижний Новгород, Россия; <sup>16</sup>ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; <sup>17</sup>ГБУЗ НО НИИ — Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б. А. Королёва, Нижний Новгород, Россия; <sup>18</sup>ООО "Клиника Фомина", Сочи, Россия; <sup>19</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Казань, Россия.

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., вице-президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, профессор Национального Института Здоровья имени акад. С. Авдалбекяна, 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, Григорьева Н. Ю. — д. м. н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Губарева И. В. — д. м. н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Камилова У. К. — д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-5104-456X, Ким З. Ф. — к. м. н., доцент, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Кузнецова А. С. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Кузнецова Т. Ю. — д. м. н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней, эпидемиологии, зам. директора по ПДО, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Рузанов Д. Ю. — к. м. н., доцент, проректор по лечебной работе, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ORCID: 0000-0001-5291-4937, Сваровская А. В. — к. м. н., ORCID: 0000-0001-7834-2359, Смирнова Е. А. — зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0334-6237, Сугралиев А. Б. — к. м. н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: 0000-0002-8255-4159, Фролова И. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2274-6543, Аймаханова Г. Т. — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Батлук Т. И. — к. м. н., медицинский советник, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Башкинов Р. А. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2019-2022, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Бикушова И. В. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4152-4885, Гордейчук Е. Д. — медицинский консультант, лечащий врач, ORCID: 0000-0002-6334-907X, Губарева Е. Ю. — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Евдокимов Д. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Закирова Г. А. — лечащий врач, ORCID: 0000-0003-3577-456X, Логинова А. О. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-8064-9130, Мельников Е. С. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2020-2023, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Моисеенко Н. Б. — студент, ORCID: 0000-0003-2072-6370, Трубникова М. А. — медицинский советник, врач-нефролог, ORCID: 0000-0003-4116-096X, Щербаков С. Ю. — ординатор по дисциплине "анестезиология и реаниматология", ORCID: нет.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arut@ossn.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОР — отношение рисков, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин за исключением липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 28.11.2023

Рецензия получена 20.12.2023

Принята к публикации 29.12.2023



**Для цитирования:** Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Поляков Д. С., Григорьева Н. Ю., Губарева И. В., Камиллова У. К., Ким З. Ф., Кузнецова А. С., Кузнецова Т. Ю., Рузанов Д. Ю., Сваровская А. В., Смирнова Е. А., Сугралиев А. Б., Фролова И. А., Аймаханова Г. Т., Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Бикушова И. В., Гордейчук Е. Д., Губарева Е. Ю., Евдокимов Д. С., Закирова Г. А., Логинова А. О., Мельников Е. С., Моисеенко Н. Б., Трубникова М. А., Щербачев С. Ю. Динамика показателей липидного профиля после острого периода COVID-19. Субанализ международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5716. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5716. EDN ANRAPN

## Lipid profile changes after the acute COVID-19 period. Sub-analysis of the International Registry "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors" (AKTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up)

Arutyunov G. P.<sup>1,2</sup>, Tarlovskaya E. I.<sup>1,3</sup>, Arutyunov A. G.<sup>1,4</sup>, Polyakov D. S.<sup>3,5</sup>, Grigorieva N. Yu.<sup>5</sup>, Gubareva I. V.<sup>6</sup>, Kamilova U. K.<sup>7</sup>, Kim Z. F.<sup>8</sup>, Kuznetsova A. S.<sup>9</sup>, Kuznetsova T. Yu.<sup>10</sup>, Ruzanov D. Yu.<sup>11</sup>, Svarovskaya A. V.<sup>12</sup>, Smirnova E. A.<sup>13</sup>, Sugraliev A. B.<sup>14</sup>, Frolova I. A.<sup>15</sup>, Aimakhanova G. T.<sup>14</sup>, Batluk T. I.<sup>1</sup>, Bashkinov R. A.<sup>1,16</sup>, Bikushova I. V.<sup>13</sup>, Gordeychuk E. D.<sup>1,2</sup>, Gubareva E. Yu.<sup>6</sup>, Evdokimov D. S.<sup>16</sup>, Zakirova G. A.<sup>7</sup>, Loginova A. O.<sup>17</sup>, Melnikov E. S.<sup>1,16</sup>, Moiseenko N. B.<sup>5</sup>, Trubnikova M. A.<sup>1,18</sup>, Shcherbakov S. Yu.<sup>19</sup>

**Aim.** To analyze the lipid profile changes during the acute phase of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and within 12 months after discharge from the hospital (post-Covid period) in comparison with the lipid profile of patients before COVID-19.

**Material and methods.** The subanalysis of the registry was carried out as follows: clinical investigators in each of the centers included patients in the AKTIV registry selected from the database patients who met three following criteria: (1) availability of lipid profile test no more than 60 days before COVID-19; (2) availability of lipid profile test during the acute period; (3) availability of lipid profile test within 6-12 months after discharge from the hospital.

**Results.** In patients after COVID-19, a decrease in the levels of all lipid profile parameters in the acute COVID-19 phase and their subsequent increase were found. In the post-COVID-19 period, 25,7% of patients experienced an increase in lipid profile parameters (increased levels of total cholesterol (TC) and/or cholesterol, low-density lipoproteins and/or triglycerides and/or cholesterol excluding high-density lipoproteins by  $\geq 0,5$  mmol/l) despite the fact that lipid-lowering therapy in these patients was at least no worse than in patients without lipid profile changes. Multivariate analysis found that such variables as age (direct relationship), body mass index (direct relationship), estimated glomerular filtration rate in the acute phase (inverse relationship) and cholesterol level excluding high-density lipoproteins in the acute period (inverse relationship), as well as heart failure, obesity and cytokine storm in the acute COVID-19 phase are independent predictors of an increase in one or more lipid parameters by  $\geq 0,5$  mmol/l over 6-12 months of post-COVID-19 period.

**Conclusion.** COVID-19 likely contributes to the onset and/or progression of lipid metabolism disorders in COVID-19 survivors (Eurasian population).

**Keywords:** COVID-19, dyslipidemia, lipid profile.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Eurasian Association of Therapists, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>4</sup>S. Avdalkbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia; <sup>5</sup>Lobachevsky National Research State University, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>6</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia; <sup>7</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan; <sup>8</sup>City Clinical Hospital № 7 of Kazan, Kazan,

Russia; <sup>9</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; <sup>10</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia; <sup>11</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus; <sup>12</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Medical Research Center, Tomsk, Russia; <sup>13</sup>Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; <sup>14</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Alma-Ata, Kazakhstan; <sup>15</sup>Privolzhsky District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>16</sup>I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; <sup>17</sup>Research Institute — Korolev Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia; <sup>18</sup>LLC "Fomin Clinic", Sochi, Russia; <sup>19</sup>Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia.

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, Grigorieva N. Yu. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Kamilova U. K. ORCID: 0000-0002-5104-456X, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Ruzanov D. Yu. ORCID: 0000-0001-5291-4937, Svarovskaya A. V. ORCID: 0000-0001-7834-2359, Smirnova E. A. ORCID: 0000-0003-0334-6237, Sugraliev A. B. ORCID: 0000-0002-8255-4159, Frolova I. A. ORCID: 0000-0003-2274-6543, Aimakhanova G. T. ORCID: none, Batluk T. I. ORCID: 0000-0002-0210-2321, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Bikushova I. V. ORCID: 0000-0002-4152-4885, Gordeychuk E. D. ORCID: 0000-0002-6334-907X, Gubareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Zakirova G. A. ORCID: 0000-0003-3577-456X, Loginova A. O. ORCID: 0000-0001-8064-9130, Melnikov E. S. ORCID: 0000-0002-8521-6542, Moiseenko N. B. ORCID: 0000-0003-2072-6370, Trubnikova M. A. ORCID: 0000-0003-4116-096X, Shcherbakov S. Yu. ORCID: none.

\*Corresponding author:  
arut@ossn.ru

**Received:** 28.11.2023 **Revision Received:** 20.12.2023 **Accepted:** 29.12.2023

**For citation:** Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Polyakov D. S., Grigorieva N. Yu., Gubareva I. V., Kamilova U. K., Kim Z. F., Kuznetsova A. S., Kuzne-

tsova T.Yu., Ruzanov D.Yu., Svarovskaya A.V., Smirnova E.A., Sugraliev A.B., Frolova I.A., Aimakhanova G.T., Batluk T.I., Bashkinov R.A., Bikushova I.V., Gordeychuk E.D., Gubareva E.Yu., Evdokimov D.S., Zakirova G.A., Loginova A.O., Melnikov E.S., Moiseenko N.B., Trubnikova M.A., Shcherbakov S.Yu. Lipid profile

changes after the acute COVID-19 period. Sub-analysis of the International Registry "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors" (AKTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5716. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5716. EDN ANRAPN

### Ключевые моменты

- У 25,7% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в течение последующих 6-12 мес. зарегистрировано повышение уровня липидов крови.
- Независимыми предикторами ухудшения показателей липидного спектра пациентов являются: возраст (прямая связь), индекс массы тела (прямая связь), скорость клубочковой фильтрации в остром периоде (обратная связь) и уровень холестерина за исключением липопротеинов высокой плотности в остром периоде (обратная связь), а также хроническая сердечная недостаточность, ожирение и цитокиновый шторм в остром периоде новой коронавирусной инфекции.

По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на конец ноября 2023г в мире было зарегистрировано >772 млн случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и почти 7 млн смертей. Несмотря на то, что пандемия была объявлена прекращенной 11 мая 2023г, по-прежнему регистрируется почти полмиллиона новых случаев в неделю<sup>1</sup>.

В связи с этим изучение острого периода и отдаленных последствий COVID-19 не теряет своей актуальности. Согласно данным регистра АКТИВ у 18,01% пациентов, перенесших COVID-19, в течение последующих 12 мес. зарегистрированы вновь диагностированные заболевания, в структуре которых преобладали артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. По мнению экспертов, основными причинами возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в постковидном периоде являются нарушения липидного обмена в постковидном периоде, прямая вирусная инвазия кардиомиоцитов, эндотелиальная дисфункция, наличие антифосфолипидных антител, активация системы комплемента, повышенное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, нарушение регуляции системы ренин-ангиотензин-альдостерон, повышенные уровни провоспалительных цитокинов [2].

<sup>1</sup> WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <http://covid19.who.int> last accessed November 27, 2023.

### Key messages

- In 25,7% of patients after a coronavirus disease 2019 (COVID-19), an increase in blood lipid levels was recorded over the 6-12 months.
- Independent predictors of lipid profile deterioration of patients are age (direct relationship), body mass index (direct relationship), glomerular filtration rate in the acute phase (inverse relationship) and cholesterol level excluding high-density lipoproteins in the acute phase (inverse relationship), and also heart failure, obesity and cytokine storm in the acute COVID-19 phase.

В связи с этим целью настоящего исследования является анализ динамики показателей липидного спектра во время острого периода инфекции и в течение 12 мес. после выписки из стационара (постковидный период) в сравнении с уровнем показателей липидного спектра пациентов до заболевания COVID-19<sup>2</sup>.

### Материал и методы

Дизайн регистра АКТИВ представлен в ранее опубликованных работах [1].

Субанализ регистра осуществлялся следующим образом: врачи-исследователи в каждом из центров, включавших пациентов в регистр АКТИВ, выбрали из базы данных пациентов, соответствующих трем критериям:

1. Наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра не более чем за 60 дней до заболевания COVID-19;
2. Наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра во время острого периода инфекции;
3. Наличие результатов лабораторного анализа липидного спектра в течение 6-12 мес. после выписки из стационара.

Демографические, клинические, лабораторные и инструментальные данные этих пациентов были внесены в отдельную электронную базу. В историях болезни и амбулаторных картах пациентов, включен-

<sup>2</sup> Свидетельство о регистрации базы данных № 2021622728. База данных регистра "АКТИВ1 & АКТИВ 2" Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2. Правообладатель: ассоциация "Евразийская ассоциация терапевтов" (RU), 01.12.2021.

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра у пациентов, перенесших COVID-19

Показатель	(1) До госпитализации, N=595	(2) Во время госпитализации, N=591	(3) После госпитализации, N=595	P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
ОХС, ммоль/л	5,00 [4,60;5,63]	4,14 [3,60;4,90]	5,10 [4,80;5,88]	<0,001	0,068	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,10 [3,00;3,50]	2,38 [1,81;3,09]	3,10 [2,90;3,50]	<0,001	0,603	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,80 [1,40;2,00]	1,38 [1,06;1,82]	1,82 [1,40;2,00]	0,001	0,555	0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,13 [0,94;1,49]	0,94 [0,76;1,22]	1,19 [0,95;1,54]	0,001	0,263	<0,001
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,96 [3,74;4,23]	3,12 [2,36;3,83]	3,99 [3,63;4,21]	<0,001	0,440	<0,001
Назначение статинов n (%)				<0,001	0,020	<0,001
Статины (-)	485 (81,5%)	528 (89,3%)	451 (75,8%)			
Статины (+)	110 (18,5%)	63 (10,7%)	144 (24,2%)			

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности.

ных в субанализ, не было указаний на такие причины вторичных дислипидемий, как нефротический синдром и гипотиреоз. Липидный спектр представляли следующие показатели: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), холестерин не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛВП).

Всего в электронную базу субанализа было включено 595 пациентов.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка материала выполнялась в среде R<sup>3</sup>. При расчете описательных статистик для количественных признаков выполнялся расчет медианы (квартиль 1, квартиль 3), а для качественных — процентной доли. При оценке статистической значимости различий для количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни, а для качественного — хи-квадрат или точный тест Фишера. Влияние переменной считалось статистически значимым, если значение p-value составляло <0,05.

При построении математической модели выборка была разделена на две группы: группа 1 — показатели ОХС, ХС ЛНП, ТГ и ХС не-ЛВП до и после перенесенного заболевания COVID-19 уменьшились, не изменились или увеличились не >0,49 ммоль/л; группа 2 — повышение на ≥0,5 ммоль/л хотя бы одного из этих показателей. В качестве зависимой переменной использовалась переменная "Группа 2".

Переменные-предикторы были разделены на две категории. Первую составили качественные переменные (пол респондента, наличие заболеваний в анамнезе, наличие осложнений в ходе госпитализации, некоторые расчетные категориальные переменные — ожирение и др.). Вторую составили количественные переменные. В ходе анализа выполнялась раздельная оценка влияния качественных и коли-

чественных предикторов на вероятность попадания респондента в группу 2.

При помощи алгоритма машинного обучения, который носит название "случайный лес" ("random forest"<sup>4</sup>), была построена математическая модель для предсказания вероятности попадания пациента в группу 2 с использованием набора переменных-предикторов, которые были ассоциированы с этой группой на более ранних этапах анализа (анализ описательных статистик).

В ходе реализации алгоритма "случайного леса" с использованием процедур перестановочных тестов (500 итераций) определялась значимость (importance) каждой переменной, включенной в анализ по усредненной величине снижения индекса Джини.

Таким образом, для следующего этапа анализа были отобраны переменные, имеющие наибольший уровень значимости, после чего отобранные переменные были включены в качестве предикторов в логит-модель. Далее пошаговым алгоритмом отбора переменных (алгоритм forward/backward) были отобраны переменные и ковариаты, использование которых в качестве предикторов оказалось оптимальным для прогнозирования вероятности попадания пациентов в группу 2.

Основные параметры точности классификации были оценены при помощи ROC-анализа с расчетом показателей площади под кривой (AUC), правильности классификации, чувствительности и специфичности.

**Результаты**

В исследование индивидуальной динамики показателей липидного спектра включено 595 пациентов, средний возраст 60,0 [49,0;68,0] лет, мужчин 45,3%. ИБС диагностирована у 20,3% пациентов.

Из 121 пациента с ИБС принимали статины до госпитализации — 48 (39,7%), во время острого пе-

<sup>3</sup> R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

<sup>4</sup> Breiman L. Random Forests. Machine Learning. 2001;45:5-32. doi:10.1023/A:1010933404324.

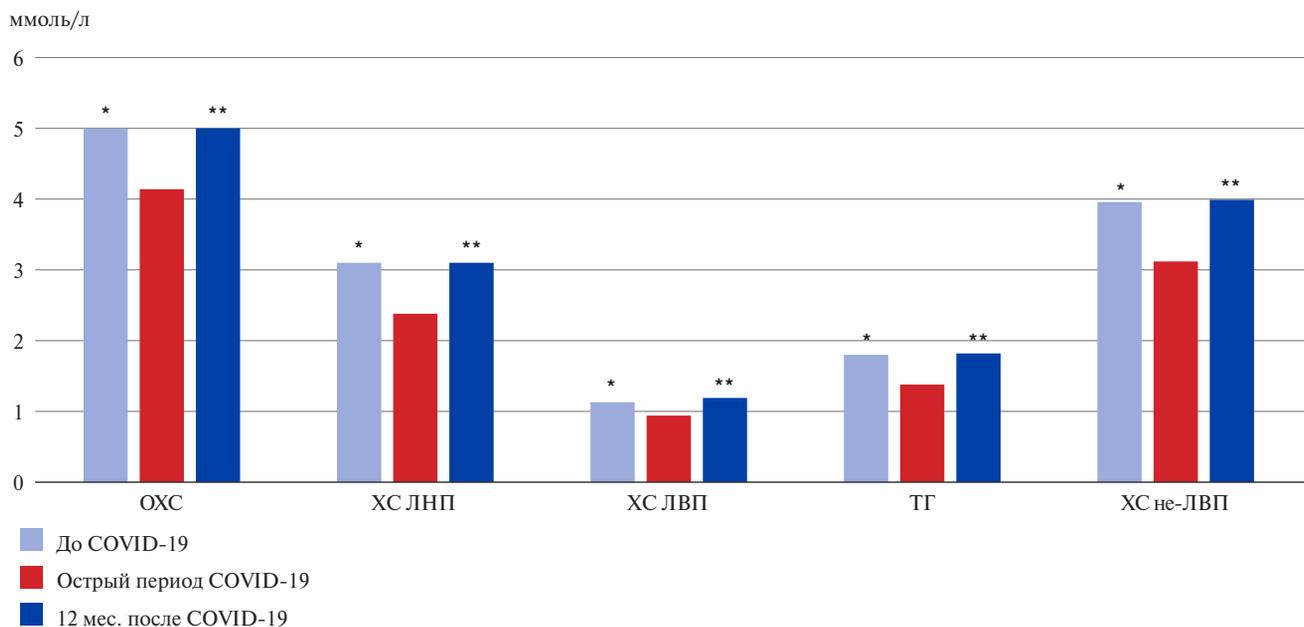


Рис. 1. Регистр АКТИВ: динамика показателей липидного спектра у пациентов, перенесших COVID-19, n=595.

**Примечание:** \* — достоверность различий "до COVID-19" vs "острый период COVID-19" — 0,001, \*\* — достоверность различий "после COVID-19" vs "острый период COVID-19" — 0,001.

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

риода — 41 (33,9%), в постковидном периоде — 53 (43,8%).

В целом среди пациентов, включенных в анализ, принимали статины до госпитализации 110 из 595 (18,5%), во время острого периода инфекции — 63 из 591 (10,7%), в постковидном периоде 144 из 595 (24,2%).

#### Исходное состояние липидного спектра

Исходно у пациентов, включенных в субанализ, наблюдались следующие показатели липидного спектра (рис. 1, табл. 1):

- ОХС — 5,00 [4,60;5,63] ммоль/л;
- ХС ЛНП — 3,10 [3,00;3,50] ммоль/л;
- ТГ — 1,80 [1,40;2,00] ммоль/л;
- ХС ЛВП — 1,13 [0,94;1,49] ммоль/л;
- ХС не-ЛВП — 3,96 [3,74;4,23] ммоль/л.

До госпитализации по поводу COVID-19 ни у одного пациента с ИБС не был достигнут целевой уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, среди пациентов без ИБС 93% пациентов имели ХС ЛНП >3 ммоль/л (табл. 1).

При анализе динамики показателей липидного спектра (рис. 1, табл. 1) наблюдалась однонаправленная динамика: все показатели снижались во время острого периода инфекции. Снижение уровня ОХС составило 17,2%, ХС ЛНП — 23,3%, ХС ЛВП — 16,8%, ТГ — 23,3%, ХС не-ЛВП — 21,3%. Таким образом, в остром периоде инфекции общей закономерностью стало снижение всех параметров липидограммы.

В постковидном периоде в течение 12 мес. отмечено возрастание показателей липидного спектра

по сравнению с уровнем в остром периоде болезни (рис. 1, табл. 1 и 2).

Представляло интерес сравнить динамику параметров липидного спектра в постковидном периоде у пациентов получающих и не получающих гиполипидемическую терапию (табл. 2).

В подгруппе пациентов, не получающих гиполипидемическую терапию, в постковидном периоде инфекции наблюдалось достоверное повышение ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС не-ЛВП по сравнению с острым периодом инфекции, повышение уровня ХС ЛВП не достигло статистической значимости. При сравнении показателей липидного спектра в постковидном периоде с исходными показателями (до заболевания COVID-19) достоверных различий не найдено.

У пациентов, получавших гиполипидемическую терапию в постковидном периоде, наблюдалось достоверное повышение ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ХС не-ЛВП по сравнению с острым периодом инфекции, повышение уровня ТГ не достигло статистической значимости. При сравнении показателей липидного спектра в постковидном периоде с исходными показателями (до заболевания COVID-19) достоверных различий не найдено для ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ. Уровень ХС не-ЛВП в постковидном периоде был достоверно ниже, чем исходный (табл. 2).

#### Гиполипидемическая терапия в постковидном периоде (анализ всей группы пациентов)

В постковидном периоде увеличилась частота назначения:

Таблица 2

**Динамика показателей липидного спектра у пациентов, перенесших COVID-19, получающих и не получающих гиполипидемическую терапию**

Пациенты, не получающие гиполипидемическую терапию						
Показатель	(1) До госпитализации, N=485	(2) Во время госпитализации, N=528	(3) После госпитализации, N=450	P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
ОХС, ммоль/л	5,00 [4,80;5,40]	4,20 [3,60;5,17]	5,00 [4,80;5,50]	<0,001	0,076	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,10 [3,00;3,20]	2,40 [1,92;3,21]	3,10 [3,00;3,20]	<0,001	0,930	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,90 [1,46;2,00]	1,40 [1,04;1,88]	1,90 [1,50;2,00]	0,006	0,643	0,006
ХС ЛВП, ммоль/л	1,08 [0,92;1,30]	0,94 [0,77;1,34]	1,14 [0,94;1,38]	0,198	0,214	0,146
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,92 [3,76;4,11]	3,12 [2,37;4,07]	3,94 [3,72;4,11]	0,001	0,875	0,001
Пациенты, получающие гиполипидемическую терапию						
Показатель	(1) До госпитализации, N=110	(2) Во время госпитализации, N=63	(3) После госпитализации, N=144	P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
ОХС, ммоль/л	5,80 [4,00;7,30]	3,90 [3,30;4,50]	5,60 [4,50;6,87]	<0,001	0,717	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	4,10 [2,70;4,97]	2,34 [1,78;3,04]	3,40 [2,55;4,66]	<0,001	0,084	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,50 [1,14;2,00]	1,33 [1,11;1,82]	1,57 [1,10;2,10]	0,519	0,634	0,519
ХС ЛВП, ммоль/л	1,45 [1,04;1,94]	0,94 [0,75;1,16]	1,45 [1,02;1,83]	<0,001	0,700	<0,001
ХС не-ЛВП, ммоль/л	5,05 [3,56;5,57]	3,12 [2,36;3,74]	4,17 [3,30;5,24]	<0,001	0,043	<0,001

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности.

• статинов в сравнении с периодом до госпитализации (24,2% vs 18,5%, p<0,02);

• эзетимиба (3,7% vs 1,7%, p=0,049).

Пациенты получали следующие гиполипидемические препараты в постковидном периоде:

— симвастатин — 2,6%, средняя доза — 20,0 [17,5;20,0] мг,

— аторвастатин — 57,9%, средняя доза — 20,0 [20,0;40,0] мг,

— розувастатин — 39,5%, средняя доза — 20,0 [10,0;20,0] мг.

**Индивидуальная динамика уровня липидов в постковидный период**

Индивидуальный анализ динамики уровня липидов в постковидном периоде позволил выделить 2 группы пациентов (рис. 2, табл. 3):

• группа 1 (n=442), в которую вошли пациенты без повышения на ≥0,5 ммоль/л уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС не-ЛВП;

• группа 2 (n=153 (25,7%)), в которую вошли пациенты с повышением на ≥0,5 ммоль/л ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП.

Анализ терапии пациентов во время острого периода COVID-19 показал, что процент пациентов, получающих глюкокортикостероиды, в обеих группах был одинаков. При изучении динамики показателей липидного спектра в постковидном периоде по сравнению с исходными до COVID-19 уровнями найдено, что у пациентов 1 группы отсутствует статистически достоверная динамика показателей липидного спектра, тогда как у пациентов 2 группы наблюдалось (рис. 2, табл. 3):

• повышение ОХС на 17,9%, с 4,75 [4,00;5,68] до 5,60 [4,80;6,80] ммоль/л, p<0,001;

• повышение ХС ЛНП на 10,3%, с 2,90 [2,00;3,85] до 3,20 [2,60;4,10] ммоль/л, p<0,001;

• повышение ТГ на 24,7%, с 1,50 [1,21;2,00] до 1,87 [1,49;2,30] ммоль/л, p<0,01;

• повышение ХС не-ЛВП на 12,1%, с 3,71 [2,55;4,64] до 4,16 [3,28;5,06] ммоль/л, p<0,001.

У пациентов 2 группы наблюдалось повышение на ≥0,5 ммоль/л одного показателя у 58,9%, одновременное повышение двух показателей — у 18%, одновременное повышение трех показателей — у 12,7%, одновременное повышение четырех показателей — у 9,7%. Среди показателей липидного спектра чаще происходило повышение на ≥0,5 ммоль/л уровня ОХС (77,6%), повышение ХС ЛНП происходило у 30,6% пациентов, повышение ХС не-ЛВП у 34,3%, повышение ТГ у 30,6%.

При сравнительном анализе показателей липидного спектра 1 и 2 групп на различных этапах найдено (рис. 2, табл. 3):

• при анализе исходных показателей липидного спектра (до заболевания COVID-19) найдено, что у пациентов 2 группы они были ниже, чем у пациентов 1 группы: ОХС (4,75 [4,00;5,68] vs 5,00 [4,80;5,69] ммоль/л, p<0,001), ХС ЛНП (2,90 [2,00;3,85] vs 3,10 [3,00;3,40] ммоль/л, p<0,001), ТГ (1,50 [1,21;2,00] vs 1,85 [1,40;2,00] ммоль/л, p=0,013), ХС не-ЛВП (3,71 [2,55;4,64] vs 4,01 [3,86;4,20] ммоль/л, p<0,001);

• в остром периоде инфекции показатели липидного спектра не различались у пациентов 1 и 2 групп;

• в постковидном периоде показатели липидного спектра у пациентов 2 группы были выше, чем у пациентов 1 группы: ОХС (5,60 [4,80;6,80] vs 5,00 [4,80;5,50] ммоль/л, p<0,001), ХС ЛНП (3,20

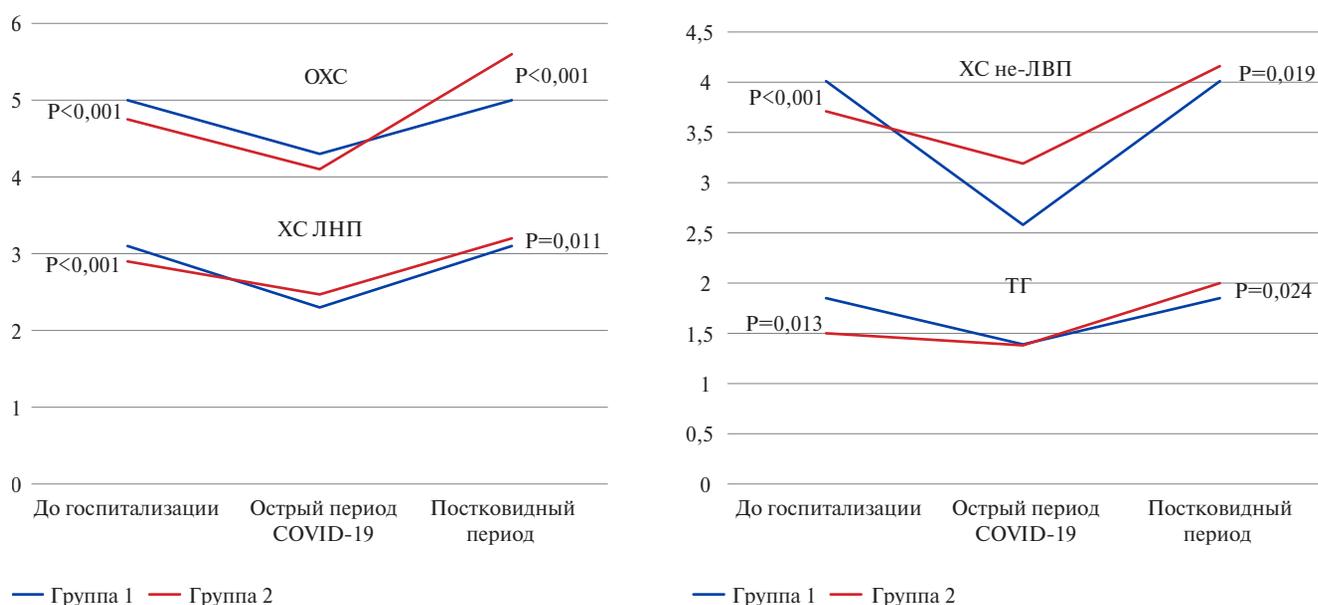


Рис. 2. Регистр АКТИВ: динамика показателей липидного спектра у пациентов 1 и 2 групп, перенесших COVID-19, n=595.

**Примечание:** группа 1 — нет повышения показателей липидного профиля на  $\geq 0,5$  ммоль/л; группа 2 — повышение показателей липидного профиля на  $\geq 0,5$  ммоль/л (ОХС и/или XС ЛНП, и/или ТГ, и/или XС не-ЛВП). P — достоверность различий между 1 и 2 группами.

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, XС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, XС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, XС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

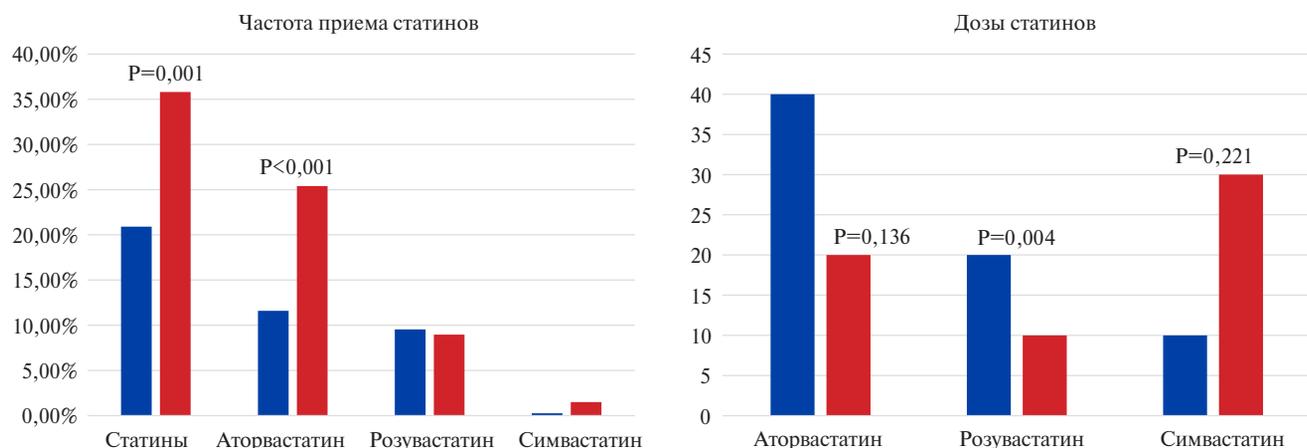


Рис. 3. Гиполипидемическая терапия в постковидном периоде у пациентов 1 и 2 групп.

**Примечание:** группа 1 — нет повышения показателей липидного профиля на  $\geq 0,5$  ммоль/л; группа 2 — повышение показателей липидного профиля на  $\geq 0,5$  ммоль/л (ОХС и/или XС ЛНП, и/или ТГ, и/или XС не-ЛВП).

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, XС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, XС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, XС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности.

[2,60;4,10] vs 3,10 [3,00;3,30] ммоль/л,  $p=0,011$ ), ТГ (1,87 [1,49;2,30] vs 1,85 [1,40;2,00] ммоль/л,  $p<0,001$ ), XС не-ЛВП (4,16 [3,28;5,06] vs 4,01 [3,82;4,13] ммоль/л,  $p=0,019$ ). Уровни XС ЛВП статистически достоверно не различались (рис. 2, табл. 3).

**Особенности гиполипидемической терапии в группах с и без повышения уровня показателей липидограммы на  $\geq 0,5$  ммоль/л**

До заболевания COVID-19 пациенты 2 группы почти в 2 раза чаще получали статины (32,8%

vs 16,8%,  $p<0,001$ ) (табл. 3), но при этом они получали более низкие дозы, чем пациенты 1 группы: аторвастатин 20,0 [20,0;40,0] мг vs 40,0 [20,0;40,0] мг,  $p=0,036$  и розувастатин 10,0 [10,0;20,0] мг vs 20,0 [10,0;60,0] мг,  $p=0,010$  (табл. 3), что является возможной причиной достоверного различия исходного уровня липидов пациентов 1 и 2 групп.

В постковидном периоде пациенты 2 группы достоверно чаще получали статины, чем пациенты 1 группы (35,8% vs 20,9%,  $p=0,001$ ) (рис. 3, табл. 3).

Таблица 3

**Сравнительный анализ клинических и инструментальных данных пациентов в зависимости от динамики показателей липидного спектра в постковидный период**

Показатель	Группа 1, N=442	Группа 2*, N=153	ОШ [95% ДИ]	p.ratio	p.overall
Возраст, годы	57,0 [45,0;66,0]	65,0 [60,0;71,0]	1,04 [1,03;1,06]	<0,001	<0,001
Женщины, n (%)	210 (54,1)	75 (56,0)	1,08 [0,73;1,60]	0,714	0,788
Возраст мужчины, годы	54,0 [41,0;65,0]	65,0 [57,2;70,0]	1,04 [1,02;1,06]	<0,001	<0,001
Возраст женщины, годы	59,0 [49,0;66,0]	65,0 [60,5;72,0]	1,05 [1,02;1,07]	<0,001	<0,001
КТ ОГК, n (%)					<0,001
1	91 (34,3)	32 (26,9)	2,00 [0,91;4,80]	0,084	
2	104 (39,2)	57 (47,9)	3,11 [1,48;7,23]	0,002	
3	16 (6,04)	18 (15,1)	6,30 [2,41;17,6]	<0,001	
4	2 (0,75)	3 (2,52)	8,07 [1,09;77,5]	0,041	
Ожирение, n (%)	80 (22,0)	49 (41,2)	2,47 [1,59;3,85]	<0,001	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,9 [24,7;29,5]	29,0 [25,8;32,2]	1,06 [1,02;1,11]	0,003	<0,001
ИБС, n (%)	60 (15,9)	42 (32,1)	2,50 [1,57;3,95]	<0,001	<0,001
ПИКС, n (%)	16 (4,28)	20 (15,4)	4,05 [2,02;8,22]	<0,001	<0,001
ХСН, n (%)	35 (9,19)	31 (23,7)	3,06 [1,79;5,22]	<0,001	<0,001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	64 (23,6)	54 (43,2)	2,45 [1,56;3,86]	<0,001	<0,001
Срок анализа после COVID-19, дни	200 [181;274]	318 [216;412]	1,00 [1,00;1,00]	<0,001	<0,001
<b>Гиполипидемическая терапия до госпитализации по поводу COVID-19</b>					
Статины, n (%)	65 (16,8)	44 (32,8)	2,43 [1,54;3,80]	<0,001	<0,001
Аторвастатин, n (%)	33 (8,51)	28 (20,9)	2,84 [1,63;4,92]	<0,001	<0,001
Аторвастатин, мг	40,0 [20,0;40,0]	20,0 [20,0;40,0]			0,036
Розувастатин, n (%)	33 (8,51)	15 (11,2)	1,36 [0,69;2,56]	0,358	0,450
Розувастатин, мг	20,0 [10,0;60,0]	10,0 [10,0;20,0]			0,010
<b>Гиполипидемическая терапия после госпитализации по поводу COVID-19</b>					
Статины n (%)	81 (20,9)	48 (35,8)	2,11 [1,37;3,25]	0,001	0,001
Аторвастатин, n (%)	45 (11,6)	34 (25,4)	2,59 [1,56;4,26]	<0,001	<0,001
Аторвастатин, мг	40,0 [20,0;40,0]	20,0 [20,0;40,0]			0,136
Розувастатин, n (%)	37 (9,54)	12 (8,96)	0,94 [0,45;1,82]	0,862	0,978
Розувастатин, мг	20,0 [10,0;55,0]	10,0 [10,0;12,5]			0,004
Цитокиновый шторм, n (%)	7 (1,92)	15 (11,5)	6,54 [2,67;17,7]	<0,001	<0,001
1 и более осложнение, n (%)	54 (13,9)	39 (29,1)	2,54 [1,58;4,06]	<0,001	<0,001

**Примечание:** \* — пациенты с повышением ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП на  $\geq 0,5$  ммоль/л.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ОШ — отношение шансов, ОХС — общий холестерин, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, p.ratio — уровень статистической значимости для показателя отношение шансов, p.overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий.

Пациенты 2 группы более чем в 3 раза чаще получали аторвастатин, чем розувастатин. Дозы аторвастатина достоверно не различались между группами.

Розувастатин пациенты 1 и 2 групп получали с одинаковой частотой, доза препарата была достоверно выше у пациентов 1 группы (рис. 3, табл. 3).

Таким образом, в постковидном периоде пациенты 2 группы чаще получали статины, причем доза преобладающего препарата аторвастатина не различалась между группами.

Можно предполагать, что повышение уровней липидов у пациентов 2 группы не было связано с неадекватной гиполипидемической терапией, т.к. она была как минимум не хуже, чем у пациентов 1 группы.

**Динамика липидов в зависимости от возраста, особенностей клинического статуса и данных лабораторно-инструментального обследования пациентов**

При сравнительном анализе пациентов 1 и 2 групп найдено, что пациенты с нарастанием параметров липидного профиля (2 группа) были старше, имели больший индекс массы тела (ИМТ), ожирение, ИБС, (в т.ч. инфаркт миокарда в анамнезе), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), более низкую расчётную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и более высокий уровень глюкозы плазмы крови в остром периоде инфекции (табл. 4).

Пациенты 2 группы имели более тяжелое течение острого периода инфекции, у них достоверно чаще

Таблица 4

**Сравнительный анализ лабораторных данных пациентов в зависимости от динамики показателей липидного спектра в постковидный период**

Показатель	Группа 1, N=442	Группа 2*, N=153	ОШ [95% ДИ]	p.ratio	p.overall
Глюкоза в остром периоде, ммоль/л	5,50 [4,42;7,00]	5,90 [5,10;7,40]	1,07 [1,02;1,13]	0,010	0,001
Глюкоза в остром периоде у пациентов без СД, ммоль/л	5,00 [4,30;6,00]	5,50 [4,90;6,34]	1,20 [1,03;1,39]	0,017	<0,001
Глюкоза в остром периоде у пациентов с СД, ммоль/л	9,50 [7,30;13,3]	12,4 [7,70;16,6]	1,09 [1,00;1,19]	0,043	0,063
рСКФ в остром периоде, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82,6 [62,8;102,0]	69,1 [48,7;87,3]	0,98 [0,97;0,99]	<0,001	<0,001
ОХС до госпитализации, ммоль/л	5,00 [4,80;5,69]	4,75 [4,00;5,68]	0,70 [0,58;0,85]	<0,001	<0,001
ОХС в остром периоде, ммоль/л	4,30 [3,65;5,05]	4,10 [3,58;4,88]	0,84 [0,60;1,17]	0,304	0,403
ОХС в постковидном периоде, ммоль/л	5,00 [4,80;5,50]	5,60 [4,80;6,80]	1,60 [1,34;1,91]	<0,001	<0,001
ХС ЛНП до госпитализации, ммоль/л	3,10 [3,00;3,40]	2,90 [2,00;3,85]	0,59 [0,44;0,78]	<0,001	<0,001
ХС ЛНП в остром периоде, ммоль/л	2,30 [1,34;3,31]	2,47 [2,10;3,03]	1,31 [0,75;2,28]	0,337	0,319
ХС ЛНП в постковидном периоде, ммоль/л	3,10 [3,00;3,30]	3,20 [2,60;4,10]	1,35 [1,07;1,71]	0,011	0,027
ХС ЛВП до госпитализации, ммоль/л	1,11 [0,96;1,43]	1,20 [0,82;1,73]	1,24 [0,83;1,85]	0,289	0,388
ХС ЛВП в остром периоде, ммоль/л	1,00 [0,85;1,60]	0,93 [0,76;1,15]	0,38 [0,14;1,04]	0,059	0,211
ХС ЛВП в постковидном периоде, ммоль/л	1,15 [0,96;1,45]	1,29 [0,84;1,85]	1,38 [0,98;1,94]	0,068	0,201
ТГ до госпитализации, ммоль/л	1,85 [1,40;2,00]	1,50 [1,21;2,00]	0,76 [0,49;1,16]	0,204	0,013
ТГ в остром периоде, ммоль/л	1,39 [0,90;2,09]	1,38 [1,17;1,76]	1,10 [0,57;2,13]	0,771	0,671
ТГ в постковидном периоде, ммоль/л	1,85 [1,40;2,00]	1,87 [1,49;2,30]	1,99 [1,42;2,78]	<0,001	0,024
ХС не-ЛВП до госпитализации, ммоль/л	4,01 [3,86;4,20]	3,71 [2,55;4,64]	0,58 [0,44;0,77]	<0,001	<0,001
ХС не-ЛВП в остром периоде, ммоль/л	2,58 [1,88;3,71]	3,19 [2,65;3,81]	1,77 [0,99;3,16]	0,052	0,047
ХС не-ЛВП в постковидном периоде, ммоль/л	4,01 [3,82;4,13]	4,16 [3,28;5,06]	1,35 [1,05;1,73]	0,019	0,016

**Примечание:** \* — пациенты с повышением ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП на  $\geq 0,5$  ммоль/л.

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, p.ratio — уровень статистической значимости для показателя отношение шансов, p.overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий.

Таблица 5

**Сравнительный анализ параметров липидного спектра в постковидном периоде в зависимости от уровня СРБ\* в остром периоде**

Параметр	1, N=134	2, N=152	3, N=149	p.overall	P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
ОХС, ммоль/л	5,07 [4,54;6,03]	5,10 [4,80;6,17]	5,10 [4,73;5,80]	0,597	0,703	0,764	0,703
ХС ЛНП, ммоль/л	3,09 [2,29;3,90]	3,20 [2,90;3,66]	3,10 [2,90;3,80]	0,226	0,280	0,392	0,512
ХС ЛВП, ммоль/л	1,43 [1,02;1,88]	1,19 [0,98;1,52]	1,15 [0,94;1,69]	0,024	0,028	0,028	0,855
ТГ, ммоль/л	1,50 [1,02;1,87]	1,80 [1,45;2,00]	1,92 [1,40;2,10]	<0,001	<0,001	<0,001	0,582
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,77 [2,81;4,44]	4,02 [3,76;4,25]	4,01 [3,64;4,55]	0,024	0,025	0,051	0,789

**Примечание:** \* — первая тертиль: уровень СРБ от 0 до 24 мг/л (не включая), вторая тертиль: уровень СРБ от 24 до 57 мг/л (не включая), третья тертиль: уровень СРБ  $\geq 57$  мг/л.

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности.

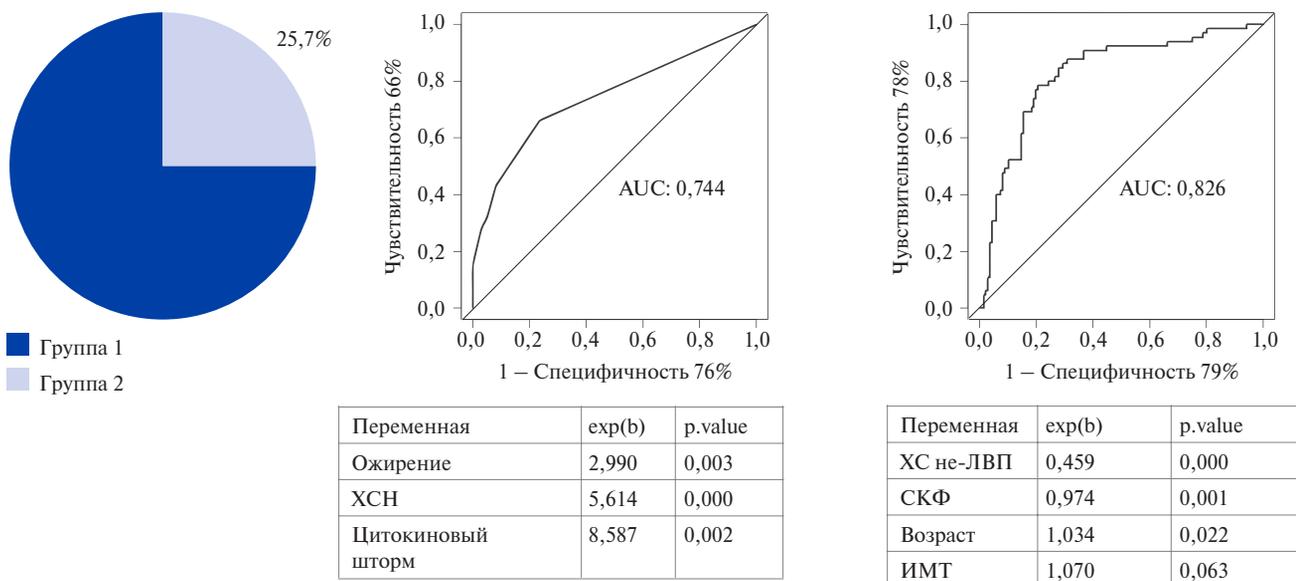
имели место осложнения, в т.ч. цитокиновый шторм (11,5% vs 1,92%,  $p < 0,001$ ), чаще имела место площадь поражения легких по данным компьютерной томографии 3 и 4 степени (17,6% vs 6,8%,  $p < 0,001$ ) (табл. 3).

При анализе взаимосвязи динамики параметров липидного спектра с маркером системного воспаления (С-реактивный белок (СРБ)) установлено, что для пациентов с более высоким СРБ в остром периоде инфекции были характерны в постковидном периоде более низкий уровень ХС ЛВП, более высокий уровень ТГ и ХС не-ЛВП (табл. 5).

Таким образом, по данным однофакторного анализа повышение уровней липидов в постковидном периоде было характерно для пациентов с высоким кардио-метаболическим риском и тяжелым течением острого периода инфекции.

#### Многофакторный анализ

Оценка факторов, влияющих на риск повышения показателей липидного спектра в постковидном периоде, была проведена при помощи алгоритма машинного обучения "случайный лес" ("random forest"), была построена прогностическая многофакторная логит-модель. В ходе построения модели были про-



**Рис. 4.** Регистр АКТИВ: факторы риска повышения показателей липидного спектра после COVID-19, многофакторный анализ "random forest".  
**Примечание:** группа 1 — нет повышения показателей липидного профиля на  $\geq 0,5$  ммоль/л (ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП); группа 2 — повышение показателей липидного профиля на  $\geq 0,5$  ммоль/л (ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП).  
**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

анализированы 47 переменных (клинические, лабораторные, инструментальные параметры). Было установлено, что среди проанализированных переменных, такие переменные, как возраст (прямая связь), ИМТ (прямая связь), расчётная СКФ в остром периоде (обратная связь) и уровень ХС не-ЛВП в остром периоде (обратная связь), а также ХСН, ожирение и цитокиновый шторм во время госпитализации пациента, являются независимыми предикторами повышения показателей липидного спектра пациентов в постковидном периоде.

ROC-анализ многофакторной модели прогнозирования риска повышения уровня липидов, включившей категориальные переменные, показал, что модель имеет характеристики высокой прогностической ценности: AUC 74,4%, чувствительность — 66,0%, специфичность — 76,0% (рис. 4).

ROC-анализ многофакторной модели прогнозирования риска повышения показателей липидного обмена, включившей количественные переменные, показал, что модель имеет характеристики высокой прогностической ценности: AUC 82,6%, чувствительность — 78,0%, специфичность — 79,0% (рис. 4).

Таким образом, данные многофакторного анализа подтверждают, что высокая вероятность повышения липидов крови характерна для пациентов с исходным высоким кардио-метаболическим риском и тяжелым течением острого периода инфекции.

### Обсуждение

В доступной нам литературе мы не обнаружили исследований, в которых показатели липидного спектра в постковидном периоде сравниваются с показателями этих же пациентов до заболевания COVID-19.

Таким образом, в отличие от других работ в нашем исследовании мы изучили индивидуальную динамику показателей липидного спектра 595 пациентов, сравнивая исходный уровень показателей (до заболевания COVID-19) с уровнями во время острого периода и в течение 1 года в постковидном периоде (средний срок выполнения анализов — 215 [183;351] дней от дня выписки из стационара).

При сравнительном анализе было найдено, что в остром периоде COVID-19 наблюдается снижение всех показателей липидного спектра.

Мы уже представляли данные регистра АКТИВ, демонстрирующие, что снижение уровня ХС ЛНП статистически достоверно связано с неблагоприятным прогнозом у госпитализированных пациентов с COVID-19. Эта закономерность сохранялась как при однофакторном, так и при многофакторном анализе [3].

Многие исследователи сообщают о гиполипидемии у госпитализированных пациентов с COVID-19 [4, 5] и о связи между снижением уровня липидов и выраженностью симптомов у пациентов [6], что совпадает с нашими данными.

Иная картина наблюдается в постковидный период. Динамика показателей липидного спектра носит неоднозначный характер.

У четверти больных отмечено достоверное увеличение уровня ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП, а у 3/4 больных подобной динамики уровня липидов по сравнению с до COVID-19 периодом нет, т.е. их уровень соответствует уровню до болезни.

Критерий анализа выраженности динамики уровня липидов в нашем исследовании соответствовал значению  $\geq 0,5$  ммоль/л увеличения уровня липидов для одной или нескольких фракций по сравнению с уровнем до болезни.

Этот порог был выбран потому, что при увеличении каждого из 4 параметров липидного спектра на эту величину происходит значимое повышение риска развития атеросклероза и/или частоты сердечно-сосудистых событий.

Так, согласно исследованию PESA, повышение уровня ХС ЛНП на 0,5 ммоль/л ассоциируется с возрастанием риска развития атеросклероза примерно на 19% [7]. В регистре КОИСА был проанализирован риск прогрессирования коронарного атеросклероза в соответствии с уровнем повышения каждого из 4 показателей липидного спектра отдельно [8]. Анализ этого регистра показал, что риск коронарного атеросклероза при повышении уровня ОХС на 20 мг/дл (0,52 ммоль/л) возрастает на 20%, при повышении уровня ХС ЛНП на 20 мг/дл (0,52 ммоль/л) возрастает на 38%, при повышении уровня ТГ на 40 мг/дл (0,45 ммоль/л) риск возрастает на 39%.

По данным многонационального консорциума сердечно-сосудистых рисков [9], концентрация ХС не-ЛВП в крови тесно связана с долгосрочным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Многовариантные скорректированные модели Кокса с уровнем ХС не-ЛВП  $< 2,6$  ммоль/л в качестве эталона показали увеличение связи между концентрацией ХС не-ЛВП и сердечно-сосудистыми заболеваниями для обоих полов (от отношения рисков (ОР) 1,10, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,0-1,3 для ХС не-ЛВП 2,6-3,6 ммоль/л до ОР 1,9, 95% ДИ: 1,6-2,2 для ХС не-ЛВП  $\geq 5,7$  ммоль/л у женщин и от ОР 1,10, 95% ДИ: 1,0-1,3 до ОР 2,3, 95% ДИ: 2,0-2,5 у мужчин).

Таким образом, увеличение одного или нескольких показателей липидного спектра на 0,5 ммоль/л мы считали приемлемым уровнем, отражающим значимое повышение кардиоваскулярного риска.

В ряде исследований также сообщается, что изменения метаболических параметров, в т.ч. уровня липидов, могут сохраняться у определенной части выздоровевших пациентов в течение длительного периода времени, что предполагает долгосроч-

ное системное воздействие на метаболизм липидов у пациентов после заражения SARS-CoV-2 [10, 11]. В исследовании Bizkarguenaga M, et al. показано, что у половины пациентов наблюдались нарушения метаболизма, включая уровни порфиринов и измененные профили липопротеинов, через 6 мес. после заражения SARS-CoV-2 [11].

В исследовании Washirasaksiri C, et al. продемонстрировано, что через 6 мес. после выздоровления от COVID-19 у 40,5% пациентов наблюдалось ухудшение липидного обмена и, в частности, повышение уровня ХС ЛНП [12].

В масштабном когортном исследовании, использовавшем национальные базы данных здравоохранения Министерства по делам ветеранов США [12], было продемонстрировано, что в течение 1 года у пациентов, переживших первые 30 дней инфекции SARS-CoV-2, по сравнению с не инфицированной современной контрольной группой, был более высокий риск и бремя возникновения дислипидемии, включая повышение уровней ОХС, ХС ЛНП, ТГ и снижение уровня ХС ЛВП.

Также наблюдался повышенный риск и частота применения гиполипидемических препаратов (ОР 1,54, 95% ДИ: 1,48-1,61; частота 25,50, 95% ДИ: 22,61-28,50).

В совокупности относительный риск любого проявления дислипидемии (лабораторные отклонения или применение гиполипидемических препаратов) составил 1,31 (95% ДИ: 1,28-1,34) и бремя 54,03 (95% ДИ: 49,21-58,92).

Таким образом, анализ мировой литературы позволяет с уверенностью говорить, что COVID-19 является фактором повышения уровня липидов у части пациентов в постковидном периоде.

При многофакторном анализе нами установлено, что среди изученных переменных, такие переменные, как возраст (прямая связь), ИМТ (прямая связь), СКФ в остром периоде (обратная связь) и уровень ХС не-ЛВП в остром периоде (обратная связь), а также ХСН, ожирение и цитокиновый шторм во время госпитализации пациента, являются независимыми предикторами ухудшения показателей липидного спектра пациентов в постковидном периоде.

Полученные нами данные совпадают с результатами исследования Washirasaksiri C, et al. [12], в котором показано, что пациенты с высоким исходным сердечно-сосудистым риском, с повышенным ИМТ имели более высокий риск развития множественных метаболических нарушений, в т.ч. дислипидемий, чем пациенты с низким исходным риском (ОР 2,18; 95% ДИ: 1,38-3,46;  $P=0,001$ ).

Согласно данным когортного исследования Хи Е, et al. [13], риски и бремя нарушений липидного обмена в постковидном периоде увеличивались ступенчато, в зависимости от тяжести острой фазы

COVID-19 (т.е. от того, были ли пациенты не госпитализированы, госпитализированы или помещены в отделение интенсивной терапии), что совпадает с нашими данными о связи дислипидемии в постковидном периоде с тяжестью течения острого периода инфекции.

В нашем исследовании при анализе параметров липидного спектра в постковидном периоде в зависимости от уровня СРБ в остром периоде было найдено, что для пациентов с более высоким СРБ были характерны в постковидном периоде более низкий уровень ХС ЛВП, более высокий уровень ТГ и ХС не-ЛВП, что согласуется с данными Durrington P [14], который в своем обзоре приводит аргументы в пользу того, что при хроническом воспалении сохраняется повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛВП, вероятно, из-за действия воспалительных цитокинов, даже у бессимптомных пациентов.

Несколько возможных механизмов могут объяснить, почему у пациентов возникает дислипидемия после заражения SARS-CoV-2.

Во-первых, SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный вирус, т.е. его окружает липидный бислой, следовательно, липидный обмен играет решающую роль в жизненном цикле вируса [15]. В исследовании Farley SE, et al<sup>5</sup>. проведено картирование изменений в липидах хозяина после заражения SARS-CoV-2 и обнаружено, что SARS-CoV-2 изменяет метаболизм липидов пациента, изменяя 409 видов липидов почти в 64 раза по сравнению с контрольной группой.

Во-вторых, липиды играют решающую роль в модуляции иммунной системы. Как известно, SARS-CoV-2 может вызвать "цитокиновый шторм" из-за чрезмерной активации иммунных клеток, вызывающей иммуноопосредованную воспалительную дислипидопротеинемию и заставляющую иммунные клетки вызывать нарушение регуляции выработки липидов [16]. В нашем исследовании именно цитокиновый шторм был одним из независимых предикторов дислипидемии в постковидном периоде (ОР 6,54 [2,67;17,7],  $p < 0,001$ ).

В-третьих, поражение печени, вызванное SARS-CoV-2, нарушает важную роль этого органа в метаболизме липидов [17].

**Ограничения исследования.** В субанализ включались случайным образом выбранные пациенты с наличием анализов липидного спектра до заболевания COVID-19 (не более 60 дней), которые были живы не менее 1 года после выписки из стационара.

Пациенты с бессимптомным течением или легкими симптомами, не потребовавшие госпитализации, не включались в исследование, поэтому наша когорта представляет в основном пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции.

При прогнозировании возникновения дислипидемии не учитывалось влияние препаратов для лечения COVID-19.

В регистр АКТИВ пациенты включались с 29.06.2020 по 30.03.2021, что соответствует 1 и 2 волне пандемии.

### Заключение

У пациентов, перенесших COVID-19, при сравнении показателей липидного спектра до заболевания, во время острого периода и в течение 1 года после выздоровления найдено снижение уровней всех показателей липидного спектра в остром периоде и последующее их повышение.

В постковидном периоде у 25,7% пациентов наблюдалось повышение показателей липидного профиля (повышение уровней ОХС и/или ХС ЛНП, и/или ТГ, и/или ХС не-ЛВП на  $\geq 0,5$  ммоль/л) несмотря на то, что гиполипидемическая терапия у этих пациентов группы была как минимум не хуже, чем у пациентов без динамики параметров липидного спектра.

При многофакторном анализе установлено, что такие переменные, как возраст (прямая связь), ИМТ (прямая связь), СКФ в остром периоде (обратная связь) и уровень ХС не-ЛВП в остром периоде (обратная связь), а также ХСН, ожирение и цитокиновый шторм в остром периоде инфекции, являются независимыми предикторами повышения одного или нескольких показателей липидного спектра на  $\geq 0,5$  ммоль/л в течение 6-12 мес. постковидного периода.

### Принципиальная научная новизна исследования

COVID-19, вероятно, способствует возникновению и/или прогрессированию нарушений липидного обмена у пациентов, переживших COVID-19 (выявлено в популяции Евразийского региона).

### Рекомендации практическому здравоохранению

Рекомендуется включить в программу диспансеризации пациентов, перенесших COVID-19, целевой скрининг на дислипидемию. В этой связи целесообразно усилить существующий стандарт диспансеризации за счет включения в перечень обязательных исследований всех четырех показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ) с расчетом уровня ХС не-ЛВП.

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

<sup>5</sup> Farley SE, Kyle JE, Leier HC, et al. A global lipid map reveals host dependency factors conserved across SARS-CoV-2 variants. bioRxiv [Preprint]. 2022:2022.02.14.480430. doi:10.1101/2022.02.14.480430.

## Литература/References

1. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Newly diagnosed diseases and the frequency of their occurrence in patients after a new coronavirus infection. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5424. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Вновь диагностированные заболевания и частота их возникновения у пациентов после новой коронавирусной инфекции. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4):5424. doi:10.15829/1560-4071-2023-5424
2. Płazak W, Drabik L. SARS-CoV-2 infection and SLE: endothelial dysfunction, atherosclerosis, and thrombosis. *Clin Rheumatol*. 2023;1-12. doi:10.1007/s10067-022-06497-1.
3. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Lipid profile in hospitalized patients with COVID-19 depending on the outcome of its acute phase: data from the international registry "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 infection survivors". *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5042. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Анализ показателей липидного спектра у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода острого периода инфекции по данным международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2". *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5042. doi:10.15829/1560-4071-2022-5042.
4. Fan J, Wang H, Ye G, et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *Metabolism*. 2020;107:154243. doi:10.1016/j.metabol.2020.154243.
5. Hu X, Chen D, Wu L, et al. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin Chim Acta*. 2020;510:105-10. doi:10.1016/j.cca.2020.07.015.
6. Wei X, Zeng W, Su J, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020;14(3):297-304. doi:10.1016/j.jacl.2020.04.008.
7. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2979-91. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024.
8. Lee H, Ahn HJ, Park HE, et al. The effect of non-optimal lipids on the progression of coronary artery calcification in statin-naïve young adults: results from KOICA registry. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1173289. doi:10.3389/fcvm.2023.1173289.
9. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. 2019;394(10215):2173-83. doi:10.1016/S0140-6736(19)32519-X.
10. He X, Liu C, Peng J, et al. COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2021;6:427. doi:10.1038/s41392-021-00822-x.
11. Bizkarguenaga M, Bruzzone C, Gil-Redondo R, et al. Uneven metabolic and lipidomic profiles in recovered COVID-19 patients as investigated by plasma NMR metabolomics. *NMR Biomed*. 2022;35:e4637. doi:10.1002/nbm.4637.
12. Washirasaksiri C, Sayabovorn N, Ariyakunaphan P, et al. Long-term multiple metabolic abnormalities among healthy and high-risk people following nonsevere COVID-19. *Sci Rep*. 2023;13(1):14336. doi:10.1038/s41598-023-41523-5.
13. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident dyslipidaemia in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):120-8. doi:10.1016/S2213-8587(22)00355-2.
14. Durrington P. Blood lipids after COVID-19 infection. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):68-9. doi:10.1016/S2213-8587(22)00389-8.
15. Wrona M, Skrypnik D. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as Sequelae of COVID-19 Infection-Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20):13280. doi:10.3390/ijerph192013280.
16. Baker J, Ayenew W, Quick H, et al. High-Density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect. Dis*. 2010;201:285-92. doi:10.1086/649560.
17. Wang X, Lei J, Li Z, Yan L. Potential effects of coronaviruses on the liver: An update. *Front. Med*. 2021;8:651658. doi:10.3389/fmed.2021.651658.

## Сердечно-сосудистые предикторы течения постковидного периода: результаты когортного исследования

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Шведов И. И., Огибенина Е. С., Аванесян М. А., Фомин А. С.

**Цель.** Оценить сердечно-сосудистые факторы риска как предикторы развития постковидного синдрома (ПС).

**Материал и методы.** В данное проспективное когортное исследование включались взрослые пациенты, госпитализированные в университетскую клинику с клинически или лабораторно подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции. При поступлении оценивался ряд факторов сердечно-сосудистого риска, включая сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI). После выписки из стационара пациенты наблюдались в течение 6 мес. Затем из электронных медицинских карт и выписок собраны данные о течении постковидного периода и оценены два исхода: развитие ПС и развитие новых/ухудшение течения имеющихся хронических заболеваний в постковидном периоде.

Многофакторная логистическая регрессия использовалась для оценки связи между потенциальными предикторами и исходами, отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ) рассчитаны для установления силы связи. За уровень статистической значимости принято  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В окончательный анализ включено 125 пациентов (68 (54,4%) женщин), медиана возраста 59,0 [50,5;71,0] лет. ПС диагностирован у 32,8% пациентов. Наиболее распространенными симптомами были слабость (19,2%), головные боли (11,2%) и одышка (10,4%). В многофакторном анализе  $CAVI \geq 9,5$ , повышение систолического артериального давления (САД) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при поступлении были ассоциированы с развитием ПС, с ОШ 2,415 (95% ДИ: 1,174-2,846), 1,045 (95% ДИ: 1,010-1,082), 0,971 (95% ДИ: 0,946-0,998), соответственно. Возраст (ОШ 1,056, 95% ДИ: 1,009-1,105) и индекс массы тела (ОШ 1,132, 95% ДИ: 1,027-1,248) были связаны с развитием новых или ухудшением течения имеющихся хронических заболеваний в постковидном периоде.

**Заключение.** Такие объективные показатели, как САД, индекс CAVI и СКФ, могут являться предикторами развития ПС, а возраст и индекс массы тела связаны с неблагоприятным течением хронических заболеваний в постковидном периоде.

**Ключевые слова:** артериальная жесткость, CAVI, COVID-19, постковидный синдром.

**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 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Тарзиманова А. И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Шведов И. И.\* — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9722-6097, Огибенина Е. С. — соискатель кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2129-818X, Аванесян М. А. — студент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0009-0001-1156-283X, Фомин А. С. — студент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0009-0003-6833-295X.

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

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ПС — постковидный синдром, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 01.10.2023

Рецензия получена 19.10.2023

Принята к публикации 28.12.2023



**Для цитирования:** Подзолков В. И., Брагина А. Е., Тарзиманова А. И., Шведов И. И., Огибенина Е. С., Аванесян М. А., Фомин А. С. Сердечно-сосудистые предикторы течения постковидного периода: результаты когортного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5632. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5632. EDN REXCGP

## Cardiovascular predictors of the post-COVID-19 course: results of a cohort study

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Tarzimanova A. I., Shvedov I. I., Ogibeniina E. S., Avanesyan M. A., Fomin A. S.

**Aim.** To evaluate cardiovascular risk factors as predictors of the post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) syndrome.

**Material and methods.** This prospective cohort study included adult patients admitted to a university hospital with a clinically or laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19. A number of cardiovascular risk factors were assessed at admission, including the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). After hospital discharge, patients were observed for 6 months. Then, data on the course of the post-COVID-19 period was collected from electronic medical records and discharge summaries. Two following outcomes were assessed: the development of post-COVID-19 syndrome and the development of newly diagnosed diseases or worsening of existing chronic diseases in the post-COVID-19 period.

Multivariable logistic regression was used to assess the association between potential predictors and outcomes, and odds ratios (OR) with 95% confidence

intervals (95% CI) were calculated to assess the association strength. The statistical significance level was  $p < 0,05$ .

**Results.** The final analysis included 125 patients (68 (54,4%) women). The median age was 59,0 [50,5, 71,0] years. Post-COVID-19 syndrome was diagnosed in 32,8% of patients. The most common symptoms were weakness (19,2%), headaches (11,2%) and shortness of breath (10,4%). In multivariate analysis,  $CAVI \geq 9,5$ , increased systolic blood pressure (SBP) and glomerular filtration rate (GFR) on admission were associated with the post-COVID-19 syndrome, with an OR of 2,415 (95% CI 1,174-2,846), 1,045 (95% CI 1,010-1,082), 0,971 (95% CI 0,946-0,998), respectively. Age (OR 1,056, 95% CI 1,009-1,105) and body mass index (OR 1,132, 95% CI 1,027-1,248) were associated with newly diagnosed diseases or worsening of existing chronic diseases in the post-COVID-19 period.

**Conclusion.** Objective indicators such as SBP, CAVI and GFR may be predictors of post-COVID-19 syndrome, and age and body mass index are associated with the unfavorable course of chronic diseases in the post-COVID-19 period.

**Keywords:** arterial stiffness, CAVI, COVID-19, post-COVID-19 period.

**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, Tarzimanova A.I. ORCID: 0000-0001-9536-8307, Shvedov I.I.\*

ORCID: 0000-0001-9722-6097, Ogibina E.S. ORCID: 0000-0002-2129-818X, Avanesyan M.A. ORCID: 0009-0001-1156-283X, Fomin A.S. ORCID: 0009-0003-6833-295X.

\*Corresponding author: shvedov@gmail.com

**Received:** 01.10.2023 **Revision Received:** 19.10.2023 **Accepted:** 28.12.2023

**For citation:** Podzolkov V.I., Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Shvedov I.I., Ogibina E.S., Avanesyan M.A., Fomin A.S. Cardiovascular predictors of the post-COVID-19 course: results of a cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5632. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5632. EDN REXCGP

### Ключевые моменты

- Постковидный синдром — широко распространенное состояние после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).
- Поиск предикторов его развития является актуальной задачей.
- Показана связь систолического артериального давления, артериальной жесткости, скорости клубочковой фильтрации, измеряемых при госпитализации по поводу острой COVID-19, с развитием постковидного синдрома.
- Показана связь возраста и индекса массы тела с развитием новых/ухудшением течения имеющихся хронических заболеваний в постковидном периоде.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) не теряет свою актуальность. Несмотря на тренд к снижению смертности, количество заболевших остается существенным, и отмечается высокая распространенность различных симптомов, персистирующих или возникающих в постковидном периоде [1]. Единого общепринятого определения и классификации данного состояния не разработано, для его обозначения авторами используются различные термины (post COVID-19 condition, long COVID-19, post-COVID-19 syndrome, chronic COVID-19). В Российской Федерации чаще используется понятие "постковидный синдром" (ПС), кодирующееся U09.9 по МКБ-10.

По данным систематического обзора и метаанализа Chen C, et al., глобальная распространенность ПС составила 43% (39-46%), причем у пациентов, перенесших госпитализацию, этот показатель был выше — 54% (37-65%) [2].

Известно, что сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и сердечно-сосудистые заболевания являются факторами риска тяжелого течения и смерти у пациентов с COVID-19 [3, 4]. Артериальная жесткость наравне с эндотелиальной дисфункцией

### Key messages

- Post-COVID-19 syndrome is a widespread condition after a coronavirus disease 2019 (COVID-19).
- The search for its predictors is an urgent task.
- The relationship of systolic blood pressure, arterial stiffness, and glomerular filtration rate, measured during hospitalization for acute COVID-19, with post-COVID-19 syndrome has been shown.
- The relationship of age and body mass index with newly diagnosed diseases or worsening of existing chronic diseases in the post-COVID-19 period has been shown.

является универсальным маркером поражения сосудистой стенки и предиктором сердечно-сосудистых осложнений. В ряде работ продемонстрирована связь тяжести течения и неблагоприятного прогноза COVID-19 с сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI), который представляет собой расчетный показатель жесткости артериальной стенки [5]. В связи с этим, закономерным представляется изучение связи сердечно-сосудистых предикторов с развитием ПС.

Имеются данные о связи женского пола, возраста, тяжести острой COVID-19 с развитием ПС [6]. Однако в этих работах отсутствовал акцент на сердечно-сосудистые предикторы. Исследования по оценке связи сердечно-сосудистых факторов риска с развитием ПС в российской популяции не проводились. Учитывая высокую распространенность, последствия перенесенной COVID-19 представляют серьезную социальную проблему, поэтому выявление предикторов их развития является важной задачей.

Целью нашего исследования являлось выявление сердечно-сосудистых предикторов развития ПС.

### Материал и методы

В данное проспективное когортное исследование включались взрослые пациенты (старше 18 лет), выписанные из инфекционного отделе-

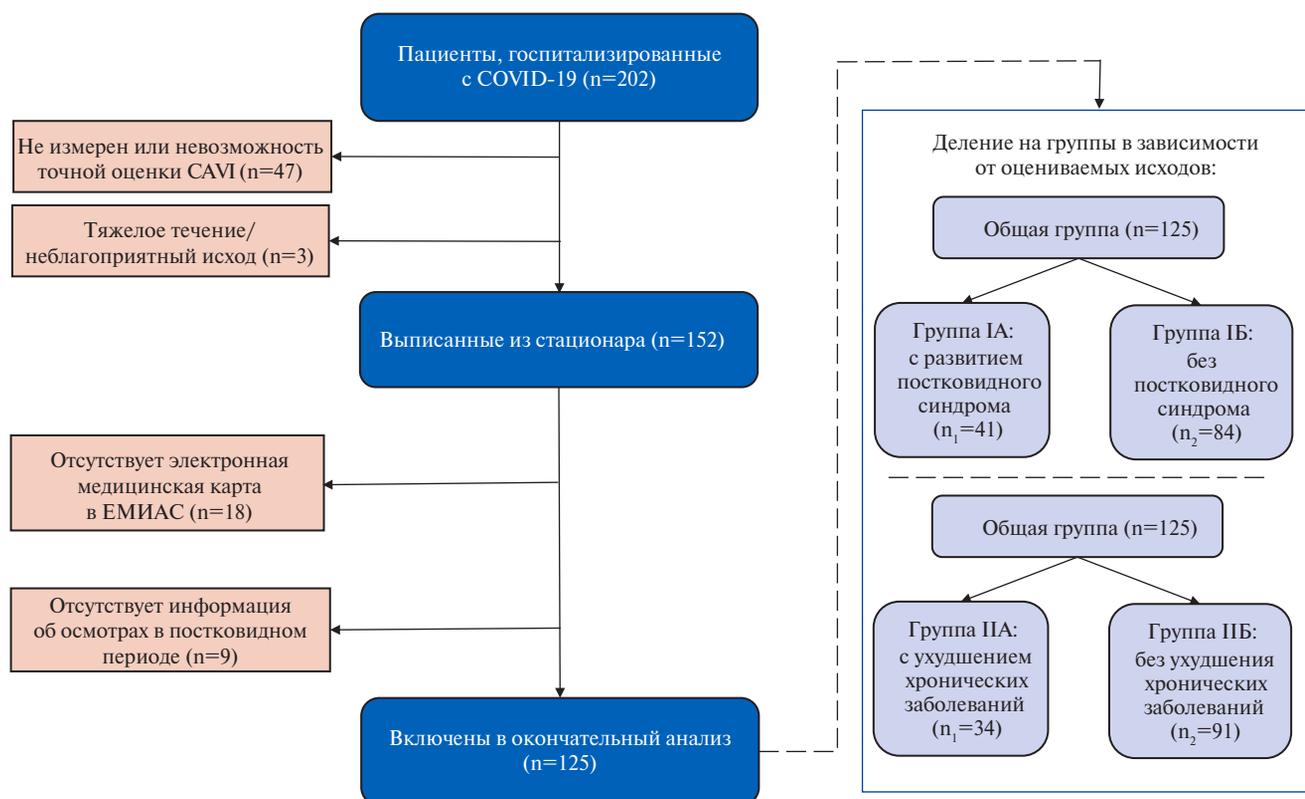


Рис. 1. Диаграмма пациентов, включенных в исследование.

Сокращения: CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

ния № 2 Университетской клинической больницы № 4 Сеченовского университета, где они проходили лечение по поводу COVID-19. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Критериями исключения являлись наличие состояний, препятствующих точной оценке CAVI; также из исследования исключались пациенты, отказавшиеся от дальнейшего участия, проживающие вне Москвы или не прикрепленные к организациям здравоохранения города Москвы; при недостаточности/отсутствии данных об осмотрах в электронной медицинской карте.

Данные о течении острого периода COVID-19 получены из электронных историй болезни и выписных эпикризов пациентов. Данные о течении 6-мес. постковидного периода получены на основании результатов госпитализаций и амбулаторных осмотров в Единой медицинской информационно-аналитической системе (ЕМИАС), проведенных после окончания лечения по поводу острой COVID-19.

Всем пациентам во время госпитализации проведена оценка артериальной жесткости с помощью измерения CAVI с использованием сфигмоманометра Vasera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) по

стандартной методике. Оценивались лодыжечно-плечевой индекс и отдельно CAVI на правых и левых конечностях (R-CAVI и L-CAVI, соответственно), результирующий индекс CAVI вычислялся как максимальное из значений R-CAVI и L-CAVI. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определена по формуле CKD-EPI.

В качестве оцениваемых исходов рассматривалось:

1) развитие ПС, который диагностировался при сохранении или появлении новых симптомов по крайней мере через 4 нед. после начала острой инфекции SARS-CoV-2, персистировавших не менее 2 мес. и не имевших других причин.

2) развитие новых/ухудшение течения имеющихся хронических заболеваний в постковидном периоде в течение 6 мес. от начала симптомов острой COVID-19.

При анализе развития исходов учитывались данные медицинской документации об обращении для оказания внеочередной медицинской помощи в течение 6 мес. после перенесенного острого периода COVID-19.

Статистический анализ результатов проводился с использованием SPSS 20.0 (IBM). Распределения оценивались по критерию Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в виде

Таблица 1

**Сравнение течения острого COVID-19 в группах с развитием ПС (IA) и без него (IB), и в группах с развитием новых/ухудшением течения имеющихся хронических заболеваний (IIA) и без него (IIB)**

Показатели на момент госпитализации, n (%); M±SD; Me [Q 25%;75%]	Группа IA (n=41)	Группа IB (n=84)	P	Группа IIA (n=34)	Группа IIB (n=91)	P
Возраст, годы	64,76±12,06	56,49±13,21	0,001	64,65±12,84	57,16±13,06	0,005
Пол, муж./жен., n (%)	15 (36,6)/26 (63,4)	42 (50)/42 (50)	0,157	14 (41,2)/20 (58,8)	43 (47,3)/48 (52,7)	0,544
Койко-день, дни	13,00 [10,00;16,50]	11,00 [9,00;14,00]	0,143	12,50 [9,75;16,25]	11,00 [9,00;14,00]	0,295
АГ, n (%)	36 (87,8)	43 (51,2)	<0,001	27 (79,4)	52 (57,1)	0,022
СД, n (%)	10 (24,4)	11 (13,1)	0,113	5 (14,7)	11 (12,1)	0,765
ИБС, n (%)	8 (19,5)	11 (13,1)	0,348	5 (14,7)	14 (15,4)	0,925
ОНМК, n (%)	2 (4,9)	1 (1,2)	0,206	1 (2,9)	2 (2,2)	0,809
Онкологические заболевания, n (%)	1 (4)	1 (2,9)	0,824	0 (0,0)	2 (4,9)	0,569
ХБП, n (%)	10 (24,4)	10 (11,9)	0,074	9 (26,5)	11 (12,1)	0,051
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,12 [26,10;32,38]	27,79 [24,78;31,78]	0,065	31,11 [27,53;33,60]	27,47 [24,78;31,25]	0,003
Ожирение, n (%)	21 (51,2)	29 (34,5)	0,074	19 (55,9)	31 (34,1)	0,027
САД, мм рт.ст.	130,00 [120,00;140,00]	120,00 [113,75;130,00]	0,003	127,50 [120,00;135,00]	120,00 [117,00;130,00]	0,073
ЧСС, уд./мин	80,00 [75,00;86,00]	84,00 [75,75;92,00]	0,056	80,00 [74,75;88,25]	82,00 [76,00;90,00]	0,339
SpO <sub>2</sub> , %	95,50 [93,00;97,00]	94,00 [93,00;96,00]	0,121	94,00 [93,00;96,00]	95,00 [93,00;96,00]	0,933
СРБ, мг/л	18,00 [7,10;50,30]	21,62 [7,25;45,20]	0,950	18,80 [7,08;56,25]	23,44 [8,00;45,19]	0,951
Анемия, n (%)	8 (20,0)	7 (8,5)	0,070	8 (23,5)	7 (8,0)	0,029
Д-димер, мг/л	0,60 [0,36;0,80]	0,41 [0,29;0,87]	0,278	0,48 [0,28;0,80]	0,44 [0,29;0,88]	0,878
CAVI ≥9,5, n (%)	20 (48,8)	18 (21,4)	0,002	13 (38,2)	25 (27,5)	0,244
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62,30 [55,30;79,15]	77,20 [65,88;87,45]	0,001	65,30 [53,25;82,48]	75,00 [63,40;86,80]	0,057

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, M — среднее, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, SpO<sub>2</sub> — насыщение гемоглобина кислородом, Q 25%;75% — межквартильный интервал.

средних значений и среднеквадратического отклонения, либо в виде медианы и межквартильного интервала, качественные — в виде процентного соотношения. Достоверность различий между группами для количественных показателей оценивали по t-критерию Стьюдента или критерию Манна-Уитни, для качественных — по критерию хи-квадрат или точному тесту Фишера. Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ использовался для оценки связи между предикторами и развитием исходов. В многофакторную модель включались показатели, значимо ассоциированные с развитием исходов по результатам однофакторного анализа. Для оценки силы связи рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). За уровень статистической значимости принят  $p < 0,05$ .

### Результаты

В окончательный анализ из 202 пациентов после отбора (рис. 1) включено 125 пациентов (57 (45,6%) мужчин и 68 (54,4%) женщин). Средний возраст составил  $59,20 \pm 13,37$  лет.

Все пациенты разделены в зависимости от оцениваемых исходов на 2 подгруппы: IA — лица с разви-

тием ПС, и IB — без него; IIA — с развитием новых/ухудшением течения имеющихся хронических заболеваний, IIB — без ухудшения.

ПС выявлен у 32,8% пациентов. Клиническая характеристика подгрупп IA и IB при исходном обследовании во время острой COVID-19 приведена в таблице 1.

Среди госпитализированных чаще встречались АГ (63,2%), ожирение (40,0%), СД (16,8%) и хроническая болезнь почек (ХБП) (16,0%). Пациенты с развитием ПС были старше, имели больше распространенность АГ, а также более высокие уровни систолического артериального давления (САД), СКФ и индекса CAVI.

Степень поражения легких во время острой COVID-19 определялась по данным компьютерной томографии (КТ) и была следующей: КТ-2 (57,6%), КТ-1 (32,0%), КТ-3 (10,4%), КТ-0 (0,0%). В соответствии с критериями исключения исключены пациенты с обширным поражением легких (КТ-4).

По результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа степень поражения легких не была ассоциирована с развитием ПС, что может объясняться тем, что в исследование не включа-

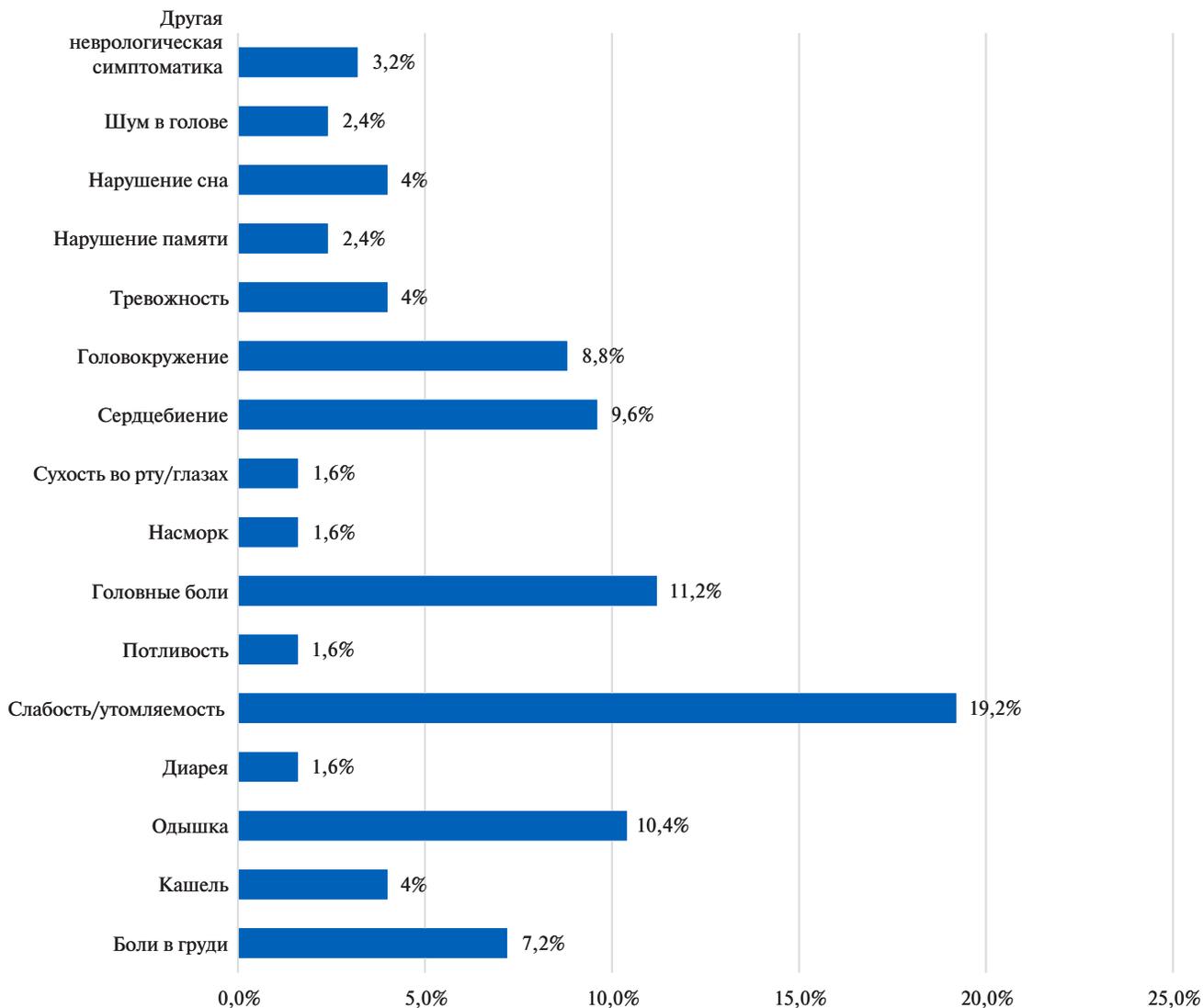


Рис. 2. Частота развития симптомов в постковидном периоде.

лись как пациенты с тяжелым течением COVID-19, так и амбулаторные пациенты с легким течением COVID-19.

Частоты различных симптомов ПС приведены на рисунке 2.

Наиболее распространенными симптомами являлись слабость (19,2%), головные боли (11,2%) и одышка (10,4%).

Для отбора потенциальных предикторов проведен однофакторный регрессионный анализ в отношении развития ПС. В анализ включены следующие показатели: возраст, пол; наличие в анамнезе АГ, СД, ишемической болезни сердца, онкологического заболевания, ХБП; ожирение, САД, насыщение гемоглобина кислородом, С-реактивный белок, СКФ, САVI  $\geq 9,5$ . С развитием ПС были связаны возраст ( $p=0,002$ ), АГ ( $p<0,001$ ), САД ( $p=0,004$ ), СКФ ( $p=0,004$ ) и САVI  $\geq 9,5$  ( $p=0,002$ ).

Учитывая сильную корреляцию индекса САVI и возраста (коэффициент корреляции Спирмена  $r=0,725$ ,  $p<0,001$ ), возраст и индекс САVI не включались одновременно в регрессионную модель. Из двух показателей, характеризующих АД (АГ в анамнезе, САД), выбран уровень САД для включения в многофакторную модель как объективный показатель состояния пациента, наряду с уровнем индекса САVI и СКФ. Результаты многофакторной логистической регрессии в отношении развития ПС приведены в таблице 2.

В результате индекс САVI  $\geq 9,5$ , САД и СКФ оказались предикторами развития ПС. При включении в модель возраста вместо индекса САVI не получено достоверной связи возраста с развитием ПС (ОШ 1,032, 95% ДИ: 0,989-1,076,  $p=0,146$ ).

Вторым оцениваемым исходом в нашем исследовании было развитие новых/ухудшение течения имею-

Таблица 2

## Результаты многофакторной логистической регрессии в отношении развития ПС

	ОШ	95% ДИ	P
САД при поступлении	1,045	1,010-1,082	0,011
САVI $\geq 9,5$	2,415	1,023-5,704	0,044
СКФ	0,971	0,946-0,998	0,032

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, САVI — сердечно-лodgeжный сосудистый индекс.

Таблица 3

## Частота развития новых/ухудшения течения имеющихся хронических заболеваний в постковидном периоде

Заболевание	Общая группа (N=125)
Новые случаи нарушения углеводного обмена, n (%):	14 (11,2)
— диабет	5 (4,0)
— гипергликемия натощак	9 (7,2)
Неконтролируемая АГ, n (% от пациентов с АГ)	8 (10,1)
Ухудшение течения ФП, n (% от пациентов с ФП)	4 (44,4)
Анемия, n (% от пациентов с данными об уровне гемоглобина)	7 (20,6)
Злокачественные новообразования, n (%)	3 (2,4)

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ФП — фибрилляция предсердий.

щихся хронических заболеваний в постковидном периоде (рис. 1). У 34 (27,2%) пациентов, завершивших участие в исследовании, выявлены различные заболевания в постковидном периоде (табл. 3).

Частота развития нарушений углеводного обмена и анемии, а также случаев ухудшения течения АГ и фибрилляции предсердий была высокой в постковидном периоде, что свидетельствует о необходимости углубленного наблюдения за больными, перенесшими COVID-19.

Клиническая характеристика подгрупп ПА и ПБ при исходном обследовании во время острого периода COVID-19 представлена в таблице 1. Представители группы с развитием новых/ухудшением течения имеющихся хронических заболеваний были старше, у них была выше распространённость АГ, ожирения, более высокие значения индекса массы тела (ИМТ).

Для отбора потенциальных факторов риска, ассоциированных с развитием новых/ухудшением течения имеющихся хронических заболеваний в постковидном периоде проведен однофакторный регрессионный анализ, в который включены возраст, пол; наличие в анамнезе АГ, СД, ишемической болезни сердца, онкологического заболевания, ХБП; ИМТ, ожирение, САД, насыщение гемоглобина кислородом, С-реактивный белок, СКФ и повышенный САVI ( $>9,5$ ). С развитием новых/ухудшением течения имеющихся хронических заболеваний оказались связаны возраст ( $p=0,007$ ), АГ ( $p=0,025$ ), ИМТ ( $p=0,006$ ), ожирение ( $p=0,029$ ).

Для уточнения независимой связи предикторов с развитием данного исхода построена многофакторная модель (табл. 4). По результатам проведенного

Таблица 4

## Результаты многофакторной логистической регрессии в отношении развития новых/ухудшения течения имеющихся хронических заболеваний в постковидном периоде

	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,056	1,009-1,105	0,020
Мужской пол	1,137	0,469-2,760	0,776
Наличие АГ в анамнезе	0,752	0,209-2,709	0,663
ИМТ	1,132	1,027-1,248	0,013

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов.

анализа возраст и увеличение ИМТ как непрерывной переменной были ассоциированы с развитием новых/ухудшением течения имеющихся хронических заболеваний в постковидном периоде независимо от пола и наличия АГ и СД.

## Обсуждение

Нами проведено когортное исследование, оценивающее связь артериальной жесткости, а также ряда других объективных показателей, с развитием ПС. Особенностью нашего исследования является оценка распространенности ПС по данным медицинской документации. В отличие от ранее выполненных работ, в которых наличие ПС выявлялось по результатам заполняемых самостоятельно пациентом опросников или телефонных опросов [7], наш протокол исследования позволил снизить субъективность в оценке наличия и тяжести симптомов, а также учесть длительность наличия постковидных симптомов.

Частота развития ПС у госпитализированных пациентов в нашем исследовании составила 32,8%, что несколько ниже по сравнению с проведенными ранее исследованиями [2]. Меньшая распространенность ПС и отдельных симптомов в постковидном периоде по сравнению с аналогичными исследованиями может объясняться тем, что в нашем исследовании учитывались только зафиксированные в медицинской документации симптомы как минимум средней тяжести, которые потребовали внеочередного обращения за медицинской помощью.

Слабость (19,2%) была самым распространенным симптомом в постковидном периоде, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [8, 9]. Слабость, повышенная утомляемость является частым симптомом после перенесенного острого повреждения легких и исследовалась в работах до эпохи COVID-19 [10]. Поэтому закономерно их наличие в постковидном периоде, особенно, у госпитализированных больных.

По сравнению с ранее проведенными исследованиями нами не получено данных о достоверной связи женского пола с развитием ПС. Это может объясняться тем, что женщины чаще сообщают о симптомах при самостоятельном заполнении опросников, в то время как мужчины склонны реже упоминать нетяжелые симптомы.

В нашем исследовании часть пациентов жаловалась на сердцебиение (9,6%) и боли в груди (7,2%). Это может говорить о длительном поражении сердечно-сосудистой системы у больных, перенесших острый COVID-19, и соответствует данным ранее проведенных исследований, оценивающих частоту жалоб на сердцебиение в 9-10%, а болей в груди — в 5-7% [9].

В ряде исследований у небольшого процента пациентов сохранялись жалобы на нарушение вкуса и обоняния после острого периода COVID-19 (2,9% по данным Арутюнова Г. П. и др. [11]). В нашем исследовании не выявлены пациенты с нарушениями вкуса и обоняния, что может объясняться тем, что большинство пациентов набрано во время волн пандемии, вызванных штаммами дельта и омикрон, при которых потеря вкуса/обоняния развивается в меньшем проценте случаев по сравнению с первоначальным штаммом SARS-CoV-2 [12].

АГ является предиктором тяжелого течения и летального исхода COVID-19 [3], что может являться как следствием поражения органов-мишеней у больных с АГ, так и усиления воспалительного ответа у пациентов с АГ и COVID-19. Однако роль АГ в развитии ПС не до конца изучена. Большинство исследований не рассматривали связь АГ с развитием симптомов в постковидном периоде. В исследовании Zhang X, et al. показана связь АГ с развитием одышки в однофакторном анализе, не подтвердившаяся в многофакторном анализе [8]. С другой стороны,

исследование Fernández-de-las-Peñas C, et al., посвященное уточнению предиктивной роли АГ, показало связь АГ с длительными симптомами в постковидном периоде [13].

В нашем исследовании повышение САД было связано с развитием ПС. Патологическая физиология этого состояния не до конца изучена. Вероятным механизмом взаимосвязи АГ и ПС является дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и калликреин-кининовой системы, а также имеющаяся при АГ эндотелиальная дисфункция, которая усиливает повреждающее действие вируса в отношении сосудистой стенки и его провоспалительную активность [14].

В проведенных на данный момент исследованиях не оценивалась предиктивная роль таких объективных показателей, как САД, СКФ и сосудистая жесткость, оцененная по индексу CAVI. В проведенной нами работе впервые показана независимая связь повышения данных показателей с развитием ПС.

В ряде исследований выявлена связь возраста с развитием таких симптомов, как слабость, одышка, тревога и депрессия, а также наличием  $\geq 3$  симптомов в постковидном периоде [8, 9]. Ожирение также по нескольким источникам повышает риски развития ПС [15]. В нашей работе возраст и увеличение ИМТ не были ассоциированы с развитием ПС, но была показана их связь с развитием новых/ухудшением течения имеющихся хронических заболеваний после перенесенного COVID-19.

Таким образом, патологическая физиология развития ПС имеет многофакторный характер и, как показано в данном исследовании, вероятно, включает в себя наличие изменений сосудистой стенки, поражение почек, а также изменения метаболического статуса организма.

**Ограничения исследования.** Ограничениями данного исследования являлись одноцентровой характер, относительно небольшой объем выборки, а также сужение исследуемой популяции до госпитализированных больных с COVID-19 средней степени тяжести, в связи с невозможностью оценки индекса CAVI у тяжелых больных.

### Заключение

В нашем исследовании показано, что такие объективные показатели, как САД, индекс CAVI и СКФ, могут являться предикторами развития ПС, а возраст и ИМТ связаны с неблагоприятным течением хронических заболеваний в постковидном периоде. Полученные результаты требуют уточнения в более крупных исследованиях.

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

## Литература/References

1. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Heal*. 2021;6(9):e005427. doi:10.1136/bmjgh-2021-005427.
2. Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, et al. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1593-607. doi:10.1093/infdis/jiac136.
3. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2023;19(1):4-10. doi:10.20996/1819-6446-2023-01-10.
4. Chazova IE, Blinova NV, Zhernakova JV, et al. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: arterial hypertension and Post-COVID syndrome. *Syst Hypertens*. 2022;19(3):5-13. doi:10.38109/2075-082X-2022-3-5-13.
5. Aydin E, Kant A, Yilmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(1):73-6. doi:10.1590/1806-9282.20210781.
6. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(9):1107-20. doi:10.1111/cea.13997.
7. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
8. Zhang X, Wang F, Shen Y, et al. Symptoms and Health Outcomes among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year after Discharge from Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):1-11. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.27403.
9. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747-58. doi:10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
10. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: A two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med*. 2014;42(4):849-59. doi:10.1097/CCM.0000000000000040.
11. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
12. Coelho DH, Reiter ER, French E, et al. Decreasing Incidence of Chemoreceptor Changes by COVID-19 Variant. *Otolaryngol Neck Surg*. 2023;168(4):704-6. doi:10.1177/01945998221097656.
13. Fernández-de-las-Peñas C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, et al. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *J Hum Hypertens*. 2022;36(6):582-4. doi:10.1038/s41371-022-00660-6.
14. Cooper SL, Boyle E, Jefferson SR, et al. Role of the Renin—Angiotensin—Aldosterone and Kinin—Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8255. doi:10.3390/ijms22158255.
15. Desgranges F, Tadini E, Munting A, et al. Post-COVID-19 Syndrome in Outpatients: a Cohort Study. *J Gen Intern Med*. 2022;37(8):1943-52. doi:10.1007/s11606-021-07242-1.

## Полиморфизм генов и сывороточные уровни некоторых ангиогенных факторов роста и про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца

Николаева А. М.<sup>1</sup>, Бабушкина Н. П.<sup>2</sup>, Рябова Т. Р.<sup>1</sup>, Долбня А. Д.<sup>3</sup>, Кологривова И. В.<sup>1</sup>, Шаврак В. Е.<sup>4</sup>, Рябов В. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить полиморфные варианты генов *IL10*, *FGF2*, *VEGFD*, *TRAIL*, *SELE*, *TNFA* и *TNFβ* у пациентов с первичным инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) и их связь с поздним постинфарктным ремоделированием сердца.

**Материал и методы.** В исследование включено 74 пациента 61±10,7 лет и диагнозом первичный ИМпСТ. Все пациенты через 60 (40; 80) мин после поступления в стационар прошли чрескожное коронарное вмешательство с восстановлением кровотока в симптом-зависимой коронарной артерии. На 1, 7 сут. ИМ, через 6 и 12 мес. на системе Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation) с использованием диагностической панели MILLIPLIX Human Cytokine/Chemokine Panel II измерены сывороточные уровни фактора роста фибробластов (FGF), интерлейкина-10 (IL-10), цитокинов семейства фактора некроза опухоли: TNF-α, TNF-β и лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL). Позднее ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) определяли через 12 мес. по данным 2D-трансторакальной эхокардиографии. Прирост конечно-диастолического объема ЛЖ на 15% и более к 12 мес. считали поздним ремоделированием. Пациенты прогенотипированы по 16 SNP в генах *TNFβ*, *TNF*, *IL10*, *TNFRSF1B*, *VEGFD*, *TRAIL*, *FGF2*, *SELE*.

**Результаты.** Неблагоприятное ремоделирование ЛЖ диагностировано у 19 больных (25,7%). Анализ генных ассоциаций показал статистически значимую связь rs1800629 *TNFA* ( $\chi^2=4,748$ ;  $p=0,029$ ), rs5353 *SELE* ( $\chi^2=10,85$ ;  $p=0,004$ ) и rs6632528 *VEGFD* ( $\chi^2=8,127$ ;  $p=0,017$ ) с увеличением риска развития ИМпСТ. Выявлена более высокая концентрация IL-10 на 7 сут. ИМ ( $p=0,05$ ) и через 6 мес. ( $p=0,028$ ) у носителей генотипа А/Т rs3024492 в гене *IL10*, а также FGF у носителей генотипа Т/Т rs13122694 в гене *FGF2* к 6 мес. после индексного события ( $p=0,04$ ). Обнаружена зависимость основных показателей ЛЖ от генотипов полиморфизма rs3024492 *IL10*, rs13122694 *FGF2* и rs4830939 *VEGFD*. В 1 сут. ИМ у гетерозигот по rs3024492 *IL10* контрактильная функция ЛЖ была хуже в сравнении с носителями генотипа Т/Т. Также носители генотипа Т/Т rs13122694 *FGF2* отличались более высокими показателями фракции выброса ЛЖ, продольной глобальной деформации ЛЖ и меньшими значениями конечно-систолического индекса ЛЖ в раннем постинфарктном периоде. В отдаленном постинфарктном периоде носители генотипа Т/Т rs4830939 *VEGFD* отличались большей степенью дилатации ЛЖ, чем носители генотипов С/С и С/Т.

**Заключение.** Таким образом, в настоящем исследовании показан вклад полиморфизма генов системы воспаления в формирование предрасположенности к ИМпСТ — как на уровне фенотипа в целом, так и на уровне формирования отдельных признаков.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, ремоделирование, цитокины, полиморфизм генов.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>3</sup>ФГБОУ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО Томский государственный университет, Томск, Россия.

Николаева А. М.\* — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1632-6342, Бабушкина Н. П. — к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0001-6133-8986, Рябова Т. Р. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8573-5695, Долбня А. Д. — студент 6 курса, ORCID: нет, Кологривова И. В. — к.м.н., н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4537-0008, Шаврак В. Е. — студент 2 курса, ORCID: нет, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tonya\_nikolaeva93@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, РЛЖ — ремоделирование левого желудочка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, ПЦР — полимеразная цепная реакция, FGF — фактор роста фибробластов, IL-10 — интерлейкин-10, SELE — E-селектин, SNP — однонуклеотидный полиморфный вариант (single nucleotide polymorphism), TRAIL — лиганд, индуцирующий апоптоз, TNF-α — фактор некроза опухоли, VEGFD — сосудисто-эндотелиальный фактор роста.

Рукопись получена 14.12.2023

Рецензия получена 11.01.2024

Принята к публикации 14.01.2024



**Для цитирования:** Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябова Т. Р., Долбня А. Д., Кологривова И. В., Шаврак В. Е., Рябов В. В. Полиморфизм генов и сывороточные уровни некоторых ангиогенных факторов роста и про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5733. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5733. EDN NVVJAF

## Gene polymorphism and serum levels of some angiogenic growth factors and pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with post-infarction cardiac remodeling

Nikolaeva A. M.<sup>1</sup>, Babushkina N. P.<sup>2</sup>, Ryabova T. R.<sup>1</sup>, Dolbnya A. D.<sup>3</sup>, Kologrivova I. V.<sup>1</sup>, Shavrak V. E.<sup>4</sup>, Ryabov V. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To investigate the polymorphic variants of *IL10*, *FGF2*, *VEGFD*, *TRAIL*, *SELE*, *TNFA* and *TNFβ* genes in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction (MI) (STEMI) and to evaluate their association with late post-infarction cardiac remodeling.

**Material and methods.** The study includes 74 patients age 61±10,7 years with primary STEMI. Percutaneous coronary intervention with restoration of infarct-related artery patency was performed in all patients after 60 (40; 80) minutes

since admission to the hospital. Serum levels of fibroblast growth factor (FGF), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor family cytokines (TNF-α, TNF-β and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)) were measured with the Multiplex Instrument FLEXMAP 3D system (Luminex Corporation) and the MILLIPLIX Human Cytokine/Chemokine Panel II on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> day of early post-MI period and after 6 and 12 months. The late adverse cardiac remodeling was determined after 12 months of long-term post-MI period according to 2D echo-

cardiography. The increase in left ventricular end-diastolic volume by 15% or more by 12 months was considered late adverse cardiac remodeling. The patients were genotyped by 16 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *TNF $\beta$* , *TNF*, *IL10*, *TNFRSF1B*, *VEGFD*, *TRAIL*, *FGF2*, *SELE* genes.

**Results.** Adverse cardiac remodeling occurred in 19 patients (25,7%). The genetic association analysis revealed the significant association of rs1800629 *TNFA* ( $\chi^2=4,748$ ;  $p=0,029$ ), rs5353 *SELE* ( $\chi^2=10,85$ ;  $p=0,004$ ) and rs6632528 *VEGFD* ( $\chi^2=8,127$ ;  $p=0,017$ ) with an increased risk of STEMI. Higher concentration of IL-10 was detected on the 7<sup>th</sup> day of MI ( $p=0,05$ ) and 6 months later ( $p=0,028$ ) in A/T rs3024492 genotype carriers, as well as FGF in T/T rs13122694 genotype carriers by the 6<sup>th</sup> month after the event ( $p=0,04$ ). The dependence of the main LV indicators on the distribution of polymorphism genotypes rs3024492 *IL10*, rs13122694 *FGF2* and rs4830939 *VGEFD* was discovered. In the first 24 hours of MI in rs3024492 *IL10* heterozygotes, LV contractile function was worse in comparison with T/T genotype carriers. Also, carriers of the T/T rs13122694 *FGF2* genotype were distinguished by higher LV ejection fraction, longitudinal global LV deformation and lower of LV end-systolic index in the early post-infarction period. In the long-term post-infarction period, T/T rs4830939 *VGEFD* carriers differed in a greater LV dilation than carriers of the C/C and C/T genotypes.

**Conclusion.** The study showed the contribution of polymorphism of the inflammation system genes to a predisposition to STEMI — both at the levels of phenotype and individual signs.

**Keywords:** myocardial infarction, remodeling, cytokines, genes polymorphism.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>4</sup>Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Nikolaeva A. M.\* ORCID: 0000-0002-1632-6342, Babushkina N. P. ORCID: 0000-0001-6133-8986, Ryabova T. R. ORCID: 0000-0001-8573-5695, Dolbnya A. D. ORCID: none, Kologrivova I. V. ORCID: 0000-0003-4537-0008, Shavrak V. E. ORCID: none, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Corresponding author: tonya\_nikolaeva93@mail.ru

**Received:** 14.12.2023 **Revision Received:** 11.01.2024 **Accepted:** 14.01.2024

**For citation:** Nikolaeva A. M., Babushkina N. P., Ryabova T. R., Dolbnya A. D., Kologrivova I. V., Shavrak V. E., Ryabov V. V. Gene polymorphism and serum levels of some angiogenic growth factors and pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with post-infarction cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5733. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5733. EDN NVVJAF

### Ключевые моменты

- В развитии инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST помимо традиционных факторов риска ишемической болезни сердца показан вклад полиморфизма генов воспаления.
- Носительство редкого аллеля T rs3024492 *IL10* и rs13122694 *FGF2* было связано с более высокой экспрессией гена в отделанном постинфарктном периоде.
- При гомозиготном наследовании редкого аллеля T rs4830939 *VGEFD* показана большая степень дилатации левого желудочка в отделанном пост-ИМ периоде

### Key messages

- In the development of ST-segment elevation myocardial infarction (MI), in addition to traditional risk factors for coronary artery disease, the contribution of polymorphism of inflammatory genes has been shown.
- Carriage of the rare T allele of rs3024492 *IL10* and rs13122694 *FGF2* was associated with higher gene expression in the post-infarction period.
- Homozygous carriage of the rare T allele rs4830939 *VGEFD* shows a greater left ventricular dilatation in the long-term post-MI period.

На сегодняшний день эффективность методов своевременного восстановления кровотока при инфаркте миокарда (ИМ) не вызывает сомнений [1]. Однако, несмотря на проведение всего комплекса мероприятий, направленного на ограничение зоны некроза, часть пациентов подвержена развитию патологического постинфарктного ремоделирования сердца, что, в свою очередь, определяет ухудшение эпидемиологического тренда и увеличение распространенности хронической сердечной недостаточности (СН) в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Общеизвестно, что хроническая СН поддерживает высокую коморбидность населения, ассоциирована с повышенной летальностью и частыми госпитализациями, создавая огромную экономическую нагрузку на систему здравоохранения [2, 3].

В классическом понимании процесс ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) характеризуется нарушением нормальной архитектоники сердца, прогрессирующей дилатацией камер и снижением глобальной сократительной функции ЛЖ. На протяжении полувека активного изучения проблемы постинфарктного ремоделирования было доказано, что нарушение согласованной работы, дисбаланс про- и противовоспалительных маркеров и персистенция хронического асептического воспаления имеют фундаментальное значение в восстановительной регенерации миокарда [4]. При этом в эксперименте и клинических исследованиях при одинаковом объеме ишемического повреждения миокарда между пациентами продемонстрирована вариабельность характера, выраженности и длительности воспаления, что явилось основанием дальнейшего изучения ме-

ханизмов, регулирующих синтез белковых молекул, участвующих в воспалении [5].

Последние годы предметом активного изучения являются гены, которые в совокупности с общепризнанными факторами риска ССЗ оказывают влияние на развитие, характер и течение заболевания. В настоящее время хорошо известно, что гены цитокинов отличаются высокой степенью полиморфизма. Полиморфизм в генах цитокинов оказывает влияние на эффективность транскрипции, стабильность и качество мРНК, а также функциональную активность белковых продуктов [6]. В исследованиях последних лет сообщается возможная связь полиморфизма генов с цитокиновой дисрегуляцией при постинфарктной регенерации миокарда и показывается необходимость в проведении клинических исследований для полного раскрытия индивидуальных особенностей иммунного воспаления при ИМ [7].

Так, недавно при исследовании крупной выборки пациентов была обнаружена ассоциация изоформы D сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF-D) и полиморфных вариантов его гена с неблагоприятным прогнозом после острого коронарного события [8]. VEGF-D является одним из основных регуляторов лимфоангиогенеза, фиброгенеза и апоптоза. В исследованиях последних лет все чаще подчеркивается роль лимфоангиогенеза в процессе постинфарктного заживления миокарда. Считается, что подавление лимфоангиогенеза при ИМ замедляет элиминацию маркеров воспаления, связано с большей макрофагальной инфильтрацией и способствует затяжному течению воспаления [9].

Ранее в проведенном нами исследовании установлена прогностическая роль интерлейкина-10 (IL-10), фактора роста фибробластов (FGF) и сосудисто-эндотелиального факторов роста (VEGF) в отдаленном постинфарктном периоде у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [10]. Таким образом, представляет интерес изучение генетических механизмов, в частности, полиморфизмов генов белков, показавших свое значение в неблагоприятное течение ИМ [11].

Целью исследования является изучение полиморфных вариантов генов *IL10*, *FGF2*, *VEGFD*, *TRAIL*, *SELE*, *TNFA*, *TNFβ* и *TNFRSF1B* у пациентов с первичным ИМпST и их значимость в развитии позднего постинфарктного ремоделирования сердца.

### Материал и методы

В исследование включено 74 пациента с первичным ИМпST, госпитализированных в ОНК НИИ Кардиологии Томского НИМЦ с 2019 по 2021гг. Диагноз ИМпST устанавливали в соответствии с четвертым универсальным определением ИМ: наличие клиники ишемии миокарда, элевация сегмента ST на электрокардиограмме не менее чем в двух смежных

отведениях и повышение уровня высокочувствительного тропонина I >99-го перцентиля верхней границы нормы [12]. У всех пациентов в среднем через 60 (40; 80) мин было выполнено чрескожное коронарное вмешательство с восстановлением антеградного кровотока в симптом-зависимой коронарной артерии. Всем пациентам в соответствии с современными клиническими рекомендациями назначали двойную антитромбоцитарную терапию (100%), статины (100%), блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (99%) и бета-блокаторы (96%).

Критерии включения в исследование: первичный ИМпST, возраст старше 18 лет и постоянное проживание на территории Томской области. Более 95% включенных в исследование пациентов — русские.

Критериями невключения были: кардиогенный шок, аутоиммунные, онкологические заболевания, терминальная хроническая болезнь почек, фибрилляция/трепетания предсердий, гемодинамически значимые клапанные пороки сердца и выраженные когнитивные дисфункции.

Протокол исследования отвечал требованиям Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом НИИ Кардиологии. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании, в т.ч. и на проведение генетического тестирования.

Для проведения генетического исследования всем пациентам на 1 сут. ИМ проводили забор венозной крови из периферической вены. Выделение ДНК из лейкоцитов венозной крови проводилось фенол-хлороформным методом.

В качестве контроля привлечена популяционная выборка русских г. Томска (136 индивидов), сформированная из образцов ДНК "Биобанка населения Северной Евразии" НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом "Медицинская геномика" НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН. Генотипирование выполнялось с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (real-time PCR) по технологии TaqMan с использованием олигонуклеотидных зондов FAM/HEX — BHQ1 (ООО "ДНК-Синтез", Москва) комплементарных региону, содержащему анализируемый фрагмент, либо методом ПЦР-ПДРФ (табл. 1).

Исследование сывороточных уровней белковых молекул (TNF-α, FGF, IL-10 и TRAIL) проводили с использованием системы Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation), диагностической панели MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II и программного обеспечения

Таблица 1

## Условия для генотипирования изученных полиморфных вариантов

Ген	SNP	Последовательность праймеров и TaqMan-проб (5'-3')	Температура отжига праймеров, °C
<i>TNFB (LTA)</i>	rs909253*	F: CCGTGCTTCGTGCTTTGGACTA R: AGAGGGGTGGATGCTTGGGTTC	61
<i>TNFA</i>	rs1800629#	F: AGGCAATAGTTTTGAGGGCCAT R: TCCTCCCTGCTCCGATTCCG	57
<i>IL10</i>	rs1800872\$	F: GGTGATGGTGACATACCT R: AAAAAGTTGATTTCTGGGG	57
<i>TNFRSF1B</i>	rs1061622	F: CCGTGAATGAGCCAG R: CAGAAGGAGTGAATGAATGAG FAM-AGACTGCATCCATGCTTGC-BHQ1 HEX-AGACTGCATCCCTGCTTGC-BHQ1	60
<i>VEGFD</i>	rs6632528	F: GGTGGGAGAGAGAGATGAA R: GTAGGGACGCAACAGGATTAC FAM-TCTCCAATGTATGCCGAGGTT-BHQ1 HEX-TCTCCAACGATATGCCGAGGTT-BHQ1	55
<i>VEGFD</i>	rs4830939	F: GCATAGGTAAGGTTAAGC R: TCCAGTTTTCCAGCTTAGAC FAM-TCATTAGTCTTACCACTTGTGCTTGA-BHQ1 HEX-TCATTAGTCTTACCACTTGTGCTTGA-BHQ1	57
<i>VEGFD</i>	rs2175887	F: TGTCCAACCATACACGACAT R: CATTGGGTAAGGGAGCATGA FAM-CTCCTGGGAGTATAAGATTCCTCA -BHQ1 HEX-CTCCTGGGAGGATAAGATTCCTCA -BHQ1	62
<i>IL10</i>	rs3024492	F: GCAGATCAGTTCTTTCCCTTG R: GCTCTGGGCTCCTTTATGA FAM-CTCCTGGAGTCAGATCTTGTCTCAT-BHQ1 HEX-CTCCTGGTGTGATCTCTTGTCTCAT-BHQ1	50
<i>IL10</i>	rs3024490	F: AGCTAAGCCAGATGATACAGTAAA R: CCTCATGCTCCTGTTCTCTGC FAM-AGAAGTAAAGAAAGTCTGATTCGAGGT-BHQ1 HEX-AGAAGTAAAGAAATGCTGATTCGAGGT-BHQ1	60
<i>TRAIL</i>	rs432821	F: TCCTAAGTCCACTGCCAGAAA R: TACAACCTCCACCTCCAGAT FAM-TCTACTAAAAATGCAAAAAATAGCTGGGC-BHQ1 HEX-TCTACTAAAAATCAAAAAATAGCTGGGC-BHQ1	62
<i>FGF2</i>	rs308447	F: GATTAGACCTCCACCAACAG R: AGCAAGTCTCACCACCAGT FAM-TCTCTTTCTGTATTTAGAAGATTAGCTTTGA-BHQ1 HEX-TCTCTTTTGTATTTAGAAGATTAGCTTTGA-BHQ1	60
<i>FGF2</i>	rs308403	F: CATCCTGTATCCATCTTTCCCTT R: ACTTATTTGAAGTTGTTGCCCA FAM-TTCTTTACTCTTTCTTATTCTGAGGGTCTGA-BHQ1 HEX-TTCTTTACTCTTTCTTATTCTGAGGGTCTGA-BHQ1	55
<i>FGF2</i>	rs13122694	F: TGCGTCAGGAATAAGAACC R: GCTGGATCAAATGGTGGTTC FAM-AGTTGCCTTGCTGAGAAATAAAAAGAAA-BHQ1 HEX-AGTTGCCTTGCTGAGATTTAAAAAGAAA-BHQ1	54
<i>SELE</i>	rs3917412	F: TGTAATCTGTGCTCCCTGCG R: GGCTCATAGGTACACACTGGAA FAM-TCATTTCAATCAAGCGACTTGCTCCAT-BHQ1 HEX-TCATTTCAATCAAGTACTTGCTCCAT-BHQ1	55
<i>SELE</i>	rs1534904	F: TACACTGAAGGCTCTGGGCTC R: AGACCACTCAGCATAGGCAAG FAM-AACCACTGAGGATTTGAAAGAGCACCAT-BHQ1 HEX-AACCACTGAGGATTTAAAGAGCACCAT-BHQ1	57
<i>SELE</i>	rs5353	F: AAGAAGGAAATCGTGGGTAGC R: TTCCAAAACGGTAAGTGC FAM-TAAGACTTTTCATTTAGGTCAAAGAGAAA-BHQ1 HEX-TAAGACTTTTCATTTAGGTCAAAGAGAAA-BHQ1	60

**Примечание:** \* — по Stuber F, et al., 1996; # — по Wilson AG, et al., 1992; \$ — по Брагина Е. Ю. и др., 2017; для остальных SNP праймеры и пробы подбирались с применением программы Vector NTI.

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов аутосомных локусов в сравниваемых группах

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	Частота генотипа и редкого аллеля в группе больных (%)	Частота генотипа и редкого аллеля в контрольной выборке (%)	$\chi^2$ ; p
rs1800872 ( <i>IL10</i> )	G/G	58,11	67,53	$\chi^2=2,318$ ; p=0,314
	G/T	36,49	29,00	
	T/T	5,41	3,46	
	Аллель T	23,65	17,97	
rs3024490 ( <i>IL10</i> )	G/G	64,86	61,76	$\chi^2=1,971$ ; p=0,160
	G/T	29,73	30,15	
	T/T	5,41	8,09	
	Аллель T	20,27	23,16	
rs3024492 ( <i>IL10</i> )	A/A	56,76	52,94	$\chi^2=0,312$ ; p=0,576
	A/T	32,43	38,24	
	T/T	10,81	8,82	
	Аллель T	27,03	27,94	
rs432821 ( <i>TRAIL</i> )	A/A	66,22	64,71	$\chi^2=0,773$ ; p=0,679
	A/G	24,32	23,53	
	G/G	9,46	11,76	
	Аллель G	21,62	23,53	
rs1800629 ( <i>TNF</i> )	G/G	90,54	78,47	$\chi^2=0,104$ ; p=0,747
	G/A	8,11	19,17	
	A/A	1,35	2,36	
	Аллель A	5,41	11,95	
rs909253 ( <i>LTA</i> )	T/T	60,81	55,21	$\chi^2=5,708$ ; p=0,058
	T/G	33,78	39,75	
	G/G	5,41	5,05	
	Аллель G	22,30	24,92	
rs1061622 ( <i>TNFRSF1B</i> )	T/T	68,92	60,76	$\chi^2=4,748$ ; p=0,029
	T/G	27,03	32,27	
	G/G	4,05	6,98	
	Аллель G	17,57	23,11	
rs308447 ( <i>FGF2</i> )	C/C	45,95	52,21	$\chi^2=0,903$ ; p=0,637
	C/T	37,84	32,35	
	T/T	16,22	15,44	
	Аллель T	35,14	31,62	
rs308403 ( <i>FGF2</i> )	C/C	43,24	50,00	$\chi^2=0,317$ ; p=0,574
	C/T	41,89	35,29	
	T/T	14,86	14,71	
	Аллель T	35,81	32,35	
rs13122694 ( <i>FGF2</i> )	A/A	50,00	59,56	$\chi^2=1,862$ ; p=0,172
	A/T	41,89	30,88	
	T/T	8,11	9,56	
	Аллель T	29,05	25,00	
rs3917412 ( <i>SELE</i> )	C/C	55,41	58,09	$\chi^2=0,390$ ; p=0,532
	C/T	39,19	37,50	
	T/T	5,41	4,41	
	Аллель T	25,00	23,16	
rs1534904 ( <i>SELE</i> )	G/G	45,95	50,74	$\chi^2=1,015$ ; p=0,602
	G/T	47,30	39,71	
	T/T	6,76	9,56	
	Аллель T	30,41	29,41	
rs5353 ( <i>SELE</i> )	T/T	58,11	61,76	$\chi^2=0,615$ ; p=0,433
	T/C	28,38	36,03	
	C/C	13,51	2,21	
	Аллель C	27,27	20,22	

Примечание: цветом выделены значимые различия.

Таблица 3

## Частоты аллелей и генотипов X-сцепленных локусов в сравниваемых группах

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	Частота генотипа и редкого аллеля в группе больных (%)	Частота генотипа и редкого аллеля в контрольной выборке (%)	$\chi^2$ ; p
rs6632528 (VEGFD)	T/T	41,67	69,09	$\chi^2=8,127$ ; p=0,017
	T/C	54,17	21,82	
	C/C	4,17	9,09	
	Аллель C (f)	31,25	20,00	$\chi^2=1,773$ ; p=0,183
	Аллель C (m)	22,00	27,16	$\chi^2=0,21$ ; p=0,650
rs4830939 (VEGFD)	C/C	66,67	52,73	$\chi^2=2,217$ ; p=0,330
	C/T	29,17	32,73	
	T/T	4,17	14,55	
	Аллель T (f)	18,75	30,91	$\chi^2=0,91$ ; p=0,166
	Аллель T (m)	28,00	29,63	$\chi^2=0,40$ ; p=0,999
rs2175887 (VEGFD)	T/T	33,33	18,18	$\chi^2=3,544$ ; p=0,170
	T/G	50,00	47,27	
	G/G	16,67	34,55	
	Аллель G (f)	41,67	58,18	$\chi^2=3,027$ ; p=0,082
	Аллель G (m)	50,00	50,62	$\chi^2=0,01$ ; p=0,911

**Примечание:** частоты генотипов приведены только для женщин; частоты аллелей — и для женщин (f), и для мужчин (m); цветом выделены значимые различия.

MILLIPLEX Analyst 5.1 (MerckKGaA, Milliplex, Германия) в четырех временных точках: на 1, 7 сут. ИМ, через 6 и 12 мес.

Для оценки структурно-функциональных характеристик миокарда ЛЖ в 1, 7 сут. болезни и через 12 мес. была выполнена трансторакальная двухмерная 2D-доплер-эхокардиография на аппарате GE Vivid E9 с электрокардиографической синхронизацией и использованием матричного датчика с частотой 1,7-4,6 МГц (M5S). Измерение объемных параметров и фракции выброса ЛЖ проводилось модифицированным методом Симпсона.

По приросту конечного-диастолического объема ЛЖ на >15% [13] к 12 мес. постинфарктного периода больные были разделены на две группы: с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ (РЛЖ+) и без него (РЛЖ-).

Анализ полученных данных проводили в пакете программ STATISTICA 10.0. Проверку нормальности распределения количественных переменных осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение частот выбранных маркеров между исследуемой и контрольной группой проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Статистическую значимость различий количественных переменных в трех и более независимых группах оценивали с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст пациентов составил  $60,7 \pm 10$  лет. Количество лиц мужского пола значимо преобладало

в группе пациентов с РЛЖ+. Частота встречаемости других традиционных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) (артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, ожирения) в группах была одинаковой. Клинико-демографическая характеристика пациентов и показатели рутинных лабораторных анализов подробно описаны ранее [14]. Патологическое РЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде чаще встречалось у мужчин, было связано с передней локализацией инфаркта и его трансмуральным характером повреждения. Данные рутинных лабораторных анализов свидетельствовали о более выраженном остром миокардиальном повреждении и системной воспалительной реакции в виде значимого повышения тропонина I, натрийуретического пептида, лейкоцитов, С-реактивного белка, печеночных трансаминаз и креатинина в раннем постинфарктном периоде в группе больных с РЛЖ [14].

Распределение частот генотипов в группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, кроме rs5353 в гене *SELE* пациентов за счет недостатка гетерозигот.

Для трех изученных SNP (rs1800629 в гене *TNF*, rs5353 в гене *SELE* и rs6632528 в гене *VEGFD*) показаны статистически значимые различия по частотам аллелей/генотипов между исследованными группами (табл. 2 и 3).

Так, по rs1800629 в гене *TNF* зарегистрированы статистически значимые различия по частотам аллелей ( $p=0,029$ ). Рисковым является частый аллель G (отношение шансов (ОШ) 2,37; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,08-5,43;  $\chi^2=4,75$ ;  $p=0,029$ ), рисковый эффект реализуется через гомозиготный генотип GG

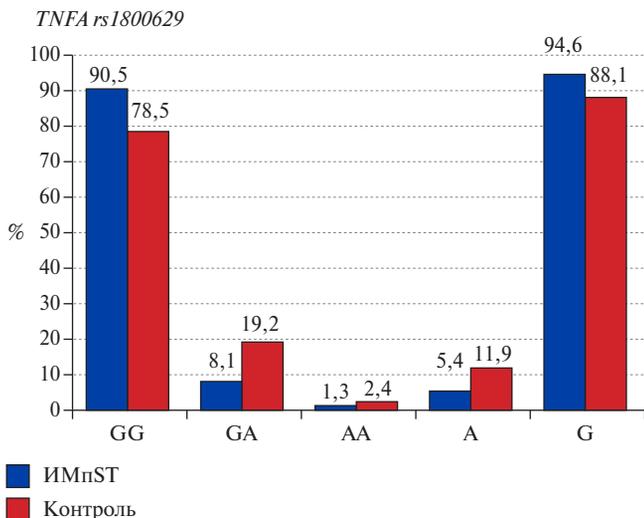


Рис. 1. Частоты генотипов и аллелей rs1800629 TNF.  
Сокращение: ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

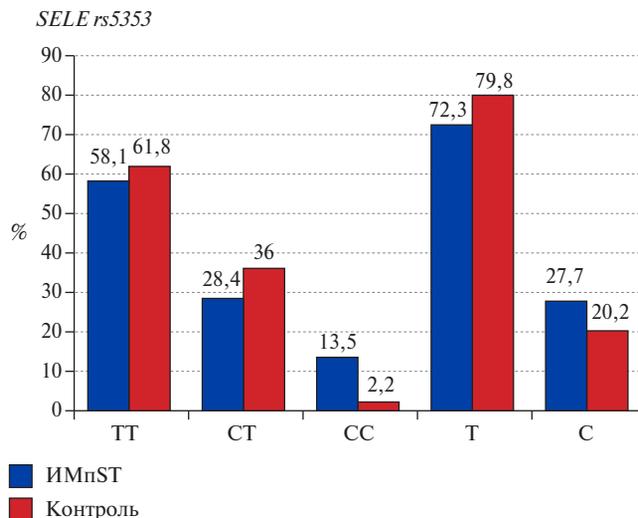


Рис. 2. Частоты генотипов и аллелей rs5353 SELE.  
Сокращение: ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

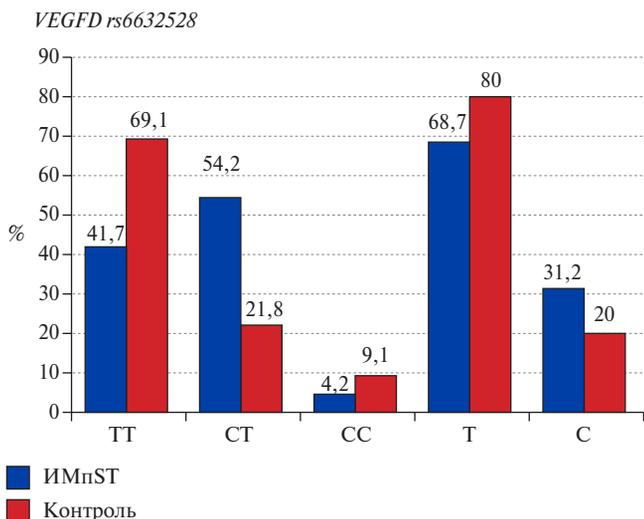


Рис. 3. Частоты генотипов и аллелей VEGFD rs6632528.  
Сокращение: ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

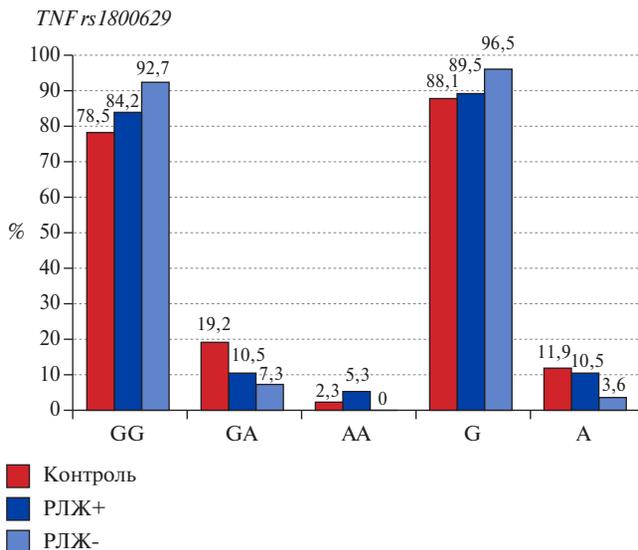


Рис. 4. Частота генотипов и аллелей rs1800629 в гене TNF, дифференцированных по наличию патологического РЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде (РЛЖ+ и РЛЖ-) по сравнению с контролем.  
Сокращение: РЛЖ — ремоделирование левого желудочка.

(ОШ 2,63; 95% ДИ: 1,10-6,55;  $\chi^2=4,92$ ;  $p=0,026$ ), гетерозиготный генотип является протективным (ОШ 0,37; 95% ДИ: 0,14-0,94;  $\chi^2=4,48$ ;  $p=0,034$ ) (рис. 1).

По rs5353 в гене SELE выявлены статистически значимые различия между частотами генотипов контрольной выборки и группы больных ( $p=0,004$ ). Генотип CC является рисковым по отношению к ИМ (ОШ 6,93; 95% ДИ: 1,68-32,98;  $p=0,003$  ( $p_f=0,002$ )), см. рисунок 2.

Поскольку ген VEGFD расположен на X-хромосоме, анализ проводился для мужчин и женщин отдельно (табл. 3). У женщин по rs6632528 в гене VEGFD обнаружены статистически значимые различия между частотами генотипов контрольной выборки

и группы больных ( $p=0,017$ ). При этом генотип TT обладает протективным действием, по отношению к развитию ИМ (ОШ 0,32, 95% ДИ: 0,10-0,96;  $\chi^2=4,18$ ;  $p=0,041$ ), а генотип CT предрасполагает к развитию ИМ (ОШ 4,23; 95% ДИ: 1,35-13,53;  $\chi^2=6,66$ ;  $p=0,010$ ) (рис. 3). Однако к этим результатам следует относиться с осторожностью, т.к. в исследованной группе только 24 женщины.

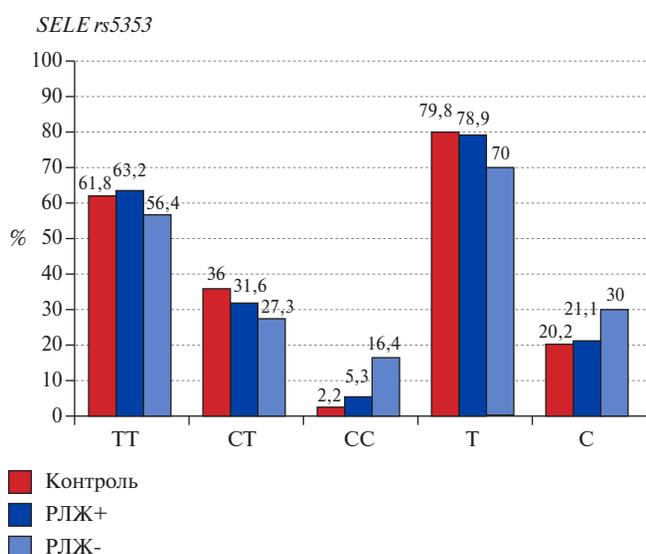
Несмотря на то, что подгруппы, дифференцированные по наличию/отсутствию РЛЖ по частотам генотипов в ряде случаев, отличались на 14-18% (рис. 4), статистически значимых различий не зарегистрировано.

Таблица 4

**Сравнение частот аллелей и генотипов ауtosомных локусов между группой пациентов в зависимости от наличия/отсутствия РЛЖ и контрольной группой**

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	РЛЖ+, %	РЛЖ-, %	$\chi^2$ ; p		
				РЛЖ+ vs РЛЖ-	РЛЖ+ vs контроль	РЛЖ- vs контроль
rs1800629 ( <i>TNF</i> )	G/G	84,21	92,73	$\chi^2=3,192$ ; p=0,203	$\chi^2=1,398$ ; p=0,497	$\chi^2=6,322$ ; p=0,042
	G/A	10,53	7,27			
	A/A	5,26	0,00	$\chi^2=1,448$ ; p=0,229	$\chi^2=0,000$ ; p=0,995	$\chi^2=5,956$ ; p=0,015
	Аллель A	10,53	3,64			
rs5353 ( <i>SELE</i> )	T/T	63,16	56,36	$\chi^2=1,492$ ; p=0,474	$\chi^2=0,702$ ; p=0,704	$\chi^2=13,580$ ; p=0,001
	T/C	31,58	27,27			
	C/C	5,26	16,36	$\chi^2=0,726$ ; p=0,394	$\chi^2=0,009$ ; p=0,924	$\chi^2=3,691$ ; p=0,055
	Аллель C	21,05	30,00			

Примечание: цветом выделены значимые различия.



**Рис. 5.** Частота генотипов и аллелей rs1800629 в гене *TNF* в группах, дифференцированных по наличию патологического РЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде (РЛЖ+ и РЛЖ-) по сравнению с контролем.

**Сокращение:** РЛЖ — ремоделирование левого желудочка.

стрировано, что может объясняться малым размером выборки РЛЖ+ (19 человек). Выявленные для общей группы пациентов ассоциации с rs5353 в гене *SELE* и rs1800629 в гене *TNF* регистрируются и для группы без РЛЖ (рис. 5). Так, показан рискованный эффект генотипа CC для развития ИМ без последующего РЛЖ (ОШ 8,67; 95% ДИ: 2,03-42,45;  $\chi^2=11,04$ ; p=0,00089 ( $p_F=0,00084$ )). Следует отметить, что частота аллеля C в подгруппе РЛЖ+ и контрольной выборке практически не отличаются (21,05% и 20,22%), в то время как в группе РЛЖ- эта величина составляет 30%, патологический эффект аллеля C реализуется только через гомозиготный генотип (частота гетерозиготного генотипа у пациентов ниже, чем в контроле (табл. 4, рис. 4). Соответственно, генотип CC rs5353, с одной стороны, предрасполагает к развитию ИМ,

в то же время с другой стороны, способствует более благоприятному течению восстановительного постинфарктного периода.

Определение сывороточных уровней цитокинов IL-10, TRAIL и ангиогенного фактора роста — FGF-2 методом мультиплексного анализа показало, что у всех пациентов медиана исследуемых белков во всех временных точках находилась в пределах референсных значений. Тем не менее необходимо отметить, что определены более высокие значения IL-10 на 7 сут. (p=0,009), TRAIL в 1 сут. (p=0,009), на 6 (p=0,04) и 12 мес. (p=0,02) ИМ у пациентов с РЛЖ+ в сравнении с пациентами без него. Статистически значимого межгруппового различия в концентрациях VEGF и FGF во всех точках исследования не было выявлено.

Сравнение концентраций биомаркеров в зависимости от распределения генотипов полиморфных вариантов генов показало более высокие уровни IL-10 rs3024492 на 7 сут. ИМ и через 6 мес. у носителей генотипа A/T, а также FGF к 6 мес. ИМ у гомозиготных носителей минорного аллеля T rs13122694 (табл. 5). Значимого различия в значениях TRAIL между исследуемыми генотипами *TRAIL* rs432821 не обнаружено.

При анализе данных эхокардиографии обнаружена зависимость основных показателей ЛЖ от распределения генотипов полиморфизма rs3024492 *IL10*, rs13122694 *FGF2* и rs4830939 *VEGFD*. В 1 сут. ИМ у носителей гетерозиготного генотипа A/T rs3024492 *IL10* контрактильная функция ЛЖ была хуже в сравнении с носителями генотипа T/T. Подобно этому гомозиготное носительство генотипа T/T rs13122694 *FGF2* характеризовалось лучшей сократительной функцией миокарда: более высокими показателями фракции выброса ЛЖ, продольной глобальной деформации ЛЖ и меньшими значениями конечно-систолического индекса ЛЖ в раннем постинфарктном периоде. В отдаленном постинфарктном периоде зависимость структурно-функциональных показателей ЛЖ от генотипов только у полиморфиз-

Таблица 5

Сывороточные уровни цитокинов и ангиогенных факторов роста в раннем и отдаленном постинфарктном периоде в зависимости от распределения полиморфизмов генов

SNP/белок	Время	Генотипы			p
		C/C (N=43)	A/C (N=27)	A/A (N=4)	
rs1800872/IL-10, пг/мл	1 сут.	2,6 (1,4; 5,4)	2,3 (0,8; 4,8)	2,1 (1,2; 2,9)	0,68
	7 сут.	2,7 (1,8; 4,1)	2,6 (0,4; 4,8)	3,9 (0,5; 4,8)	0,70
	6 мес.	2,2 (1,2; 4,6)	1,7 (0,7; 4,1)	1,0 (0,6; 1,3)	0,20
	12 мес.	3,0 (1,1; 4,2)	1,8 (0,9; 3,0)	1,6 (0,3; 3,0)	0,29
rs3024492/IL-10, пг/мл	1 сут.	A/A (N=38)	A/T (N=23)	T/T (N=9)	0,68
	7 сут.	2,3 (1,3; 5,4)	2,6 (1,2; 5,4)	1,3 (1,0; 4,2)	0,05
	6 мес.	2,1 (1,02; 3,7)	3,7 (2,4; 6,5)	2,9 (1,8; 3,6)	0,028
	12 мес.	1,6 (0,7; 3,4)	3,1 (2,0; 5,8)	1,4 (1,0; 5,5)	0,12
rs432821/TRAIL, пг/мл	1 сут.	1,8 (0,9; 3,6)	3,3 (1,3; 4,3)	2,4 (1,2; 3,6)	
	7 сут.				
	6 мес.				
	12 мес.				
rs308447/FGF-2, пг/мл	1 сут.	A/A (N=49)	A/G (N=18)	G/G (N=7)	0,40
	7 сут.	44,1 (30,1; 71,9)	83,6 (28,7; 120,0)	42,3 (24,9; 71,6)	0,56
	6 мес.	61,6 (43,3; 94,0)	59,7 (45,3; 134,8)	59,5 (3,2; 67,6)	0,27
	12 мес.	82,2 (61,3; 124,7)	60,1 (36,4; 115,4)	78,4 (71,1; 248,3)	0,36
rs13122694/FGF-2, пг/мл	1 сут.	79,8 (55; 114,3)	66,5 (56,9; 139,2)	122,8 (84,9; 161,8)	
	7 сут.				
	6 мес.				
	12 мес.				
rs4830939/VEGFD	1 сут.	C/C (N=35)	C/T (N=27)	T/T (N=12)	0,52
	7 сут.	13,4 (0,01; 47,6)	0,01 (0,01; 47,1)	36,5 (0,01; 66,7)	0,81
	6 мес.	18,6 (0,01; 50,7)	5,3 (0,01; 57,3)	25 (0,01; 77,5)	0,11
	12 мес.	21,4 (0,01; 42,4)	0,01 (0,01; 26,9)	60,7 (0,7; 81,6)	0,78
rs13122694/FGF-2, пг/мл	1 сут.	27,1 (0,01; 44,9)	3,4 (0,01; 39,7)	0,01 (0,01; 56,7)	
	7 сут.				
	6 мес.				
	12 мес.				
rs13122694/FGF-2, пг/мл	1 сут.	A/A (N=38)	A/T (N=30)	T/T (N=6)	0,77
	7 сут.	0,01 (0,01; 49,3)	31,8 (0,01; 51,6)	28 (0,01; 66,7)	0,39
	6 мес.	14,2 (0,01; 43,2)	5,3 (0,01; 57,7)	43,9 (8,2; 77,5)	0,04
	12 мес.	2,6 (0,01; 41,1)	1,7 (0,01; 49,8)	62 (59,4; 65,6)	0,87
12 мес.	14,2 (0,01; 42,8)	3,4 (0,01; 39,7)	34,5 (0,01; 56,7)		

Примечание: цветом выделены значимые различия.

ма rs4830939 *VEGFD*. Так, пациенты с генотипами T/T отличались большей степенью дилатации ЛЖ, чем носители генотипа C/C и C/T (табл. 6).

**Обсуждение**

Клинико-лабораторная характеристика проанализированной выборки соответствовала "классическому" портрету пациента с патологическим постинфарктным РЛЖ: преобладание в гендерной структуре лиц мужского пола, переднего Q-образующего ИМ, большой объем повреждения миокарда и более выраженный системный воспалительный ответ. Вклад перечисленных факторов в формировании РЛЖ по дилатационному типу подтверждается ранее проведенными исследованиями [15].

Известно, что хроническая коронарная болезнь относится к заболеваниям, развитие которых имеет многофакторную природу. На сегодняшний день результаты ассоциативных исследований предлагают целый ряд генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию ИБС и его клинических форм, включая полиморфные варианты генов цитокинов, факторов адгезии, системы гемостаза, липидного обмена, которые в совокупности со средовыми факторами оказывают влияние на естественное течение заболевания и определяют исход болезни. Одним из по-

тенциальных ключевых факторов, ответственных за вариабельность степени иммунного воспаления между индивидами в популяции при ИМ, является полиморфизм генов факторов воспаления.

В нашем исследовании из всех изученных маркеров ассоциацию с развитием ИМпСТ показали три маркера — rs1800629 *TNFA*, rs5353 *SELE* и rs6632528 *VEGFD*.

Полиморфный вариант rs1800629 -308G/A *TNFA* — один из широко изученных генетических маркеров, показавших свое значение в развитии ИМ и СН. Считается, что транзигция гуанина на аденин в положении -308 приводит к усилению экспрессии *TNFA*, синтезу молекул эндотелиальной адгезии лейкоцитов и фактора активации тромбоцитов, создавая условия для развития атеротромбоза [16, 17]. Данные о взаимосвязи минорного аллеля А с риском развития ИМпСТ противоречивы, как и в случае многих других низкополиморфных маркеров. Так, в исследовании Коненкова В. И. и др., так же как и в настоящем исследовании, показан протективный эффект гетерозиготного генотипа, но в качестве рисковомого (в отличие от наших результатов) выступает генотип AA [18]. В проведенном нами ранее исследовании выявлена ассоциация сочетания генотипов *LTA/TNF* с ИБС, рисковомое сочетание включало в себя генотип GG ге-

Таблица 6

## Основные эхокардиографические показатели в зависимости от генотипа

IL10 rs3024492	1 сут. ИМ			p
	A/A (N=42)	A/T (N=23)	T/T (N=9)	
ФВ ЛЖ, %	55 (44,6; 62,4)	50 (45,9; 58,3)	61,3 (56,8; 69,8)	0,02
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	50,7 (43,1; 57,5)	52,8 (47,6; 66,4)	49,9 (42; 54,2)	0,18
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	22,8 (18,3; 28,6)	26,2 (20,6; 33,1)	19 (13,7; 23,8)	0,02
FGF2 rs13122694	1 сут. ИМ			p
	A/A (N=38)	A/T (N=30)	T/T (N=6)	
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	53,3 (47,3; 58,2)	50,9 (45,9; 61,4)	42,7 (38,3; 49)	0,06
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	22,8 (19; 29,9)	24,5 (21,1; 31,4)	15,5 (12,2; 20,6)	0,03
ФВ ЛЖ, %	56,9 (45,9; 61,5)	52,4 (45,1; 58,4)	61,2 (57,3; 72,9)	0,08
GLS, %	-12,4 (-14,6; -9,2)	-15,5 (-18; -11,6)	-16 (-18,4; -14,6)	0,02
FGF2 rs13122694	7 сут. ИМ			p
	A/A (N=38)	A/T (N=30)	T/T (N=6)	
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	50,5 (42,3; 64,4)	52,5 (48,3; 66,6)	38,8 (36,7; 48,6)	0,05
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	21,4 (17,2; 28,9)	23,6 (20,3; 32,5)	14,6 (11,3; 21,5)	0,04
ФВ ЛЖ, %	57,9 (51; 63,7)	53,4 (48,9; 60,8)	62,5 (55,7; 69,2)	0,13
VEGFD rs4830939	12 мес. ИМ			p
	C/C (N=51)	C/T (N=9)	T/T (N=14)	
ФВ ЛЖ, %	57 (49,3; 66,5)	66 (57,5; 69)	53 (45,6; 62)	0,23
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	54,1 (43,5; 64,8)	44 (34,5; 46)	62 (56; 85,2)	0,021
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	22,1 (15,3; 31,5)	15 (10,8; 19,4)	27,2 (22,2; 56)	0,06

**Примечание:** цветом выделены значимые различия.

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, КДИ — конечно-диастолический индекс, КСИ — конечно-систолический индекс, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальная продольная деформация.

на *TNF* [19]. В то же время в исследованиях Biswas S, et al. [16] и Zeybek U, et al. [17] гетерозиготный генотип и гомозиготный по редкому аллелю преобладают у пациентов с ИМпСТ. В отечественной литературе данная взаимосвязь показана на 2012 пациентах регистра Оракул I и II, в котором носительство редкого аллеля A rs1800629 явилось одним из независимых предикторов неблагоприятного исхода после перенесенного острого коронарного события (доля больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST 36,8%) [20]. Несколько иные результаты получены в работе Голышко В. С. и др., в которой носительство генотипа GG было связано с более высокой концентрацией TNF- $\alpha$ , чем у больных с гетерозиготным генотипом G/A и объясняется большей физиологической стабильностью экспрессии гена ввиду наличия мутантного и исходного аллеля в генотипе [21]. Напротив, в работе Зыкова М. В. и др. носительство генотипа AA было ассоциировано с большей экспрессией гена и высокими значениями цитокина, хотя частота носительства аллеля A между исследуемой и контрольной группами не отличалась [22]. Противоречивость данных может объясняться популяционными особенностями распределения частот аллелей, даже незначительные изменения которых для низкополиморфных локусов могут иметь критическое значение.

Процесс адгезии лейкоцитов к клеткам эндотелия и их трансэндотелиальная миграция является од-

ним из первых этапов характерного для атерогенеза местного воспаления. Данный процесс запускается чрезмерной экспрессией на поверхности клеток эндотелия молекул межклеточной адгезии — ICAM-1 и молекул адгезии сосудистых клеток — VCAM-1, P- и E-селектинов. В свою очередь, E-селектин способствует рекрутированию полиморфно-ядерных лейкоцитов, миелоидных клеток и T-лимфоцитов в очаг воспаления [23]. Ген E-селектина расположен на хромосоме 1q22-q25 и состоит из 13 экзонов. Из всех изученных полиморфизмов *SELE* только единицы показали свою связь с коронарной болезнью сердца и ИМ. Наиболее изученным полиморфизмом *SELE* в отношении риска ИБС является 128Arg. В частности, с риском развития ИМ были связаны rs5361 (561 A/C) и G98T (rs1805193) [24, 25]. Влияние генотипа C/C rs5353 на риск развития ИМ в нашей работе показано впервые.

Семейство VEGF представлено из четырех различных изоформ: VEGF-A, B, C, D, каждая из которых, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, реализует свои функции: ангио-лимфопротекция, фиброгенез и подавление апоптоза. Описано, что при ИМ указанные изоформы отличаются между собой разными пространственно-временными характеристиками. В частности, в первые часы и дни ИМ усилена преимущественно экспрессия *VEGFA*, затем в последующие дни и в отдаленном периоде — *VEGFD*, которому отводится функция регуляции лимфоангио-

гене́за, фиброгене́за и апопто́за [26]. Большинство исследований полиморфизма генов ангиогенных факторов роста направлены на поиск ассоциации с неопластическими заболеваниями.

В последнее время в литературе все чаще обсуждается роль лимфатической системы в постинфарктной восстановительной регенерации миокарда. Описано, что лимфоангиогенез способствует своевременной элиминации избытка медиаторов воспаления и тем самым ослабляет интенсивность воспаления в миокарде. Одним из ключевых регуляторов данного процесса является VEGF-D. К примеру, на мышинной модели подавление лимфопролиферации через блокирование рецепторов VEGFR3 приводило к уменьшению лимфы, усилению воспаления, гипертрофии и периваскулярному фиброзу миокарда, а также формированию неблагоприятного ремоделирования и прогрессированию систолической дисфункции сердца [26, 27]. Кроме того, подавление лимфоангиогенеза ассоциировалось с меньшей степенью макрофагальной инфильтрации в ткани миокарда. В 2023г опубликован результат крупного исследования, направленного на выявление связи изоформ VEGF и полиморфизма их генов с исходами после острого коронарного события. Проанализированы пациенты с ОКС из исследований PLATO, а в качестве группы контроля выбраны пациенты из исследования STABILITY [8]. Выявлено, что концентрация VEGF-D в плазме и полиморфизмы *VEGFD* независимо связаны с худшим исходом у пациентов с ОКС и хроническим коронарным синдромом. В нашем исследовании ассоциации между частотами встречаемости SNP *VEGFD* и риском развития неблагоприятного ремоделирования не установлено. Тем не менее выявлена взаимосвязь носительства генотипа TT VEGF rs4830939 с большей степенью дилатации ЛЖ через 12 мес. после ИМпСТ.

IL-10 — широко изученный цитокин с противовоспалительной активностью. Ген *IL10* локализован в хромосомном сегменте 1q31-32. Полиморфизм rs1800872 относится к наиболее изученным полиморфным вариантам *IL10*. Сообщается его связь с риском развития ИБС, ИМ, а также в единичных работах описана связь генотипа CC с повышенной концентрацией белка в сыворотке [16]. У носителей генотипа A/C rs3024492 большая дилатация ЛЖ и худшая сократительная функция ЛЖ в первые сутки ИМ несколько противоречат функциональным свойствам данного гена. С другой стороны, полученную закономерность косвенно можно интерпретировать как защитную реакцию в ответ на высокую степень повреждения миокарда и воспаление. Напротив, в случае носительства минорного аллеля T эхокардиографическая картина отличалась более сохранной сократительной функцией ЛЖ, при этом из 9 носителей генотипа T/T в течение одного года

вторичная конечная точка в виде повторного ИМ достигнута только у одного пациента. Ранее исследований по выявлению связи интронного полиморфизма rs3024492 с ССЗ не проводилось.

Большинство исследований по частотам распределения полиморфных вариантов *FGF2*, как и у большинства ангиогенных факторов роста, посвящены неопластическим заболеваниям. Ген *FGF2* находится в локусе 4q25-q27. Исследований по выявлению взаимосвязи полиморфных вариантов генов с постинфарктным РЛЖ не найдено. В нашем исследовании выявлена зависимость сывороточного уровня FGF-2 на 6 мес. после ИМ от генотипов rs13122694 в гене *FGF2* генотипа T/T rs13122694 с уровнем FGF-2 в крови на 6 мес. ИМ. Более высокие концентрации FGF-2 и более высокие показатели сократительной функции ЛЖ в первые сутки ИМ могут свидетельствовать о протективном действии генотипа T/T.

TRAIL — лиганд, индуцирующий апоптоз. По последним данным на мышинной модели также показано как его прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, так и опосредованное, через активацию рекрутирования лейкоцитов, миграции макрофагов, экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов при реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда и усиление интенсивности асептического воспаления в инфарктированном участке миокарда. Ранее проведенные работы продемонстрировали связь данного маркера с СН и частотой неблагоприятных исходов после ИМ [28]. В нашем исследовании у пациентов с РЛЖ обнаружены были высокие концентрации TRAIL. Связи с уровнями белков и эхокардиографических параметров в зависимости от распределения генотипов не найдено. Ранее связь полиморфизма TRAIL с ССЗ не исследовалось. В основном работы посвящены изучению связи полиморфных вариантов TRAIL с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями.

В настоящем исследовании выявлены ассоциации полиморфизма генов *TNF*, *SELE*, *VEGFD* с ИМпСТ. Кроме того, зарегистрировано влияние изученных SNP в генах *IL10* и *FGF2* на уровень соответствующих белковых продуктов этих генов. Помимо этого, выявлены ассоциации полиморфизма генов *IL10*, *FGF2*, *VEGFD* с основными эхокардиографическими параметрами.

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование является "пилотным", в которое включено 74 пациента. Для получения более убедительных данных требуется проведение анализа на выборке большего размера.

### Заключение

Таким образом, у больных с первичным ИМпСТ, проживающих на территории Томской области, показан вклад полиморфизма генов системы воспаления

в формирование предрасположенности к ИМпST — как на уровне фенотипа в целом, так и на уровне формирования отдельных признаков.

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

### Литература/References

- Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, et al. Left ventricular remodeling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2549-61. doi:10.1093/eurheartj/ehac223.
- Dutka M, Bobiński R, Korbecki J. The relevance of microRNA in post-infarction left ventricular remodeling and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):575-86. doi:10.1007/s10741-019-09770-9.
- Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):222-37. doi:10.1002/ehf2.13144.
- Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res*. 2016;119(1):91-112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303577
- Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(17):2050-60. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.073.
- Khazim K, Azulay EE, Kristal B, Cohen I. Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunol Rev*. 2018;281(1):40-56. doi:10.1111/imr.12620.
- Yalta K, Yilmaz MB, Yalta T, et al. Late Versus Early Myocardial Remodeling After Acute Myocardial Infarction: A Comparative Review on Mechanistic Insights and Clinical Implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;25(1):15-26. doi:10.1177/1074248419869618.
- Davidsson P, Eketjäll S, Eriksson N, et al. VEGF-D plasma levels and VEGFD genetic variants are independently associated with outcomes in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2023;119(7):1596-605. doi:10.1093/cvr/cvad039.
- Heron C, Dumesnil A, Houssari M, et al. Regulation and impact of cardiac lymphangiogenesis in pressure-overload-induced heart failure. *Cardiovasc Res*. 2023;119(2):492-505. doi:10.1093/cvr/cvac086.
- Ryabov VV, Kirgizova MA, Suslova TE, et al. Relationships of growth factors, proinflammatory cytokines, and anti-inflammatory cytokines with long-term clinical results of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in STEMI. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176900. doi:10.1371/journal.pone.0176900.
- Nikolaeva AM, Babushkina NP, Ryabov VV. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4007. (In Russ.) Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябов В. В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4007. doi:10.15829/1560-4071-2020-4007.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- Reindl M, Reinstadler SJ, Tiller C, et al. Prognosis-based definition of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Radiol*. 2019;29(5):2330-9. doi:10.1007/s00330-018-5875-3.
- Nikolaeva AM, Kologrivova IV, Ryabova TR, et al. Serum level of GM-CSF, CCL11, CCL22 and TRAIL in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction and post-infarction heart remodeling. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):104-13. (In Russ.) Николаева А. М., Кологривова И. В., Рябова Т. Р. и др. Сывороточные уровни GM-CSF, CCL11, CCL22 и TRAIL у больных первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и постинфарктное ремоделирование сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):104-13. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-2-104-113.
- Berezin AE, Berezin AE. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Disease Markers*. 2020;2020:1215802. doi:10.1155/2020/1215802.
- Biswas S, Ghoshal PK, Mandal N. Synergistic effect of anti and pro-inflammatory cytokine genes and their promoter polymorphism with ST-elevation of myocardial infarction. *Gene*. 2014;544:145-51. doi:10.1016/j.gene.2014.04.065.
- Zeybek U, Toptas B, Karaali ZE, et al. Effect of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  genetics variants on the development of myocardial infarction in Turkish population. *Molecular Biology Reports*. 2011;38:5453-7. doi:10.1007/s11033-011-0701-x.
- Konenkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, Voevoda MI. Genes polymorphism of proteins — regulators — of the inflammation at atherosclerosis complicated with development of myocardial infarct. *Atherosclerоз*. 2011;7(1):5-18. (In Russ.) Коненков В. И., Шевченко А. В., Прокофьев В. Ф., Воевода М. И. Полиморфизм генов белков — регуляторов воспаления при атеросклерозе, осложненном развитием острого инфаркта миокарда. *Атеросклероз*. 2011;7(1):5-18.
- Babushkina NP, Kucher AN, Buikin SV, et al. Association of polymorphic variants of nuclear and mitochondrial genes with ischemic heart disease. *Meditsinskaya genetika*. 2014;5:36-46. (In Russ.) Бабушкина Н. П., Кучер А. Н., Буйкин С. В. и др. Ассоциации полиморфных вариантов генов ядерного и митохондриального геномов с ишемической болезнью сердца. *Медицинская генетика*. 2014;5:36-46.
- Brazhnik VA, Minushina LO, Averkova AO, et al. Polymorphism of TNF gene in acute coronary syndrome patients: data from the registries ORACLE I and ORACLE II. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;10(2):22-7. (In Russ.) Бразжник В. А., Минушкина Л. О., Аверкова А. О. и др. Полиморфизм гена TNF с острым коронарным синдромом: данные регистров Оракул I и II. *Российский кардиологический журнал*. 2018;10(2):22-7. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-22-27.
- Holyshko VS, Snezhitskiy VA, Yershova MV, Kuznetsov OE. The influence of the TNF- $\beta$  (G-308A) and IL-10 (G-1082A) polymorphism in myocardial infarction on cytokines expression. *Zhurnal Grodnenskogo meditsinskogo universiteta*. 2012;3(3):55-8. (In Russ.) Гольшко В. С., Снежицкий В. А., Ершова М. В., Кузнецов О. Е. Влияние полиморфизма генов TNF (G308A) и IL-10 (G-1082A) при инфаркте миокарда на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2012;3(3):55-8.
- Zykov MV, Makeeva OA, Golubenko MV, et al. The study of rs1800629 (G-308A) polymorphism of the gene in patients with myocardial infarction with elevated ST segment. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;10(10):13-8. (In Russ.) Зыков М. В., Макеева О. А., Голубенко М. В. и др. Исследование полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2014;10(10):13-8. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-13-18.
- Wu Zh, Lou Yu, Lu L, et al. Heterogeneous Effect of Two Selectin Gene Polymorphisms on Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e88152. doi:10.1371/journal.pone.0088152.
- Gorący J, Kaczmarczyk M, Ciechanowicz A, et al. E-selectin gene haplotypes are associated with the risk of myocardial infarction. *Arch Med Sci*. 2019;15(5):1223-31. doi:10.5114/aoms.2019.84413.
- Yoshida M, Takano Y, Sasaoka T, et al. E-selectin polymorphism associated with myocardial infarction causes enhanced leukocyte-endothelial interactions under flow conditions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):783-8. doi:10.1161/01.ATV.0000067427.40133.59.
- Zhao T, Zhao W, Chen Y, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor isoforms and receptor subtypes in the infarcted heart. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2638-45. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.127.
- Pajula J, Lähteenvuo J, Lähteenvuo M, et al. Adenoviral VEGF-D<sup>ΔN</sup> gene therapy for myocardial ischemia. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:999226. doi:10.3389/fbioe.2022.999226.
- Kakareko K, Rydzewska-Rosolowska A, Zbroch E, Hryszko T. TRAIL and Cardiovascular Disease — A Risk Factor or Risk Marker: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;10(6):1252. doi:10.3390/jcm10061252.

## Значение микрососудистой обструкции по данным контрастной магнитно-резонансной томографии сердца в оценке прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Тереничева М.А.<sup>1</sup>, Шахнович Р.М.<sup>1</sup>, Стукалова О.В.<sup>1</sup>, Певзнер Д.В.<sup>1</sup>, Явелов И.С.<sup>2</sup>, Шалагинова Ю.О.<sup>1</sup>, Терновой С.К.<sup>1,3</sup>

**Цель.** Изучение взаимосвязи наличия и размеров очагов микрососудистой обструкции (МСО) с прогнозом больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМнST), подвергнутых первичному чрескожному коронарному вмешательству (пЧКВ), в течение одного года.

**Материал и методы.** В исследование были включены 50 больных с первым ОИМнST, которым было выполнено пЧКВ на инфаркт-связанной артерии. На 3-7-е сут. и через 12 мес. выполнялась магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием с оценкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, очагов МСО. Через 12 мес. проводилась повторная госпитализация и оценка прогноза на основании данных о развитии сердечно-сосудистых осложнений.

**Результаты.** Пациенты с МСО имели статистически значимо меньшую ФВ ЛЖ в остром периоде ИМ ( $44,1 \pm 10,6\%$ ) по сравнению с пациентами без МСО ( $52,9 \pm 10,5\%$ ),  $p=0,0209$ , а также при повторном исследовании через год ( $44,8 \pm 11,1\%$ ) по сравнению с пациентами без МСО ( $58,9 \pm 8,0\%$ ),  $p=0,0004$ . Была выявлена статистически значимая обратная корреляция между ФВ ЛЖ при первичном и повторном исследовании и размером МСО при первичном исследовании:  $\rho=-0,42$  (95% доверительный интервал (ДИ):  $-0,66$  —  $-0,12$ ,  $p=0,008$ ) и  $\rho=-0,61$  (95% ДИ:  $-0,78$  —  $-0,34$ ,  $p=0,0001$ ). Также была выявлена статистически значимая обратная корреляция между ФВ ЛЖ и размером МСО при повторном исследовании,  $\rho=-0,40$  (95% ДИ:  $-0,65$  —  $-0,07$ ,  $p=0,0205$ ). Была выявлена статистически значимая прямая корреляция между размером МСО в остром периоде инфаркта и КДО ЛЖ при обследовании через год,  $\rho=0,35$  (95% ДИ:  $0,02-0,62$ ,  $p=0,0409$ ). Развитие аневризмы ЛЖ было зарегистрировано у 40% пациентов с наличием МСО при первичном исследовании и не зарегистрировано среди пациентов без МСО ( $p=0,0039$ ).

**Заключение.** Наличие очагов МСО было связано с формированием постинфарктной аневризмы ЛЖ. Увеличение размеров очагов МСО коррелировало с уменьшением ФВ ЛЖ, увеличением КДО ЛЖ как в остром периоде, так и через год после ИМ.

**Ключевые слова:** микрососудистая обструкция, хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, магнитно-резонансная томография сердца.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследо-

вательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Тереничева М.А.\* — врач-кардиолог палаты реанимации и интенсивной терапии 1-го кардиологического отделения, ORCID: 0000-0002-6064-4663, Шахнович Р.М. — д.м.н., профессор Института подготовки кадров высшей квалификации, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Стукалова О.В. — к.м.н., с.н.с. отдела томографии, ORCID: 0000-0001-8377-2388, Певзнер Д.В. — к.м.н., в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Явелов И.С. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Шалагинова Ю.О. — врач-кардиолог отдела неотложной кардиологии, ORCID: нет, Терновой С.К. — академик РАН, д.м.н., профессор, г.н.с. отдела томографии, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0003-4374-1063.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [starcad@bk.ru](mailto:starcad@bk.ru)

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСО — микрососудистая обструкция, ОИМнST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОШ — отношение шансов, ПНА — передняя нисходящая артерия, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 08.09.2023

Рецензия получена 07.10.2023

Принята к публикации 10.02.2024



**Для цитирования:** Тереничева М.А., Шахнович Р.М., Стукалова О.В., Певзнер Д.В., Явелов И.С., Шалагинова Ю.О., Терновой С.К. Значение микрососудистой обструкции по данным контрастной магнитно-резонансной томографии сердца в оценке прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5603. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5603. EDN ERFWJC

## The value of microvascular obstruction according to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in assessing the prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction

Terenicheva M. A.<sup>1</sup>, Shakhnovich R. M.<sup>1</sup>, Stukalova O. V.<sup>1</sup>, Pevzner D. V.<sup>1</sup>, Yavelov I. S.<sup>2</sup>, Shalaginova Yu. O.<sup>1</sup>, Ternovoy S. K.<sup>1,3</sup>

**Aim.** To study the relationship between the presence and size of microvascular obstruction (MVO) and the prognosis of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI) within one year.

**Material and methods.** The study included 50 patients with a first STEMI who underwent PPCI on the infarct-related artery. After 3-7 days and 12 months, contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging was performed to assess left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), and MVOs. After 12 months, patients were rehospitalized and prognosis was assessed based on data on cardiovascular events.

**Results.** Patients with MVO had a significantly lower LVEF in the acute period of MI ( $44,1 \pm 10,6\%$ ) compared to patients without MVO ( $52,9 \pm 10,5\%$ ),  $p=0,0209$ , as well as during reassessment after a year ( $44,8 \pm 11,1\%$ ) compared with patients without MVO ( $58,9 \pm 8,0\%$ ),  $p=0,0004$ . A significant inverse correlation was found between LVEF in the initial and repeat examination and MVO size in the initial examination as follows:  $\rho=-0,42$  (95% confidence interval (CI):  $-0,66$  —  $-0,12$ ,  $p=0,008$ ) and  $\rho=-0,61$  (95% CI:  $-0,78$  —  $-0,34$ ,  $p=0,0001$ ). There was also a significant inverse correlation between LVEF and MVO size at reassessment,  $\rho=-0,40$  (95% CI:  $-0,65$  —  $-0,07$ ,  $p=0,0205$ ). A significant direct correlation was identified between MVO size in the acute MI period and LVEDV one year later,  $\rho=0,35$  (95% CI:  $0,02-0,62$ ,

$p=0,0409$ ). The development of a left ventricular (LV) aneurysm was registered in 40% of patients with MVO during the initial study and was not registered among patients without MVO ( $p=0,0039$ ).

**Conclusion.** MVOs was associated with post-infarction LV aneurysm. An increase in MVO size correlated with a decrease in LVEF and an increase in LVEDV both in the acute period and one year after MI.

**Keywords:** microvascular obstruction, heart failure, acute ST-segment elevation myocardial infarction, cardiac magnetic resonance imaging.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>E. I. Chazov National Medical Research Center, A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow; <sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>3</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Terenicheva M. A.\* ORCID: 0000-0002-6064-4663, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Stukalova O. V. ORCID: 0000-0001-8377-2388, Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Shalaginova Yu. O. ORCID: none, Ternovoy S. K. ORCID: 0000-0003-4374-1063.

\*Corresponding author: starcad@bk.ru

**Received:** 08.09.2023 **Revision Received:** 07.10.2023 **Accepted:** 10.02.2024

**For citation:** Terenicheva M. A., Shakhnovich R. M., Stukalova O. V., Pevzner D. V., Yavelov I. S., Shalaginova Yu. O., Ternovoy S. K. The value of microvascular obstruction according to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in assessing the prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5603. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5603. EDN ERFWCJ

Несмотря на значительные успехи последних десятилетий в лечении инфаркта миокарда (ИМ) и заметное улучшение прогноза данной категории пациентов, смертность в результате ИМ остается высокой и сохраняется на уровне 7,3% в течение первого года, а частота развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) после перенесенного инфаркта составляет от 14 до 36% [1]. Развитие ХСН по-прежнему часто приводит к инвалидизации и смертности пациентов с ИМ, снижает качество жизни.

В настоящее время метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием позволяет выявить ряд структурных характеристик ИМ, оценивающих прогноз больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [2]. Одним из основных параметров, определяющих прогноз больных с ОИМпST, является микрососудистая обструкция (МСО), которая отражает глубокое нарушение перфузии миокарда на уровне микрокапилляров в зоне ИМ, несмотря на успешную реваскуляризацию инфаркт-связанной артерии (ИСА) [3, 4].

Ранее проводившиеся исследования показали, что наличие очагов МСО и их размер влияет на показатели смертности от всех причин и частоту госпитализаций по поводу ХСН даже в большей степени, чем размер инфаркта [5]. Тем не менее связь МСО и ее динамических изменений в течение 1 года с клиническим течением и прогнозом у больных с ИМ остаются предметом для дальнейших исследований.

Целью исследования являлось изучение взаимосвязи наличия и размеров очагов МСО и их динамических изменений в течение года с прогнозом больных с ОИМпST, подвергнутых первичному чрескожному коронарному вмешательству (пЧКВ).

### Материал и методы

В исследование были включены 50 больных с первым ОИМпST, поступившие в течение 48 ч от начала заболевания. Диагноз ОИМпST устанавливался

на основании критериев, приведенных в четвертом универсальном определении ИМ [6]. Критериями не включения в исследование являлись: ИМ в анамнезе, время >48 ч от начала симптомов ОИМпST, тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз, противопоказания к выполнению контрастной МРТ.

Всем больным в экстренном порядке проводилась коронароангиография и пЧКВ на ИСА. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию согласно рекомендациям по острому коронарному синдрому с подъемом сегмента ST [7].

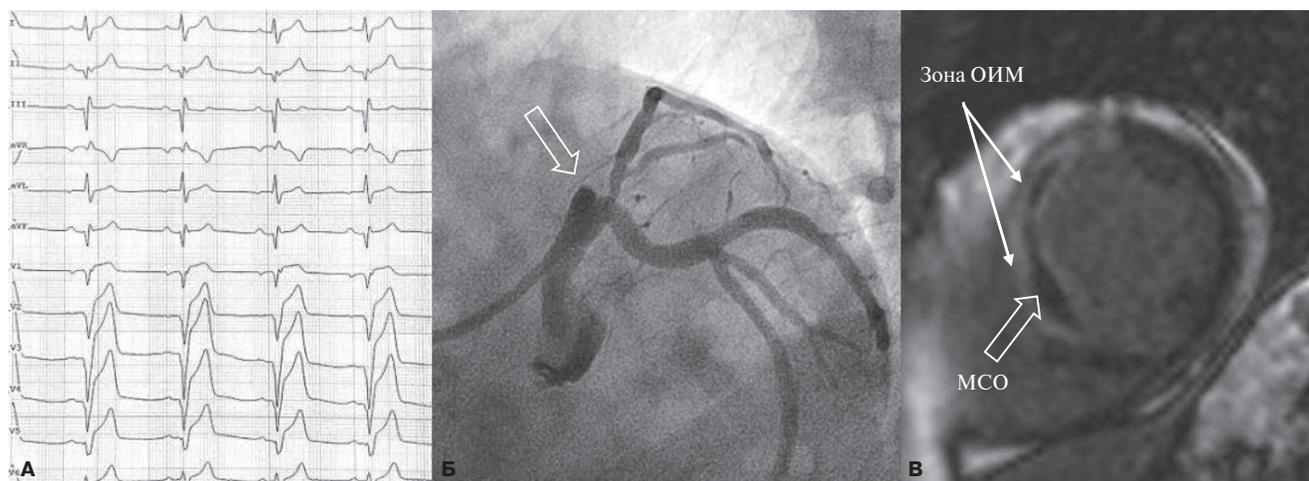
На 3-7-е сут. и через 12 мес. выполнялась МРТ сердца с контрастированием на сверхпроводящем томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Siemens Avanto). Исследование состояло из двух частей. Бесконтрастная часть включала:

- кино-МРТ в стандартных проекциях (2- и 4-камерная длинная ось, короткая ось левого желудочка (ЛЖ)) с оценкой конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, фракции выброса (ФВ) ЛЖ, оценкой нарушений локальной сократимости в 17 сегментах ЛЖ;
- T2-взвешенные изображения в тех же проекциях для оценки отека миокарда (повышение интенсивности сигнала более чем в 2 раза по сравнению с неповрежденным миокардом).

Для проведения контрастной части использовался гадолиний-содержащий контрастный препарат (гадобутрол, компания Байер) в дозе 0,15 ммоль/кг массы тела больного. Контрастная часть включала:

- раннее контрастирование (через 2 мин после внутривенного введения контрастного препарата);
- отсроченное контрастирование (через 10-20 мин после внутривенного введения контрастного препарата).

Участки, накопившие контрастный препарат, расценивались как зоны острого или хронического повреждения миокарда (в зависимости от наличия отека по данным T2-взвешенных изображений).



**Рис. 1.** МСО у больного с ОИМпST передней локализации.

**Примечание:** **А** — ЭКГ (отведения V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>) больного с ОИМпST. **Б** — исходная ангиограмма пациента. Стрелкой указана тромботическая окклюзия ПНА. **В** — МРТ, короткая ось ЛЖ, отсроченное контрастирование. Стрелками указаны зоны инфаркта и МСО.

**Сокращения:** ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСО — микрососудистая обструкция, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПНА — передняя нисходящая артерия, ЭКГ — электрокардиограмма.

Зоны сниженной интенсивности сигнала, расположенные внутри области, накопившей контрастный препарат, расценивались как МСО (рис. 1).

Для проведения тканевого анализа изображений использовалась программа CVI-42 (circle cardiovascular imaging). Оценивались размер ИМ, МСО, ФВ ЛЖ. На основе анализа интенсивности сигнала в зоне повреждения доля некроза определялась как зона с интенсивностью сигнала >5 стандартных отклонений в сравнении с неповрежденным миокардом.

Все пациенты находились на стандартной двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-150 мг в сут. и клопидогрел в дозе 75 мг в сут. либо тикагрелор 90 мг 2 раза/сут.). После проведения реваскуляризации каждому пациенту был рекомендован постоянный прием аспирина в дозе 75-100 мг, клопидогрел 75 мг в сут. либо тикагрелор 90 мг 2 раза/сут. в течение 12 мес. Также стандартная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины, при наличии признаков сердечной недостаточности к терапии добавлялись петлевые и калий сберегающие диуретики.

Неблагоприятные события регистрировали во время госпитализации, а также в течение 1 года после госпитализации. С пациентами и их родственниками осуществлялся телефонный контакт. В случае неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть по кардиальным причинам, нефатальный ИМ, госпитализация по поводу обострения ишемической болезни сердца, незапланированная реваскуляризация, ишемический инсульт) собиралась информация о госпитализациях, выполненных коронароангиографиях и патологоанатомической экспертизе. Через

12 мес. проводилась повторная госпитализация и оценка прогноза на основании данных о развитии сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям наличие ХСН у больного, перенесшего ИМ, определялось наличием клинических симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, наличие венозного застоя в легких по данным рентгенографии в сочетании с повышением уровня мозгового натрийуретического пептида >35 пг/мл [8].

Комбинированная конечная точка исследования:

1. Общая смертность;
2. Нефатальный ИМ;
3. Развитие ХСН;
4. Госпитализация по поводу обострения ишемической болезни сердца и декомпенсации ХСН;
5. Незапланированная реваскуляризация;
6. Ишемический инсульт.

**Статистический анализ.** Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилась с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-3 квартили), для качественных — в виде относительных частот.

Для изучения связи категориальных переменных использовался точный тест Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ . Для оценки размера эффекта качественных и количественных предикторов в отношении бинарных исхо-

Таблица 1

## Характеристика когорты пациентов

Характеристики пациентов		n
Мужской пол		38/50 (76%)
Средний возраст		57,2 (8,9)
Медианный возраст		58,0 (52,5-64,0)
Активные курильщики		32/50 (64%)
Гипертоническая болезнь		29/50 (58%)
Ожирение (индекс массы тела >30 кг/м <sup>2</sup> )		20/50 (40%)
Отягощенный семейный анамнез (ИБС у родственников 1-й линии: мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет)		3/50 (6%)
Сахарный диабет 2 типа		9/50 (18%)
Отсутствие анамнеза ИБС		33/50 (66%)
Сердечная недостаточность в анамнезе		0
Класс Killip при поступлении >II		2/50 (4%)
пЧКВ <3 ч от начала болевого синдрома		24/50 (48%)
ИСА	ПНА	21/50 (30%)
	ПКА	17/50 (34%)
	ОА	13/50 (26%)
Состояние ИСА	полная окклюзия	27/50 (54%)
	проходимая ИСА	23/50 (46%)

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИСА — инфаркт-связанная артерия, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство.

дов использовалось отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Диагностические характеристики предикторов оценивались с использованием чувствительности и специфичности (с соответствующими точными 95% ДИ).

Для сравнения количественных переменных между группами пациентов использовался тест Манна-Уитни, для сравнения связанных выборок — тест Уилкоксона, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для оценки взаимосвязи между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции ( $\rho$ ) Спирмена с соответствующим 95% ДИ.

Проведенное исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Всеми исследуемыми пациентами было самостоятельно подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Результаты

Мужчины составили 76%, средний возраст  $57,2 \pm 8,9$  лет. У всех больных реперфузионная терапия осуществлялась посредством пЧКВ. Полная характеристика группы представлена в таблице 1. Из 50 включенных в исследование пациентов вторую точку исследования прошли 39 человек.

В течение периода наблюдения у 20 (53,8%) больных отмечался комбинированный исход (рис. 2). У 15 из 39 человек (38,5%) отмечалось развитие на-

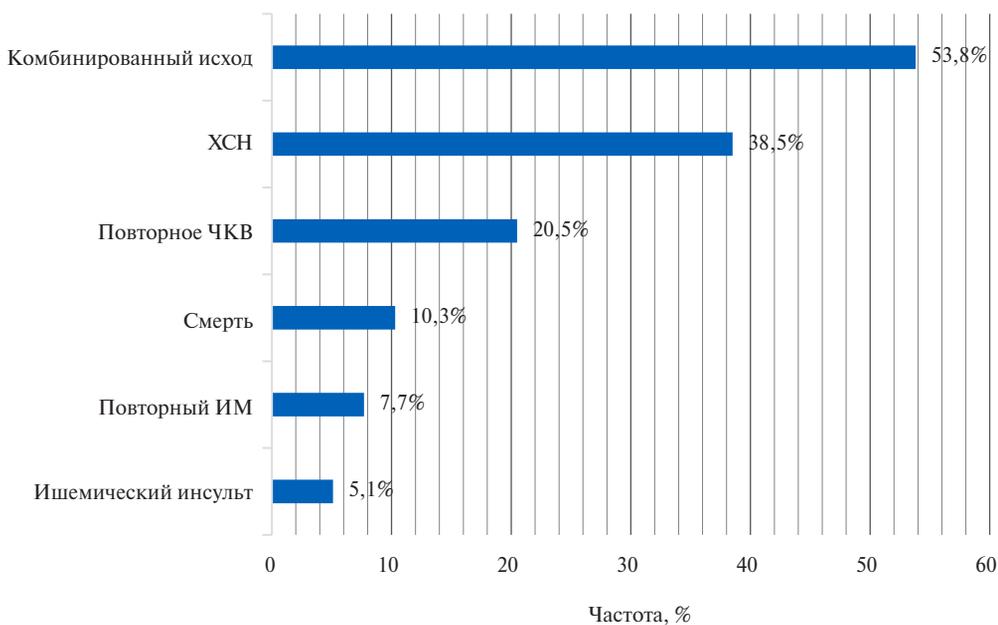
чальных признаков ХСН. 8 больным (20,5%) потребовалось проведение внеплановой реваскуляризации. У 2 (5,1%) отмечалось развитие острого нарушения мозгового кровообращения, у 3 (7,7%) — повторного ИМ. У 4 пациентов (10,3%) отмечалось развитие летального исхода.

У 51,3% пациентов была выявлена МСО в остром периоде ИМ. Средние ее значения составляли 0,1% от массы миокарда ЛЖ. При повторном исследовании МСО сохранялась у 17,6% пациентов. Статистически значимой взаимосвязи между наличием и размерами МСО при первичном и повторном исследовании и частотой достижения комбинированной конечной точки выявлено не было.

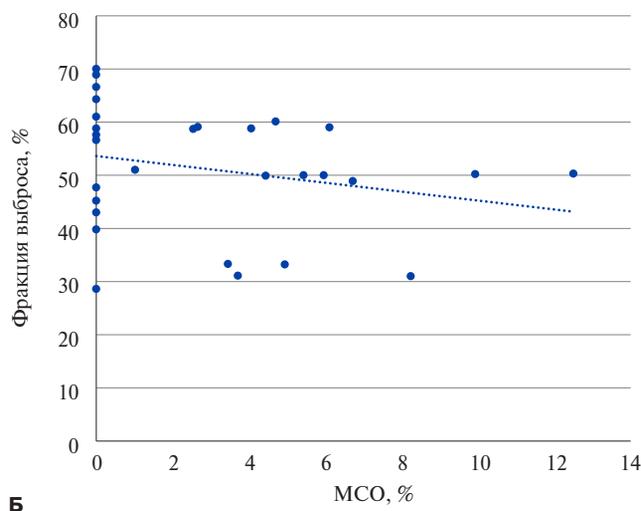
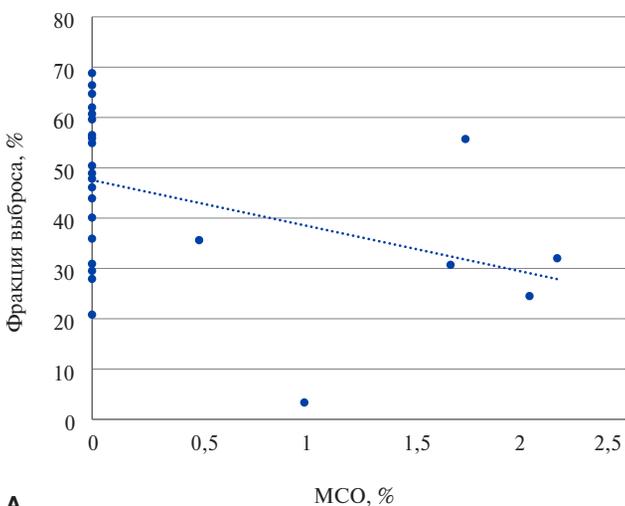
У пациентов с наличием МСО в остром периоде ИМ наблюдалась более высокая частота развития летального исхода (14,3%) по сравнению с пациентами без МСО (5,6%), однако данная ассоциация не была статистически значимой (ОШ 2,83 (95% ДИ: 0,33-60,42),  $p = 0,6094$ ).

В ходе анализа зависимости риска развития ХСН от наличия МСО была выявлена тенденция ( $p = 0,0978$ ) к более высокой частоте ХСН через 1 год после первичного исследования среди пациентов с МСО (52,4%), по сравнению с пациентами, у которых МСО выявлена не была (22,2%). ОШ развития ХСН при МСО составило 3,85 (95% ДИ: 1,00-17,31). Чувствительность наличия МСО в отношении данного исхода составила 73,3%, специфичность — 58,3%.

Несмотря на отсутствие достоверных взаимосвязей с развитием ХСН, пациенты с МСО имели статистически значимо меньшую ФВ ЛЖ в остром перио-



**Рис. 2.** Частота исходов через 1 год после госпитализации.  
**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.



**Рис. 3.** Корреляционный анализ взаимосвязи ФВ и размера МСО.  
**Примечание:** А — взаимосвязь ФВ и размера МСО в остром периоде ИМ. Б — взаимосвязь ФВ при исследовании через 1 год и размера МСО в остром периоде ИМ.  
**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, МСО — микрососудистая обструкция, ФВ — фракция выброса.

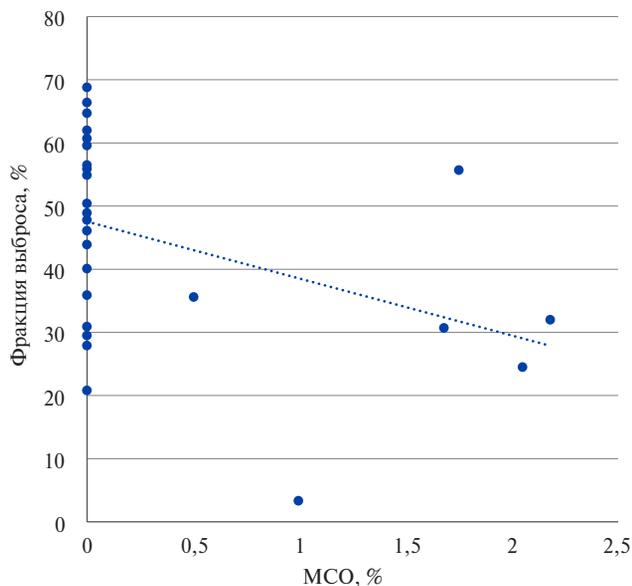
де ИМ ( $44,1 \pm 10,6\%$ ) по сравнению с пациентами без МСО ( $52,9 \pm 10,5\%$ ),  $p=0,0209$  (рис. 3 А). Также пациенты с МСО имели статистически значимо меньшую ФВ ЛЖ при повторном исследовании через год ( $44,8 \pm 11,1\%$ ) по сравнению с пациентами без МСО ( $58,9 \pm 8,0\%$ ),  $p=0,0004$ .

Была выявлена статистически значимая обратная корреляция между ФВ ЛЖ при первичном (рис. 3 А) и повторном (рис. 3 Б) исследовании и размером МСО при первичном исследовании:  $\rho=-0,42$  (95% ДИ:  $-0,66 — -0,12$ ,  $p=0,008$ ) и  $\rho=-0,61$  (95% ДИ:

$-0,78 — -0,34$ ,  $p=0,0001$ ). Также была выявлена статистически значимая обратная корреляция между ФВ ЛЖ при повторном исследовании и размером МСО при повторном исследовании (рис. 4):  $\rho=-0,40$  (95% ДИ:  $-0,65 — -0,07$ ,  $p=0,0205$ ).

Была выявлена статистически значимая прямая корреляция между размером МСО в остром периоде инфаркта и КДО ЛЖ при обследовании через год (рис. 5),  $\rho=0,35$  (95% ДИ:  $0,02-0,62$ ,  $p=0,0409$ ).

У 20% пациентов отмечалось развитие аневризмы ЛЖ. Все они имели верхушечную локализацию



**Рис. 4.** Корреляционный анализ взаимосвязи ФВ и размера МСО при исследовании через 1 год.

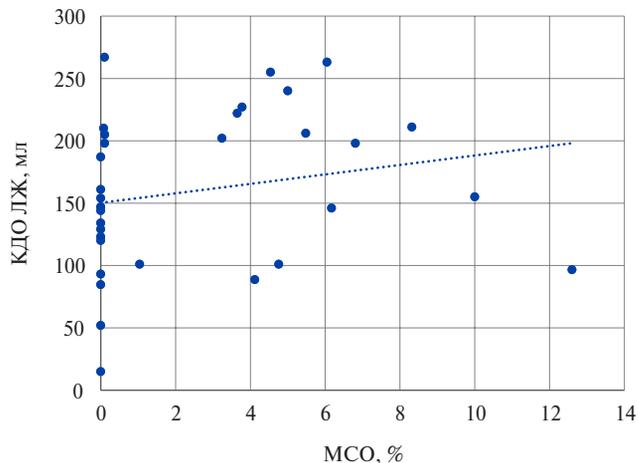
**Сокращение:** МСО — микрососудистая обструкция.

вследствие окклюзии передней нисходящей артерии (ПНА). Развитие аневризмы ЛЖ было зарегистрировано у 40% пациентов с наличием МСО при первичном исследовании и не зарегистрировано среди пациентов без МСО ( $p=0,0039$ ).

### Обсуждение

МСО является результатом нарушения коронарной микроциркуляции в бассейне ИСА, несмотря на восстановление в ней кровотока. По данным исследований с использованием МРТ сердца с контрастированием, частота развития этого феномена составляет 50–65% среди больных с ОИМпСТ, которым проводилось пЧКВ [9]. Патологическим механизмом МСО являются вазоконстрикция микроциркуляторного русла, а также дистальная эмболизация элементами атеросклеротической бляшки, частицами фибрина, тромбоцитов и эритроцитов [10]. На изображениях МРТ МСО определяется как темное (гипоинтенсивное) ядро внутри накопивших контрастный препарат участков с высокой интенсивностью сигнала, как в фазу раннего контрастирования с гадолинием (ранняя МСО), так и в фазу отсроченного контрастирования (поздняя МСО). В проводившихся исследованиях МСО показала себя как более значимый предиктор неблагоприятных исходов (смерть от всех причин, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН) по сравнению с размером ИМ [4].

Согласно данным нашего исследования среди пациентов с МСО отмечалась тенденция к более частому развитию ХСН и увеличению частоты развития летальных исходов, однако эти ассоциации не были



**Рис. 5.** Взаимосвязь КДО ЛЖ при повторном исследовании и МСО при первичном исследовании.

**Сокращения:** КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МСО — микрососудистая обструкция.

статистически достоверными. Однако, несмотря на отсутствие достоверных взаимосвязей с развитием ХСН, пациенты с МСО имели статистически значительно меньшую ФВ ЛЖ как в остром периоде ИМ, так и при исследовании через год по сравнению с пациентами без МСО. Более того, отмечалась достоверная обратная корреляционная взаимосвязь между размером МСО и ФВ ЛЖ: с увеличением очагов МСО отмечалось снижение ФВ ЛЖ. Эта взаимосвязь распространялась как на результаты первичного обследования, так и на результаты обследования пациентов через год.

Согласно данным ранее проводившихся исследований, МСО является независимым предиктором патологического ремоделирования, даже более сильным, чем размер инфаркта [4, 11, 12].

В нашем исследовании была выявлена статистически значимая прямая корреляция между размером МСО в остром периоде инфаркта и КДО ЛЖ при обследовании через год: у пациентов с большим размером зон МСО в остром периоде ИМ отмечались большие значения КДО ЛЖ при обследовании через год.

В настоящее время благодаря широкому использованию реперфузионной терапии частота возникновения постинфарктных аневризм заметно снизилась (с 30–35% до, по различным данным, 0,2–5%). Однако формирование аневризмы остается серьезным осложнением инфаркта. У пациентов с аневризмой ЛЖ чаще встречаются желудочковые аритмии, остановка сердца, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, тромбы в полости ЛЖ. Прогноз заболевания находится в тесной связи с размером аневризмы и связанных с ней клинических проявлений. По данным, приведенным Sattar Y, et al. (2023), пятилетняя смертность среди пациентов с круп-

ными аневризмами ЛЖ составляет от 30 до 80%<sup>1</sup>. Основными известными факторами риска формирования аневризм на сегодняшний день являются полная окклюзия преимущественно ПНА и неоптимальная реваскуляризация. Также по результатам 17-летнего наблюдения (регистр HСUP-NIH) развитие этого осложнения чаще наблюдалось у женщин с наличием коморбидной патологии. В нашем исследовании у 8 из 39 пациентов (20%) отмечалось развитие аневризмы ЛЖ. Все они имели верхушечную локализацию вследствие окклюзии ПНА. По результатам нашей работы появление данного осложнения было зарегистрировано у 40% пациентов с наличием МСО и не отмечалось у пациентов без очагов МСО ( $p=0,0039$ ). МСО является показателем более глубокого трансмурального поражения миокарда. По данным Rios-Navarro C, et al. (2019), наличие МСО у пациента с острым ИМ коррелирует с глубиной повреждения миокарда и соответственно с худшими показателями сердечной функции в остром периоде [13]. В работе Wu K, et al. (1998), помимо взаимосвязи наличия МСО и увеличения объемов камер сердца, была показана связь наличия МСО с истончени-

ем миокарда в зоне поражения [11]. Таким образом, имеются патофизиологические предпосылки к формированию постинфарктной аневризмы. Кроме нашего исследования, нет доступных литературных данных, показывающих прямую взаимосвязь наличия МСО и формирования аневризмы ЛЖ.

### Заключение

В нашем исследовании феномен МСО по данным МРТ был выявлен более чем у половины (51,3%) больных с ОИМпСТ и успешным пЧКВ в исследуемой группе, что соответствует данным других исследований (50–65%). Наличие очагов МСО достоверно ассоциировалось с формированием постинфарктной аневризмы ЛЖ. Увеличение размеров очагов МСО достоверно коррелировало с уменьшением ФВ ЛЖ, увеличением КДО ЛЖ как в остром периоде, так и через год после ИМ. Таким образом, проведение МРТ сердца с отсроченным контрастированием у больных с ОИМпСТ с выявлением очагов МСО и оценкой их размеров позволяет более точно определить течение заболевания и прогноз пациентов.

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

<sup>1</sup> Sattar Y. Ventricular Aneurysm. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555955/> (3.Apr.2023).

### Литература/References

- Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(3):179-86. doi:10.1016/j.jchf.2017.09.015.
- Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions. *Circulation.* 2018;137(18):1949-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030693.
- van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(9):930-9. doi:10.1016/j.jcmg.2014.05.010.
- Terenicheva MA, Stukalova OV, Shakhnovich RM, et al. The role of cardiac magnetic resonance imaging in defining the prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Part 2. Assessment of the disease prognosis. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(4):552-7. (In Russ.) Тереничева М.А., Стукалова О.В., Шахнович Р.М. и др. Роль магнитно-резонансной томографии сердца в определении прогноза больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Часть 2. Оценка прогноза заболевания. *Терапевтический архив.* 2022;94(4):552-7. doi:10.26442/00403660.2022.04.201458.
- Stone GW, Selker HP, Thiele H, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(14):1674-83. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.069.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Ageev Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25:4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Symons R, Pontone G, Schwitter J, et al. Long-Term Incremental Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Study of the Collaborative Registry on CMR in STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(6):813-25. doi:10.1016/j.jcmg.2017.05.023.
- Abbas A, Matthews GH, Brown IW, et al. Cardiac MR assessment of microvascular obstruction. *Br J Radiol.* 2015;88(1047):20140470. doi:10.1259/bjr.20140470.
- Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(8):765-72. doi:10.1161/01.cir.97.8.765.
- Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, et al. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(9):940-52. doi:10.1016/j.jcmg.2014.06.012.
- Rios-Navarro C, Marcos-Garcés V, Bayes-Genis A, et al. Microvascular Obstruction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Looking Back to Move Forward. *Focus on CMR. Clin. Med.* 2019;8(11):1805. doi:10.3390/jcm8111805.

## Применение дезагрегантов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, наблюдающихся в поликлинических учреждениях г. Москвы. Результаты неинтервенционного проспективного исследования

Сапина А. И.<sup>1,5</sup>, Лебедева А. Ю.<sup>3,4</sup>, Саввинова П. П.<sup>1,2,5</sup>, Зорина Е. А.<sup>6</sup>, Колосова Е. С.<sup>6</sup>, Васильева Е. Ю.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Получение информации о частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (комбинация нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин) в течение 12 мес. после ИМ у пациентов, которые после выписки из стационара наблюдались в поликлинических учреждениях Москвы, взаимосвязь с приемом различных дезагрегантов.

**Материал и методы.** Наблюдательное многоцентровое открытое проспективное исследование, в которое последовательно включались пациенты, перенесшие ИМ и пришедшие для дальнейшего лечения и наблюдения в поликлинику после выписки из стационара, при условии предоставления информированного согласия. Данные получены на четырех запланированных визитах (визит включения и 3 последующие визита — через 3, 6 и 12 мес. после индексного события). Проводился анализ в разрезе различной дезагрегантной терапии.

**Результаты.** В исследование включено 1576 пациентов в 27 поликлиниках Москвы (средний возраст 62,2±11,1 лет; 69% мужчины; 57,7% ИМ с подъемом сегмента ST, 42,3% — ИМ без подъема ST). На момент включения в исследование 47,2% пациентов получали двойную антитромбоцитарную терапию с клопидогрелом, 4,2% пациентов — с прасугрелом, 48,6% пациентов — с тикагрелором, средняя продолжительность 11,2 мес. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 12 мес. наблюдения была низкой и составила 3,4% (кумулятивная частота 0,038). Этот показатель был значимо ниже в подгруппе пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, по сравнению с пациентами, получавшими консервативную терапию по поводу индексного ИМ ( $p=0,0002$ ).

**Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали низкую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 12 мес. у пациентов, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях Москвы после перенесенного ИМ, при этом чрескожное коронарное вмешательство по поводу индексного ИМ было ассоциировано с более низкой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с консервативной терапией.

**Ключевые слова:** наблюдательное исследование, инфаркт миокарда, двойная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека, Россия.

<sup>1</sup>ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ Московский многопрофильный клинический

центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; <sup>5</sup>ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; <sup>6</sup>ООО "АстраЗенека Фармасыютикалз", Москва, Россия.

Сапина А. И.\* — к.м.н., зав. отделением кардиологии; зав. ОМО по кардиологии, ORCID: 0009-0006-5858-8902, Лебедева А. Ю. — руководитель регионального сосудистого центра, врач-кардиолог; и.о. зав. кафедрой, кафедра интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО, профессор, кафедра госпитальной терапии им. акад. П. Е. Лукомского, ORCID: 0000-0002-4060-0786, Саввинова П. П. — к.м.н., ассистент каф. кардиологии; зав. блоком кардиореанимации, ORCID: 0000-0001-8596-5212, Зорина Е. А. — сотрудник, ORCID: 0009-0004-9283-5714, Колосова Е. С. — сотрудник, ORCID: 0009-0002-3767-4861, Васильева Е. Ю. — д.м.н., профессор, президент, главный внештатный кардиолог г. Москвы, ORCID: 0000-0002-6310-7636.

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

ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, НЯ — нежелательные явления, ОКС — острый коронарный синдром, ССС — смерть от сердечно-сосудистых причин, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, НР — отношение рисков.

Рукопись получена 25.02.2024

Рецензия получена 15.03.2024

Принята к публикации 18.03.2024



**Для цитирования:** Сапина А. И., Лебедева А. Ю., Саввинова П. П., Зорина Е. А., Колосова Е. С., Васильева Е. Ю. Применение дезагрегантов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, наблюдающихся в поликлинических учреждениях г. Москвы. Результаты неинтервенционного проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5813. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5813. EDN HSEASU

## Use of antiplatelet agents in patients after myocardial infarction followed up in Moscow outpatient clinics. Results of a non-interventional prospective study

Sapina A. I.<sup>1,5</sup>, Lebedeva A. Yu.<sup>3,4</sup>, Savvinova P. P.<sup>1,2,5</sup>, Zorina E. A.<sup>6</sup>, Kolosova E. S.<sup>6</sup>, Vasilyeva E. Yu.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To assess the rate of adverse cardiovascular events (a combination of non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke, cardiovascular death) within 12 months after MI in patients who were followed up in outpatient clinics in Moscow after the hospital discharge, as well as its association with antiplatelet therapy.

**Material and methods.** This observational multicenter, open-label, prospective study that consecutively included patients after MI and came for further treatment and observation to the clinic after the hospital discharge, subject to providing informed consent. Data were obtained at four scheduled visits (an inclusion visit

and 3 follow-up visits — 3, 6 and 12 months after the event). An analysis was carried out in the context of various antiplatelet therapy.

**Results.** The study included 1576 patients in 27 Moscow clinics (mean age, 62,2±11,1 years; men — 69%; ST-segment elevation MI — 57,7%, non-ST elevation MI — 42,3%). At the time of study inclusion, 47,2% of patients received dual antiplatelet therapy with clopidogrel, 4,2% — prasugrel, 48,6% — ticagrelor, with a mean duration of 11,2 months. Incidence of adverse cardiovascular events over 12-month follow-up rate was low and amounted to 3,4% (cumulative incidence, 0,038). This indicator was significantly lower in the subgroup of patients

who underwent percutaneous coronary intervention compared with patients who received conservative therapy for MI ( $p=0,0002$ ).

**Conclusion.** The study demonstrated a low incidence of adverse cardiovascular events over 12 months in patients followed up in outpatient clinics in Moscow after an MI, while percutaneous coronary intervention for MI was associated with a lower incidence of adverse cardiovascular events compared with conservative therapy.

**Keywords:** observational study, myocardial infarction, dual antiplatelet therapy, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

**Relationships and Activities.** The study was supported by AstraZeneca, Russia.

<sup>1</sup>I.V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; <sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow; <sup>3</sup>Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow; <sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; <sup>5</sup>Research Institute for Healthcare Development and Medical Management, Moscow; <sup>6</sup>OOO AstraZeneca Pharmaceuticals, Moscow, Russia.

Sapina A.I.\* ORCID: 0009-0006-5858-8902, Lebedeva A.Yu. ORCID: 0000-0002-4060-0786, Savinova P.P. ORCID: 0000-0001-8596-5212, Zorina E.A. 0009-0004-9283-5714, Kolosova E.S. ORCID: 0009-0002-3767-4861, Vasilyeva E.Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636.

\*Corresponding author:  
omo.gkb23@mail.ru

**Received:** 25.02.2024 **Revision Received:** 15.03.2024 **Accepted:** 18.03.2024

**For citation:** Sapina A.I., Lebedeva A.Yu., Savinova P.P., Zorina E.A., Kolosova E.S., Vasilyeva E.Yu. Use of antiplatelet agents in patients after myocardial infarction followed up in Moscow outpatient clinics. Results of a non-interventional prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5813. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5813. EDN HSEASU

### Ключевые моменты

- Отмечалась низкая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 12 мес. у пациентов, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях Москвы после перенесенного инфаркта миокарда.
- Чрескожное коронарное вмешательство по поводу индексного инфаркта миокарда было ассоциировано с более низкой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с консервативной терапией.

Подходы к лечению и организация медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) совершенствовались на протяжении последних 15-20 лет, что привело к выраженному улучшению краткосрочных и долгосрочных прогнозов. Москва значительно отличается от других регионов Российской Федерации (РФ) по лечению ОКС на этапе госпитализации благодаря открытию в Москве в 2013г инфарктной сети, в которую входят >20 стационаров. Функционирование инфарктной сети обеспечивает своевременный доступ пациентов с ОКС к первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), что привело к значимому снижению больничной летальности<sup>1</sup>. Однако остается неясным, насколько оптимальным является в Москве двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), на амбулаторном этапе, отсутствуют актуальные эпидемиологические данные о клинических исходах у пациентов в течение 12 мес. после ИМ в Москве.

<sup>1</sup> Результаты работы московской инфарктной сети, с. 9. Васильева Е.Ю. "Никто не верил, что в Москве будет не хуже, чем в Европе". с. 10-15. Журнал "Московская медицина" № 3 (37) 2020.

### Key messages

- There was a low incidence of adverse cardiovascular events over 12 months in patients observed in outpatient clinics in Moscow after myocardial infarction.
- Percutaneous coronary intervention for index myocardial infarction was associated with a lower incidence of adverse cardiovascular events compared with conservative therapy.

Основная цель исследования — получение данных о частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (комбинация нефатального ИМ, нефатального инсульта, смерти от сердечно-сосудистых причин (ССС)) в течение 12 мес. после ИМ у пациентов, их связи с приемом различных комбинаций дезагрегантных препаратов. Анализ проводился среди пациентов, которые после выписки из стационара наблюдались в поликлинических учреждениях города Москвы.

Дополнительной задачей данного исследования стало проведение анализа пациентов, завершивших 12-мес. наблюдение без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и/или клинически значимых кровотечений, на наличие у них дополнительных факторов ишемического риска.

### Материал и методы

Наблюдательное многоцентровое открытое проспективное исследование (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03654157). В исследование последовательно включались пациенты старше 18 лет, перенесшие ИМ и пришедшие для дальнейшего лечения и наблюдения в поликлинику в течение 1 мес. после выписки из стационара, при условии предоставления информированного согласия. В исследование не включались пациенты, принимающие участие в другом клиническом исследовании, а также если тип индексного ИМ был неизвестен.

Таблица 1

**Демографические показатели и основные характеристики пациентов,  
включенных в исследование (N=1576)**

Показатель	Значение
Возраст (лет)	
Среднее (СО)	62,2 (11,1)
Пол, n (%)	
Мужской	1088 (69,0%)
Анамнез, n (%)	
Семейный анамнез раннего начала ИБС	329 (20,9%)
Артериальная гипертензия	1328 (84,3%)
Курение в момент включения в исследование	551 (35%)
Дислипидемия	1028 (65,2%)
СД	340 (21,6%)
Хроническая болезнь почек	298 (18,9%)
Заболевание периферических артерий	147 (9,3%)
Хроническая сердечная недостаточность	497 (31,5%)
Инфаркт миокарда (за исключением индексного события)	260 (16,5%)
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе	93 (5,9%)
ЧКВ (за исключением вмешательства по поводу индексного события)	177 (11,2%)
Коронарное шунтирование (за исключением вмешательства по поводу индексного события)	30 (1,9%)

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

**Клинические характеристики индексного ИМ и проведенной терапии (N=1576)**

Показатель	Значение
Тип ИМ, n (%)	
ИМ без подъема ST-сегмента	667 (42,3%)
ИМ с подъемом ST-сегмента	909 (57,7%)
Стратегия лечения индексного ИМ, n (%)	
Консервативное лечение	123 (7,8%)
КШ	20 (1,3%)
ЧКВ	1433 (90,9%)
ИМ с подъемом ST-сегмента (N=909), n (%)	
Консервативное лечение	39 (4,3%)
КШ	4 (0,4%)
ЧКВ	866 (95,3%)
ИМ без подъема ST-сегмента (N=667), n (%)	
Консервативное лечение	84 (12,6%)
КШ	16 (2,4%)
ЧКВ	567 (85%)
ДАТ на момент выписки из стационара, n (%)	
Назначена	1537 (97,5%)

**Сокращения:** ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Медицинские данные получены из амбулаторных карт, выписок из стационаров, свидетельств о смерти и сообщений пациентов на четырех запланированных визитах: визит включения и 3 последующие визита — через 3, 6 и 12 мес. Пациенты могли добровольно прекратить участие в исследовании в любой момент без ущерба для дальнейшего лечения.

Первичная конечная точка: кумулятивная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес. после индексного ИМ (комбинация нефатального ИМ, нефатального инсульта, ССС). Основные вторичные конечные точки: кумулятивная частота событий-компонентов первичной конечной точки; кумулятивная частота смерти по любой при-

Таблица 3

**Частота событий первичной конечной точки и основных вторичных конечных точек в течение 12 мес. после индексного ИМ в зависимости от стратегии лечения (N=1576)**

Показатель	Популяция пациентов		
	Всего (N=1576)	ЧКВ (N=1433)	Консервативное лечение (N=123)
<b>Неблагоприятные сердечно-сосудистые события</b>			
Абсолютное число событий (%)	53 (3,4%)	41 (2,9%)	11 (8,9%)
Кумулятивная частота	0,038	0,032	0,110
p-критерий	0,0002		
<b>Нефатальный ИМ</b>			
Абсолютное число событий (%)	22 (1,4%)	17 (1,2%)	5 (4,1%)
Кумулятивная частота	0,016	0,014	0,047
p-критерий	0,007		
<b>Нефатальный инсульт</b>			
Абсолютное число событий (%)	7 (0,4%)	7 (0,5%)	0
Кумулятивная частота	0,005	0,006	0,000
p-критерий	0,452		
<b>ССС</b>			
Абсолютное число событий (%)	23 (1,5%)	17 (1,2%)	6 (4,9%)
Кумулятивная частота	0,016	0,013	0,064
p-критерий	0,001		

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, ССС — смерть от сердечно-сосудистых причин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4

**Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес. после индексного ИМ в зависимости от схемы антитромбоцитарной терапии (N=1570)**

Показатель	Всего (N=1,570)	Клопидогрел (N=741)	Прасугрел (N=66)	Тикагрелор (N=763)
<b>Неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события</b>				
Абсолютное число событий (%)	52 (3,3%)	33 (4,4%)	2 (3,0%)	17 (2,2%)
Кумулятивная частота	0,038	0,052	0,031	0,025
p-критерий	0,038			
<b>Нефатальный ИМ</b>				
Абсолютное число событий (%)	22 (1,4%)	11 (1,5%)	0	11 (1,4%)
Кумулятивная частота	0,016	0,016	0,000	0,017
p-критерий	0,601			
<b>Нефатальный инсульт</b>				
Абсолютное число событий (%)	7 (0,4%)	5 (0,7%)	0	2 (0,3%)
Кумулятивная частота	0,005	0,009	0,000	0,003
p-критерий	0,386			
<b>ССС</b>				
Абсолютное число событий (%)	23 (1,5%)	17 (2,3%)	2 (3,0%)	4 (0,5%)
Кумулятивная частота	0,016	0,027	0,031	0,005
p-критерий	0,008			

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, ССС — смерть от сердечно-сосудистых причин.

чине; доля пациентов, принимающих различные варианты ДАТ; длительность ДАТ; частота прерывания/отмены/прекращения приема ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов и др. Первичная и вторичные конечные точки проанализированы в общей популяции и в подгруппах пациентов в зависимости от проведенного лечения по поводу индексного ИМ. В связи с неинтервенционным характером исследования все нежелательные явления (НЯ), спонтанно

сообщаемые пациентами или выявленные исследователями, были зарегистрированы и оценены на наличие/отсутствие причинно-следственной связи с антитромбоцитарными препаратами.

Дополнительно выполнен анализ подгруппы пациентов, которые закончили 12-мес. наблюдение без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и/или кровотечений, потребовавших госпитализации, медицинского вмешательства, отмены ДАТ

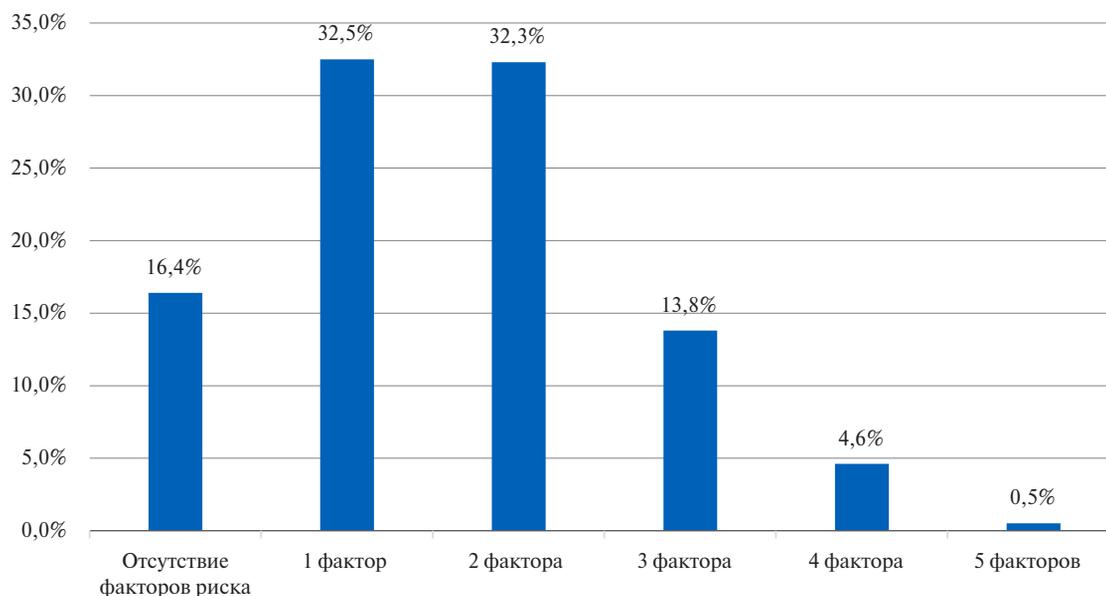


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от количества ФР.

или замены тикагрелора/прасугрела на клопидогрел, на соответствие хотя бы одному из следующих критериев или любому их сочетанию:

- возраст  $\geq 65$  лет на момент завершения 12-мес. наблюдения;
- сахарный диабет (СД);
- хроническая болезнь почек (ХБП);
- ИМ в анамнезе;
- многососудистое поражение коронарных артерий.

### Результаты

Всего в 27 поликлинических учреждениях с марта 2018г по сентябрь 2020г было включено 1586 пациентов, из которых завершили исследование в соответствии с протоколом 1321 пациент, досрочно выбыли из исследования 265 пациентов.

Из анализа общей популяции были исключены 10 пациентов, включенных ошибочно, таким образом, анализ проводился для 1576 пациентов. Демографические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Клинические характеристики индексного ИМ представлены в таблице 2.

Кумулятивная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для общей популяции составила 0,038 (с 95% доверительный интервал (ДИ): 0,027-0,048). У пациентов, которым было выполнено ЧКВ по поводу индексного ИМ, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была достоверно ниже по сравнению с пациентами, получавшими консервативное лечение 0,032 (95% ДИ: 0,022-0,042) и 0,110 (95% ДИ: 0,044-0,176), соответственно ( $p=0,0002$ ). Результаты анализа вторичной конечной точки по-

казали, что кумулятивная частота нефатального ИМ ( $p=0,007$ ) и ССС ( $p=0,001$ ) также была ниже в группе пациентов, которым выполнено ЧКВ (табл. 3).

Информация о характере антитромбоцитарной терапии представлена для 1570 пациентов. На момент включения в исследование 47,2% пациентов получали ДАТ с клопидогрелом, 4,2% пациентов — с прасугрелом, 48,6% пациентов — с тикагрелором. Был проведен анализ частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от назначенной схемы антитромбоцитарной терапии (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор)<sup>2</sup> на момент включения в исследование (табл. 4).

Были проведены дополнительные попарные сравнения между группами в зависимости от схемы антитромбоцитарной терапии: в группе тикагрелора частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была статистически достоверно меньше, чем в группе клопидогрела ( $p=0,032$ ). Достоверной разницы между группами прасугрела и клопидогрела, а также между группами прасугрела и тикагрелора не выявлено ( $p>0,999$ ).

Частота ССС была достоверно ниже в группе тикагрелора, как по сравнению с группой клопидогрела ( $p=0,026$ ), так и по сравнению с группой прасугрела ( $p=0,037$ ), разницы между группами клопидогрела и прасугрела не выявлено ( $p=0,56$ ).

Досрочное прекращение/отмена ДАТ произошла у 296 (19,3%) пациентов. Основными причинами стали: низкая приверженность рекомендациям врача или самостоятельное решение пациента 26% (77/296); высокая стоимость препаратов 25,3% (75/296); необ-

<sup>2</sup> В комбинации с аспирином.

**Таблица 5**  
**Нежелательные явления (N=1576)**

	Популяция пациентов	
	X	Y
НЯ	183 (11,6%)	243
Легкой степени тяжести	69 (4,4%)	82
Умеренной степени тяжести	57 (3,6%)	70
Тяжелой степени тяжести	78 (4,9%)	91
Приведшие к прекращению/отмене/прерыванию ДАТ	29 (1,8%)	36
Фатальные	30 (1,9%)	30
Серьезные	115 (7,3%)	145
НЯ, связанные с приемом ДАТ	29 (1,8%)	33
Легкой степени тяжести	23 (1,5%)	26
Умеренной степени тяжести	4 (0,3%)	4
Тяжелой степени	2 (0,1%)	3
Приведшие к прекращению/отмене/прерыванию ДАТ	22 (1,4%)	26
Фатальные	0 (0,0%)	0
Серьезные	4 (0,3%)	4

**Сокращения:** ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, НЯ — нежелательные явления.

ходимость назначения антикоагулянтных препаратов 12,8% (38/296). Кровотечения и необходимость проведения планового или экстренного оперативного вмешательства стали причиной досрочной отмены/прекращения терапии в 7,8% (23/296).

1514 (96%) пациентов закончили 12-мес. наблюдение без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и/или клинически значимых кровотечений. Дополнительный анализ предполагал изучение наличия в анамнезе таких пациентов факторов высокого ишемического риска: возраст  $\geq 65$  лет, СД, ХБП, ИМ в анамнезе (кроме индексного ИМ), многососудистого поражения коронарных артерий (по данным коронарной ангиографии) [1, 2].

248 (16,4%) пациентов не имели в анамнезе ни одного фактора риска (ФР), 7 (0,5%) имели все перечисленные ФР. Встречаемость каждого из перечисленных ФР составила: 646 (42,7%) возраст  $\geq 65$  лет, 319 (21,1%) СД, 282 (18,6%) ХБП, 241 (15,9%) — ИМ в анамнезе (кроме индексного), 920 (60,8%) многососудистое поражение коронарных артерий. Таким образом, 83,6% пациентов имели хотя бы один ФР, а 51% пациентов имели  $\geq 2$  ФР (рис. 1).

Общая информация о зарегистрированных НЯ представлена в таблице 5.

### Обсуждение

Наше наблюдательное исследование стало единственным в своем роде в Москве проектом, организованным с момента внедрения инфарктной сети, в которое было включено  $>1500$  пациентов, перенесших ИМ [3]. Обращает на себя внимание высокая доля пациентов, которым было выполнено первичное ЧКВ

по поводу индексного ИМ, что соответствует аналогичным показателям в западно-европейских странах [4] и превышает средние показатели в РФ [5].

Кумулятивная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 12 мес. оказалась достаточно низкой (53/1576 (3,4%)) по сравнению с результатами ранее проведенных исследований. Так, в исследовании PLATO [6], в котором проводилось сравнение эффективности ДАТ с тикагрелором 90 мг и клопидогрелом 75 мг с участием  $>18000$  пациентов с ОКС, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 12 мес. составила 9,8% в группе тикагрелора и 11,7% в группе клопидогрела. В другом международном рандомизированном исследовании TRITON [7], в котором проводилось сравнение прасугрела 10 мг и клопидогрела 75 мг в составе ДАТ, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 9,9% в группе прасугрела и 12,1% в группе клопидогрела. По данным 12-мес. наблюдения в независимом российском регистре ОКС "РЕКОРД-3" частота событий комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) составила 12,8% [8]. Возможными причинами столь низких показателей, продемонстрированных в нашем исследовании, стало то, что пациенты включались после выписки из стационара, соответственно, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, произошедшие на госпитальном этапе, а также с момента выписки и до обращения в поликлинику, не были учтены в ходе статистического анализа. Другой возможной причиной является высокий уровень проведенного первичного ЧКВ, что является одним из важнейших факторов улучшения прогноза пациентов, перенесших ИМ.

Как известно, комбинация аспирина с одним из представителей класса ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов лежит в основе вторичной профилактики у пациентов, перенесших ОКС, при этом предпочтение отдано мощным ингибиторам P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов (тикагрелор, прасугрел) над клопидогрелом при отсутствии противопоказаний [9, 10]. Результаты анализа частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от состава антитромбоцитарной терапии (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) показали, что в группе тикагрелора частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была достоверно меньше, чем в группе клопидогрела ( $p=0,032$ ). Кроме того, частота ССС была достоверно ниже в группе тикагрелора, как по сравнению с группой клопидогрела ( $p=0,026$ ), так и по сравнению с группой прасугрела ( $p=0,037$ ). Полученные данные следует интерпретировать с осторожностью, т.к. группы не были оценены на наличие сопутствующих заболеваний, ФР, сопутствующей терапии. Однако полученные данные согласуются с результатами упомянутого выше международного рандомизированного исследования PLATO, в котором было продемонстри-

ровано преимущество тикагрелора над клопидогрелом в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (HR) 0,84, 95% ДИ: 0,77-0,92;  $p < 0,001$ ), а также частоты ССС (HR 0,79, 95% ДИ: 0,69-0,91,  $p = 0,001$ ) и смерти от любых причин (HR 0,78, 95% ДИ: 0,69-0,89,  $p < 0,001$ ) [6]. Кроме того, полученные результаты согласуются с данными опубликованного в 2020г Navarese EP, et al. сетевого метаанализа, целью которого было сравнение эффективности и безопасности пероральных ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов у пациентов с ОКС [8]. Результаты сетевого метаанализа продемонстрировали, что тикагрелор в сравнении с клопидогрелом приводил к достоверному снижению частоты ССС (HR 0,82, 95% ДИ: 0,72-0,92) и смерти от любых причин (HR 0,83, 95% ДИ: 0,75-0,92), в то время как для прасугрела значимой разницы по сравнению с клопидогрелом показано не было (HR 0,90, 95% ДИ: 0,80-1,01 и HR 0,92, 95% ДИ: 0,84-1,02, соответственно) [8]. Различий между прасугрелом и тикагрелором в данном метаанализе выявлено не было [8].

Результаты анализа регистра РЕГИОН-ИМ, опубликованные в 2022г, показали, что в целом в РФ доля пациентов, которым по поводу ОКС назначаются мощные ингибиторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов (прасугрел, тикагрелор), ниже, чем в Москве, и составляет 42,4% [11].

Согласно клиническим рекомендациям "Стабильная ИБС" МЗ РФ среди пациентов со стабильной ИБС следует выделять пациентов с высоким<sup>3</sup> и средним<sup>4</sup> риском ишемических событий для рассмотрения возможности присоединения к аспирину второго ингибитора агрегации тромбоцитов [1]. Эта рекомендация основана в т.ч. на результатах исследования PEGASUS-TIMI 54 [2], в котором в популяции пациентов, перенесших ИМ за 1-3 года до включения в исследование и имеющих дополнительные ФР<sup>5</sup>, ДАТ с тикагрелором 60 мг продемонстрировала снижение частоты событий первичной конечной точки (ИМ, инсульт, ССС) 7,85% по сравнению с 9,04% в группе аспирина (HR 0,84, 95% ДИ: 0,74-0,95;  $p = 0,004$ ).

В нашем исследовании у пациентов, завершивших 12-мес. наблюдение без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и/или кровотечений, мы оценили наличие ФР, использовавшихся в ис-

следовании PEGASUS-TIMI 54. Оказалось, что у подавляющего большинства пациентов (83,6%) имелся хотя бы один ФР, а половина пациентов (51%) имели  $\geq 2$  перечисленных ФР. Аналогичный анализ данных 273328 пациентов, перенесших ИМ, был проведен в США (регистр ACTION Registry-GWTG) [12]. Оказалось, что 41,1% пациентов, перенесших ИМ, могут быть отнесены к категории высокого риска в соответствии с критериями исследования PEGASUS-TIMI 54. В работе Ferlini M, et al. [13] было продемонстрировано, что из 778 пациентов, перенесших ИМ и ЧКВ, 84% имели хотя бы один дополнительный фактор ишемического риска: 66% возраст старше 65 лет, 37% — повторный ИМ, 29% — СД 2 типа, 73% — многососудистое поражение коронарных артерий, 33% — ХБП. Результаты исследования, выполненного итальянскими врачами, сопоставимы с полученными нами результатами.

**Ограничения исследования.** Как и любое другое неинтервенционное исследование, это исследование имеет ряд ограничений, связанных с дизайном, ограничением набора пациентов только одним регионом и только в поликлиниках, в связи с чем результаты не могут быть обобщены на более широкую популяцию пациентов. При интерпретации результатов дополнительного анализа следует относиться с осторожностью, учитывая, что они были получены при проведении дополнительного поискового анализа данных.

### Заключение

Таким образом, результаты неинтервенционного проспективного исследования пациентов, перенесших ИМ, наблюдающихся в поликлинических учреждениях города Москвы, продемонстрировали, что у пациентов, выписанных из московских стационаров с диагнозом ИМ, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес. была низкой и составила 3,4%, при этом у пациентов, которым была выполнена ЧКВ по поводу индексного ИМ, кумулятивная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была ниже, чем у пациентов, которым реваскуляризация не проводилась ( $p = 0,0002$ ). Анализ антитромбоцитарной терапии продемонстрировал, что подавляющему большинству пациентов была назначена ДАТ на момент включения в исследование (97,5%), а продолжительность ДАТ составила в среднем 11,2 мес. Результаты дополнительного анализа пациентов, которые перенесли 12 мес. наблюдения без неблагоприятных сердечно-сосудистых и/или значимых геморрагических событий, показали, что  $>80\%$  пациентов имели хотя бы один фактор высокого ишемического риска, а половина пациентов имели  $\geq 2$  ФР.

**Отношения и деятельность.** Исследование выполнено при поддержке компании АстраЗенека, Россия.

<sup>3</sup> Наличие многососудистого поражения коронарных артерий, СД, требующего приема медикаментов, перенесенного ИМ, атеросклеротического поражения периферических артерий, ХБП со скоростью клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

<sup>4</sup> Наличие у пациента как минимум одного из признаков: многососудистое поражение коронарных артерий; СД, требующего лечения; рецидивирующего ИМ, заболеваний периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность или ХБП, расчетная скорость клубочковой фильтрации 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

<sup>5</sup> Возраст  $\geq 50$  лет и хотя бы одно из перечисленного: возраст  $\geq 65$  лет, СД, требующий медикаментозной терапии, повторный ИМ, многососудистое поражение коронарных артерий, ХБП (клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин).

## Литература/References

- 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.
- Bonaca MP, Braunwald E, Sabatine MS. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2015;373(13):1274-5. doi:10.1056/NEJMc1508692.
- Ehrlich AD. The first Moscow Registry of acute coronary syndrome: the results of a 6-month follow-up. Emergency cardiology. 2014;2:3-9. (In Russ.) Эрлих А.Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения. Неотложная кардиология. 2014;2:3-9.
- Zeymer U, Ludman P, Danchin N, et al.; ACVC EAPCI EORP ACS STEMI investigators group of the ESC. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in Europe: the ACVC-EAPCI EORP STEMI Registry of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2021;42(44):4536-49. doi:10.1093/eurheartj/ehab342.
- Boytsov SA, Alekyan BG, Shakhnovich RM, Ganyukov VI. What is changing in the treatment of acute coronary syndrome in the Russian Federation? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(6):703-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Алекян Б.Г., Шахнович Р.М., Ганюков В.И. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2022;18(6):703-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-12-14.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators; Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Erlikh AD. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. Russian Journal of Cardiology. 2018;(3):23-30. (In Russ.) Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр "РЕКОРД-3". Российский кардиологический журнал. 2018;(3):23-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30.
- Navarese EP, Khan SU, Kotodziejczak M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Oral P2Y<sub>12</sub> Inhibitors in Acute Coronary Syndrome: Network Meta-Analysis of 52816 Patients From 12 Randomized Trials. Circulation. 2020;142(2):150-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046786.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. Features of antiplatelet therapy with P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors in patients with myocardial infarction according to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction REGION-MI. Kardiologiya. 2022;62(9):44-53. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2022;62(9):44-53. doi:10.18087/cardio.2022.9.n2278.
- Bradley SM, Hess GP, Stewart P, et al. Implications of the PEGASUS-TIMI 54 trial for US clinical practice. Open Heart. 2017;4:e000580. doi:10.1136/openhrt-2016-000580.
- Ferlini M, Rossini R, Musumeci G, et al. Dual antiplatelet therapy prolongation in high-risk patients with prior myocardial infarction: insights from the post-PCI registry. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2020;21(8):603-9. doi:10.2459/JCM.0000000000000988.

## Инфаркт миокарда у лиц 75 лет и старше: факторы, влияющие на госпитальную летальность

Тишкина И. Е.<sup>1</sup>, Кулешова Т. М.<sup>2</sup>, Фролова М. А.<sup>3</sup>, Переверзева К. Г.<sup>2</sup>, Якушин С. С.<sup>2</sup>

**Цель.** Выявить факторы, влияющие на госпитальную летальность у пациентов с инфарктом миокарда в возрасте 75 лет и старше.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни всех пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, госпитализированных в период с 1 января 2020г по 31 декабря 2021г с диагнозом инфаркт миокарда (I21 по МКБ-10), оценка сопутствующей патологии, клинической картины, результатов проводимого лабораторного обследования, лечения и их влияние на исход госпитализации.

**Результаты.** Госпитальная летальность составила 22,2%. Средний возраст выписанных пациентов составил 81 [79; 84] год, умерших 82 [79; 85] года,  $p=0,12$ . Наличие при поступлении кардиогенного шока (отношение рисков (ОР) 31,28; 95% доверительный интервал (ДИ): 5,7-171,53;  $p<0,001$ ), атриовентрикулярной блокады 2-3 степени (ОР 4,67; 95% ДИ: 1,02-21,38;  $p=0,04$ ), а также количество баллов по шкале GRACE  $\geq 166$  для острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST электрокардиограммы (ОР 7,19; 95% ДИ: 1,01-51,43;  $p<0,001$ ) показали неблагоприятное влияние на прогноз.

**Заключение.** Кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада 2-3 степени и количество баллов по шкале GRACE  $\geq 166$  для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы относятся к факторам, увеличивающим госпитальную летальность у пациентов в возрасте 75 лет и старше.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, лица 75 лет и старше, старческий возраст, госпитальная летальность, кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада.

**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; <sup>3</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Тишкина И. Е.\* — врач кардиологического отделения для больных с острым инфарктом миокарда с палатой интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-

2604-1033, Кулешова Т. М. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0009-0005-7323-040X, Фролова М. А. — клинический ординатор кафедры кардиологии, ORCID: 0009-0004-9122-7661, Переверзева К. Г. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-6141-8994, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

irina.tishkina@mail.ru

АД — артериальное давление, АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОР — отношение рисков, ОЧН — острая сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

**Рукопись получена** 30.09.2023

**Рецензия получена** 30.10.2023

**Принята к публикации** 23.01.2024



**Для цитирования:** Тишкина И. Е., Кулешова Т. М., Фролова М. А., Переверзева К. Г., Якушин С. С. Инфаркт миокарда у лиц 75 лет и старше: факторы, влияющие на госпитальную летальность. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5629. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5629. EDN ZSRZDJ

## Myocardial infarction in persons aged $\geq 75$ years: factors influencing inhospital mortality

Tishkina I. E.<sup>1</sup>, Kuleshova T. M.<sup>2</sup>, Frolova M. A.<sup>3</sup>, Pereverzeva K. G.<sup>2</sup>, Yakushin S. S.<sup>2</sup>

**Aim.** To identify factors influencing inhospital mortality in patients with myocardial infarction aged  $\geq 75$ .

**Material and methods.** We performed a retrospective analysis of medical records of all patients aged  $\geq 75$  years hospitalized from January 1, 2020 to December 31, 2021 with a diagnosis of myocardial infarction (I21, ICD-10), assessment of comorbidities, clinical performance, laboratory and treatment data and their impact on the outcome of hospitalization.

**Results.** Inhospital mortality was 22,2%. The mean age of discharged and deceased patients was 81 [79; 84] and 82 [79; 85] years, respectively ( $p=0,12$ ). Cardiogenic shock on admission (hazard ratio (HR) 31,28; 95% confidence interval (CI) 5,7-171,53;  $p<0,001$ ), degree 2-3 atrioventricular block (HR 4,67; 95% CI 1,02-21,38;  $p=0,04$ ), as well as a GRACE score  $\geq 166$  for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (HR 7,19; 95% CI 1,01-51,43;  $p<0,001$ ) showed an unfavorable effect on prognosis.

**Conclusion.** Cardiogenic shock, degree 2-3 atrioventricular block, and a GRACE score  $\geq 166$  for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome are factors that increase inhospital mortality in patients aged  $\geq 75$  years.

**Keywords:** myocardial infarction, persons aged  $\geq 75$  years, old age, inhospital mortality, cardiogenic shock, atrioventricular block.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan; <sup>2</sup>Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan; <sup>3</sup>Vladimirsky Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia.

Tishkina I. E.\* ORCID: 0000-0002-2604-1033, Kuleshova T. M. ORCID: 0009-0005-7323-040X, Frolova M. A. ORCID: 0009-0004-9122-7661, Pereverzeva K. G. ORCID: 0000-0001-6141-8994, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791.

\*Corresponding author: irina.tishkina@mail.ru

**Received:** 30.09.2023 **Revision Received:** 30.10.2023 **Accepted:** 23.01.2024

**For citation:** Tishkina I. E., Kuleshova T. M., Frolova M. A., Pereverzeva K. G., Yakushin S. S. Myocardial infarction in persons aged  $\geq 75$  years: factors influencing inhospital mortality. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5629. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5629. EDN ZSRZDJ

### Ключевые моменты

- Вопросы эффективности и безопасности оказания помощи пациентам старческого возраста с инфарктом миокарда (ИМ) требуют дальнейшего изучения, т.к. пациенты старческого возраста недостаточно представлены в проведенных клинических и регистровых исследованиях по оказанию помощи пациентам с ИМ.
- Проанализированы данные историй болезни пациентов 75 лет и старше с ИМ, выявлены факторы, влияющие на госпитальную летальность.
- К факторам неблагоприятного прогноза у лиц старше 75 лет относятся: кардиогенный шок, атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степени, количество баллов по шкале GRACE  $\geq 166$  для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

В 2020г болезни системы кровообращения стали причиной смерти 938,5 тыс. человек, из них от инфаркта миокарда (ИМ) умерли 58,1 тыс. человек<sup>1</sup>. В структуре общей численности населения число пациентов в возрасте  $\geq 60$  лет увеличилось с 7,752 млн человек в 2010г до 8,457 млн человек в 2020г<sup>2</sup>, что привело к увеличению числа пациентов старческого возраста среди больных с ИМ. Медицинская помощь больным с острым коронарным синдромом (ОКС) оказывается в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы" (ИМпST) 2020г [1] и "Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы" (ОКСбпST) 2020г [2], однако рекомендации основываются на клинических исследованиях, проведенных преимущественно среди пациентов в возрасте до 75 лет [3]. Вместе с тем в настоящее время надежные доказательства эффективности и безопасности предлагаемых в клинических рекомендациях стратегий инвазивных вмешательств у лиц старческого возраста, а тем более долгожителей, отсутствуют. В связи с чем для оценки истинных преимуществ и рисков современных подходов к ведению пациентов с ИМ в возрасте  $\geq 75$  лет приходится обращаться к наблюдательным исследованиям, в частности, регистрам. Грамотно спланированные регистры пациентов позволяют анализировать клинические характеристики, существующие практики ведения, оценивать соответствие их клиническим рекомендациям, устанавливать связь с госпитальными и отдаленными исходами.

<sup>1</sup> Здравоохранение в России. 2021: Стат.об. Росстат. М., 3-46 / 2021. 171 с.

<sup>2</sup> Демографический ежегодник России. 2021: Стат.об. Росстат. - М., 2021. 256 с.

### Key messages

- Issues of the effectiveness and safety of providing care to elderly patients with myocardial infarction (MI) require further study, since elderly patients are not sufficiently represented in clinical and registry studies on providing care to patients with MI.
- Medical records of patients aged  $\geq 75$  years with MI were analyzed and factors influencing in-hospital mortality were identified.
- Poor prognostic factors in people aged  $\geq 75$  years include cardiogenic shock, degree 2-3 atrioventricular block, GRACE score  $\geq 166$  for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome.

Цель исследования — на основании регистрового исследования выявить факторы, влияющие на госпитальную летальность пациентов с ИМ в возрасте 75 лет и старше.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни всех пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет, поступивших в инфарктное отделение Государственного бюджетного учреждения Рязанской области "Областной клинический кардиологический диспансер" с установленным диагнозом ИМ (I21 по МКБ-10) в период с 1 января 2020г по 31 декабря 2021г. Всего включено 437 пациентов: в 2020г — 216 пациентов, в 2021г — 221 пациент. Доля пациентов с ИМ в возрасте  $\geq 75$  лет от всех госпитализированных с ИМ в 2020г и 2021г составила 23,5% (216 из 919) и 20,3% (221 из 1003), соответственно. Медиана возраста включенных пациентов — 81 [79; 84] год. Лечение и обследование пациентов проводилось согласно действующим рекомендациям [1, 2]. Критериев не включения в исследование предусмотрено не было.

На основании полученных данных проведена оценка анамнеза, сопутствующей патологии, клинической картины, результатов проводимого обследования, лечения и их влияние на исход госпитализации.

Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica 10 и StatTech v.3.1.8. Количественные данные независимо от вида распределения описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при зна-

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика и сопутствующая патология

Показатель	Выписанные, n=340	Умершие, n=97	p
ИМпST, n (%)	132 (38,8%)	42 (23,7%)	0,61
ОКСбпST, n (%)	100 (29,4%)	21 (30,9%)	0,25
ИМ, n (%)	108 (31,8%)	44 (45,4%)	0,09
Возраст, лет, медиана [Q1;Q3]	81 [79; 84]	82 [79; 85]	0,12
Женщин, n (%)	237 (69,7%)	71 (73,2%)	0,78
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , медиана [Q1;Q3]	28,1 [24,8; 31,2]	25,9 [23,4; 30,4]	1,0
ГБ, n (%)	326 (95,6%)	94 (96,9%)	0,95
ИБС, n (%)	244 (71,8%)	72 (74,2%)	0,85
ПИКС, n (%)	142 (41,9%)	34 (35,1%)	0,43
Анемия, n (%)	50 (14,7%)	17 (17,5%)	0,56
СД 2 типа, n (%)	117 (34,5%)	27 (27,8%)	0,38
ХСН в анамнезе, n (%)	324 (95,3%)	70 (72,2%)	0,11

**Сокращения:** ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СН — стенокардия напряжения, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

## Параметры лабораторного обследования, значимо отличающиеся в анализируемых группах

Показатель	Выписанные, n=340, медиана [Q1;Q3]	Умершие, n=97, медиана [Q1;Q3]	p
КФК-МВ, Е/л	49 [22,9; 133,0]	73,1 [41,7; 145,5]	0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	52,5 [38,5; 68,7]	41,6 [32,0; 53,8]	<0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	6,3 [5,4; 8,8]	8,3 [6,6; 12,5]	<0,001
Лейкоциты крови, ×10 <sup>9</sup> /л	9,7 [7,5; 12,0]	12,4 [10,0; 16,8]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	96,6 [75,0; 120,4]	111,8 [89,7; 180,0]	<0,001
GRACE, баллы	179 [163; 196]	233 [218; 249]	<0,001

**Сокращения:** КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events.

чений ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). Независимые прогностические факторы оценивались с помощью анализа пропорциональных рисков Кокса с расчетом отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России 06.12.2021. Отдельная форма информированного согласия для участия в исследовании, учитывая его ретроспективный характер, не подписывалась. Считалось достаточным подписания формы информированного согласия на обследование и лечение в подведомственной университету клинике в момент госпитализации.

## Результаты

Госпитальная летальность составила — 22,2% (n=97). Медиана возраста выписанных пациентов — 81 [79; 84] год, умерших — 82 [79; 85] года, p=0,12. Среди выписанных пациентов женщин было 237 (69,7%), среди умерших — 71 (73,2%), p=0,78.

Выписанные пациенты чаще имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) до индексной госпитализации; среди умерших пациентов чаще встречались симптомы стенокардии напряжения (табл. 1).

При поступлении показатели артериального давления (АД) были ниже в группе умерших пациентов в сравнении с выписанными: систолическое АД — 110 [90; 130] мм рт.ст. и 140 [120; 150] мм рт.ст., p<0,001, диастолическое АД — 70 [60; 80] мм рт.ст. и 80 [80; 90] мм рт.ст., p<0,001, соответственно. Частота сердечных сокращений в обеих группах значимо не различалась и составила 84 [68; 96] уд./мин в группе умерших и 80 [70; 90] уд./мин в группе выписанных пациентов, p=0,67.

При анализе данных лабораторного обследования было выявлено, что в группе умерших пациентов по сравнению с выписанными следующие показатели анализа крови, определяемые при поступлении в стационар, были выше: МВ-фракция креатинфосфокиназы (МВ-КФК), креатинин, глюкоза крови и лейкоциты. Расчетная скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) у умерших пациентов была ниже, чем у выписанных пациентов (табл. 2).

Таблица 3

Проводимое лечение

Показатель	Выписанные, n=340, n (%)	Умершие, n=97, n (%)	p
БАБ	281 (82,6%)	68 (20,0%)	0,35
иАПФ/БРА	326 (97,3%)	39 (42,3%)	<0,001
Статины	332 (97,6%)	70 (72,2%)	0,08
Аспирин + клопидогрел	260 (76,5%)	87 (89,7%)	0,35
Аспирин + тикагрелор	32 (9,4%)	6 (6,2%)	0,36
Монотерапия клопидогрелом	48 (14,1%)	4 (4,1%)	0,01
АМКР	149 (82,7%)	15 (19,2%)	<0,001
Петлевые диуретики	256 (75,3%)	57 (59,8%)	0,18
ТЛТ при ОКСнST	28 (21,2%) из 132	5 (11,9%) из 42	0,26
ЧКВ после ТЛТ	20 (71,4%) из 28	4 (80%) из 5	0,88
ЧКВ ОКСнST	93 (70,5%) из 132	26 (31%) из 42	0,65
ЧКВ ОКСбпST	32 (32%) из 100	9 (42,9%) из 21	0,51
ЧКВ при ИМ	48 (14,1%) из 108	10 (22,7%) из 44	0,08
КАГ	203 (59,7%)	56 (57,7%)	0,86

**Сокращения:** АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСнST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4

Осложнения ИМ

Показатель	Выписанные, n=340, n (%)	Умершие, n=97, n (%)	p
Killip II-IV	187 (55%)	81 (83,5%)	0,02
Отек легких	35 (10,3%)	39 (40,2%)	<0,001
Кардиогенный шок	8 (2,4%)	50 (51,5%)	<0,001
ФП, впервые возникшая	83 (24,4%)	36 (37,1%)	0,07
АВ-блокада 2-3 степени	24 (7,1%)	20 (20,6%)	<0,001

**Сокращения:** АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ФП — фибрилляция предсердий.

Как видно из таблицы 2, по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) все пациенты имели высокий риск госпитальной смерти, но в группе умерших пациентов количество баллов превышало количество баллов выписанных пациентов.

Анализ проведенного лечения показал, что умершие пациенты реже получали бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, статины. Среди пациентов с сердечной недостаточностью умершие пациенты реже получали антагонисты минералокортикоидных рецепторов и петлевые диуретики (табл. 3).

При анализе терапии антиагрегантами выявлено, что большинству пациентов назначалась двойная антиагрегантная терапия. Предпочтение в назначении блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов отдавалось клопидогрелу как в группе выписанных, так и в группе умерших пациентов. Частота назначения клопидогрела в монотерапии была сопоставима в обеих группах (табл. 3).

Частота проведения тромболитической терапии при ИМпST у выписанных пациентов соста-

вила 21,2%, у умерших пациентов 11,9%, p=0,26, из них 71,4% выписанных и 80% умерших пациентов в рамках фармакоинвазивного вмешательства было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), p=0,88. Частота проведения ЧКВ при ИМпST и ОКСбпST в группах умерших и выписанных пациентов не различалась (табл. 3).

В группе умерших пациентов большее число пациентов имели проявления острой сердечной недостаточности (ОСН) в виде отека легких и кардиогенного шока, у них чаще регистрировались атриовентрикулярная (АВ) блокада 2-3 степени и впервые возникшая фибрилляция предсердий (табл. 4).

Для определения предикторов неблагоприятного прогноза все факторы, статистически значимо отличающиеся в группах умерших и выживших пациентов, а также возраст и пол, были включены в однофакторный, а при установлении связи с исходами — и в многофакторный регрессионный анализ, который показал, что наличие при поступлении кардиогенного шока (ОР 31,28; 95% ДИ: 5,7-171,53; p<0,001), АВ-блокады 2-3 степени (ОР 4,67; 95% ДИ: 1,02-21,38; p=0,04), а также количество баллов по

шкале GRACE  $\geq 166$  для ОКСбпСТ (ОР 7,19; 95% ДИ: 1,01-51,43;  $p < 0,001$ ) оказывали неблагоприятное влияние на прогноз.

### Обсуждение

В связи со старением населения и увеличением продолжительности жизни увеличивается число пациентов с ОКС в возрасте 75 лет и старше. Среди пациентов, поступивших в нашу клинику, доля пациентов с ИМ в возрасте  $\geq 75$  лет среди всех пациентов с ИМ составила 23,5% и 20,3% в 2020г и 2021г, соответственно. По результатам регистра РЕКОРД-3 доля пациентов с ИМ старше 75 лет составляет 22,9% среди больных с ИМ в Российской Федерации [4], а по данным итальянского регистрового исследования достигает 43,6% [5]. Среди лиц старческого возраста с ОКС преобладают женщины, что может быть связано с увеличением доли женского населения среди лиц старше 65 лет до 66,6%<sup>2</sup>.

В данном исследовании наиболее частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов  $\geq 75$  лет с ОКС были гипертоническая болезнь, стенокардия напряжения, что согласуется с данными исследования РЕКОРД-3 [4]. 96,8% выписанных пациентов и 70,1% умерших пациентов имели в анамнезе ХСН, что превышает показатели регистра РЕКОРД-3, где ХСН отмечалась у 48% пациентов [4]. Возможно, это объясняется гипердиагностикой ХСН, которая по данным регистрового исследования РЕКВАЗА (Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний) в Рязанской области достигает 25,3%<sup>3</sup>.

Госпитальная летальность пациентов  $\geq 75$  лет по данным разных авторов колеблется от 10% до 20,2% [6, 7]. По данным проведенного исследования госпитальная летальность у пациентов 75 лет и старше составила 22,2%.

По результатам исследования умершие пациенты имели более низкое систолическое и диастолическое АД, более высокую частоту сердечных сокращений при поступлении, среди них было больше пациентов с явлениями ОШН, что косвенно может указывать на исходно большую тяжесть состояния умерших пациентов и определять неблагоприятный прогноз. Mouhat B, et al. (2020) показали, что уровень систолического АД  $< 125$  мм рт.ст. в течение 48 ч после поступления приводит к 2-кратному увеличению сердечно-сосудистой смертности в течение года [8]. В анализируемых группах пациенты статистически значимо отличались по уровню АД, однако связи уровня АД с исходом госпитализации получено не было. Низкие показатели АД косвенно свидетель-

ствуют о тяжелом поражении миокарда, обширном некрозе, особенно, при передней локализации ИМ, что приводит к значительному снижению фракции выброса и часто к развитию ОШН. В данном исследовании при поступлении у 83,5% умерших пациентов отмечалась ОШН II-IV класса по классификации Killip, 51,5% имели признаки кардиогенного шока [9], что указывает на плохой прогноз и, возможно, связано с тяжелым поражением коронарного русла (многососудистое поражение, кальциноз коронарных артерий) и снижением компенсаторных возможностей миокарда. По данным итальянского регистра наличие ОШН приводило к увеличению летальности при ИМ среди лиц как пожилого, так и молодого возраста [5]. В данной работе наличие кардиогенного шока и АВ-блокады 2-3 степени показало связь с прогнозом у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет. Данные осложнения относят пациента в группу очень высокого риска смерти и требуют проведения коронароангиографии с решением вопроса о реваскуляризации миокарда в первые 2 ч после госпитализации независимо от возраста пациента [2]. Еще одним фактором, определяющим прогноз у больных  $\geq 75$  лет с ОКСбпСТ, является количество баллов по шкале GRACE  $\geq 166$ . Такое большое число баллов по шкале GRACE обусловлено тем, что возраст вносит значительный вклад в количество баллов шкалы GRACE — для пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет — это 75-100 баллов. Из лабораторных показателей обращает на себя внимание более высокий уровень лейкоцитов, МВ-КФК, креатинина и глюкозы в группе умерших пациентов. По данным литературы, гипергликемия, независимо от наличия сахарного диабета [10], уровень лейкоцитов при поступлении являются маркерами внутрибольничной летальности и таких осложнений, как сердечная недостаточность и кардиогенный шок [11].

Проведение ЧКВ является оптимальным методом реперфузионной терапии у пациентов с ОКС. В рекомендациях по оказанию помощи пациентам с ИМпСТ и ОКСбпСТ [4, 5] нет ограничений по возрасту для проведения ЧКВ. Однако часто больные старческого возраста не получают реперфузионной терапии. По данным Yudi MB, et al. (2016), независимыми предикторами консервативного лечения у больных с ИМ являются пожилой возраст, передний ИМпСТ и когнитивные нарушения [12]. Проведение ЧКВ приводит к уменьшению летальности среди пациентов с ИМпСТ [12] и ОКСбпСТ 75 лет и старше [13]. В данной работе частота проведения ЧКВ при ИМпСТ и ОКСбпСТ была сопоставима в группе выписанных и умерших пациентов. Проведение ЧКВ не показало влияния на госпитальную летальность, вероятно, в связи с недостаточным количеством наблюдений.

Всем пациентам с ОКС показано назначение двойной антиагрегантной терапии. У пациентов старческого возраста, как правило, имеется повы-

<sup>3</sup> Козминский Александр Николаевич. Оптимизация диагностики и лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в амбулаторных условиях по результатам регистрового исследования. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Рязань. 2017.

шенный риск тромботических событий, однако старческая хрупкость, измененный метаболизм, приводят к увеличению количества геморрагических осложнений на фоне двойной антиагрегантной терапии. В данной работе большинство пациентов получали клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии, а также в составе монотерапии, что можно считать обоснованным. Исследование POPular AGE показало, что использование прасугрела или тикагрелора у пациентов старческого возраста не показало значимой разницы в снижении числа больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в сравнении с клопидогрелом, но приводило к увеличению количества геморрагических осложнений [14]. Проведенный Montalto C, et al. метаанализ показал, что при превалировании риска геморрагических осложнений у пациентов с ОКС старческого возраста оптимальным является применение клопидогрела [15].

**Ограничения исследования.** Проведенное исследование являлось ретроспективным регистром, в ходе которого данные о диагнозе были получены из историй болезни пациентов. Диагноз "Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST", "Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST", "Инфаркт миокарда"

устанавливался лечащим врачом при поступлении пациента в стационар.

### Заключение

Данное исследование показало, что к факторам, влияющим на госпитальную летальность, относятся наличие кардиогенного шока, АВ-блокады 2-3 степени и количество баллов по шкале GRACE  $\geq 166$  для пациентов с ОКСбпСТ. Умершие пациенты имели статистически значимо более низкие показатели АД, расчетной скорости клубочковой фильтрации, более высокий уровень КФК-МВ, глюкозы, лейкоцитов в анализе крови при поступлении, но их связи с исходом госпитализации установлено не было. По данным проводимых в последние годы исследований среди пациентов 75 лет и старше с ИМ, ЧКВ улучшает прогноз и снижает смертность. В данной работе не получено связи между проводимым ЧКВ и исходом госпитализации, что определяет целесообразность продолжения изучения влияния ЧКВ на прогноз у данной категории пациентов.

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

### Литература/References

- 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. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Cockburn J, Hildick-Smith D, Trivedi U, de Belder A. Coronary revascularisation in the elderly. Heart. 2017;103(4):316-24. doi:10.1136/heartjnl-2015-308999.
- Erich AD, Gratsiansky NA. On behalf of the participants of the RECORD-3 registry. Russian registry of acute coronary syndrome "RECORD-3". Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital. Kardiologiya. 2016;(4):16-24. (In Russ.) Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3". Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;(4):16-24.
- De Luca L, Cicala SD, D'Errigo P, et al. Impact of age, gender and heart failure on mortality trends after acute myocardial infarction in Italy. Int J Cardiol. 2022;348:147-51. doi:10.1016/j.ijcard.2021.12.023.
- Kalashnikova YuS, Magilevets AI, Pek DV, et al. Early Invasive Strategy in Patients over 75 Years with Acute Coronary Syndrome. A Single Center Study. Kardiologiya. 2019;59(8):15-24. (In Russ.) Калашникова Ю. С., Магилевец А. И., Пэк Д. В. и др. Ранняя инвазивная стратегия у пациентов старше 75 лет с острым коронарным синдромом. Результаты одноцентрового исследования. Кардиология. 2019;59(8):15-24. doi:10.18087/cardio.2019.8.2662.
- Kireev KA, Fokin AA, Kireeva TS. The reduction of hospital mortality of myocardial infarction "problem groups" — focus on patients over 75 years. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;(1):71-8. (In Russ.) Киреев К. А., Фокин А. А., Киреева Т. С. Снижение госпитальной летальности при инфаркте миокарда в "проблемных группах" — акцент на пациентов старше 75 лет. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;(1):71-8. doi:10.17802/2306-1278-2017-1-71-78.
- Mouhat B, Putot A, Hanon O, et al.; Observatoire des Infarctus de Côte d'Or Survey. Low Systolic Blood Pressure and Mortality in Elderly Patients After Acute Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2020;9(5):e013030. doi:10.1161/JAHA.119.013030.
- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two-year experience with 250 patients. The American Journal of Cardiology. 1967;20:457-64.
- Upur H, Li JL, Zou XG, et al. Short and long-term prognosis of admission hyperglycemia in patients with and without diabetes after acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):114. doi:10.1186/s12933-022-01550-4.
- Menon V, Lessard D, Yarzebski J, et al. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2003;92(4):368-72. doi:10.1016/s0002-9149(03)00651-9.
- Yudi MB, Jones N, Fernando D, et al. Management of Patients Aged  $\geq 85$  Years With ST-Elevation Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2016;118(1):44-8. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.010.
- Sui YG, Teng SY, Qian J, et al. Invasive versus conservative strategy in consecutive patients aged 80 years or older with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a retrospective study in China. Journal of Geriatric Cardiology. 2019;16(10):741-74. doi:10.11909/j.issn.16715411.2019.10.006.
- Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2020;395:1374-81. doi:10.1016/S0140-6736(20)30325-1.
- Montalto C, Morici N, Munafò AR, et al. Optimal P2Y12 inhibition in older adults with acute coronary syndromes: a network metaanalysis of randomized controlled trials. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022;8:20-7. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa1101.

## Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом

Ларина В. Н., Лунев В. И.

Применимость индекса глобальной функции (ИГФ) левого желудочка (ЛЖ) и его производного показателя (ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub>), определяемых методом эхокардиографии, для выделения клинических фенотипов в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) неизвестна.

**Цель.** Оценить дифференциально-диагностический потенциал ИГФ ЛЖ и ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> при фенотипировании амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСНсФВ.

**Материал и методы.** Включены 140 амбулаторных пациентов (43% — мужчины) в возрасте 73 (67-78) лет с ХСНсФВ II-IV функционального класса (ФК). Период наблюдения составил 34 (22-36) мес.

**Результаты.** ИГФ ЛЖ в целом составил 22,4 (19,4-24,6)%, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> — 283,9 (248,9-332,2) мл. Летальный исход зарегистрирован у 18 (12,9%) пациентов. Пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания летального исхода составило  $\leq 21,4\%$ , ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> —  $\geq 303,6$  мл. На основании кластерной принадлежности и анализа летальности выделены две группы риска летального исхода пациентов с ХСНсФВ: группа относительно низкого риска — КФГ1; группа умеренного риска — КФГ2 (летальность в течение 34 мес. ~25%). КФГ1 представлена пациентами преимущественно мужского пола, с ХСНсФВ II ФК, ишемической болезнью сердца (ИБС) и инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе, концентрической гипертрофией, выраженным увеличением массы миокарда ЛЖ, высокой частотой бендопноэ, более низкими значениями ИГФ ЛЖ и высокими ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub>. КФГ2 представлена пациентами преимущественно женского пола, с ХСН II ФК, ИБС и ИМ в анамнезе, концентрической гипертрофией и концентрическим ремоделированием, умеренным увеличением массы миокарда ЛЖ, относительно низкой частотой бендопноэ, более высокими значениями ИГФ ЛЖ и низкими ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub>. На основании полученных данных разработан алгоритм определения риска наступления летального исхода у пациентов с ХСНсФВ.

**Заключение.** ИГФ ЛЖ и ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> могут использоваться при фенотипировании пациентов с ХСНсФВ. Разработанный алгоритм определения вероятности летального исхода позволяет выявить амбулаторных пациентов с ХСНсФВ, нуждающихся в интенсификации медикаментозной терапии и увеличении частоты наблюдения врачом терапевтом и кардиологом с целью снижения риска неблагоприятного прогноза.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, индекс глобальной функции, фенотип, летальность, производный показатель.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Ларина В.Н.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Лунев В.И. — ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9002-7749.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [larinav@mail.ru](mailto:larinav@mail.ru)

АС — амилоидоз сердца, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИГФ — индекс глобальной функции, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КФГ1 — кластер/клиническая фенотипическая группа 1, КФГ2 — кластер/клиническая фенотипическая группа 2, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОМ — острый миокардит, ОШ — отношение шансов, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ППК — площадь под кривой, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКМП — кардиомиопатия такоцубо, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ШОКП-ХСНсФВ/ШОКПХ-50 — шкала определения кластерной принадлежности пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование.

Рукопись получена 13.01.2024

Рецензия получена 23.01.2024

Принята к публикации 29.01.2024



**Для цитирования:** Ларина В.Н., Лунев В.И. Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5759. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5759. EDN RYLRXJ

## Phenotyping of outpatients with heart failure with preserved ejection fraction and poor prognosis

Larina V. N., Lunev V. I.

The applicability of the left ventricular global function index (LVGFI) and its derivative, determined by echocardiography, to distinguish clinical phenotypes in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is unknown.

**Aim.** To evaluate the differential diagnostic potential of LVGFI and its derivative when phenotyping outpatients aged  $\geq 60$  years with HFpEF.

**Material and methods.** A total of 140 outpatients (men, 43%) aged 73 (67-78) years with functional class II-IV HFpEF were included in the study. The follow-up period was 34 (22-36) months.

**Results.** LVGFI was 22,4 (19,4-24,6)%, while derivative index of LVGFI — 283,9 (248,9-332,2) ml. There were 18 (12,9%) deaths. The threshold value for predicting death for LVGFI was  $\leq 21,4\%$ , for derivative index of LVGFI —  $\geq 303,6$  ml. Based on cluster membership and mortality analysis, two following risk groups for death of patients with HFpEF were identified: a relatively low-risk (group 1) and moderate (group 2) risk group (mortality within 34 months ~25%). Group 1 was represented

by patients, predominantly male, with class II HFpEF, coronary artery disease (CAD) and prior myocardial infarction (MI), concentric hypertrophy, a significant LV mass increase, a high frequency of benodpnea, lower LVGFI and higher derivative index of LVGFI. Group 2 was represented by patients, predominantly female, with class II HF, a history of CAD and myocardial infarction, concentric hypertrophy and concentric remodeling, a moderate LV mass increase, a relatively low frequency of benodpnea, higher LVGFI and lower derivative index of LVGFI. Based on the data obtained, an algorithm was developed to determine the risk of death in patients with HFpEF.

**Conclusion.** LVGFI and its derivative index can be used in phenotyping patients with HFpEF. The developed algorithm for determining the death risk makes it possible to identify outpatients with HFpEF who need intensified therapy and observation by a general practitioner and cardiologist in order to reduce the risk of an unfavorable prognosis.

**Keywords:** heart failure, preserved ejection fraction, global function index, phenotype, mortality, derived index.

\*Corresponding author:  
larinav@mail.ru

**Relationships and Activities:** none.

**Received:** 13.01.2024 **Revision Received:** 23.01.2024 **Accepted:** 29.01.2024

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

**For citation:** Larina V.N., Lunev V.I. Phenotyping of outpatients with heart failure with preserved ejection fraction and poor prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5759. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5759. EDN RYLRXJ

Larina V.N.\* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Lunev V.I. ORCID: 0000-0001-9002-7749.

### Ключевые моменты

- Индекс глобальной функции левого желудочка и его производный показатель могут использоваться при фенотипировании пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСНсФВ).
- Показаны дифференциальные возможности индекса глобальной функции левого желудочка и его производного показателя в составе алгоритма определения вероятности летального исхода у пациентов с ХСНсФВ.
- Разработанный алгоритм определения вероятности летального исхода позволяет выявить пациентов с ХСНсФВ, нуждающихся в интенсификации наблюдения и усилении медикаментозной терапии.

### Key messages

- Global left ventricular function index and its derivative can be used in phenotyping patients with heart failure (HFpEF).
- The differential capabilities of the left ventricular global function index and its derivative as part of an algorithm for determining the death risk in patients with HFpEF are shown.
- The developed algorithm for determining the death risk makes it possible to identify patients with HFpEF who need intensified observation and therapy.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) — активно растущая глобальная пандемия с предполагаемой распространенностью >37,7 млн человек [1]. У женщин ХСНсФВ встречается приблизительно в 1,4 раза чаще, чем у мужчин [2]. Летальность пациентов с ХСНсФВ через 5 лет после постановки диагноза находится в пределах 53–74% [1].

Гетерогенность ХСНсФВ и отсутствие эффективной доказанной медикаментозной терапии (за исключением ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера типа 2) обуславливает необходимость клинического фенотипирования с целью разработки индивидуализированного подхода к пациентам с данной патологией [3].

В последние годы исследователями активно используются методы машинного обучения с применением кластерного анализа в рамках фенотип-ориентированного подхода к проблеме ХСНсФВ [3–5]. В подавляющем большинстве исследований при фенотипировании используются следующие клинические переменные: возраст, пол, индекс массы тела, функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности, уровень натрийуретических пептидов, сопутствующая патология — гипертоническая бо-

лезнь, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП), хроническая болезнь почек и др. [4]. Большой интерес вызывает включение в кластерный анализ других маркеров сердечной недостаточности — фактора дифференцировки роста-15, растворимого ST2 рецептора, ренина и др. [4]. При этом применимость ряда маркеров, таких как индекс глобальной функции (ИГФ) ЛЖ и его производный показатель, в процессе фенотипирования ХСНсФВ остается неизученной.

ИГФ ЛЖ и производный показатель ИГФ ЛЖ (ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub>) — маркеры с выраженными прогностическими свойствами в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летального исхода [6–8], определяемые методами магнитно-резонансной томографии сердца и эхокардиографического исследования (ЭхоКГ).

В последние годы активно изучаются дифференцирующие возможности данных маркеров в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В частности, подходы к дифференциальной диагностике сердечного амилоидоза (АС) и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) с использованием ИГФ ЛЖ [9] и острого миокардита (ОМ), кардиомиопатии такоцубо (ТКМП) и инфаркта миокарда (ИМ) с использованием ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> уже описаны [10]. При этом применимость ИГФ ЛЖ и ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub>, определяемых методом ЭхоКГ, для выделения клинических феногрупп в когорте пациентов с ХСНсФВ

неизвестна. Целью данного исследования была оценка дифференциально-диагностического потенциала ИГФ ЛЖ и ППИГФ ЛЖ при фенотипировании амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСНсФВ и неблагоприятным прогнозом.

### Материал и методы

Открытое сравнительное наблюдательное исследование.

Критерии включения: амбулаторные пациенты в возрасте  $\geq 60$  лет с ХСНсФВ II-IV ФК; добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: I ФК ХСНсФВ; фракция выброса (ФВ) ЛЖ  $< 50\%$ ; декомпенсация ССЗ/ИМ/острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3 мес. до включения в исследование; гемодинамически значимые поражения клапанов сердца; изменение классов медикаментозной терапии в течение месяца до включения в исследование; гипертрофическая кардиомиопатия; тахисистолическая форма ФП; цирроз печени класс С (Чайлд-Пью), хроническая болезнь почек стадии С5; потери данных при ЭхоКГ.

Отбор пациентов в исследование проводился в период 2019–2022 гг на амбулаторном приёме в ГБУЗ "Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы". В исследование включены 140 амбулаторных пациентов (43% — мужчины) в возрасте 60–89 лет с ХСНсФВ II-IV ФК (табл. 1).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение и дизайн исследования, форма информированного согласия для пациента одобрены Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

2D-ЭхоКГ проводилось на аппарате GE Vivid 3. При наличии ФП ЭхоКГ-параметры оценивались в  $\geq 5$  последовательных циклах с одинаковой частотой сердечных сокращений.

ИГФ ЛЖ (%) рассчитывался по формуле: 
$$\text{ИГФ ЛЖ} = \frac{(\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ})}{(0,5 \times (\text{КДО ЛЖ} + \text{КСО ЛЖ}) + (\text{ММЛЖ}/1,05))} \times 100,$$
 где КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем ЛЖ, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ.

ППИГФ ЛЖ (мл) рассчитывался по формуле: 
$$\text{ППИГФ ЛЖ} = ((\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ})^2 + (0,5 \times \text{КДО ЛЖ} + 0,5 \times \text{КСО ЛЖ} + \text{ММЛЖ}/1,05)^2)^{0,5}.$$

В качестве конечного события рассматривали летальный исход (смертность от всех причин). Период наблюдения составил 34 (22–36) мес.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS Statistics V23.0.

Таблица 1

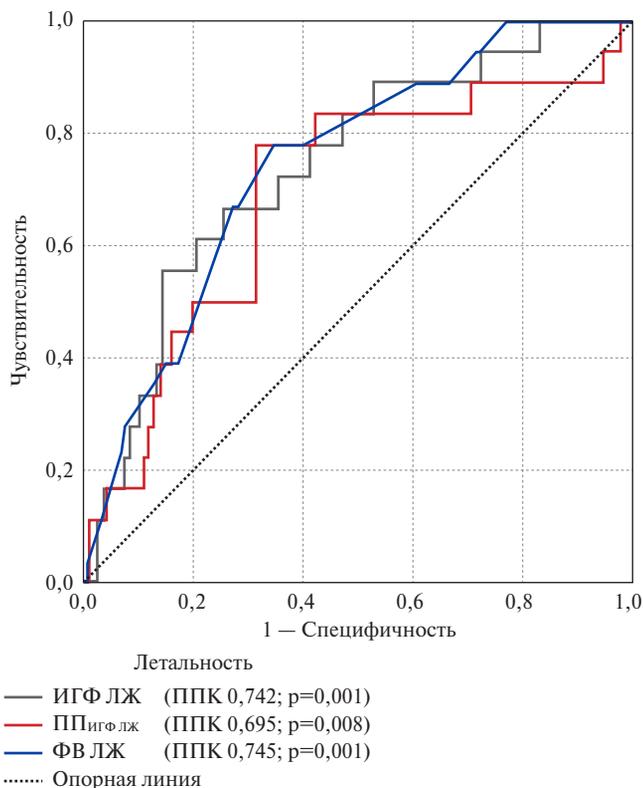
### Клинико-демографические показатели пациентов

Показатель	n (%)
Мужской пол	60 (42,9)
Табакокурение	11 (7,9)
II функциональный класс ХСН	112 (90,0)
III функциональный класс ХСН	28 (20,0)
Бендопноз	38 (36,9)*
Ишемическая болезнь сердца	94 (67,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе	59 (42,1)
Артериальная гипертензия	139 (99,3)
Хроническая болезнь почек	53 (37,9)
Фибрилляция предсердий	38 (27,1)
Сахарный диабет	52 (37,1)
Показатель	Me (Q1-Q3)
Возраст, лет	73 (67-78)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,0 (26,7-32,9)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	63 (53-76)
N-концевой промозговой натрийуретический пептид, пг/мл	596 (172-1488)
Фракция выброса ЛЖ, %	60 (55-63)
Индекс глобальной функции ЛЖ, %	22,4 (19,4-24,6)
Производный показатель индекса глобальной функции ЛЖ, мл	284 (249-332)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	4,8 (4,6-5,1)
Индекс конечно-диастолического размера ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	2,6 (2,4-2,8)
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	3,4 (3,0-3,7)
Индекс конечно-систолического размера ЛЖ, см/м <sup>2</sup>	1,8 (1,6-2,0)
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	101 (90-118)
Индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	56 (49-62)
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	42 (35-52)
Индекс конечно-систолического объема ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	22 (19-28)
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,2 (1,1-1,3)
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,1 (1,1-1,2)
Масса миокарда ЛЖ, г	215 (186-248)
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	116 (101-131)

Примечание: \* — n=103.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Качественные переменные представлены абсолютными значениями (n) и процентами (%); нормально распределенные (критерий Шапиро-Уилка) количественные — средняя  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ); в остальных случаях — медиана (Me) и межквартильный размах (Q1-Q3). При сравнении качественных переменных независимых выборок использовался анализ таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ , поправка Йетса, точный критерий Фишера), нормально распределенных количественных — двухвыборочный T-критерий (при равенстве дисперсий), в остальных случаях — U-критерий Манна-Уитни. Коэффициенты корреляции (точечно-бисериальный, Фи, Спирмена) рассчитывались соответствующим образом с оценкой силы связи по шкале Чеддока, отношения шансов (ОШ), отношения рисков и 95%



**Рис. 1.** ROC-кривые прогнозирования летального исхода для ИГФ ЛЖ, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> и ФВ ЛЖ.

**Сокращения:** ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ППК — площадь под кривой, ФВ — фракция выброса.

доверительного интервала в регрессионном анализе. Прогностическая роль ИГФ ЛЖ и ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> оценивалась в ROC-анализе. Дожитие оценивалось методом Каплана-Мейера (Log-rank, Breslow, Tarone-Ware).

Исследовательский факторный анализ (метод вращения: Варимакс с нормализацией Кайзера; критерий Кайзера-Мейера-Олкина: 0,625; критерий сферичности Бартлетта:  $p < 0,001$ ; количество факторов: критерии Кайзера, Кеттла; межфакторные корреляции: коэффициент корреляции Пирсона) проводился после оцифровки переменных категориальным методом главных компонент (CatPCA). Результаты кластерного анализа (метод кластеризации: Ward's Method; мера подобия: квадрат евклидова расстояния) в виде тепловых карт отображают различия z-стандартизированных медиан признаков. Статистически значимым считали двустороннее значение  $p < 0,05$ .

**Результаты**

Медиана ИГФ ЛЖ составила 22,4 (19,4-24,6)%, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> — 283,9 (248,9-332,2) мл.

Летальный исход зарегистрирован у 18 (12,9%) пациентов.

По данным ROC-анализа, пороговое значение ИГФ ЛЖ для предсказания летального исхода составило  $\leq 21,4\%$  (площадь под кривой (ППК)  $0,742 \pm 0,060$ ,  $p = 0,001$ ; чувствительность 72,2%, специфичность 64,8%); ФВ ЛЖ —  $\leq 58,0\%$  (ППК  $0,745 \pm 0,057$ ,  $p = 0,001$ ; чувствительность 72,2%, специфичность 68,9%); ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> —  $\geq 303,6$  мл (ППК  $0,695 \pm 0,071$ ,  $p = 0,008$ ; чувствительность 77,8%, специфичность 68,9%) (рис. 1).

Отмечена большая частота летальных исходов у пациентов с ИГФ ЛЖ  $\leq 21,4\%$  (ОШ 4,45,  $p < 0,05$ ), ФВ ЛЖ  $\leq 58,0\%$  (ОШ 6,67,  $p < 0,05$ ) и ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub>  $\geq 303,6$  мл (ОШ 7,74,  $p < 0,05$ ).

Оптимальное количество факторов с собственным значением  $\geq 1$ , объясняющих 78,5% совокупной дисперсии, составило 6 (табл. 2). Оптимальное количество кластеров/клинических фенотипов составило 6.

**Таблица 2**

**Характеристики факторов**

№	Фактор	Интерпретация высоких значений фактора (↑↑↑)	Связь*, r
1	Нарушение размеров и объемов ЛЖ: КДР, КСР, КДО, КСО, ИКДО, ИКСО	значительные нарушения размера и объема ЛЖ	высокая, $0,7 < r < 0,9$
		значительные нарушения КДО	сильная, $0,9 < r < 1,0$
2	Гипертрофия миокарда ЛЖ: МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ	значительные нарушения массы миокарда и геометрии ЛЖ	высокая, $0,7 < r < 0,9$
3	ИБС и тяжесть клинического состояния: наличие ИБС, ИМ в анамнезе, более высокий ФК ХСН NYHA	наличие ишемического поражения миокарда: ИБС, ИМ в анамнезе; выраженность симптомов и признаков ХСН (III ФК NYHA)	высокая, $0,7 < r < 0,9$
4	Метаболические нарушения: наличие ожирения и сахарного диабета	наличие ожирения (индекс массы тела $> 30$ кг/м <sup>2</sup> ) и сахарного диабета	высокая, $0,7 < r < 0,9$
5	Синдром артериальной гипертензии	отсутствие артериальной гипертензии	сильная, $0,9 < r < 1,0$
6	Нарушения ритма	отсутствие фибрилляции предсердий	сильная, $0,9 < r < 1,0$

**Примечание:** \* — сила связи по шкале Чеддока.

**Сокращения:** ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКДО — индекс конечно-диастолического объема, ИКСО — индекс конечно-систолического объема, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Таблица 3

## Характеристики кластеров/клинических феногрупп

Показатель	КФГ1, n (%)	КФГ2, n (%)	p
Мужской пол	64,3	21,4	<0,001
Табакокурение	7 (10,0)	4 (5,7)	0,348
II функциональный класс ХСН	47 (67,1)	65 (92,9)	<0,001
III функциональный класс ХСН	23 (32,9)	5 (7,1)	
Бендопноэ	28 (51,9)*	10 (20,4)†	0,001
Ишемическая болезнь сердца	54 (77,1)	40 (57,1)	0,012
Инфаркт миокарда в анамнезе	38 (54,3)	21 (30,0)	0,004
Артериальная гипертензия	70 (100)	69 (98,6)	0,317
Хроническая болезнь почек	27 (38,6)	26 (37,1)	0,862
Фибрилляция предсердий	21 (30,0)	17 (24,3)	0,449
Сахарный диабет	27 (38,6)	25 (35,7)	0,727
Показатель	КФГ1, Ме (Q1-Q3)	КФГ2, Ме (Q1-Q3)	p
Возраст, лет	74 (67-78)	73 (69-78)	0,748
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,7 (27,0-32,7)	30,0 (26,0-33,6)	0,922
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62 (51-74)	66 (53-79)	0,426
N-концевой промозговой натрийуретический пептид, пг/мл	723 (228-1325)	470 (150-1835)	0,935
Фракция выброса ЛЖ, %	55 (53-60)	61 (60-64)	<0,001
ИГФ ЛЖ, %	19,8 (17,5-22,5)	23,2 (22,1-26,1)	<0,001
Производный показатель ИГФ ЛЖ, мл	332 (300-362)	250 (234-274)	<0,001
КДР, см	5,0 (4,8-5,4)	4,7 (4,4-4,8)	<0,001
Индекс КДР, см/м <sup>2</sup>	2,6 (2,4-2,8)	2,6 (2,4-2,7)	0,443
КСР, см	3,6 (3,3-3,8)	3,3 (2,9-3,5)	<0,001
Индекс КСР, см/м <sup>2</sup>	1,8 (1,7-2,1)	1,7 (1,6-2,0)	0,061
КДО, мл	115 (98-130)	96 (86-106)	<0,001
Индекс КДО, мл/м <sup>2</sup>	59 (51-68)	54 (47-58)	<0,001
КСО, мл	49 (42-59)	35 (30-42)	<0,001
Индекс КСО, мл/м <sup>2</sup>	26 (21-31)	20 (16-24)	<0,001
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,3 (1,2-1,4)	1,2 (1,1-1,2)	<0,001
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,2 (1,1-1,2)	1,1 (1,0-1,1)	<0,001
ММЛЖ, г	248 (226-292)	190 (176-207)	<0,001
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	128 (117-147)	104 (94-115)	<0,001

Примечание: \* — n=54, † — n=49.

**Сокращения:** ИГФ — индекс глобальной функции, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КФГ1 — кластер/клиническая феногруппа 1, КФГ2 — кластер/клиническая феногруппа 2, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

вило 2: 70 (50,0%) наблюдений в кластере 1 (КФГ1), 70 (50,0%) — в кластере 2 (КФГ2).

Пациенты КФГ1 статистически значимо отличались от пациентов КФГ2 по факторам 1 (p<0,001); 2 (p<0,001); 3 (p=0,039); полу (p<0,001); величине ИГФ ЛЖ (p<0,001), ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> (p<0,001), ФВ ЛЖ (p<0,001); наличию бендопноэ (p=0,001); типу ремоделирования миокарда (p=0,001); частоте госпитализации (декомпенсация ССЗ) (p=0,007) и летального исхода (p<0,001).

КФГ1 представлена пациентами преимущественно мужского пола (64%), с ХСНсФВ II ФК (67%), ИБС (77%) и ИМ (54%) в анамнезе, концентрической гипертрофией (71%), выраженным увеличением ММЛЖ, высокой частотой бендопноэ (52%), более низкими значениями ИГФ ЛЖ (19,8%) и высокими ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> (332 мл).

КФГ2 представлена пациентами преимущественно женского пола (79%), с ХСН II ФК (93%), ИБС (57%) и ИМ (30%) в анамнезе, концентрической гипертрофией (56%) и концентрическим ремоделированием (34%), умеренным увеличением ММЛЖ, относительно низкой частотой бендопноэ (20%), более высокими значениями ИГФ ЛЖ (23,2%) и низкими ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> (250 мл) (табл. 3, рис. 2).

Выживаемость в КФГ1 была ниже (74,3%), чем в КФГ2 (100,0%) (Log-rank, p<0,001; Breslow, p<0,001; Tarone-Ware, p<0,001).

По данным ROC-анализа, принадлежность пациента к КФГ1 наиболее вероятна при ИГФ ЛЖ ≤21,7% (ППК 0,824±0,035, p<0,001; чувствительность 72,9%, специфичность 81,4%), ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> — ≥287,0 мл (ППК 0,920±0,024, p<0,001; чувствительность 84,3%,

Признак		Феногруппа 1	Феногруппа 2	Признак		Феногруппа 1	Феногруппа 2
Клинико-демографические характеристики	Возраст			Сопутствующая патология	Ишемическая болезнь сердца		
	Мужской пол				Инфаркт миокарда в анамнезе		
	Функциональный класс ХСН NYHA				Фибрилляция предсердий		
	Бендопноэ				Сахарный диабет		
	Индекс массы тела				Хроническая болезнь почек		
	Курение				Эхокардиографические параметры	Конечно-диастолический размер	
	Систолическое артериальное давление			Индекс конечно-диастолического размера			
	Диастолическое артериальное давление			Конечно-систолический размер			
	Частота сердечных сокращений			Индекс конечно-систолического размера			
	Лабораторные данные	NT-проBNP				Межжелудочковая перегородка	
Скорость клубочковой фильтрации				Задняя стенка ЛЖ			
Общий холестерин				Конечно-диастолический объем			
Липопротеиды низкой плотности				Индекс конечно-диастолического объема			
Липопротеиды высокой плотности				Конечно-систолический объем			
Триглицериды				Индекс конечно-систолического объема			
Глюкоза				Масса миокарда ЛЖ			
Мочевая кислота				Индекс массы миокарда ЛЖ			
Мочевина				Фракция выброса ЛЖ			
Калий				ИГФ ЛЖ			
Натрий				ПП ИГФ ЛЖ			

Z-стандартизированные значения медианы

Рис. 2. Тепловая карта кластеров/клинических феногрупп.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

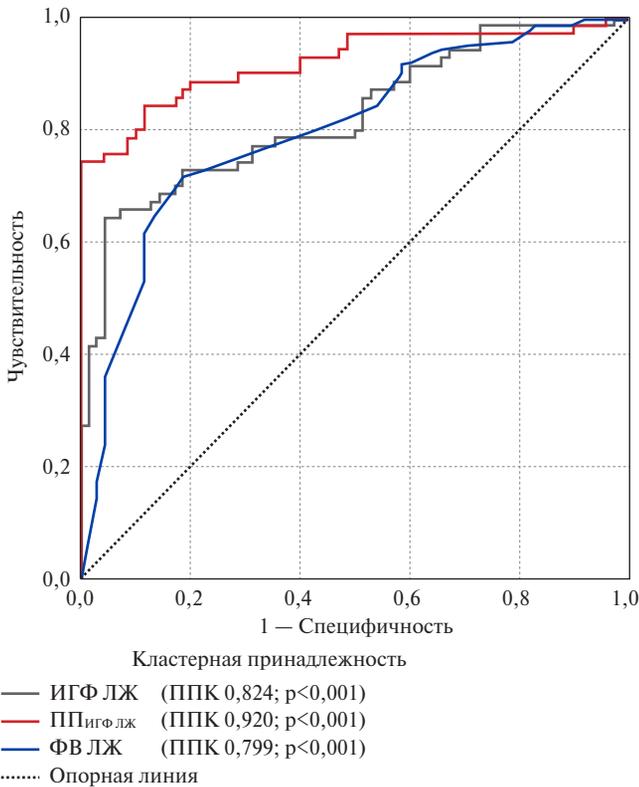


Рис. 3. ROC-кривые прогнозирования кластерной принадлежности пациентов для ИГФ ЛЖ, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> и ФВ ЛЖ.

Сокращения: ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ППК — площадь под кривой, ФВ — фракция выброса.

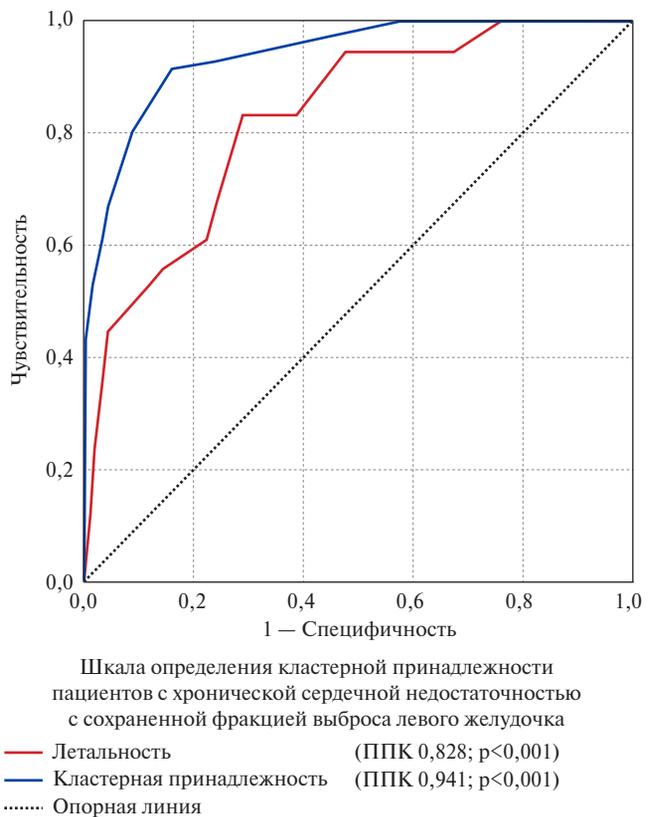


Рис. 4. ROC-кривая прогнозирования кластерной принадлежности пациентов и летального исхода для шкалы определения кластерной принадлежности пациентов с ХСНсФВ.

Сокращение: ППК — площадь под кривой.

Таблица 4

## Шкала определения кластерной принадлежности пациентов с ХСНсФВ (ШОКП-ХСНсФВ/ШОКПХ-50)

Признак	Значение	ОР (кластер 1)	95% ДИ	ПБ	ИБ
Ишемическая болезнь сердца	присутствует	1,652	1,072-2,545	2	1
Инфаркт миокарда в анамнезе	присутствует	1,630	1,173-2,267	2	1
Пол	мужской	2,400	1,681-3,427	2	1
Функциональный класс ХСН	III	1,957	1,482-2,585	2	1
Бендопноэ	присутствует	1,842	1,294-2,622	2	1
Фракция выброса ЛЖ	≤60%	2,436	1,487-3,989	2	1
Индекс глобальной функции ЛЖ	≤21,7%	3,188	2,118-4,796	3	2
ПП <sub>ИГФ ЛЖ</sub>	≥287,0 мл	5,844	3,366-10,146	6	3

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИБ — итоговый балл, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ПБ — первичный балл, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> — производный показатель индекса глобальной функции, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

специфичность 88,6%); ФВ ЛЖ — ≤60,0% (ППК 0,799±0,038, p<0,001; чувствительность 71,4%, специфичность 81,4%) (рис. 3).

Вероятность принадлежности пациента к КФГ1 выше при ИГФ ЛЖ ≤21,7% (ОШ 11,77, p<0,05), ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> ≥287,0 мл (ОШ 41,57, p<0,05) и ФВ ЛЖ ≤60% (ОШ 4,92, p<0,05).

На основании отношения рисков разработана шкала определения кластерной принадлежности пациентов с ХСНсФВ (ШОКП-ХСНсФВ/ШОКПХ-50) с учетом величины ИГФ ЛЖ, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> и наличия бендопноэ (табл. 4).

По данным ROC-анализа, принадлежность пациента к КФГ1 наиболее вероятна при наличии ≥5 баллов по ШОКП-ХСНсФВ/ШОКПХ-50 (ППК 0,941±0,018, p<0,001; чувствительность 91,4%, специфичность 84,3%); вероятность летального исхода — ≥7 баллов по ШОКП-ХСНсФВ/ШОКПХ-50 (ППК 0,828±0,049, p<0,001; чувствительность 83,3%, специфичность 71,3%) (рис. 4).

На основании кластерной принадлежности и анализа летальности в клинических феногруппах выделены две группы риска летального исхода пациентов с ХСНсФВ:

- группа относительно низкого риска — КФГ1;
- группа умеренного риска — КФГ2 (летальность в течение 34 мес. ~25%).

Пациенты группы умеренного риска летального исхода требуют интенсификации медикаментозной терапии и увеличения частоты наблюдения врачом-терапевтом и кардиологом с целью снижения риска неблагоприятного прогноза.

На основании полученных данных разработан алгоритм определения риска наступления летального исхода у пациентов с ХСНсФВ (рис. 5).

### Обсуждение

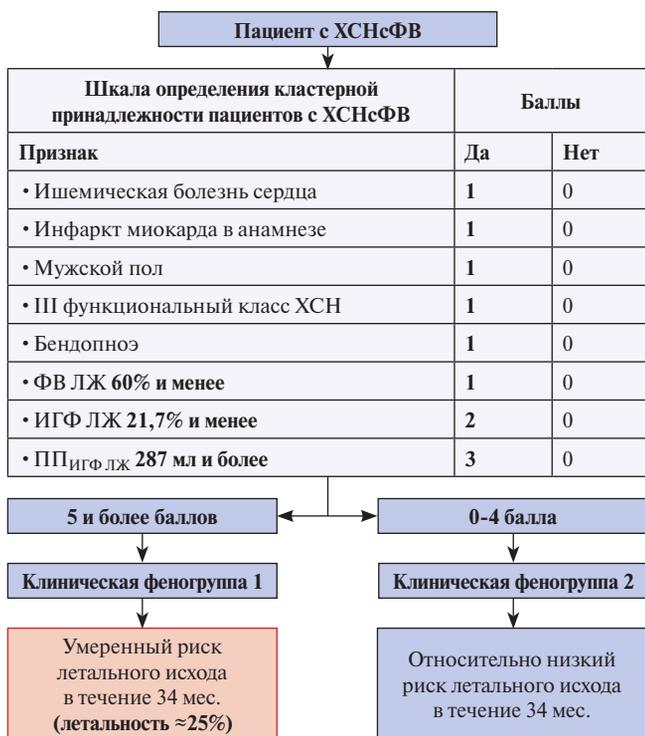
В доступной научной отечественной и зарубежной литературе анализ роли ИГФ ЛЖ в дифференцировании ССЗ ограничен двумя работами [9, 10], соответствующие данные для ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> представле-

ны одним исследованием [10], а данные о роли ИГФ ЛЖ и ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub>, рассчитываемых по данным ЭхоКГ, в фенотипировании пожилых пациентов с ХСНсФВ не представлены.

В исследовании Huang S, et al. [9] сравнивались три группы пациентов: 35 здоровых лиц (группа контроля), 68 — с АС (группа АС), 90 — с ГКМП (группа ГКМП). ИГФ ЛЖ позволил дифференцировать пациентов группы контроля (51,9±7,3%) от пациентов группы АС (30,0 (22,1-35,9)%, p<0,05) и группы ГКМП (43,9 (40,4-48,1)%, p<0,05), а также группы АС от группы ГКМП (p<0,001). Diaz-Navarro RA, et al. [10] провели сравнение трех групп пациентов, госпитализированных с подозрением на ИМ с подъемом сегмента ST: 16 пациентов с ОМ (группа ОМ), 11 — с ТКМП (группа ТКМП) и 69 — с ИМ (группа ИМ). Расчет ИГФ ЛЖ и ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> осуществлялся по данным магнитно-резонансной томографии сердца. ИГФ ЛЖ позволил дифференцировать пациентов группы ИМ (27±6%) от пациентов группы ОМ (35±9%, p=0,002) и группы ТКМП (34±4%, p<0,001), но оказался неэффективным в различении групп ОМ и ТКМП (p=0,725). ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> позволил дифференцировать пациентов группы ТКМП (174,6±27,8 мл) от пациентов группы ОМ (223,4±36,9 мл, p=0,0006) и группы ИМ (223,6±45,6 мл, p<0,0001), но оказался неэффективным в различении групп ОМ и ИМ (p=0,35). Данное исследование демонстрирует возможность использования как ИГФ ЛЖ, так и ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> в дифференциальной диагностике ССЗ, однако их совместное использование выглядит более перспективным в плане верификации диагноза.

Настоящее исследование посвящено оценке дифференциально-диагностического потенциала ИГФ ЛЖ и ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> при фенотипировании амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСНсФВ и неблагоприятным прогнозом.

В работе впервые с учетом величины ИГФ ЛЖ, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> и наличия бендопноэ выделены клинические феногруппы амбулаторных пациентов в воз-



**Рис. 5.** Алгоритм определения вероятности летального исхода у пациентов с ХСНсФВ.

**Сокращения:** ИГФ — индекс глобальной функции, ЛЖ — левый желудочек, ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> — производный показатель индекса глобальной функции левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

расте 60 лет и старше с ХСНсФВ и неблагоприятным прогнозом и разработан высокочувствительный алгоритм определения риска наступления летального исхода.

Согласно полученным данным, пациентов с количеством баллов ≥5 по шкале ШОКП-ХСНсФВ/

ШОКПХ-50 следует рассматривать в качестве группы риска летального исхода в течение 34 мес., что требует интенсификации наблюдения и коррекции терапии для снижения риска смерти. Мы рекомендуем использовать в рутинной клинической амбулаторной практике алгоритм определения вероятности летального исхода у пациентов с ХСНсФВ. Применение разработанного алгоритма позволит улучшить ведение пациентов с ХСНсФВ, упростив своевременное принятие решений о необходимости усиления контроля над клиническим состоянием пациента со стороны врача и коррекции терапии на амбулаторном этапе.

**Ограничения исследования.** Значимым ограничением исследования является малый размер выборки пациентов, что требует увеличения количества респондентов в дальнейших исследованиях. Включение только амбулаторных пациентов не позволяет перенести полученные данные на всю популяцию лиц с ХСН. Ограничение по возрасту не позволяет использовать полученные результаты у лиц в возрасте менее 60 лет.

**Заключение**

ИГФ ЛЖ и ПП<sub>ИГФ ЛЖ</sub> могут использоваться при фенотипировании пациентов с ХСНсФВ. Разработанный алгоритм определения вероятности летального исхода у пациентов с ХСНсФВ рекомендован к использованию на амбулаторном этапе для определения пациентов группы риска летального исхода, нуждающихся в интенсификации наблюдения врачами общей практики, терапевтами и кардиологами и усилении медикаментозной терапии с целью снижения риска смертности.

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

**Литература/References**

- Sun Y, Si J, Li J, et al. Predictive Value of HFA-PEFF Score in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:656536. doi:10.3389/fcvm.2021.656536.
- Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Namazova GA, et al. Novel algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2569. (In Russ.) Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Намазова Г.А. и др. Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2569. doi:10.15829/1728-8800-2021-2569.
- Kyodo A, Kanaoka K, Keshi A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction phenogroup classification using machine learning. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):2019-30. doi:10.1002/ehf2.14368.
- Rabkin SW. Evaluating the adverse outcome of subtypes of heart failure with preserved ejection fraction defined by machine learning: A systematic review focused on defining high risk phenogroups. *EXCLI J.* 2022;21:487-518. doi:10.17179/excli2021-4572.
- Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(3):269-79. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
- Mewton N, Opdahl A, Choi EY, et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging--a novel marker for assessment of cardiac performance for the prediction of cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2013;61(4):770-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.198028.
- Larina VN, Lunev VI. Prognostic role of the left ventricular global function index companion in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2023;117:134-6. doi:10.1016/j.ejim.2023.07.036.
- Kapustina AYU, Minushkina L, Alekhin MN, et al. Predictive value of left ventricular global function index in patients with aortic stenosis. *Ultrasound & Functional Diagnostics.* 2023;2(2):9-22. (In Russ.) Капустина А.Ю., Минушкина Л.О., Алехин М.Н. и др. Прогностическое значение индекса глобальной функции левого желудочка у больных с аортальным стенозом. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2023;2(2):9-22. doi:10.24835/1607-0771-2023-2-9-22.
- Huang S, Xu HY, Diao KY, et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging — a novel marker for differentiating cardiac amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2020;10(1):4707. doi:10.1038/s41598-020-61608-9.
- Diaz-Navarro RA, Kerkhof PLM. Left Ventricular Global Function Index and the Impact of its Companion Metric. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:695883. doi:10.3389/fcvm.2021.695883.

## Факторы, связанные с риском прогрессирования и декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

Лебедева Н. Б., Талибуллин И. В., Парфенов П. Г., Егле А. П., Барбараш О. Л.

**Цель.** Провести анализ клинико-anamnestических факторов, связанных с риском острой декомпенсации и прогрессирования сердечной недостаточности (ОДСН) у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД) с составлением прогностической модели на основе данных Кузбасского регистра пациентов с ИКД.

**Материал и методы.** Проспективное наблюдение 260 пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка, возраст 59 (53; 66) лет, 214 (82,3%) мужчин из Кузбасского регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. У 156 (60%) пациентов — ишемическая кардиомиопатия, у остальных — неишемическая кардиомиопатия. Средний период наблюдения — 4,2±2,3 года после имплантации ИКД. Базовые сведения о пациентах: демографические данные, социальное положение, анамнез основного заболевания, сопутствующие заболевания, показатели жизненно важных функций, стандартные клинико-инструментальные и лабораторные показатели, медикаментозная терапия, внесенные в регистровую базу данных. В течение периода наблюдения анализировались все случаи ОДСН и смерти.

**Результаты.** Всего в группе наблюдения умерло 54 (20,8%) пациента, из которых 48 (88,9%) умерло по причине ОДСН. За период наблюдения 34 пациента были госпитализированы по поводу ОДСН, из них 13 (38,2%) умерли. 35 (13,5%) пациентов умерли на догоспитальном этапе по поводу ОДСН, развившейся на фоне основного заболевания (у 10 (27%) — дилатационная кардиомиопатия, у 1 (2,8%) — ревматический митральный порок, у остальных 24 (68,6%) — ишемическая кардиомиопатия). Таким образом, всего было зарегистрировано 69 случаев ОДСН, что составило 26,5% от общей группы. Летальность в общей группе от ОДСН составила 18,5%. Согласно кривой Каплана-Майера, большинство случаев смерти развилось в первые 1,5 года наблюдения.

В регрессионную модель прогнозирования риска ОДСН вошли величина левого предсердия ( $p=0,05$ ), мужской пол ( $p=0,001$ ), класс NYHA ( $p=0,0001$ ), фракция выброса левого желудочка  $<40\%$  ( $p=0,0001$ ), отсутствие приема блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ( $p=0,007$ ) и амиодарона ( $p=0,028$ ). Площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,8, чувствительность модели равна 69,2%, специфичность — 80%.

**Заключение.** Выявлен комплекс рутинных клинико-anamnestических факторов, позволяющий прогнозировать риск развития ОДСН у пациентов с ИКД, который необходимо учитывать перед принятием решения об имплантации девайса. Особенное внимание следует уделять обязательной оптимальной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности как основному модифицируемому фактору риска острой декомпенсации сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, декомпенсация, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, прогноз.

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Лебедева Н. Б.\* — д.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории реабилитации, ORCID: 0000-0003-2769-3807, Талибуллин И. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-5790-1158, Парфенов П. Г. — м.н.с. лаборатории фибрирования миокарда, ORCID: 0000-0003-0019-766X, Егле А. П. — ординатор по кардиологии, ORCID: 0009-0009-2547-0782, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lebenb@mail.ru

БАБ — бета-адреноблокатор, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РФ — Российская Федерация, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 12.09.2023

Рецензия получена 01.10.2023

Принята к публикации 14.01.2024



**Для цитирования:** Лебедева Н. Б., Талибуллин И. В., Парфенов П. Г., Егле А. П., Барбараш О. Л. Факторы, связанные с риском прогрессирования и декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5619. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5619. EDN YUEMYV

## Factors associated with the risk of progression and decompensation of heart failure in patients with an implantable cardioverter-defibrillator

Lebedeva N. B., Talibullin I. V., Parfenov P. G., Egle A. P., Barbarash O. L.

**Aim.** To analyze clinical and anamnestic factors associated with the risk of acute decompensated heart failure (ADHF) in patients with an implanted cardioverter-defibrillator (ICD) with the development of a prognostic model based on the Kuzbass registry of patients with ICD.

**Material and methods.** Prospective follow-up of 260 patients with reduced left ventricular ejection fraction (age 59 (53; 66) years, 214 (82,3%) men) from the Kuzbass registry of patients with ICD. Of them, 156 (60%) patients had ischemic cardiomyopathy, while the rest had non-ischemic cardiomyopathy. The mean follow-up period was 4.2±2.3 years after ICD implantation. The following basic information about patients were assessed: demographic data, social status, history of the underlying disease, concomitant diseases, vital signs, standard clinical

and paraclinical parameters, drug therapy. During the follow-up period, all cases of ADHF and death were analyzed.

**Results.** A total of 54 (20,8%) patients died, of which 48 (88,9%) died due to ADHF. During the follow-up period, 34 patients were hospitalized for ADHF, of which 13 (38,2%) died. Thirty-five (13,5%) patients died in the prehospital stage due to ADHF that developed against the background of the underlying disease (10 (27%) had dilated cardiomyopathy, 1 (2,8%) — rheumatic mitral valve disease, 24 (68,6%) — ischemic cardiomyopathy). Thus, a total of 69 cases of ADHF were registered, which accounted for 26,5% of the total group. Mortality in general group from ADHF was 18,5%. According to the Kaplan-Meier curve, most deaths occurred during the first 1,5 years of follow-up.

The regression model for predicting the ADHF risk included left atrium size ( $p=0,05$ ), male sex ( $p=0,001$ ), NYHA class ( $p=0,0001$ ), left ventricular ejection fraction  $<40\%$  ( $p=0,0001$ ), no intake of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors ( $p=0,007$ ) and amiodarone ( $p=0,028$ ). The area under the ROC curve (AUC), sensitivity and specificity of the created model was 0,8, 69,2% and 80%, respectively.

**Conclusion.** A set of routine clinical and anamnestic factors has been identified that makes it possible to predict the risk of ADHF in patients with ICDs, which must be taken into account before making a decision to implant the device. Particular attention should be paid to mandatory therapy for heart failure, as the main modifiable risk factor for ADHF.

**Keywords:** heart failure, decompensation, implanted cardioverter-defibrillator, prognosis.

**Relationships and Activities:** none.

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

Lebedeva N. B.\* ORCID: 0000-0003-2769-3807, Talibullin I. V. ORCID: 0000-0001-5790-1158, Parfenov P. G. ORCID: 0000-0003-0019-766X, Egle A. P. ORCID: 0009-0009-2547-0782, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Corresponding author: lebenb@mail.ru

**Received:** 12.09.2023 **Revision Received:** 01.10.2023 **Accepted:** 14.01.2024

**For citation:** Lebedeva N. B., Talibullin I. V., Parfenov P. G., Egle A. P., Barbarash O. L. Factors associated with the risk of progression and decompensation of heart failure in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5619. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5619. EDN YUEMYV

### Ключевые моменты

- У пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором прогноз во многом определяется риском развития острой декомпенсации сердечной недостаточности.
- Необходим персонифицированный подход для определения потребности в имплантации кардиовертера-дефибриллятора с учетом индивидуального риска неаритмической смерти.
- На основе комплекса рутинных клинико-анамнестических факторов, определяемых до имплантации кардиовертера-дефибриллятора, создана новая прогностическая модель риска развития острой декомпенсации сердечной недостаточности, удобная для практического применения.

Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНнФВ) является основным показанием для применения имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), от которой умирает половина пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. С учетом большого количества пациентов с СНнФВ в Российской Федерации (РФ), потребность в ИКД, как основном методе профилактики ВСС, очень высока, вместе с тем по уровню обеспеченности регионов методами интервенционной аритмологии РФ находится на одном из последних мест в Европе [2].

Однако ВСС — не единственный и, как показывает современная клиническая практика, не основной механизм смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Так, Виноградова Н. Г. и др., проведя анализ причин смерти на амбулаторном этапе, показали, что пациенты с ХСН в 2 раза

### Key messages

- In patients with reduced left ventricular ejection fraction and an implantable cardioverter-defibrillator (ICD), the prognosis is largely determined by the risk of acute decompensated heart failure.
- A personalized approach is needed to determine the need for ICD implantation.
- Based on routine clinical and anamnestic factors determined before ICD implantation, a novel predictive model for acute decompensated heart failure, convenient for practical use, was created.

чаще умирают от острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), чем от злокачественных желудочковых нарушений ритма [3].

Таким образом, очевидно, что пациенты с низкой ФВ ЛЖ, несмотря на наличие ИКД, могут иметь неблагоприятный прогноз, обусловленный высоким конкурирующим риском ОДСН и неаритмической смерти, что свидетельствует о необходимости совершенствования подходов к определению показаний для имплантации ИКД [4]. Первичная профилактика ВСС с помощью девайса клинически оправдана, если она сопровождается снижением смерти от всех причин. Таким образом, если у пациента принимается решение об имплантации ИКД, предполагается, что все риски неаритмической смерти учтены и компенсированы. Учитывая, что пациенты с низкой ФВ ЛЖ погибают или внезапно, или от ОДСН, при принятии решения об имплантации девайса важно оценивать именно риск ОДСН. В этом направлении эффективность применения ИКД для снижения общей смерти может повысить персонифицированный подход к отбору пациентов для ИКД-терапии с учетом риска развития неблагоприятного отдаленного прогноза, в т.ч. ОДСН. Поиск простых клинических предикто-

ров ОДСН у пациентов с ХСН перед имплантацией ИКД является весьма актуальной задачей, поскольку поможет практикующему врачу выделить тех пациентов, которые получают максимальную пользу по выживаемости от ИКД-терапии, и тем самым персонализировать подход к отбору на этот высокотехнологичный и не всегда доступный вид медицинской помощи. В связи с этим целью настоящего исследования явился анализ клинико-anamnestических факторов, связанных с риском ОДСН у пациентов ИКД, с составлением прогностической модели на основе данных "Кузбасского регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором".

### Материал и методы

Выполнено одноцентровое обсервационное проспективное исследование на основе данных "Кузбасского регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором", в который последовательно включались все пациенты Кемеровской области, которым имплантировался ИКД с 2015 по 2019гг, всего 264 пациента. Организация регистра и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом учреждения и соответствовали положениям Хельсинкской декларации. Информированное согласие подписывалось всеми пациентами при поступлении в стационар. При ведении регистра соблюдались все требования Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ "О персональных данных".

Критерии включения в регистр: возраст старше 18 лет, имплантированный ИКД.

Необходимые данные собирались в стационаре и вносились в запатентованную электронную форму<sup>1</sup>. Базовые сведения о пациентах включали демографические данные, социальное положение, анамнез основного заболевания, сопутствующие заболевания, показатели жизненно важных функций, стандартные клинико-инструментальные и лабораторные показатели, названия и дозы сердечно-сосудистых препаратов, специфические параметры, относящиеся к ИКД, госпитальные вмешательства и осложнения.

На проспективном этапе в регистр вносились данные о динамике состояния пациентов (стадия и функциональный класс ХСН), кратности посещения кардиолога, хирурга-аритмолога, медикаментозной терапии. Регистрировались жесткие конечные точки: смерть, госпитализация, ОДСН, острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром, реваскуляризация миокарда, ортотопическая пересадка сердца, а также ИКД-связанные

<sup>1</sup> Лебедева Н. Б., Джун И. Е., Кашталап В. В., Мамчур С. Е. Регистр пациентов в имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ, рег. № 2020662410 от 13.10.2020. М.: Роспатент, 2020.

Таблица 1

### Характеристика группы до имплантации ИКД

Показатель	n=260 (100%)
Мужчины	214 (82,3)
Возраст (Ме (Q25; Q75)), лет	59 (53; 66)
Работающие	28 (10,8)
ИБС	194 (74,6)
Постинфарктный кардиосклероз	156 (60)
Некоронарогенные заболевания	66 (25,4)
Артериальная гипертензия	199 (76,5)
Сахарный диабет 2 типа	34 (13,1)
Хроническая болезнь почек II-III ст.	83 (31,9)
Хроническая обструктивная болезнь легких	23 (8,8)
Хроническая ишемия головного мозга	66 (25,4)
ФВ ЛЖ (Ме (Q25; Q75)), %	30 (25; 36,5)
ХСН	260 (100)
Фибрилляция предсердий	106 (40,8)
ХСН I	35 (13,5)
ХСН IIА	147 (56,5)
ХСН IIБ	76 (29,6)
ХСН III	2 (0,8)
NYHA I	4 (1,5)
NYHA II	175 (67,3)
NYHA III	63 (24,2)
NYHA IV	18 (6,9)
Первичная профилактика ВСС	158 (60,8)

**Сокращения:** ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

события (ревизия электрода ИКД, ре-имплантация ИКД, шок).

С учетом регистрового характера исследования подробный анализ частоты адекватных и неадекватных срабатываний ИКД с программатора устройства не проводился, что явилось ограничением исследования. Данные о срабатываниях ИКД были получены со слов пациента и из записей хирурга-аритмолога.

На проспективном этапе путем телефонного опроса, изучения медицинской документации (выписки из историй болезни, амбулаторные карты, записи хирурга-аритмолога, данные из государственных органов регистрации) у 260 пациентов удалось получить данные о статусе жив/умер и о жестких конечных точках, 4 пациента были потеряны для наблюдения и расценены как умершие. Таким образом, в анализ отдаленного этапа вошли данные о 260 пациентах с ИКД. Средний период наблюдения составил  $4,6 \pm 2,3$  года (отдаленный этап). В настоящем разделе работы анализировались случаи смерти и ОДСН.

Характеристика группы до имплантации ИКД представлена в таблице 1.

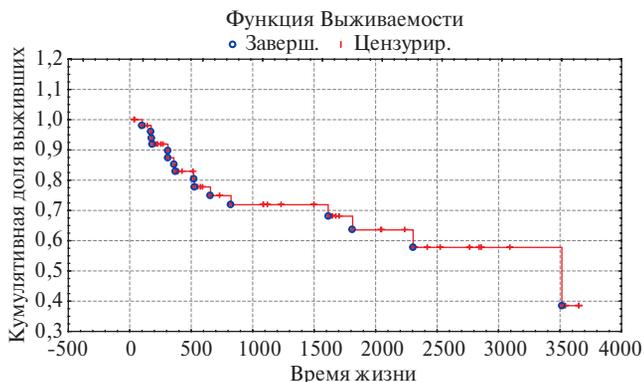


Рис. 1. Кривая выживаемости Каплана-Майера.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ "Statistica 10.0 for Windows" (StatSoft Inc., США) и SPSS 10.0 (IBM, США). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения применялся непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йетсу. При малом числе случаев в одной из сравниваемых групп ( $\leq 5$ ), использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически достоверными при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

Для выявления факторов, связанных с неблагоприятным прогнозом, применялся однофакторный и многофакторный пошаговый анализ методом логистической (для качественных параметров) и линейной (для количественных параметров) регрессии с вычислением коэффициентов регрессии. Относительный вклад отдельных признаков выражался величиной статистики Вальда. При моделировании применялось регрессивное уравнение:

$$y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_i \times X_i,$$

где  $y$  — зависимая переменная, принимающая два значения; 0 — нет события; 1 — есть событие;  $a$  — константа;  $b_i$  — коэффициенты регрессии;  $X_i$  — переменные.

Рассчитывалась вероятность возникновения события  $P$  по формуле 2:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где  $P$  — прогностическая вероятность,  $e$  — экспонента, приближенное значение которой равно 2,718.

После формирования моделей был рассчитан диапазон качественной оценки прогностической вероятности возникновения события. В качестве порога отсечения взято значение 0,5. Рассчитывалась веро-

ятность возникновения события  $P$ . Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers'D. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера-Лемешова. Уровень качества созданной модели оценивался путем ROC-анализа, при этом использовалось значение величины площади под ROC-кривой (AUC, area under the curve) с расчетом чувствительности и специфичности. Граница критического уровня значимости  $p$  соответствовала 0,05.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы института "Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири" (№ государственной регистрации 122012000364-5 от 20.01.2022).

### Результаты

За период наблюдения умерло 54 (20,8%) пациента, из которых у 48 (88,9%) причиной смерти явилась ОДСН. Были госпитализированы по поводу ОДСН 34 пациента, из них 13 (38,2%) умерли в стационаре, еще 35 (13,5%) пациентов умерли на догоспитальном этапе по поводу ОДСН, развившейся на фоне основного заболевания (у 10 (27%) — дилатационная кардиомиопатия, у 1 (2,8%) — ревматический митральный порок, у остальных 24 (68,6%) — ишемическая кардиомиопатия). Таким образом, было зарегистрировано 69 случаев ОДСН, что составило 26,5% от общей группы. Летальность в общей группе от ОДСН составила 18,5%. При этом шоки ИКД регистрировались только у 10,6% пациентов, и у всех из них ИКД был применен в качестве метода вторичной профилактики ВСС.

Кривая выживаемости Каплана-Майера показала, что наибольшее число смертельных исходов развивалось в течение первых полутора лет (рис. 1).

Анализ динамики состояния пациентов показал, что после имплантации ИКД медиана ФВ ЛЖ в общей группе осталась неизменной — 31 (25; 42) vs 30 (25,3; 36,5)% исходно ( $p > 0,05$ ), однако за период наблюдения и объективные, и субъективные симптомы ХСН ухудшились (табл. 2).

Так, значительно увеличилось количество пациентов с ХСН IIБ стадии — на 41,2% ( $p < 0,01$ ), а также с NYHA III-IV на 6,2% ( $p < 0,05$ ).

Подавляющее большинство пациентов, 204 (78,5%), наблюдались у хирурга-аритмолога с посещениями 1-2 раза в год и 234 (90%) пациента наблюдались у терапевта. У кардиолога регулярно наблюдались всего 80 (30,8%).

Таблица 2

## Анализ динамики объективных и субъективных проявлений сердечной недостаточности

Показатель	Исходно, n=260 (100%)	В динамике, n=260 (100%)	p
ФВ ЛЖ, %, Me (Q25; Q75)	30 (25,3; 36,5)	31 (25; 42)	0,134
ХСН I, n (%)	35 (13,5)	32 (12,3)	0,142
ХСН IIА, n (%)	147 (56,5)	44 (16,9)	0,01
ХСН IIБ, n (%)	76 (29,6)	184 (70,8)	0,012
ХСН III, n (%)	2 (0,8)	0	0,365
NYHA I, n (%)	4 (1,5)	3 (1,2)	0,421
NYHA II, n (%)	175 (67,3)	160 (61,5)	0,872
NYHA III, n (%)	63 (24,2)	80 (30,7)	0,054
NYHA IV, n (%)	18 (6,9)	17 (6,5)	0,052
ОМТ, n (%)	119 (45,8)	18 (6,9)	0,001

**Сокращения:** ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Таблица 3

## Связь исходных клиничко-инструментальных данных с риском ОДСН в отделенном периоде у пациентов с низкой ФВ ЛЖ и имплантированным ИКД, Me (Q25; Q75)

Показатель	Нет прогрессирования ХСН	Есть прогрессирование ХСН	U (p)
СКФ, мл/мин	74,23 (60,27; 88,73)	64,25 (59,27; 91,64)	1,01 (p=0,3119)
Калий, ммоль/л	4,7 (4,4; 5)	4,9 (4,6; 5,5)	1,29 (p=0,1966)
QT, мсек	0,41 (0,36; 0,44)	0,4 (0,35; 0,42)	0,59 (p=0,5519)
ЧСС, в мин	72 (65; 84)	68 (61; 82)	0,45 (p=0,6550)
МЖП, см	1 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 1)	1,92 (p=0,0544)
P (ЛА), мм рт.ст.	35 (30; 44)	47 (35; 63)	2,26 (p=0,0241)
ЛП, см	5,1 (4,7; 5,4)	5,1 (4,8; 5,5)	0,49 (p=0,6263)
Возраст, годы	59 (53; 66)	57 (48; 71)	0,19 (p=0,8498)

**Сокращения:** ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, P (ЛА) — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

На оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) ХСН, подразумевающей прием трехкомпонентной нейро-гуморальной блокады (блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), бета-адреноблокатор (БАБ), антагонист минералокортикоидных рецепторов), согласно существующим на момент исследования рекомендациям, находились менее половины пациентов при включении в исследование, и всего 6,9% к концу периода наблюдения [5] (табл. 2). В динамике за период наблюдения существенно снизилась частота приема БАБ с 90,6% до 64,3% ( $p < 0,05$ ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов с 50,8% до 17,4% ( $p < 0,05$ ). Частота приема диуретиков, несмотря на ухудшение течения ХСН, не увеличилась, частота приема оральных антикоагулянтов, дезагрегантов и статинов не соответствовала количеству пациентов, которым эти препараты были показаны в соответствии с диагнозом (рис. 2).

С целью выявления клиничко-анамнестических факторов, определяемых до имплантации ИКД и связанных с риском ОДСН, был проведен однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием непараметрического U-критерия

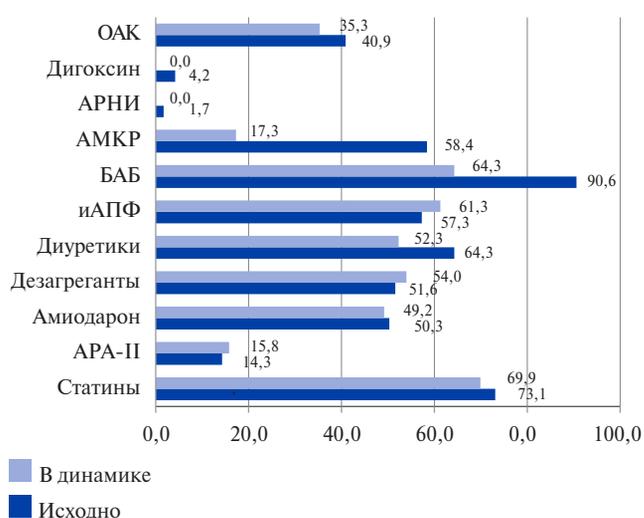


Рис. 2. Сравнительный анализ медикаментозной терапии.

**Сокращения:** АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА-II — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ — бета-адреноблокатор, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ОАК — оральные антикоагулянты.

**Таблица 4**  
**Связь исходных клинико-anamnestических параметров с риском ОДСН в отделенном периоде у пациентов с низкой ФВ ЛЖ и имплантированным ИКД**

Показатель	X2	ОШ	ДИ 95%	p
Мужской пол	0,19	1,29	0,41-4,11	0,6643
Работающие	1,44	0,41	0,09-1,84	0,2305
АГ	0,00	1,01	0,32-3,18	0,9903
СД	0,01	1,07	0,3-3,89	0,9136
ХОБЛ	1,87	0,53	0,07-4,18	0,1719
ХИГМ	15,63	6,05	2,26-16,2	0,0001
ХБП	0,01	0,96	0,35-2,62	0,9288
ИБС	1,07	1,93	0,54-6,86	0,3019
Реваскуляризация	0,15	1,20	0,47-3,08	0,6991
ИМ	1,67	1,98	0,69-5,69	0,1969
ФВ ЛЖ <40%	5,06	2,60	1,1-6,11	0,0245
ХСН IIБ-III	2,06	1,98	0,77-5,1	0,1514
NYHA III-IV	18,67	2,25	2,13-4,48	0,0034
ФП	1,09	0,51	0,14-1,83	0,2973
Нет иАПФ	3,65	1,72	1,09-2,99	0,0460
Нет ОМТ	9,35	4,40	1,59-12,17	0,0022
Амиодарон	4,64	3,29	1,06-10,23	0,0312

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Манна-Уитни для количественных переменных и логистический регрессионный анализ с использованием хи-квадрата Пирсона и отношением шансов с расчетом 95% доверительного интервала для качественных признаков.

Клинико-инструментальными показателями, повышающими риск прогрессирования ХСН и ОДСН, явились толщина межжелудочковой перегородки и повышенное систолическое давление в легочной артерии (табл. 3).

Качественно оцениваемыми параметрами, связанными с риском ОДСН, оказались: наличие в анамнезе хронической ишемии головного мозга, ФВ ЛЖ <40%, NYHA III-IV, а также отсутствие ОМТ и, в меньшей степени — отсутствие приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (табл. 4).

Для определения наиболее значимых предикторов ОДСН далее была выполнена пошаговая логистическая регрессия с включением наиболее важных переменных (все из них могут быть определены при скрининге пациента) с составлением прогностической модели риска развития ОДСН (табл. 5).

Формула прогностической вероятности развития ОДСН в течение четырехлетнего периода наблюдения имеет следующий вид:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-3,784 + 0,543 \times X1 + 2,284 \times X2 + 2,273 \times X3 - 2,597 \times X4 - 1,48 - 1,759 \times X5 - 1,388 \times X6 - 0,936 \times X7}) \times 100\% [5],$$

где X1 — левое предсердие, указывается в см;

X2 — пол, X2=0, если пациент женщина, X2=1, если пациент мужчина;

X3 — ФВ ЛЖ, X3=0, если ФВ ЛЖ >40%, X3=1, если ФВ ЛЖ <40%;

X4 — функциональный класс NYHA, X4=0, если NYHA I-II, X4=1, если NYHA III-IV;

X5 — прием иАПФ, X5=0, если пациент не принимает, X5=1, если пациент принимает;

X6 — прием блокатора РААС (иАПФ или сартана) в целевой дозе, X6=0, если пациент не принимает, X6=1, если пациент принимает в целевой дозе;

X7 — прием амиодарона, X7=0, если пациент не принимает, X7=1, если пациент принимает;

P > 50% свидетельствует о высоком риске развития прогрессирования и декомпенсации ХСН.

**Таблица 5**

**Коэффициенты регрессии прогностической модели риска развития прогрессирования и декомпенсации ХСН в течение четырехлетнего периода наблюдения у пациентов с низкой ФВ ЛЖ и имплантированным ИКД**

Показатели	Переменные в уравнении				
	B	Стандартная ошибка	Вальд	p	Exp (B)
ЛП (X1)	0,543	0,279	3,777	0,052	1,721
Пол (X2)	2,284	0,711	10,327	0,001	9,812
ФВ ЛЖ <40% (X3)	2,723	0,677	16,190	0,000	15,230
NYHA III-IV (X4)	-2,597	0,523	24,694	0,000	0,074
Прием иАПФ (X5)	-1,759	0,703	6,268	0,012	0,172
Прием блокатора РААС (X6)	-1,388	0,515	7,272	0,007	0,249
Прием амиодарона (X7)	-0,936	0,425	4,855	0,028	0,392
Константа	-3,784	1,589	5,673	0,017	0,023

**Сокращения:** иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛП — левое предсердие, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NYHA — функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Критерий согласия Хосмера-Лемешова для данной прогностической модели составил:  $\chi^2=10,081$ ,  $p=0,259$ .

При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,8, что свидетельствует о высокой прогностической способности. Чувствительность модели равна 69,2%, специфичность — 80% (рис. 3).

Все приведённые показатели подтверждают высокую валидность модели.

Для удобства практического применения использования прогностической модели создана компьютерная программа для применения на базе операционных систем Microsoft Windows 9x/NT/2000/Vista, 7, 8<sup>2</sup>.

### Обсуждение

Современная клиническая практика свидетельствует о том, что вклад мероприятий по снижению риска ВСС, в т.ч. имплантации ИКД, в улучшение прогноза пациентов с СНнФВ может отличаться от результатов, ранее показанных в рандомизированных клинических исследованиях [1, 6]. Существуют данные российских обсервационных исследований, которые подтверждают меньшую эффективность применения ИКД в группе первичной профилактики ВСС в реальной клинической практике, что проявляется в низкой частоте срабатываний девайса и высокой смертности. Так, по данным исследования, проведенного на базе Филиала НИИ кардиологии "Тюменский кардиологический центр" с включением 199 пациентов, частота срабатываний ИКД была существенно ниже, чем по данным РКИ, а смертность в течение трех лет составила 17% [7]. По данным ретроспективного исследования 419 пациентов с ИКД, проведенного в Астрахани, у 1/3 пациентов имплантация ИКД была необоснованной, в течение 5 лет наблюдения ИКД-шоки регистрировались у 38%, из них у 37% — немотивированные, а смертность составила 19,5% [8]. В целом существующие данные свидетельствуют о более низкой выживаемости пациентов с ИКД в течение года в РФ, 80-83% vs 92-98% за рубежом [9]. Таким образом, низкая ФВ ЛЖ в настоящее время выступает не столько как маркер жизнеугрожающих аритмий, приводящих к ВСС, сколько как индикатор риска, указывающий на плохой прогноз для жизни.

Полученные в настоящем исследовании результаты также убедительно продемонстрировали, что в условиях реальной клинической практики прогноз у пациентов с низкой ФВ ЛЖ в большей степени обусловлен тяжестью основного заболевания и риском ОДСН, чем непосредственным риском ВСС, а вклад ИКД в улучшение прогноза не реали-

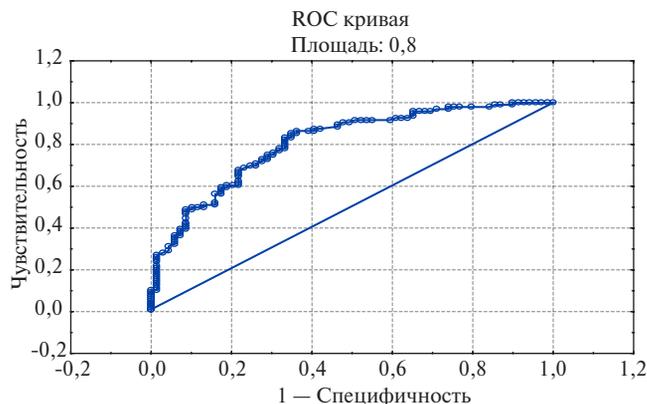


Рис. 3. Прогностическая мощность модели (ROC-кривая).

зуется. Сложившаяся ситуация может отчасти объясняться успехами современной медикаментозной терапии ХСН, основанной на нейро-гуморальном подходе, который приводит к обратному ремоделированию миокарда и снижению риска развития жизнеугрожающих аритмий. Так, известно 44-процентное снижение риска ВСС на фоне медикаментозного лечения, что превосходит эффективность ИКД-терапии [1, 10]. Также были получены данные о большей медико-социальной эффективности сакубитрила/валсартана в виде лучшей выживаемости при меньших затратах по сравнению с ИКД [11]. По существующим данным, такая ситуация наблюдается во всем мире, так, зарубежные регистры показывают, что пациенты с ИКД относятся к группе неблагоприятного прогноза с летальностью в течение 5 лет до 19,6% [12]. Все эти результаты несколько не умаляют значение ИКД для профилактики ВСС, однако свидетельствуют о необходимости проведения новых рандомизированных клинических исследований для оптимизации показаний к ИКД-терапии и совершенствовании подходов к стратификации риска ВСС.

В данном контексте остро встает вопрос об обоснованности затрат на ИКД-терапию в качестве метода первичной профилактики ВСС и необходимости оценки индивидуального риска неблагоприятного отдаленного исхода и неаритмической смерти.

Многочисленные исследования показывают, что комплексы простых клинических предикторов способны прогнозировать риски развития неблагоприятных исходов при ХСН, в т.ч. и у пациентов с уже имплантированным ИКД [10, 13-17]. Однако, несмотря на многообразие существующих способов прогнозирования у пациентов с ХСН, они ориентированы на прогнозирование риска развития аритмической или неаритмической смерти, а не ОДСН, и не учитывают наличие ИКД [14, 15]. Известные способы оценки риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИКД в основном нацелены на определение риска развития желудочковых нарушений ритма, вероятности разви-

<sup>2</sup> Лебедева Н. Б., Талибуллин И. В., Иванов В. И. Калькулятор расчета риска прогрессирования и декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором: программа для ЭВМ. Свидетельство о государственной регистрации № 2022662718 от 20.07.2022. М.: Роспатент, 2022.

тия мотивированных или немотивированных шоков [16, 17]. В литературе обсуждаются риски прогрессирования ХСН при наличии ИКД, но в аспекте влияния внутрижелудочкового электрода на процессы ремоделирования миокарда [10, 13]. Таким образом, практически нет ни одной модели, которая бы позволила определить риск развития ОДСН у пациента с ИКД.

Проведенный анализ факторов, оказывающих влияние на риск ОДСН, не только подтвердил очевидную прогностическую значимость комплекса структурных изменений миокарда — толщины межжелудочковой перегородки, низкой ФВ ЛЖ и повышенного систолического давления в легочной артерии, но и убедительно продемонстрировал очень существенный вклад отсутствия ОМТ ХСН, и особенно, приема блокатора РААС.

Результаты настоящего исследования показали, что особенностями реальной клинической практики ведения пациентов с СНФВ является отсутствие полноценного наблюдения у кардиолога и очень низкая приверженность к лечению. В условиях амбулаторного наблюдения не происходит никакой оптимизации медикаментозной терапии, а напротив, количество пациентов на ОМТ снижается. Полученные данные подтверждают известный факт, что, если ОМТ не была назначена в стационаре, вероятность ее инициации на амбулаторном этапе крайне низка [18, 19]. Такие проблемы существуют не только в Кузбассе, но и во всей РФ. Так, по данным регистрового исследования ЭПОХА-ХСН, в 2017г комбинации базисных лекарственных препаратов для лечения ХСН NYHA III-IV в РФ включали в себя все три рекомендуемых группы препаратов лишь у 14,4%, два препарата получали 46,3%, на монотерапии находились 34,5% и вообще без лечения — 4,6% [6]. Между тем, согласно метаанализу основных исследований, прове-

денных при СНФВ, ОМТ по сравнению с двойной терапией ингибитором РААС и БАБ сопровождается снижением риска смерти от всех причин на 47% и от сердечно-сосудистых причин — на 50% [20]. Общая смертность пациентов в настоящем исследовании составила 25,3%, что сопоставимо с данными, полученными в целом по РФ среди пациентов без ИКД, выписанных после эпизода ОДСН [3, 6].

Следует отметить, что полученные данные локального регистрового исследования, оценивающие реальную клиническую практику применения ИКД, позволят более эффективно планировать мероприятия по первичной профилактике ВСС и оптимизации ведения пациентов с СНФВ. Полученные результаты также свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований по изучению преимуществ ИКД у различных категорий пациентов с СНФВ и могут служить предпосылкой для пересмотра стратегий стратификации риска ВСС, основанных только на величине ФВ ЛЖ, в пользу разработки комбинированных моделей оценки риска ВСС с использованием многопараметрического подхода [21, 22].

### Заключение

Для обеспечения максимальной пользы от ИКД-терапии, перед принятием решения об имплантации ИКД пациенту с низкой ФВ ЛЖ необходимо учитывать факторы, повышающие вероятность ОДСН как основной причины неблагоприятного прогноза и смерти в этой когорте. Особенное внимание следует уделять обязательной ОМТ ХСН как основному модифицируемому фактору риска ОДСН.

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

### Литература/References

- Boriani G, De Ponti R, Guerra F, et al. Sinergy between drugs and devices in the fight against sudden cardiac death and heart failure. *Eur J PrevCardiol.* 2021;28(1):110-23. doi:10.1093/eurjpc/zwaa015.
- Bogachevskaja, SA, Bogachevskij AN. Development of surgical and interventional arrhythmology in Russia over 10 years. Features of the functioning of the service in the Far East region. *Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija.* 2017;1(53):2. (In Russ.) Богачевская С. А., Богачевский А. Н. Развитие хирургической и интервенционной аритмологии в России за 10 лет. Особенности функционирования службы в дальневосточном регионе. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2017;1(53):2.
- Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologia.* 2020;60(4):91-100. (In Russ.) Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология.* 2020;60(4):91-100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
- Rizzello V. Selection of patients eligible for implantable cardioverter defibrillator: beyond left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal Supplements.* 2022;24(1):1139-42. doi:10.1093/eurheartjsupp/suac087.
- Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С. Н., Галевич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed in 20 years of observation? The results of the study EPOCHА-CHF. *Kardiologia.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Rychkov AYU, Kuznetsov VA, Dyuryagina EL, et al. Frequency of appropriate activations of implanted cardioverters-defibrillators in patients with chronic heart failure. *Journal of Arrhythmology.* 2015;(81):10-4. (In Russ.) Рычков А. Ю., Кузнецов В. А., Дюрягина Е. Л. и др. Частота мотивированных срабатываний имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник аритмологии.* 2015;(81):10-4.
- Ilov NN, Palnikova OV, Nечepurenko AA, et al. Patients with high SCD risk: a life after cardioverter-defibrillators implantation (single-center observational trial). *Clin Experiment Surg.* Petrowsky J. 2018;6(3):98-106. (In Russ.) Илов Н. Н., Пальникова О. В., Нечепуренко А. А. и др. Пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти: жизнь после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (одноцентровое наблюдательное исследование) *Клин. и эксперим. хир. Журн. им. акад. Б. В. Петровского.* 2018;6(3):98-106. doi:10.24411/2308-1198-2018-13011.
- Kamaliev MA, Al'muhanova AB, Bapaeva M, et al. Medical efficiency after implantation of the cardioverter-defibrillator. *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta.* 2018;3:283-4. (In Russ.) Камалиев М. А., Альмуханова А. Б., Бапаева М. и др. Медицинская эффективность после имплантации кардиовертер-дефибриллятора. *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* 2018;3:283-4.

10. Zabel M, Willems R, Lubinski A, et al. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41:3437-47. doi:10.1093/eurheartj/ehaa226.
11. Zacà V. Sacubitril/valsartan or an implantable cardioverter-defibrillator in heart failure with reduced ejection fraction patients: a cost-effectiveness analysis. *J CardiovascMed (Hagerstown)*. 2018;19(10):597-605. doi:10.2459/JCM.0000000000000708.
12. Al-Khatib SM, Mi X, Wilkoff BL, et al. Follow-up of patients with new cardiovascular implantable electronic devices: are experts' recommendations implemented in routine clinical practice? *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2013;6(1):108-16. doi:10.1161/CIRCEP.112.974337.
13. Matsuzoe H, Tanaka H, Matsumoto K, et al. Left ventricular dyssynergy and dispersion as determinant factors of fatal ventricular arrhythmias in patients with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(3):334-42. doi:10.1093/ehjci/jev172.
14. Frolov AV, Vaikhanskaya TG, Melnikova OP, et al. Risk stratification personalised model for prediction of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with chronic heart failure. *Kardiologia Polska*. 2017;75(7):682-8. doi:10.5603/KP.a2017.0060.
15. Naksuk N, Akkaya M, Adabag S. Application of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II risk score in a nontrial setting. *Am J Cardiol*. 2013;112(4):530-2. doi:10.1016/j.amjcard.2013.04.019.
16. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102.
17. Younis A, Goldberger JJ, Kutiyifa V, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. *Eur Heart J*. 2021;42(17):1676-84. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1057.
18. Al-Majed NS, McAlister FA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2011;154(6):401-12. doi:10.7326/0003-4819-154-6-201103150-00313.
19. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or Rapid Sequence Initiation of quadruple medical therapy for heart failure-optimizing therapy with the need for speed. *JAMA Cardiol*. 2021;6(7):743-4. doi:10.1001/jamacardio.2021.0496.
20. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
21. Van der Bijl P, Bax JJ. Imaging for risk stratification of sudden cardiac death. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2022;33(3):261-7. doi:10.1007/s00399-022-00884-6.
22. Kammoun I, Bennour E, Laroussi L, et al. Risk stratification for sudden cardiac death in patients with heart failure: Emerging role of imaging parameters. *Herz*. 2021;46(6):550-7. doi:10.1007/s00059-021-05032-3.



## Сравнительный анализ двух многозадачных подходов к когнитивному тренингу у кардиохирургических пациентов

Тарасова И. В., Кухарева И. Н., Темникова Т. Б., Куприянова Д. С., Сырова И. Д., Соснина А. С., Трубникова О. А., Барбараш О. Л.

**Цель.** Сравнить частоту послеоперационной когнитивной дисфункции и нейропсихологические изменения в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) у пациентов, которые прошли два варианта многозадачного когнитивного тренинга (КТ), подразумевающего одновременное выполнение различных когнитивных и моторных заданий, а также контрольной группы.

**Материал и методы.** В исследование включены 100 пациентов, прошедшие плановое КШ. Все пациенты были произвольно разделены на три группы: КТ 1 (постуральный баланс в комбинации с задачами на умственный счет, вербальную беглость и необычное использование предмета) (n=30), КТ 2 (простая визуально-моторная реакция в сочетании с задачей на умственный счет и вербальную беглость и необычное использование предмета) (n=35) и без тренинга (стандартная послеоперационная терапия) (n=35). Все пациенты проходили перед КШ расширенное нейропсихологическое тестирование, повторное обследование с оценкой послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) проводилось на 2-3 сут. и по завершении 5-7 дней тренинга или на 11-12 сут. после КШ.

**Результаты.** Наличие ПОКД на 2-3 сут. обнаружено у 100% пациентов исследуемых групп. На 11-12 сут. КШ ПОКД сохранилась у 17 человек (56,7%) из группы КТ 1, у 24 (68,6%) — из группы КТ 2 и у 28 (80%) пациентов контрольной группы. Статистически значимые различия получены при сравнении частоты ПОКД в группах КТ 1 и контроля (отношение шансов 3,06; 95% доверительный интервал: 1,02-9,18, p=0,04), но не КТ 2 и контроля (отношение шансов 1,83; 95% доверительный интервал: 0,64-5,47, p=0,28).

**Заключение.** Многозадачный тренинг, использующий комбинацию постурального баланса и задач на умственный счет, вербальную беглость и необычное использование предмета, оказал больший эффект для снижения частоты ПОКД у пациентов после КШ по сравнению со стандартной послеоперационной терапией. Результаты этого исследования могут найти применение для разработки программ когнитивной реабилитации в кардиологии и кардиохирургии.

**Ключевые слова:** когнитивный тренинг, многозадачность, послеоперационная когнитивная дисфункция, коронарное шунтирование.

**Отношения и деятельность:** нет.

**ID исследования:** ClinicalTrials.gov (№ протокола NCT05172362).

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

Тарасова И. В.\* — д.м.н., в.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0002-6391-0170, Кухарева И. Н. — к.м.н., с.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0002-6813-7017, Темникова Т. Б. — очный аспирант, ORCID: 0000-0003-0381-5742, Куприянова Д. С. — м.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0002-9750-5536, Сырова И. Д. — н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0003-4339-8680, Соснина А. С. — к.м.н., н.с. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0001-8908-2070, Трубникова О. А. — д.м.н., зав. лаборатории нейрососудистой патологии, ORCID: 0000-0001-8260-8033, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): iriz78@mail.ru

КТ — когнитивный тренинг, КШ — коронарное шунтирование, ПОКД — послеоперационная когнитивная дисфункция, BDI-II — шкала депрессии Бека/Beck Depression Inventory, MoCA — Монреальская шкала когнитивной оценки/Montreal Cognitive Assessment.

**Рукопись получена** 19.10.2023

**Рецензия получена** 11.01.2024

**Принята к публикации** 16.01.2024



**Для цитирования:** Тарасова И. В., Кухарева И. Н., Темникова Т. Б., Куприянова Д. С., Сырова И. Д., Соснина А. С., Трубникова О. А., Барбараш О. Л. Сравнительный анализ двух многозадачных подходов к когнитивному тренингу у кардиохирургических пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5653. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5653. EDN VBXOHD

## Comparative analysis of two multitask approaches to cognitive training in cardiac surgery patients

Tarasova I. V., Kukhareva I. N., Temnikova T. B., Kupriyanova D. S., Syrova I. D., Sosnina A. S., Trubnikova O. A., Barbarash O. L.

**Aim.** To compare the incidence of postoperative cognitive dysfunction and neuropsychological changes in the early postoperative period of coronary artery bypass grafting (CABG) in patients who underwent two versions of multitask cognitive training, which involved various cognitive and motor tasks, as well as in a control group.

**Material and methods.** The study included 100 patients after elective CABG. All patients were randomly divided into three following groups: cognitive training (CT) 1 (postural balance combined with mental arithmetic, verbal fluency, and unusual object use tasks) (n=30), CT 2 (simple visual-motor response combined with task on mental arithmetic, verbal fluency and unusual object use) (n=35) and without training (standard postoperative therapy) (n=35). All patients underwent extensive neuropsychological testing before CABG. Reexamination with assessment of postoperative cognitive dysfunction (POCD) was carried out on days 2-3 and upon completion of 5-7 days of training or on days 11-12 after CABG.

**Results.** The presence of POCD on days 2-3 was found in 100% of patients in the study groups. On days 11-12 of CABG, POCD persisted in 17 people (56,7%) from the CT 1 group, in 24 (68,6%) from the CT 2 group, and in 28 (80%) patients in the control group. Significant differences were obtained in the POCD prevalence in the CT 1 and control groups (odds ratio =3,06; 95% confidence interval: 1,02-9,18, p=0,04), but not CT 2 and control groups (odds ratio =1,83; 95% confidence interval: 0,64-5,47, p=0,28).

**Conclusion.** Multitask training using a combination of postural balance and mental arithmetic tasks, verbal fluency, and unusual object use had a greater effect in reducing the POCD incidence in patients after CABG compared with standard postoperative care. The results of this study may be used to develop cognitive rehabilitation programs in cardiology and cardiac surgery.

**Keywords:** cognitive training, multitasking, postoperative cognitive dysfunction, coronary artery bypass grafting.

**Relationships and Activities:** none.

**Trial ID:** ClinicalTrials.gov (№ NCT05172362).

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

Tarasova I.V.\* ORCID: 0000-0002-6391-0170, Kukhareva I.N. ORCID: 0000-0002-6813-7017, Temnikova T.B. ORCID: 0000-0003-0381-5742, Kupriyanova D.S. ORCID: 0000-0002-9750-5536, Syrova I.D. ORCID: 0000-0003-4339-8680, Sosnina A.S. ORCID: 0000-0001-8908-2070, Trubnikova O.A. ORCID: 0000-0001-8260-8033, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Corresponding author:  
iriz78@mail.ru

**Received:** 19.10.2023 **Revision Received:** 11.01.2024 **Accepted:** 16.01.2024

**For citation:** Tarasova I.V., Kukhareva I.N., Temnikova T.B., Kupriyanova D.S., Syrova I.D., Sosnina A.S., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. Comparative analysis of two multitask approaches to cognitive training in cardiac surgery patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5653. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5653. EDN VBXOXD

### Ключевые моменты

- Показано преимущество многозадачного когнитивного тренинга (КТ), использующего комбинацию постурального баланса и задач на умственный счет, вербальную беглость и необычное использование предмета (КТ 1), для снижения частоты послеоперационной когнитивной дисфункции по сравнению с тренингом, использующим комбинацию простой моторной задачи и тех же когнитивных заданий, а также стандартной послеоперационной терапией.
- Обнаружено, что КТ 1 обеспечил больший эффект трансфера (улучшение нетренируемых показателей кратковременной образной памяти и внимания) по сравнению с другим вариантом тренинга и стандартной послеоперационной терапией.

Снижение когнитивных функций является частым осложнением кардиохирургических вмешательств, в раннем послеоперационном периоде оно может достигать частоты 40–70% и сохраняться у 30–50% пациентов в отдаленном послеоперационном периоде [1, 2]. Сохранность когнитивных функций в послеоперационном периоде оказывает значимое влияние на качество жизни пациентов и их приверженность к лечению [3, 4]. Установлено, что наличие послеоперационного снижения когнитивных функций сопряжено с низкой эффективностью реабилитационных и восстановительных мероприятий [5]. Поэтому сохранение когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств является важной задачей современной медицины, что обуславливает необходимость поиска новых подходов к восстановлению нарушенных когнитивных функций и предотвращению прогрессирования когнитивного дефицита [6]. Перспективным направлением когнитивной реабилитации является разработка специализированных компьютеризированных программ. Сообщается об опыте исполь-

### Key messages

- Multitask cognitive training (CT), using a combination of postural balance and mental arithmetic tasks, verbal fluency, and unusual object use (CT 1), has been shown to be superior to training using a combination of a simple motor task and the same cognitive tasks in reducing the incidence of postoperative cognitive dysfunction, as well as standard postoperative therapy.
- It was found that CT 1 provided a greater transfer effect (improvement in short-term figurative memory and attention) compared to the other training option and standard postoperative therapy.

зования таких программ, в т.ч. у пациентов после кардиохирургических вмешательств [7–9]. Однако результаты проведенных исследований немногочисленны и весьма противоречивы. Некоторые авторы указывают на положительный эффект их включения в реабилитационный курс [7, 9], хотя иногда приводятся данные об отсутствии значимых эффектов [8]. Противоречивые результаты проведенных исследований могут быть обусловлены выбором компонентов для тренирующих программ, а также особенностями клинического состояния пациентов [6]. Для разработки эффективных технологий когнитивной реабилитации кардиохирургических пациентов требуется продолжение исследований.

Комбинированные многозадачные тренинги, состоящие из моторных (ходьба, бег или поддержание устойчивой позы) и когнитивных (внутренний счет, задачи на внимание, исполнительные функции, задачи открытого типа) компонентов и подразумевающие их одновременное выполнение, являются многообещающим подходом в когнитивной реабилитации [9–11]. Повседневная и профессиональная деятельность человека часто требуют одновременного выполнения как когнитивных задач, так и физической активности. Установлено, что регулярная физическая активность и освоение новых когнитивных навыков

Таблица 1

Предоперационная клиничко-anamnestическая характеристика пациентов исследуемых групп (n=100)

Показатель	Когнитивный тренинг 1 (n=30)	Когнитивный тренинг 2 (n=35)	Контрольная группа (n=35)	p
Возраст, годы, Me [Q25; Q75]	65 [60; 68]	65,5 [61; 70,5]	65 [61; 69]	0,37*
MoCA, баллы, Me [Q25; Q75]	25 [22; 26]	25 [24; 27]	26 [23; 27]	0,65*
BDI-II, баллы, Me [Q25; Q75]	5 [2; 6]	3 [2; 4]	4 [1; 5]	0,08*
Образование, годы, Me [Q25; Q75]	12 [11; 16]	11 [10; 15]	12 [10; 15]	0,11*
Функциональный класс стенокардии, n (%)				0,41#
I-II	26 (86,7)	29 (72,5)	31 (77,5)	
III	4 (13,3)	11 (27,5)	9 (22,5)	
Функциональный класс ХСН по NYHA, n (%)				0,46#
I-II	27 (90)	39 (97,5)	37 (92,5)	
III	3 (10)	1 (2,5)	3 (7,5)	
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (53,3)	18 (45)	27 (67,5)	0,13#
Фракция выброса левого желудочка, %, Me [Q25; Q75]	62 [52; 68]	64 [52,5; 66]	64 [58; 67]	0,81#
Сахарный диабет II типа, n (%)	9 (30)	10 (25)	16 (40)	0,65#
Стенозы СА <50%, n (%)	17 (56,7)	22 (55)	12 (30)	0,14#
Время ИК, мин, Me [Q25; Q75]	85 [68; 102]	81 [68; 99]	72 [56; 103]	0,45*
Время операции, мин, Me [Q25; Q75]	225 [175; 241]	220 [180; 245]	200 [180; 228]	0,49*
Медикаментозная терапия, n (%)				
Ингибиторы АПФ	16 (53,3)	28 (70)	27 (67,5)	0,28#
Статины	30 (100)	40 (100)	40 (100)	—
Бета-блокаторы	30 (100)	38 (95)	38 (95)	0,49#
Антитромбоцитарные препараты	30 (100)	40 (100)	40 (100)	—
Блокаторы кальциевых каналов	7 (23,3)	10 (25)	11 (27,5)	0,53#
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	7 (23,3)	9 (22,5)	8 (20)	0,91#
Диуретики	24 (80)	32 (80)	30 (75)	0,80#

Примечание: \* — межгрупповые различия по критерию Краскелла-Уоллиса, # — межгрупповые различия по критерию  $\chi^2$ .

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИК — искусственное кровообращение, СА — сонная артерия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BDI-II — Beck Depression Inventory-II, MoCA — Montreal Cognitive Assessment, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

связаны с улучшением интеллектуальных функций [12, 13]. При этом наилучшие результаты тренинга достигаются при совместном выполнении физической и когнитивной активности [10, 14]. Однако, несмотря на имеющиеся данные, многозадачный когнитивный тренинг (КТ) еще не получил достаточного распространения в клинической практике, в особенности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Необходимо определить тип когнитивных и моторных задач для максимальной активации функциональных резервов пациентов, а также оптимальный режим и продолжительность тренинга. Стоит обратить внимание, что когнитивные нарушения у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) преимущественно связаны с диффузным поражением лобных и теменно-затылочных отделов коры [2, 15]. Возможно, что включение в качестве когнитивно-восстановительной терапии многозадачных тренингов, широко задействующих мозговые области, обеспечивающие исполнительные функции, рабочую память и внимание, а также моторные функции, окажет положительное влияние на когнитивный статус этих пациентов. Необходимо также проверить

преимущества сочетаний различных когнитивных и моторных задач. Таким образом, целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка частоты послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) и нейропсихологических изменений в раннем послеоперационном периоде КШ у пациентов, которые прошли два варианта многозадачного КТ, а также контрольной группы.

### Материал и методы

#### Дизайн исследования

В рамках проспективного когортного исследования, проведенного на базе клиники НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, в соответствии с критериями включения и исключения отобрано 100 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Критерии включения были следующими: возраст 45-75 лет, стабильная ишемическая болезнь сердца, плановое КШ. Критерии исключения: инсульт в анамнезе, эпилепсия, черепно-мозговая травма, балл по Монреальской шкале когнитивной оценки/Montreal Cognitive Assessment (MoCA)  $\leq 18$  (из 30), балл по шкале депрессии Бека/Beck Depression Inventory (BDI-II)  $\geq 8$  (из 31), психо-

Таблица 2

## Исходные когнитивные показатели пациентов исследуемых групп (n=100)

Показатель	Когнитивный тренинг 1 (n=30)	Когнитивный тренинг 2 (n=35)	Контрольная группа (n=35)	p*
<b>Сложная зрительно-моторная реакция</b>				
Скорость реакции, мс, Me [Q25; Q75]	621 [584; 697]	665 [619; 706]	631 [589; 696]	0,26
Количество ошибок, n, Me [Q25; Q75]	1 [1; 2]	1 [0; 1]	1 [0; 2]	0,33
<b>Уровень функциональной подвижности нервных процессов</b>				
Скорость реакции, мс, Me [Q25; Q75]	470 [447; 510]	489 [469; 521]	497 [462; 526]	0,24
Количество ошибок, n, Me [Q25; Q75]	26 [24; 29]	25 [21; 29]	25 [23; 29]	0,8
Количество пропущенных сигналов, n, Me [Q25; Q75]	15 [10; 21]	17 [10; 23]	16 [10; 23]	0,86
<b>Селективное внимание</b>				
Объем, баллы, Me [Q25; Q75]	5 [4; 8]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,23
Корректирующая проба, количество знаков на 1 мин, n, Me [Q25; Q75]	74 [48; 91]	65,5 [49; 78,5]	71 [40; 102]	0,44
Корректирующая проба, количество знаков на 4 мин, n, Me [Q25; Q75]	102 [82; 124]	76 [58,5; 120]	78 [69; 105]	0,09
Коэффициент внимания, баллы, Me [Q25; Q75]	37,1 [28,1; 49]	35,3 [27,9; 46,8]	35 [27,1; 48,3]	0,96
<b>Кратковременная память</b>				
Запоминание чисел, n, Me [Q25; Q75]	4 [3; 5]	4 [3; 6]	4 [3; 6]	0,68
Запоминание слов, n, Me [Q25; Q75]	4 [4; 5]	4 [3; 6]	4 [3; 5]	0,8
Образная память, n, Me [Q25; Q75]	8 [7; 9]	8 [6; 9]	8 [6; 9]	0,07

Примечание: \* — межгрупповые различия по критерию Краскелла-Уоллеса.

тические расстройства в анамнезе и декомпенсированные сопутствующие заболевания. Все пациенты соответствовали критериям исследования и подписали форму информированного согласия. При поступлении включенные в исследование пациенты прошли неврологическое обследование, а также скрининг по шкалам MoCA и BDI-II. Клинические специалисты, обследовавшие пациентов, не были осведомлены об их участии в настоящем исследовании. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (пересмотр 2013г). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (протокол № 10 от 10 декабря 2020г). Методом псевдорандомизации были сформированы 3 группы, сопоставимые по клиническим характеристикам: КТ 1 (n=30), КТ 2 (n=35) и контроль (n=35). Исходная клиническая характеристика всех обследованных групп представлена в таблице 1.

Плановое КШ проводилось во всех группах с использованием нормотермического искусственного кровообращения в непальсирующем режиме. Использовались стандартные процедуры эндотрахеальной анестезии и инфузии. Проведен онлайн-мониторинг оксигенации коры головного мозга (rSO<sub>2</sub>) (INVOS-3100, Somanetics, США). Во время операции показатели сатурации кислорода находились в пределах нормы. Среднее время искусственного кровообращения и время операции можно найти в таблице 1. После КШ все пациенты были переведены в отделение интенсивной терапии на один-два

дня, и далее в кардиологическое отделение для послеоперационной терапии, выписка состоялась на 11-12 сут. В течение раннего послеоперационного периода и до выписки из стационара у пациентов не отмечалось значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий и неврологических осложнений I типа (инсульт, психотические расстройства).

#### Нейропсихологическое обследование

Состояние базового когнитивного статуса оценивалось перед включением в исследование по скрининговой шкале MoCA (русскоязычная модифицированная версия). Для оценки когнитивных функций в до- и послеоперационном периоде КШ с определением ПОКД всем пациентам было проведено расширенное нейропсихологическое тестирование с помощью психофизиологического комплекса "Status PF", методика была описана ранее [16]. Исходная оценка проводилась за 2-3 дня до КШ. Первое тестирование ПОКД проводилось на 2-3 сут. после операции. Для каждого пациента был определен индивидуальный процент относительных изменений послеоперационных показателей по сравнению с исходным с использованием следующей формулы: ((исходное значение — послеоперационное значение)/исходное значение)\*100%. Отрицательные значения этого показателя указывали на увеличение когнитивного показателя по сравнению с исходным уровнем, положительные — на снижение, а пороговое значение для ПОКД было равно 20% [16]. После завершения курса многозадачного КТ, а для пациентов группы контроля — на 11-12 сут. после КШ, все пациенты прошли повторное тестирование. При повторных тестированиях использовались альтернативные вер-

Таблица 3

Когнитивные показатели пациентов исследуемых групп (n=100) на 11-12 сут. после КШ

Показатель	Когнитивный тренинг 1 (n=30)	Когнитивный тренинг 2 (n=35)	Контрольная группа (n=35)	p*
<b>Сложная зрительно-моторная реакция</b>				
Скорость реакции, мс, Me [Q25; Q75]	551 [512; 600]	604 [525; 650]	592 [545; 643]	0,1
Количество ошибок, n, Me [Q25; Q75]	1 [1; 2]	1 [0; 3]	1 [1; 2]	0,97
<b>Уровень функциональной подвижности нервных процессов</b>				
Скорость реакции, мс, Me [Q25; Q75]	474 [456; 516]	479 [449; 525]	502 [463; 550]	0,2
Количество ошибок, n, Me [Q25; Q75]	28 [23; 31]	25 [23; 30]	28 [23; 29]	0,37
Количество пропущенных сигналов, n, Me [Q25; Q75]	13 [8; 19]	14 [11; 19]	14 [9; 19]	0,71
<b>Селективное внимание</b>				
Объем, баллы, Me [Q25; Q75]	6 [5; 7]	5 [4; 5]	5 [4; 6]	0,001
Корректурная проба, количество знаков на 1 мин, n, Me [Q25; Q75]	64 [51; 86]	57,5 [46; 74]	68 [49; 90]	0,26
Корректурная проба, количество знаков на 4 мин, n, Me [Q25; Q75]	102 [75; 117]	80 [57; 111]	89 [65; 109]	0,31
Коэффициент внимания, баллы, Me [Q25; Q75]	38 [30,4; 52,9]	29,1 [26,4; 39,5]	37,9 [27,3; 50,1]	0,08
<b>Кратковременная память</b>				
Запоминание чисел, n, Me [Q25; Q75]	4 [3; 6]	4 [3; 5]	4,5 [3; 6]	0,91
Запоминание слов, n, Me [Q25; Q75]	4 [4; 5]	4 [3; 5]	4,5 [4; 5]	0,64
Образная память, n, Me [Q25; Q75]	8 [7; 9]	7 [6; 8]	8 [6; 9]	0,02

Примечание: \* — межгрупповые различия по критерию Краскелла-Уоллеса.

сии нейропсихологических тестов для минимизации эффекта обучения.

**Многозадачный КТ**

Курс многозадачного КТ начинался на 3-4 сут. после КШ, тренировки проводились 1 раз в день, в течение 15-20 мин, в первой половине дня, в специально оборудованном помещении, продолжительность курса составила 5-7 дней. До начала курса тренинга наличие ПОКД было подтверждено в соответствии с критериями [3] у всех пациентов, включенных в исследование. Были разработаны два оригинальных многозадачных протокола. В КТ 1 использовали в качестве моторной подзадачи поддержание устойчивой позы на стабиллоплатформе, а когнитивные подзадачи включали в себя обратный счет, вербальную беглость и задачу открытого типа "Необычное использование предмета". Пациенты, находясь на стабиллоплатформе, выполняли последовательно одну из трех когнитивных задач с периодами отдыха и схода с платформы. В КТ 2 в качестве моторного компонента использовали простую визуально-моторную реакцию, в то время как когнитивные подзадачи были такими же, как в протоколе КТ 1. Моторная подзадача включала нажатие клавиши пробела как можно скорее после появления на экране ноутбука различных цветов прямоугольников.

**Статистический анализ.** Все статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США, SN: VXXR210F562022FA-A). Распределение переменных было оценено в тесте Шапиро-Уилкса. Большинство клинических и когнитивных показателей были распределены ненормальным образом и были представ-

лены как медиана с IQR [25; 75] или числом наблюдений (n, %). Непрерывные переменные оценивались с помощью одностороннего дисперсионного анализа Краскелла-Уоллеса и критерия Вилкоксона. Для определения качественных переменных и относительных изменений когнитивных показателей использовались тесты  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Статистическая значимость различий была определена на уровне  $p=0,05$ .

**Результаты**

Согласно данным исходной оценки когнитивных функций, перед проведением КШ, пациенты КТ 1 и КТ 2, а также контрольной группы были сопоставимы по анализируемым показателям (табл. 2).

Как показали результаты анализа частоты встречаемости ПОКД на 11-12 сут. после КШ, ПОКД сохранилась у 17 человек (56,7%) из группы КТ 1, у 24 (68,6%) из группы КТ 2 и у 28 (80%) пациентов контрольной группы. Статистически значимые различия получены при сравнении частоты ПОКД в группах КТ 1 и контроля (отношение шансов 3,06; 95% доверительный интервал: 1,02-9,18,  $p=0,04$ ), но не КТ 2 и контроля (отношение шансов 1,83; 95% доверительный интервал: 0,64-5,47,  $p=0,28$ ).

Одномерный дисперсионный анализ Краскелла-Уоллеса позволил выявить межгрупповые различия в когнитивных показателях на 11-12 сут. после КШ, после проведения курса многозадачного КТ. Обнаружено, что показатели объема внимания у пациентов группы КТ 1 были выше, чем у контрольных пациентов и группы КТ 2, как и показатели образной памяти (табл. 3). Проведенные дополнительно

попарные межгрупповые сравнения по критерию Вилкоксона позволили установить, что у пациентов КТ 1 наблюдались большие значения коэффициента внимания, чем у группы КТ 2 ( $p=0,02$ ), при этом различия групп КТ 1 и 2 с контрольной группой по этому показателю были статистически незначимы.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования показали преимущества многозадачного когнитивного тренинга (КТ 1), использующего сочетание постуральной задачи с решением простых арифметических примеров и дивергентными задачами, как в улучшении отдельных когнитивных показателей (кратковременной образной памяти и внимания), так и снижения частоты ПОКД (80% у контрольной группы и 56,7% у пациентов, прошедших КТ 1). Как было показано ранее, успешным вариантом многозадачного тренинга может быть сочетание тренировки моторики и задач на внимание или исполнительные функции [9, 11]. Сообщалось, что эти компоненты тренинга положительно влияют на когнитивные способности и рекомендовано увеличение сложности задания в течение периода тренинга в зависимости от индивидуальных способностей испытуемого [6]. Однако ранний послеоперационный период с болевым синдромом, астенией и другими хирургическими осложнениями может ограничивать физический статус кардиохирургических больных, в связи с чем выбор задачи для тренировки моторных функций ограничен. Мы остановили свой выбор на постуральной задаче и простой зрительно-моторной реакции, чтобы обеспечить максимальную переносимость в клинически сложной когорте пациентов. При этом вариант многозадачного когнитивного тренинга КТ 1 оказался более эффективен для улучшения когнитивного состояния кардиохирургических пациентов, обеспечивая больший эффект трансфера (улучшение когнитивных функций, которые не подлежат непосредственно тренировке). Предполагается, что эффективность многозадачного подхода в восстановлении когнитивных функций обеспечивается более эффективной координацией когнитивных процессов, а эффект трансфера варьируется в зависимости от сложности и модальности выполняемой задачи [13, 14].

В данном исследовании многозадачный КТ проходил в течение госпитального периода, вплоть до

выписки пациентов. Стоит отметить, что формирование благоприятного воздействия на когнитивные функции в короткие сроки после КШ особенно важно для пациентов с целью повышения приверженности к лечению и оптимизации реабилитационных мероприятий в целом. В большинстве предыдущих исследований краткосрочные эффекты тренинга на когнитивный статус не изучались, особенно, в когорте кардиохирургических пациентов [7, 8]. В дальнейшем необходимо рассмотреть влияние продолжительности курса многозадачного КТ на вовлечение различных когнитивных доменов. Устойчивость положительного влияния краткосрочной когнитивной тренировки на сохранение общих интеллектуальных функций пациента также требует тщательного изучения. Необходимо дальнейшее совершенствование подходов к когнитивной реабилитации с интенсификацией нагрузки и индивидуальной поддержкой кардиохирургических больных в отдаленном послеоперационном периоде.

**Ограничения исследования.** При интерпретации результатов важно учитывать ограничения нашего исследования. Оно имело наблюдательный характер, и для тренинга использовался только короткий период после операции КШ. Другим ограничением была небольшая выборка, поскольку мы набирали только последовательных пациентов.

### Заключение

Многозадачный КТ, использовавший комбинацию постурального баланса и задач на умственный счет, вербальную беглость и необычное использование предмета, оказал больший эффект для снижения частоты ПОКД у пациентов после КШ по сравнению со стандартной послеоперационной терапией, обеспечил больший эффект трансфера (улучшение показателей кратковременной образной памяти и внимания по сравнению с другим вариантом тренинга). Результаты этого исследования поднимают важные вопросы относительно эффективности многозадачных КТ и могут найти применение для разработки программ когнитивной реабилитации в кардиологии и кардиохирургии.

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

### Литература/References

- Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, et al. Risk factors for delirium and cognitive decline following coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e017275. doi:10.1161/JAHA.120.017275.
- Tarasova IV, Trubnikova OA, Syrova ID, Barbarash OL. Long-term neurophysiological outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021;36(5):629-38. doi:10.21470/1678-9741-2020-0390.
- Trubnikova OA, Mamontova AS, Maleva OV, et al. Predictors of persistent post-operation cognitive dysfunction in 2 type diabetes patients after coronary bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(2):12-8. (In Russ.) Трубникова О.А., Мамонтова А.С.,
- Maleva O.V. и др. Предикторы стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(2):12-8. doi:10.15829/1560-4071-2016-2-12-18.
- Blokzijl F, Keus F, Houterman S, et al. Does postoperative cognitive decline after coronary bypass affect quality of life? *Open Heart.* 2021;8(1):e001569. doi:10.1136/openhrt-2020-001569.
- Suraarunsumrit P, Pathonsmith C, Srinonprasert V, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older surgical patients associated with increased healthcare utilization:

- a prospective study from an upper-middle-income country. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):213. doi:10.1186/s12877-022-02873-3.
6. Trubnikova OA, Tarasova IV, Barbarash OL. Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks in recovering cognitive function after cardiac surgery. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020;5(2):101-11. (In Russ.) Трубникова О.А., Тарасова И.В., Барбараш О.Л. Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2020;5(2):101-11. doi:10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111.
  7. Ajtahed SS, Rezapour T, Etemadi S, et al. Efficacy of neurocognitive rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery in improving quality of life: an interventional trial. *Front Psychol.* 2019;10:1759. doi:10.3389/fpsyg.2019.01759.
  8. Greaves D, Astley J, Psaltis PJ, et al. The effects of computerised cognitive training on post-CABG delirium and cognitive change: A prospective randomised controlled trial. *Delirium (Bielef).* 2023;1:67976. doi:10.56392/001c.67976.
  9. Syrova ID, Tarasova IV, Trubnikova OA, et al. A multitask approach to prevention of the cognitive decline after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled study. *Journal of Xiangya Medicine.* 2023;8:2. doi:10.21037/jxym-22-37.
  10. Petrigna L, Gentile A, Mani D, et al. Dual-task conditions on static postural control in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Aging Phys Act.* 2021;29(1):162-77. doi:10.1123/japa.2019-0474.
  11. Tan SB, Tan J, Raczowska MN, et al. Digital game-based interventions for cognitive training in healthy adults and adults with cognitive impairment: protocol for a two-part systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(5):e071059. doi:10.1136/bmjopen-2022-071059.
  12. Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):181. doi:10.1186/s12877-019-1175-2.
  13. Sheffler P, Kürüm E, Sheen AM, et al. Growth Mindset Predicts Cognitive Gains in an Older Adult Multi-Skill Learning Intervention. *Int J Aging Hum Dev.* 2023;96(4):501-26. doi:10.1177/00914150221106095.
  14. Liu YC, Yang YR, Tsai YA, Wang RY. Cognitive and motor dual task gait training improve dual task gait performance after stroke — A randomized controlled pilot trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):4070. doi:10.1038/s41598-017-04165-y.
  15. Kupriyanova DS, Tarasova IV, Trubnikova OA, et al. Neurophysiological parameters in patients after coronary bypass grafting depending on the success of dual-task rehabilitation. *Human Physiology.* 2023;49(2):18-26. (In Russ.) Куприянова Д.С., Тарасова И.В., Трубникова О.А. и др. Нейрофизиологические показатели у пациентов после коронарного шунтирования в зависимости от успеха реабилитации с применением метода двойных задач. *Физиология человека.* 2023;49(2):18-26. doi:10.31857/S0131164622600641.
  16. Tarasova IV, Tarasov RS, Trubnikova OA, Ganyukov VI. The methodological approach to the assessment of the neurophysiological status in patients with transcatheter aortic valve implantation. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(2):6-17. (In Russ.) Тарасова И.В., Тарасов Р.С., Трубникова О.А., Ганюков В.И. Методический подход к оценке нейрофизиологического статуса пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(2):6-17. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-6-16.

## Влияние электролитного состава крови на риск развития фибрилляции предсердий после операции на сердце

Татаринцева З. Г.<sup>1,2</sup>, Космачева Е. Д.<sup>1,2</sup>, Бабичева О. В.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Проанализировать связь низкой концентрации калия крови до операции на сердце с риском развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП).

**Материал и методы.** Были собраны и проанализированы данные пациентов, поступивших в отделение реанимации после операции на сердце в период с января 2023г по июнь 2023г. За исследуемый период был прооперирован 691 пациент. Из них у 96 (13,9%) пациентов развилась ПОФП — они составили группу А (средний возраст 68,3±10,0). Контрольная группа Б пациентов с синусовым ритмом была сформирована при помощи генератора случайных чисел, составила 96 пациентов со средним возрастом 63,5±8,3.

**Результаты.** Медиана времени до начала аритмии составила 39,0 (29,2-51,0) ч. Концентрация калия крови за час до операции была значительно снижена в сыворотке крови пациентов, у которых развилась аритмия, по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$ ), и составила в среднем 3,4±0,4 ммоль/л. Для определения чувствительности и специфичности связи гипокалиемии с развитием ПОФП мы использовали подтверждающий статистический метод, а именно метод построения ROC-кривых (AUC 0,640 (95%, доверительный интервал: 0,562-0,718;  $p<0,001$ )).

**Заключение.** Это исследование продемонстрировало связь низкой концентрации калия крови до операции с риском развития ПОФП. Концентрации электролитов сами по себе не могут в полной мере объяснить риск развития аритмии, однако оптимизация электролитного баланса и, в частности, поддержание концентрации калия >4,5 ммоль/л может предотвратить развитие фибрилляции предсердий у некоторых пациентов.

**Ключевые слова:** послеоперационная фибрилляция предсердий, аортокоронарное шунтирование, кардиохирургические операции, фибрилляция предсердий, калий крови, гипокалиемия.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очуповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Татаринцева З. Г.\* — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ассистент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-3868-8061, Космачева Е. Д. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по лечебной части, зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5690-2482, Бабичева О. В. — к.м.н., врач-кардиолог, доцент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ORCID: нет.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
z.tatarintseva@list.ru

ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска.

**Рукопись получена** 28.08.2023

**Рецензия получена** 07.11.2023

**Принята к публикации** 16.01.2024



**Для цитирования:** Татаринцева З. Г., Космачева Е. Д., Бабичева О. В. Влияние электролитного состава крови на риск развития фибрилляции предсердий после операции на сердце. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5585. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5585. EDN YGNTCG

## Influence of blood electrolyte levels on the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery

Tatarintseva Z. G.<sup>1,2</sup>, Kosmacheva E. D.<sup>1,2</sup>, Babicheva O. V.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To analyze the relationship of low blood potassium concentration before surgery with the risk of postoperative atrial fibrillation (POAF).

**Material and methods.** Data were collected and analyzed from patients admitted to the intensive care unit after cardiac surgery between January 2023 and June 2023. During the study period, 691 patients were operated on. Of these, 96 (13,9%) patients developed POAF, which made up group A (mean age 68,3±10,0). Control group B of patients with sinus rhythm was formed using a random generator and consisted of 96 patients with a mean age of 63,5±8,3.

**Results.** The median time to onset of arrhythmia was 39,0 (29,2-51,0) hours. The blood potassium concentration one hour before surgery was significantly reduced in patients who developed arrhythmia compared with the control group ( $p<0,001$ ) and averaged 3,4±0,4 mmol/L. To determine the sensitivity and specificity of the association of hypokalemia with POAF, we used a confirmatory statistical method, namely constructing ROC curves (AUC 0,640 (95% confidence interval: 0,562-0,718;  $p<0,001$ )).

**Conclusion.** This study demonstrated the association of low preoperative blood potassium concentrations with the risk of POAF. Electrolyte concentrations alone cannot fully explain the risk of arrhythmia. However, optimizing electrolyte balance and, in particular, maintaining potassium concentrations >4,5 mmol/L may prevent the atrial fibrillation in some patients.

**Keywords:** postoperative atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, cardiac surgery, atrial fibrillation, blood potassium, hypokalemia.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup> Research Institute — S. V. Ochupovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar;

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Tatarintseva Z. G.\* ORCID: 0000-0002-3868-8061, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-5690-2482, Babicheva O. V. ORCID: none.

\*Corresponding author:  
z.tatarintseva@list.ru

**Received:** 28.08.2023 **Revision Received:** 07.11.2023 **Accepted:** 16.01.2024

**For citation:** Tatarintseva Z. G., Kosmacheva E. D., Babicheva O. V. Influence of blood electrolyte levels on the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5585. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5585. EDN YGNTCG

## Ключевые моменты

- Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) возникает у 18-50% пациентов, перенесших операцию на сердце, и ассоциирована с длительным пребыванием в стационаре, увеличением затрат на здравоохранение и повышением краткосрочного и долгосрочного риска смертности.
- Введение препаратов калия для предотвращения ПОФП является обычной практикой, основанной на электрофизиологии сердечных миоцитов.
- Оптимизация электролитного баланса и, в частности, поддержание концентрации калия  $>4,5$  ммоль/л может предотвратить развитие аритмии у некоторых пациентов.

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) возникает у 18-50% пациентов, перенесших операцию на сердце, и ассоциирована с длительным пребыванием в стационаре, увеличением затрат на здравоохранение и повышением краткосрочного и долгосрочного риска смертности [1-3]. Считается, что концентрации калия и магния в плазме являются важными факторами в развитии фибрилляции предсердий (ФП), а введение препаратов калия для предотвращения ПОФП является обычной практикой, основанной на электрофизиологии сердечных миоцитов [4]. Добавки магния также часто используются для профилактики и лечения ФП [5]. Тем не менее отсутствуют убедительные доказательства в поддержку добавления электролитов в качестве средства профилактики ФП, и исследования, в которых изучались предикторы ПОФП, не смогли определить послеоперационные концентрации электролитов или терапию добавками как факторы риска (ФР) [6].

Анализируя данные 1800 пациентов, Lancaster TS, et al. (2016) сообщили, что пациенты, перенесшие ФП после операции на сердце, имели более высокие концентрации магния (0,96 vs 0,89 ммоль/л) и калия (4,30 vs 4,21 ммоль/л) во время начала ФП в сравнении с теми, у которых ПОФП не случилось [7]. С другой стороны, в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 910 кардиохирургических пациентов Hoekstra M, et al. (2016) не удалось выявить преимущества с точки зрения снижения частоты ФП от введения калия с целью достижения послеоперационных концентраций калия в сыворотке  $\geq 4,5$  ммоль/л [8].

Отсутствие четких доказательств привело к исключению добавок калия и магния из рекомендаций Общества сердечно-сосудистых анестезиологов/Европейской ассоциации кардиоторакальных ане-

## Key messages

- Postoperative atrial fibrillation (POAF) occurs in 18-50% of patients undergoing cardiac surgery and is associated with prolonged hospital stay, increased health care costs, and increased short- and long-term risk of mortality.
- Potassium supplementation to prevent POAF is a common practice based on cardiomyocyte electrophysiology.
- Optimizing electrolyte balance and, in particular, maintaining potassium concentrations  $>4,5$  mmol/L may prevent arrhythmias in some patients.

стезиологов по лечению ФП после операций на сердце [9]. Однако, несмотря на отсутствие подтверждающих доказательств, в исследовании текущей практики интенсивной терапии более трех четвертей респондентов заявили, что их первичное лечение ПОФП будет включать добавление электролитов до достижения уровня калия крови  $>4,5$  ммоль/л [10].

Цель данного исследования — определить связь низкой концентрации калия крови до операции на сердце с риском развития ПОФП.

Нулевая гипотеза заключалась в том, что после учета искажающих факторов не было бы никакой разницы в концентрациях электролитов или скорости приема электролитов у тех, кто страдал и не страдал ФП.

## Материал и методы

Были собраны и проанализированы данные пациентов, поступивших в отделение реанимации "Научно-исследовательского института — Краевой клинической больницы № 1" г. Краснодара, после операции на сердце в период времени с января 2023г по июнь 2023г. Критериями включения в исследование явились следующие: возраст старше 18 лет, согласие пациента на участие в исследовании, проведенная плановая кардиохирургическая операция (аортокоронарное шунтирование и/или протезирование одного или нескольких клапанов сердца). Пациенты, перенесшие трансплантацию или экстренную операцию (например, по поводу острой диссекции аорты), а также те, у кого до операции была диагностирована фибрилляция или трепетание предсердий, были исключены из исследования. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

За исследуемый период прооперирован 691 пациент. Было исключено 153 пациента по причине проведенной трансплантации сердца (3 пациента), экстренной операции (36 пациентов) и анамнеза ФП до



Рис. 1. Дизайн исследования.

**Сокращения:** ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ФП — фибрилляция предсердий.

выполнения оперативного лечения (114 пациентов). В общей сложности было выявлено 532 подходящих пациента. Из них у 96 (13,9%) пациентов развилась ПОФП, которые составили группу А, и у 436 пациентов пароксизмов ритма зафиксировано не было, в связи с чем при помощи генератора случайных чисел из данной когорты пациентов была сформирована идентичная по численности группа из 96 пациентов с синусовым ритмом и названа группой Б.

Пациенты с ПОФП в сравнении с пациентами без ПОФП были старше, с большей вероятностью были женского пола и курили в настоящее время, а также имели достоверно более низкие значения липопротеинов высокой плотности и чаще страдали сахарным диабетом (СД).

Медиана (межквартильный размах) времени до начала ФП составила 39,0 (29,2-51,0) ч.

Почасовая оценка сердечного ритма выполнялась лечащими врачами путем изучения непрерывных кривых электрокардиограммы, отображаемых на прикроватных мониторах Draeger Infinity (Draeger, Германия). Концентрация калия крови измерялась с помощью аппарата анализатора газов крови Gem5000 (Instrumentation Laboratory, США) каждые 3 ч с момента перевода из операционной в отделение реанимации после выполненной интервенции.

Основной вопрос заключался в том, связаны ли концентрации калия <4,5 ммоль/л с ПОФП. Пороговое значение для калия (4,5 ммоль/л) было

выбрано, поскольку это пороговое значение использовалось в предыдущих исследованиях [9].

**Статистический анализ.** Программное обеспечение IBM SPSS Statistics версии 20.0 использовалось для анализа данных. Характер распределения количественных признаков определяли по методу Колмогорова-Смирнова; в случае нормального распределения рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Межгрупповое сравнение по распределению качественных характеристик проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Учитывая то, что в группах распределение количественных признаков не соответствовало нормальному, был использован критерий Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Прогностическое значение гипокалиемии оценивалось по площади под кривой рабочей характеристики приемника (ROC), прогностически значимым являлось значение >0,5.

## Результаты

Подробная характеристика пациентов из сравниваемых групп представлена в таблице 1. Группы сопоставимы по основным анамнестическим данным, однако пациенты из группы А были значимо старше, чаще среди них встречались женщины, отмечался более низкий уровень липопротеинов высокой плотности, были более распространены курение и СД.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов из сравниваемых групп

Параметр	Группа А, n=96	Группа Б, n=96	p
Пол женский, n (%)	41 (42,7)	24 (25)	0,009*
Возраст, M±SD	68,3±10,0	63,5±8,3	0,004*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	27,9±4,4	29,1±4,7	0,15
<b>Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний</b>			
Инфаркт миокарда, n (%)	27 (28,1)	18 (18,8)	0,13
Инсульт, n (%)	3 (3,1)	3 (3,1)	1,0
Артериальная гипертензия, n (%)	89 (92,7)	86 (89,6)	0,91
<b>Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний</b>			
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин, M±SD	72,7±17,7	76,4±12,8	0,18
Курение в настоящее время, n (%)	35 (36,5)	18 (18,8)	0,06*
Сахарный диабет, n (%)	27 (28,1)	15 (15,6)	0,04*
Периферический атеросклероз, гемодинамически значимый (со стенозами сосудов >70%)	12 (12,5)	7 (7,3)	0,23
<b>Гиперхолестеринемия</b>			
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	4,8±1,5	4,8±1,2	1,0
Триглицериды, ммоль/л, M±SD	1,7±1,1	1,6±0,6	0,53
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л, M±SD	2,8±1,0	2,9±1,1	0,60
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л, M±SD	1,2±0,3	1,6±0,3	<0,001*

Примечание: \* — достоверные межгрупповые различия (p<0,05) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента.

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов из группы А в зависимости от наличия или отсутствия СД

Параметр	С сахарным диабетом, n=27	Без сахарного диабета, n=69	p
Пол женский, n (%)	12 (44,4)	28 (40,6)	0,73
Возраст, M±SD	72±3,5	67,9±10,7	0,06
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	28,8±4,6	26,7±4,5	0,06
<b>Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний</b>			
Инфаркт миокарда, n (%)	4 (14,8)	12 (17,4)	0,74
Инсульт, n (%)	0	3 (4,3)	0,29
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (100)	64 (92,7)	0,15
<b>Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний</b>			
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин, M±SD	62,4±11,6	75,9±15,8	<0,001*
Курение в настоящее время, n (%)	7 (25,9)	28 (40,6)	0,18
Периферический атеросклероз, гемодинамически значимый (со стенозами сосудов >70%)	5 (18,5)	5 (7,2)	0,11
<b>Гиперхолестеринемия</b>			
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	4,7±1,5	4,6±1,5	0,77
Триглицериды, ммоль/л, M±SD	1,4±0,8	1,3±1,2	0,69
Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л, M±SD	3,0±1,1	2,6±1,0	0,09
Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л, M±SD	1,1±0,2	1,2±0,3	0,11

Примечание: \* — достоверные межгрупповые различия (p<0,05) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента.

Дополнительно был проведен поданализ пациентов из группы А в зависимости от наличия или отсутствия СД (табл. 2). Из полученных данных видно, что группы идентичны по основным сравниваемым признакам, за исключением более низкой скорости клубочковой фильтрации у пациентов с СД. Это объясняется патогенетическими механизмами развития диабетической нефропатии и исключает СД как ФР развития ПОФП [11].

Переменные, полученные при анализе кислотно-щелочного состояния крови пациентов, подробно описаны в таблицах 3 и 4.

Концентрация калия крови за час операции была значительно снижена в сыворотке пациентов, у которых развилась ПОФП, по сравнению с контрольной группой (p<0,001) (рис. 2).

Для определения чувствительности и специфичности связи гипокалиемии с развитием ПОФП мы

Таблица 3

Показатели кислотно-щелочного состава крови у пациентов из сравниваемых групп

Параметр	Группа А, n=96	Группа Б, n=96	p
Концентрация калия крови за час операции, ммоль/л, M±SD (референсная норма 3,5-5,1)	3,4±0,4	4,1±0,4	<0,001*
Концентрация калия крови через час после операции, ммоль/л, M±SD	3,3±0,5	3,3±0,6	1,0
Наименьшая концентрация калия крови в раннем послеоперационном периоде (первые 3-е сут.), ммоль/л, M±SD	2,9±0,3	2,9±0,5	1,0
Концентрация натрия крови, ммоль/л, M±SD (референсная норма 130,0-156,0)	150,7±5,5	151,9±3,0	0,06
Концентрация хлора крови, ммоль/л, M±SD (референсная норма 95,0-110,0)	114,7±4,8	112,6±18,4	0,28
Концентрация кальция крови, ммоль/л, M±SD (референсная норма 2,0-2,8)	1,0±0,1	0,9±0,1	<0,001*
Бикарбонат крови HCO <sup>3-</sup> , ммоль/л, M±SD (референсная норма 22,5-26,9)	18,2±3,0	18,1±3,5	0,83
Лактат крови, ммоль/л, M±SD (референсная норма 0,5-2,2)	8,2±3,7	8,3±3,9	0,85

Примечание: \* — достоверные межгрупповые различия (p<0,05) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента.

Таблица 4

Количество пациентов с концентрацией калия крови выше пороговой среди тех, у кого развилась и не развилась ФП

Параметр	Группа А, n=96	Группа Б, n=96	p
Минимальное значение K <sup>+</sup> после операции <3,5 ммоль/л, n (%)	96 (100)	87 (90,6)	<0,001*
Минимальное значение K <sup>+</sup> после операции 3,6-4,0 ммоль/л, n (%)	0	9 (9,4)	<0,001*
Минимальное значение K <sup>+</sup> после операции >4,1 ммоль/л, n (%)	0	0	—

Примечание: \* — достоверные межгрупповые различия (p<0,05) при сравнении с использованием t-критерия Стьюдента.

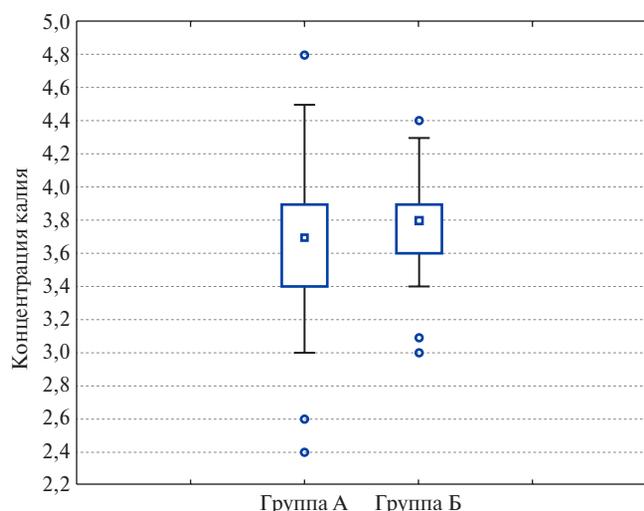


Рис. 2. Концентрация предоперационного калия в сыворотке у пациентов с ФП по сравнению с пациентами без ФП.

использовали подтверждающий статистический метод, а именно метод построения ROC-кривых.

AUC для концентрации калия сыворотки крови составила 0,640 (95% доверительный интервал: 0,562-0,718; p<0,001), что говорит о значимой свя-

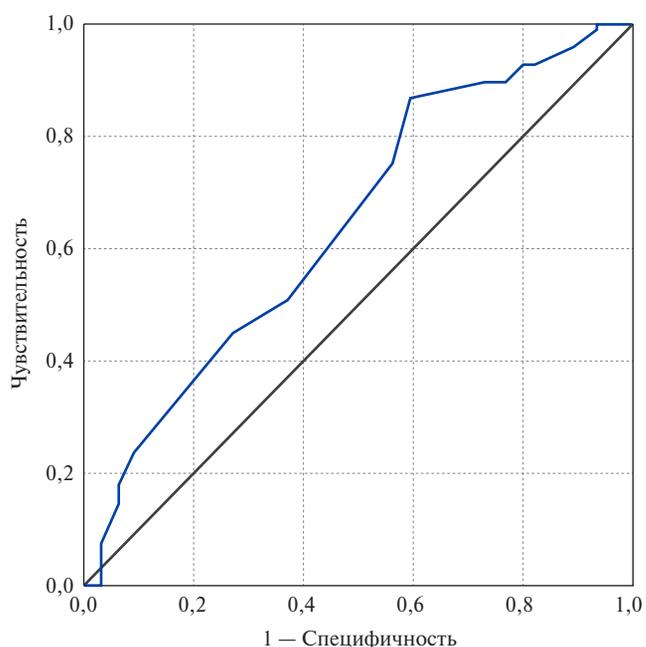


Рис. 3. ROC-кривые концентрации предоперационного калия у пациентов с ФП.

зи между исследуемым параметром и вероятностью развития ФП после плановых кардиохирургических операций (рис. 3).

### Обсуждение

Калий играет важную роль в электрофизиологии сердца. Концентрации в сыворотке калия обычно низкие после операции на сердце и незначительно ниже в нехирургических когортах среди пациентов, страдающих предсердными аритмиями. Несмотря на отсутствие доказательств того, что эта связь является причинно-следственной, усилия по поддержанию сывороточного калия в диапазоне "высокой нормы" (4,5-5,5 ммоль/л), считаются "рутинной практикой" для профилактики ФП у пациентов после операции во многих центрах по всему миру. Эффективность

практики поддержания нормального уровня калия в сыворотке крови остается недоказанной, а данные, подтверждающие ее, крайне ограничены, поскольку получены в результате обсервационных, а не интервенционных исследований [6].

Это исследование показало, что чем ниже концентрация калия крови, тем выше риск развития ФП. Концентрации электролитов сами по себе не могут в полной мере объяснить риск развития ФП, и модели, направленные на выявление лиц с риском развития ФП, вряд ли будут в значительной степени полагаться на анализ концентраций электролитов. Однако оптимизация электролитного баланса и, в частности, поддержание концентрации калия  $>4,5$  ммоль/л может предотвратить развитие ФП у некоторых пациентов [12].

В исследовании Hoekstra M, et al. не удалось выявить преимущества поддержания более высоких концентраций калия, возможно, потому, что средняя концентрация в плазме, достигнутая в их группе с более высокой целевой концентрацией (4,33 ммоль/л), была всего на 0,11 ммоль/л выше, чем средняя концентрация, достигнутая в группе с более низкой целевой концентрацией (4,22 ммоль/л) [8].

В своем ретроспективном анализе данных о кардиохирургических пациентах Lancaster TS, et al. сравнили концентрации калия (у 1688 пациентов) и концентрации магния (у 925 пациентов) между группами, у которых развилась и не развилась ПОФП [7]. При однофакторном анализе исследование Ланкастера показало, что примерно во время начала ФП средние концентрации калия и магния были выше, чем у тех, у кого аритмия не развилась. Однако связь между

концентрацией калия и ФП не была подтверждена в ходе многопараметрического логистического регрессионного анализа.

Существующие модели, которые были разработаны для прогнозирования ФП после операции на сердце, в значительной степени основаны на предоперационных характеристиках пациента. В то время как предоперационные ФР, безусловно, важны, послеоперационные ФР являются не менее значимыми и в случае их коррекции возможно повлиять на прогноз пациента в лучшую сторону. Когда послеоперационные ФР анализируются с помощью существующих оценок риска, включенные послеоперационные переменные в основном базируются на назначении лекарственной терапии. Следовательно, некоторые из лекарств, включенных в качестве переменных, таких как бета-блокаторы, в настоящее время широко назначаются после операции на сердце как часть протоколов лечения [13].

### Заключение

Это исследование продемонстрировало связь низкой концентрации калия крови до операции с риском развития ПОФП. Концентрации электролитов сами по себе не могут в полной мере объяснить риск развития аритмии, однако оптимизация электролитного баланса и, в частности, поддержание концентрации калия  $>4,5$  ммоль/л может предотвратить развитие ФП у некоторых пациентов.

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

### Литература/References

- D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(1):15-23. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.10.035.
- Todorov H, Janssen I, Honndorf S, et al. Clinical significance and risk factors for new onset and recurring atrial fibrillation following cardiac surgery — a retrospective data analysis. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):163. doi:10.1186/s12871-017-0455-7.
- Tulla H, Hippeläinen M, Turpeinen A, et al. New-onset atrial fibrillation at discharge in patients after coronary artery bypass surgery: short- and long-term morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(5):747-52. doi:10.1093/ejcts/ezu526.
- Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JG, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(3):806-16. doi:10.1053/j.jvca.2015.01.001.
- Cameron MJ, Tran DTT, Abboud J, et al. Prospective External Validation of Three Preoperative Risk Scores for Prediction of New Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2018;126(1):33-8. doi:10.1213/ANE.0000000000002112.
- Campbell NG, Allen E, Sanders J, et al. The impact of maintaining serum potassium  $\geq 3.6$  mEq/L vs  $\geq 4.5$  mEq/L on the incidence of new-onset atrial fibrillation in the first 120 hours after isolated elective coronary artery bypass grafting — study protocol for a randomised feasibility trial for the proposed Tight K randomized non-inferiority trial. *Trials.* 2017;18(1):618. doi:10.1186/s13063-017-2349-x.
- Lancaster TS, Schill MR, Greenberg JW, et al. Potassium and Magnesium Supplementation Do Not Protect Against Atrial Fibrillation After Cardiac Operation: A Time-Matched Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(4):1181-8. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.06.066.
- Hoekstra M, Hessels L, Rienstra M, et al. Computer-guided normal-low versus normal-high potassium control after cardiac surgery: No impact on atrial fibrillation or atrial flutter. *Am Heart J.* 2016;172:45-52. doi:10.1016/j.ahj.2015.10.020.
- O'Brien B, Burrage PS, Ngai JY, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists/European Association of Cardiothoracic Anaesthetists Practice Advisory for the Management of Perioperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(1):12-26. doi:10.1053/j.jvca.2018.09.039.
- Chean CS, McAuley D, Gordon A, Welters ID. Current practice in the management of new-onset atrial fibrillation in critically ill patients: a UK-wide survey. *Peer J.* 2017;5:e3716. doi:10.7717/peerj.3716.
- Li X, Lu L, Hou W, et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2022;54(2):163-72. doi:10.3724/abbs.2021016.
- Howitt SH, Grant SW, Campbell NG, et al. Are Serum Potassium and Magnesium Levels Associated with Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(5):1152-9. doi:10.1053/j.jvca.2019.10.045.
- Kirtbaya LN. Medical treatment of postoperative atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology.* 2022;19(4):210-7. (In Russ.) Киртбая Л. Н. Медикаментозное лечение послеоперационной фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии.* 2022;19(4):210-7. doi:10.15275/annaritm.2022.4.1.

# Брилинта —

Брилинта®  
Тикагрелор

## легенда кардиологии<sup>1</sup>



### СПАСЛА БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ

vs клопидогрел у пациентов  
с ОКС вне зависимости от его типа  
и метода реваскуляризации<sup>2,3</sup>

1. ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Неопубликованные данные. Препарат Брилинта\* согласно данным баз ООО «АЙКьюВИА Солюшнс» является лидером по объему продаж в дневных дозах, рекомендованных ВОЗ, среди лекарственных препаратов с брендированным торговым наименованием в группе р2у12-ингибиторов по итогам периода сентябрь 2022 года - август 2023 года на российском фармацевтическом рынке». Данные могут быть предоставлены по запросу в течение двух рабочих дней с момента получения запроса.  
2. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST кардиограммы. Электронный ресурс: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/157\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/157_4) (Дата доступа: 29.02.2024)  
3. Cannon C et al. Lancet. 2010;375: 283-293

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (тикагрелор). Торговое название Брилинта®. Международное непатентованное название: Тикагрелор.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Россия, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр., д. 21, стр. 1, башня «ОКО», эт. 30.  
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru).

BRI RU-20413. Дата одобрения: 15.03.2024. Дата истечения: 15.03.2026

Инструкция Брилинта®



60 мг



90 мг



Российское  
кардиологическое  
общество

# РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



29–30 МАРТА 2024 | ОРЕНБУРГ

13–14 ИЮНЯ 2024 | ТОМСК

23–24 АВГУСТА 2024 | УЛАН-УДЭ

29–30 НОЯБРЯ 2024 | НОВОСИБИРСК