

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Результаты опроса РКО “Хроническая сердечная недостаточность. Нерешенные проблемы”

Диагностика ХСН с помощью экспресс-теста на натрийуретический пептид. Исследование МЕЧТА

Уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели трехлетней выживаемости у больных с ХСН и внебольничной пневмонией

Общая, возраст- и пол-специфичная смертность после выписки пациентов с СН: первое крупное когортное исследование в российской популяции

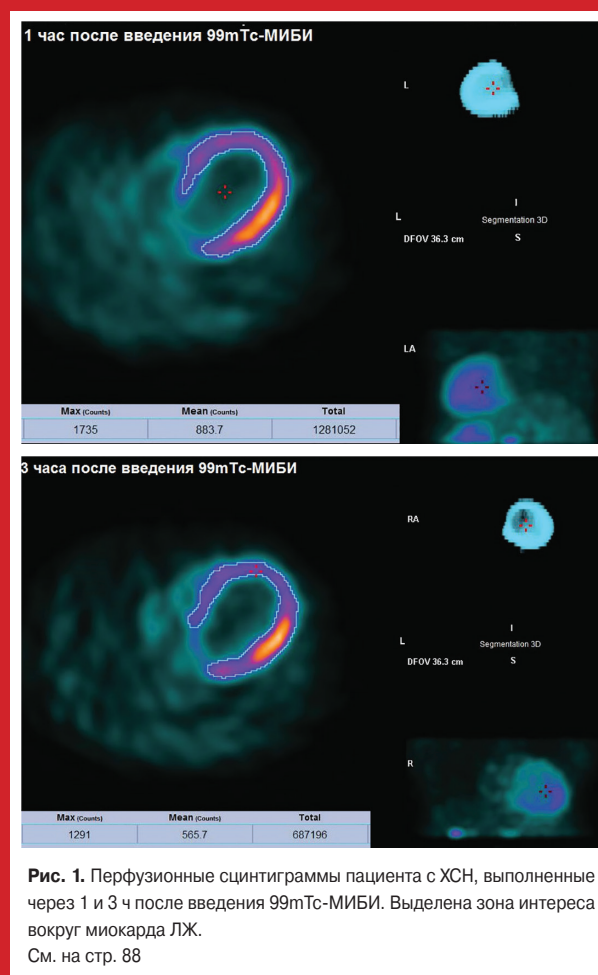
Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с ИБС, осложненной СН: данные исследования EXCEL

Гендерно-половое неравенство и ССЗ

Сезонная динамика ССЗ в Российской Федерации

Артериальная жесткость и эндотелиальная функция в отдаленном периоде после перенесенной COVID-19

Предикторы риска повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом



В ФОКУСЕ:

Острая и хроническая и сердечная недостаточность. Оценка риска



Российское
кардиологическое
общество

WWW.SCARDIO.RU

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



13–14 ИЮНЯ 2024 | ТОМСК

23–24 АВГУСТА 2024 | УЛАН-УДЭ

29–30 НОЯБРЯ 2024 | НОВОСИБИРСК



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 14.06.2024

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 29 (6) 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

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

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

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

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)

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

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

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

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

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

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

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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

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

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

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

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

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

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

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



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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

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

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

Instructions for authors:

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

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosradio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 29 (6) 2024

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

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

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

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

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

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

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

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

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

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

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

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

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

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОЦЕНКА РИСКА

Лилотхиа С. Х.

Гендерно-половое неравенство и сердечно-сосудистые заболевания

Alejandra Guzmán Quiroga, Alexander Bustamante Cabrejo, José Caballero-Alvarado, Carlos Zavaleta-Corvera, Othoniel Burgos Chávez

Влияние женского пола и сахарного диабета 2 типа на госпитальную смертность пациентов с острым коронарным синдромом: ретроспективное когортное исследование в период 2015-2022

Кузьменко Н. В., Галагудза М. М., Федоренко А. А., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В.

Сезонная динамика сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации

Усова Е. И., Малишевский Л. М., Алиева А. С., Макарова Т. А., Алиева М. С., Яковлев А. Н., Конради А. О.
Анализ предикторов риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом

Долгалева И. В., Иванова А. Ю., Ким Ю. Ч.

Сочетанное влияние артериальной гипертензии и курения на риск смерти (по результатам длительного 34-летнего проспективного наблюдения когорты неорганизованной популяции г. Томска)

Бондарь С. А., Ротарь О. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Колесова Е. П., Васильева Е. Ю., Михайлова А. А., Каронова Т. Л., Конради А. О.

Артериальная жесткость и эндотелиальная функция в отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Тимофеев Ю. С., Фокина Ю. А., Метельская В. А., Афаунова А. Р., Чернышенко Е. Г., Иванова А. А., Джигоева О. Н., Драпкина О. М.

Ассоциации белка промежуточного слоя хряща 1 типа и индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа с результатами трансторакальной эхокардиографии у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Иртыга О. Б., Недогода С. В., Ситникова М. Ю., Галявич А. С., Виллеваде С. В., Недошивин А. О., Конради А. О., Шляхто Е. В.

Результаты опроса Российского кардиологического общества "Хроническая сердечная недостаточность. Нерешенные проблемы"

RISK EVALUATION

7

Lilothia S.H.

Gender inequality and cardiovascular diseases

14

Alejandra Guzmán Quiroga, Alexander Bustamante Cabrejo, José Caballero-Alvarado, Carlos Zavaleta-Corvera, Othoniel Burgos Chávez

Impact of female sex and type 2 diabetes mellitus on in-hospital mortality among patients with acute coronary syndrome: a retrospective cohort study between 2015-2022

20

Kuzmenko N. V., Galagudza M. M., Fedorenko A. A., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V.

Seasonal dynamics of cardiovascular events in the Russian Federation

31

Usova E. I., Malishevsky L. M., Alieva A. S., Makarova T. A., Alieva M. S., Yakovlev A. N., Conradi A. O.
Analysis of predictors of recurrent acute cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome

41

Dolgalev I. V., Ivanova A. Yu., Kim Yu. Ch.

Combined effect of hypertension and smoking on the death risk: data from a long-term 34-year prospective observation of Tomsk population

48

Bondar S. A., Rotar O. P., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Kolesova E. P., Vasilyeva E. Yu., Mikhailova A. A., Karonova T. L., Konradi A. O.

Arterial stiffness and endothelial function in the long-term period after a coronavirus disease 2019

58

Timofeev Yu. S., Fokina Yu. A., Metelskaya V. A., Afunova A. R., Chernyshenko E. G., Ivanova A. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

Associations of cartilage intermediate layer protein 1 and hypoxia-inducible factor-1-alpha with transthoracic echocardiography results in patients with heart failure with preserved ejection fraction

ACUTE AND CHRONIC HEART FAILURE

66

Irtuga O. B., Nedogoda S. V., Sitnikova M. Yu., Galyavich A. S., Villevalde S. V., Nedoshivin A. O., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.

Results of the Russian Society of Cardiology survey "Chronic heart failure. Unsolved issues"

Ганаев К. Г., Дзыбинская Е. В., Нарусов О. Ю., Власова Э. Е., Аманатова В. А., Шахраманова Ж. А., Латыпов Р. С., Мершин К. В., Певзнер Д. В., Терещенко С. Н., Ширяев А. А., Акчурин Р. С., Бойцов С. А. Госпитальные результаты имплантации центрифугальной системы поддержки функции левого желудочка пациентам с терминальной хронической сердечной недостаточностью (опыт НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова)

Белялов Ф. И., Ложкина Н. Г., Штегман О. А., Ягудина Р. Н., Канхареи О. В., Решина И. В., Сергеева Е. Е., Белялов Д. Ф., Белялова Н. С., Жилоков З. Х., Алейникова А. В., Медведева Е. А., Харитонов А. А. Исследование N-концевого промозгового натрийуретического пептида с помощью экспресс-теста у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в исследовании МЕЧТА

Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Сазонова С. И., Агафонкин С. В., Баталов Р. Е., Завадовский К. В. Изучение взаимосвязи механической диссинхронии левого желудочка и повышенного клиренса ^{99m}Tc-МИБИ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Медведев И. Д., Толмачева А. В., Косарева А. В., Шведов И. И. Уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели трехлетней выживаемости у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью и внебольничной пневмонией

Соловьева А. Е., Медведев А. Э., Лубковский А. В., Шмаков А. И., Соловьев А. Е., Ендубаева Г. В., Горбачева Т. В., Ваулина О. Ю., Алексеев П. С., Курлюк Ю. Е., Виллеальде С. В., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. Общая, возраст- и пол-специфичная смертность после выписки пациентов с сердечной недостаточностью: первое крупное когортное исследование реальной клинической практики в российской популяции

Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. С., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Терещенко С. Н., Сафиуллина А. А. Эффективность неотона у больных хронической сердечной недостаточностью, получающих сакубитрил+валсартан. Субанализ исследования BYHEART

Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Безымянный А. С., Кордзая Е. Л., Васильева Е. Ю. Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклизирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении

72 Ganaev K. G., Dzybinskaya E. V., Narusov O. Yu., Vlasova E. E., Amanatova V. A., Shakhramanova Zh. A., Latypov R. S., Meršin K. V., Pevzner D. V., Tereshchenko S. N., Shiryayev A. A., Akchurin R. S., Boytsov S. A. Inhospital outcomes of implantation of a centrifugal left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure: experience of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology

79 Belyalov F. I., Lozhkina N. G., Shtegman O. A., Yagudina R. N., Kankharey O. V., Reshina I. V., Sergeeva E. E., Belyalov D. F., Belyalova N. S., Zhilokov Z. Kh., Aleynikova A. V., Medvedeva E. A., Kharitonov A. A. Point-of-care N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in patients with heart failure: data from the DREAM study

86 Mishkina A. I., Atabekov T. A., Sazonova S. I., Agafonkin S. V., Batalov R. E., Zavadovsky K. V. Relationship between left ventricular mechanical dyssynchrony and accelerated ^{99m}Tc-MIBI clearance in patients with heart failure

96 Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Medvedev I. D., Tolmacheva A. V., Kosareva A. V., Shvedov I. I. Levels of cardiac biomarkers and three-year survival rate in hospitalized patients with heart failure and community-acquired pneumonia

105 Soloveva A. E., Medvedev A. E., Lubkovsky A. V., Shmakov A. I., Solovjev A. E., Endubaeva G. V., Gorbacheva T. V., Vaulina O. Yu., Alekseev P. S., Kurilyuk Yu. E., Villevale S. V., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V. Total, age- and sex-specific mortality after discharge of patients with heart failure: the first large-scale cohort real-world study on Russian population

116 Lishuta A. S., Slepova O. A., Nikolaeva N. S., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. Long-term effects of enhanced external counterpulsation in the management of patients with coronary artery disease complicated by heart failure: data from the EXCEL study

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

124 Tereshchenko S. N., Safiullina A. A. Effectiveness of neoton in patients with heart failure receiving sacubitril/valsartan. Sub-analysis of the BYHEART study

131 Sapina A. I., Varlamova Yu. Yu., Papyrina M. G., Bezymanny A. S., Kordzaya E. L., Vasilyeva E. Yu. Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare



Гендерно-половое неравенство и сердечно-сосудистые заболевания

Лилотхиа С.Х.

Несмотря на общепризнанное понимание того, что характеристики и исходы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин и женщин различаются, внедрение в клиническую практику гендерного и полового подхода к лечению женщин происходит крайне медленно или полностью отсутствует. Женщины продолжают госпитализироваться на более поздних стадиях заболевания, получают менее агрессивную медицинскую помощь, после операции чаще испытывают остаточные проявления болезни и имеют более низкое качество жизни. Наряду с этим сохраняется необъективность научных исследований в отношении пола и существенные пробелы в знаниях. При этом сердечно-сосудистое здоровье женщин предполагает не только проведение исследований с учетом половой специфики, но и понимание сложной взаимозависимости пола и социокультурных факторов, влияющих на жизнь женщин и сердечно-сосудистые исходы. Разработка алгоритмов, учитывающих пол и гендер, для своевременной диагностики, стратификации риска, наблюдения и направления на оперативное вмешательство, внедрение учета пола и гендера в исследования и изучение механизмов различий может способствовать сокращению разницы исходов между женщинами и мужчинами. Целью статьи является систематизация представлений о имеющихся барьерах для пациенток сердечно-сосудистого профиля, а также предоставление информации врачам о возможных путях решения. В статье освещены термины и актуальные аспекты, связанные с тематикой неравенства в области ССЗ, история включения женщин в клинические исследования, показатели летальности женщин при кардиохирургических вмешательствах и рекомендации по решению проблемы.

Ключевые слова: пол, гендер, женщины, неравенство, сердечно-сосудистые заболевания, кардиохирургия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии им. С.Г. Суханова Минздрава России, Пермь, Россия.

Лилотхиа С.Х. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6450-1977.

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

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, NIH — Национальный институт здравоохранения США (National Institutes of Health), ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Рукопись получена 01.04.2024

Рецензия получена 18.04.2024

Принята к публикации 26.04.2024



Для цитирования: Лилотхиа С.Х. Гендерно-половое неравенство и сердечно-сосудистые заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5873. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5873. EDN LPEYQM

Gender inequality and cardiovascular diseases

Lilothia S. H.

Despite generally accepted recognition of the difference in characteristics and outcomes of cardiovascular diseases between men and women, implementation of a gender and sex-specific approach for the treatment of women in clinical practice has been extremely slow or non-existent. Women continue to be hospitalized at later stages of the disease, receive less aggressive medical care, often experience recurrent symptoms of the disease, and have a lower quality of life. Furthermore, sex biased research and significant knowledge gaps still persist. Meanwhile, women's cardiovascular health requires not only sex-specific research, but also an acknowledgement of the complex interaction of gender and sociocultural aspects that influence women's lives and cardiovascular outcomes. Developing sex and gender-specific algorithms for timely diagnosis, risk stratification, follow-up, and referral for surgical intervention, incorporating sex and gender into research, and studying the mechanisms of differences may help reduce the gap in outcomes between women and men. The aim of the article is to provide a framework of current barriers for cardiac female patients and to equip physicians with information about potential solutions. This article covers terminology and relevant aspects of the subject of cardiovascular inequalities, history of inclusion of women in clinical trials, women's mortality rates for cardiac surgery, and tips on managing the problem.

Keywords: sex, gender, women, inequality, cardiovascular diseases, cardiac surgery.

Relationships and Activities: none.

Sukhanov Federal Center of Cardiovascular Surgery, Perm, Russia.

Lilothia S. H. ORCID: 0000-0002-6450-1977.

Corresponding author:
sophialilothia@gmail.com

Received: 01.04.2024 **Revision Received:** 18.04.2024 **Accepted:** 26.04.2024

For citation: Lilothia S. H. Gender inequality and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5873. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5873. EDN LPEYQM

Принято считать, что каждый человек с определённым заболеванием будет иметь схожие симптомы и получать схожую медицинскую помощь. В случае с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) дело обстоит иначе: женщин недостаточно лечат, недостаточно учитывают и недостаточно изучают [1].

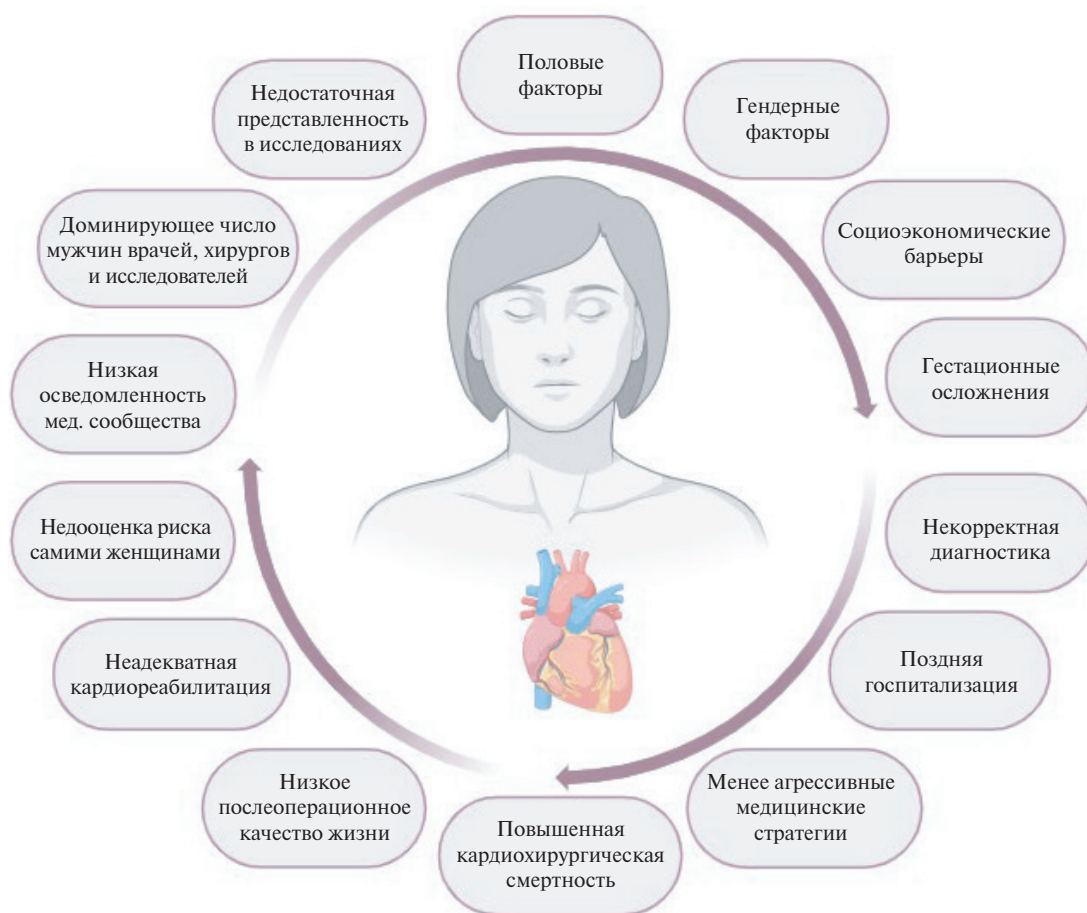
Несмотря на то, что в целом, казалось бы, женщины получают квалифицированную медицинскую помощь, накопленные данные подтверждают наличие устойчивой тенденции субоптимального медицинского обслуживания женщин на уровне общей популяции [2, 3].

Ключевые моменты

- Наличие устойчивой тенденции субоптимального медицинского обслуживания женщин на уровне общей популяции.
- Недостаточная репрезентативность женщин в кардиологических и кардиохирургических исследованиях остается нерешенной проблемой.
- Послеоперационная смертность и осложнения среди женщин существенно выше, чем среди мужчин.
- Требуется продолжение изучения гендерно-половых аспектов в сердечно-сосудистой медицине.

Key messages

- There is a persistent trend of suboptimal medical care for women at the general population level.
- Underrepresentation of women in cardiology and cardiac surgery studies remains an unresolved problem.
- Postoperative mortality and complications among women are significantly higher than among men.
- Continued study of gender and sex aspects in cardiovascular medicine is required.



Перечень факторов, неблагоприятно влияющих на сердечно-сосудистые исходы у женщин.

Риск ССЗ у женщин часто недооценивается, а недооценка факторов риска и различий в клинической картине ведет к использованию менее агрессивных лечебных стратегий и меньшей представленности женщин в клинических исследованиях [4]. Опубликовано значительное количество сведений о недостаточном использовании научно-обоснованных методов лече-

ния, вмешательств, кардиореабилитации и прочих рекомендаций относительно образа жизни женщин, что влияет на риск развития у них неблагоприятных и летальных исходов [2, 3, 5]. Уровень осведомленности медицинских работников о риске ССЗ у женщин относительно низок, а проявляющиеся у женщин симптомы часто диагностируются неверно [3, 6, 7].

Сами женщины склонны переоценивать свой риск развития рака молочной железы и сильно недооценивать риск ССЗ [8].

Методология поиска литературы

Методологический подход включал в себя несистематический поиск полнотекстовых статей и клинических рекомендаций на английском и русском языках в электронных базах данных PubMed, Google Scholar, CochraneLibrary, Elibrary по следующим запросам: половые/гендерные различия ССЗ, гендерные факторы и ССЗ, женщины и сердечно-сосудистые заболевания, гендерно-половое неравенство и кардиохирургия, sex/gender differences in cardiovascular diseases, gender variables and cardiovascular research, women and cardiovascular diseases, sex disparities in cardiac surgery во временном промежутке с 2016 по 2024гг, а также фундаментальные публикации более раннего периода.

Результаты

Понятие пола и гендера

В сердечно-сосудистой медицине особенности пола и гендера оказывают немаловажное значение на качественную диагностику, лечение, а также исходы. Термины "пол" и "гендер" тесно переплетаются, однако часто ошибочно взаимозаменяемо используются как обывателями, так и специалистами в области науки и медицины. Пол определяется биологическими характеристиками, формируемыми генетическим набором хромосом, включая клеточные и молекулярные различия [9, 10]. Физиологически пол отражен гонадами, половыми гормонами, наружными гениталиями и внутренними репродуктивными органами [4, 11-13]. Гендер относится к социально обусловленным ролям, модели поведения, самовыражения и идентичности [4, 9, 13]. Гендерный анализ исходит из того, что женщины и мужчины не являются однородной группой, их возможности и риски для здоровья варьируются в зависимости от социальных, экономических, экологических и культурных факторов в течение всей жизни. Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии устойчивой связи между низким доходом, низким уровнем образования, низким социально-экономическим статусом и распространенностью ССЗ [14]. Кроме того, социальное и экономическое неравенство может по-разному влиять на мужчин и женщин [1, 2]. Женщины с ССЗ отмечают более низкий уровень опыта взаимодействия с врачом, более низкое качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, и худшее восприятие собственного здоровья по сравнению с мужчинами [3]. Доминирующее число мужчин в руководящем и кадровом составе кардиоваскулярной отрасли также негативно сказывается на женщинах как на пациентах [5].

Недопредставленность женщин в клинических исследованиях

Вплоть до 1980-х годов здоровье женщины рассматривалось, как правило, применительно к репродуктивной функции, проблемам сердечно-сосудистого здоровья уделялось меньше интереса. В 1985г впервые прозвучала обеспокоенность по поводу того, что клинические исследования заболеваний, затрагивающих как женщин, так и мужчин, проводятся в основном на гомогенной популяции белых мужчин, при этом сами результаты применяются в медицинской практике среди мужчин и женщин всех рас¹. Феминистское сообщество оспаривало утверждения об универсальности науки и справедливо задавалось вопросом о том, как можно доверять медицинской науке, если среди ученых так мало женщин, если женщины не участвуют в клинических испытаниях, если женский организм и женский опыт игнорируется при сборе данных. В 1990г Национальный институт здравоохранения США (NIH — National Institutes of Health) учредил комитет по изучению женского здоровья Office of Research on Women's Health, призванный обеспечить надлежащее освещение аспектов женского здоровья и представленность женщин в исследованиях². В 1992г Бернадин Хили, возглавившая NIH, организовала конференцию, призванную обратить внимание на диспропорцию между высокой распространенностью и смертностью от ССЗ среди женщин и относительно ограниченной информацией и исследованиями по теме. В 1993г политика по включению женщин и меньшинств в клинические исследования была закреплена положением, согласно которому эффективность лечения женщин должна основываться не на результатах исследований, проведенных на мужчинах, а на результатах исследований, проведенных на женщинах³. В 2001г в докладе NIH было заявлено, что пол является ключевой биологической переменной, которую необходимо учитывать при разработке и анализе как фундаментальных, так и клинических исследований⁴. Так, в начале 2000-х годов NIH добился определенного прогресса в реализации программы по включению женщин в клинические исследования, а финансирующие исследования организации, регуляторные органы и редакции журналов стали настоятельно

¹ Women's health. Report of the Public Health Service Task Force on Women's Health Issues; 1985; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1424718/pdf/pubhealthrep00101-0075.pdf>.

² Mission and History | Office of Research on Women's Health; <https://orwh.od.nih.gov/about/mission-history>.

³ National Institutes of Health. NIH Revitalization Act 1993; <https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/NIH-Revitalization-Act-1993.pdf>.

⁴ Institute of Medicine (US) Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? Wizemann TM, Pardue M-L, Washington (DC): National Academies Press (US); 2001; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222288/>.

рекомендовать исследователям включать в свои работы факторы пола и гендера⁵. В 2005г Европейское общество кардиологов инициировало масштабную программу "Women at heart", нацеленную на координацию исследовательских и образовательных инициатив в области ССЗ у женщин, а также совершенствование ведения пациенток в клинической практике. В 2015г NIN добавил требование к учету пола во всех научно-исследовательских работах, в соответствии с которым исследования не должны анализировать только один пол без весовых на то причин [2]. Вместе с тем важность изучения гендерных факторов отдельно от пола все чаще подчеркивается в рамках медицинских исследований [15-17].

Доля женщин в исследованиях по профилактике ССЗ в 1970г составляла всего 9%, а в 2006г выросла до 41%. Недостаточная представленность женщин в клинических исследованиях и отсутствие анализа данных с учетом пола привели к появлению лекарств, обладающих меньшей эффективностью и большей токсичностью для женщин [18]. В 2015г Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарств США (FDA) проанализировало 36 исследований кардиологических препаратов с 2005 по 2015гг и отметило, что в исследованиях гипертонической болезни и фибрилляции предсердий доля женщин стала расти. Обзор отчетности по половому признаку в 60 клинических исследованиях, опубликованных в журналах Lancet и New England Journal of Medicine с апреля по июль 2016г, выявил, что доля участвующих женщин составила 41% по сравнению с 37% в 2009г, и в 48% исследований результаты были представлены с разбивкой по полу. С 2016 по 2017гг уже в 23% всех Кокрановских обзоров был выполнен анализ эффективности медицинских вмешательств в подгруппах с разбивкой по полу по сравнению с 5% в 2007г [19].

Недостаточная репрезентативность женщин, в частности, в кардиохирургических исследованиях, остается нерешенной проблемой [20]. Должное количество женщин в кардиохирургических исследованиях, основанных на доказательном подходе, чрезвычайно важно, т.к. у женщин существуют определенные анатомические и функциональные особенности, влияющие на хирургические исходы, а обобщение результатов хирургических вмешательств, полученных в популяции мужчин, может быть некорректным и потенциально опасным [20]. При сравнении различных хирургических специальностей в кардиохирургии наблюдалось наихудшее соотношение мужчин и женщин [21]. Систематический анализ включения женщин в кардиохирургические рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные за последние два десятилетия, подтвердил, что

доля женщин в них является низкой и недостаточной для получения достоверной оценки эффекта лечения. Было включено всего 51 исследование, из 25425 пациентов 5029 были женщинами (20,8%), при этом в исследованиях коронарного шунтирования по сравнению с другими вмешательствами женщины были представлены еще меньше (16,8%) [20]. В недавнем отчете участия женщин в исследованиях ССЗ в период с 2010 по 2017гг доля женщин в 141 исследовании по ишемической болезни сердца (ИБС) и 61 исследовании по острому коронарному синдрому составила 27,3% и 26,9%, соответственно [22].

Более низкому включению женщин в исследования способствуют несколько факторов. Факторы, связанные с состоянием пациента: необходимость поездки и пропуск работы, бремя семейных обязанностей, необходимость приверженности, социоэкономические, психологические и культурные барьеры. Факторы, связанные с исследованиями: низкая доля направленных пациенток для отбора, отсутствие критерия отбора по половому признаку, мужской руководящий состав испытаний, исключение пожилых людей. Некоторые другие причины могут быть связаны с фертильным статусом, беременностью, у женщин в постменопаузе — с наличием сопутствующих заболеваний, приемом противопоказанных препаратов, особенностями фармакодинамики, фармакокинетики и полипрагмазией у женщин в постменопаузе [23].

Представление специалистов об особенностях ССЗ женщин традиционно формируется через андроцентричную призму. Женщины реже становятся ведущими исследователями в клинических испытаниях, что способствует закреплению гендерных предубеждений [22, 24]. Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что увеличение числа женщин-ученых, вовлеченных в кардиоваскулярные исследования, улучшит понимание ССЗ среди женщин. Оценка 11,5 млн научных работ выявила устойчивую корреляцию между исследованиями, возглавляемыми женщинами, и вероятностью включения в них гендерно-полового анализа [25, 26]. Ко всему прочему, в рамках исследований ССЗ для изучения особенностей пола выделяется ограниченное финансирование. Объем средств, выделяемых на исследования ССЗ женщин Американской кардиологической ассоциацией, фондами и правительствами, составляет одну десятую от средств, выделяемых на исследования рака молочной железы [2].

Большинство рекомендаций по лечению основано на данных, полученных преимущественно от пациентов мужского пола [27]. Тем не менее при поддержке Американской ассоциации сердца впервые рекомендации по предупреждению ССЗ у женщин были опубликованы в 2004г, обновлены в 2007г и пересмотрены в 2011г [28]. В течение последних лет по-

⁵ Wizemann TM. Sex-specific reporting of scientific research: A workshop summary. 2012; <https://genderedinnovations.stanford.edu/Sex%20Specific%20Reporting%20Wizemann%202.pdf>.

явились другие руководства, консенсусы и научные заявления рекомендационного характера, посвященные различным аспектам ССЗ у женщин: заболевания периферических артерий (2012г), тенденции осведомленности о болезнях сердца у женщин (2013г), профилактика инсульта у женщин (2014г), роль неинвазивных исследований в клинической оценке женщин с вероятной ИБС (2005г, 2014г), острый инфаркт миокарда (2016г), профилактика и особенности течения ИБС у женщин (2016г), спонтанная диссекция коронарных артерий (2018г), идентификация риска и снижение ССЗ у женщин в сотрудничестве с акушерами и гинекологами (2018г) [4].

Кардиохирургия в женской популяции

С самого начала развития кардиохирургии и по сей день послеоперационная смертность среди женщин существенно выше, чем среди мужчин. Повышенная ближайшая и отдаленная летальность женщин подтверждается множеством рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов и крупных наблюдательных исследований [29–32]. Как в шкале EuroSCORE II, так и в шкале STS, используемых для оценки риска периоперационной смертности в кардиохирургии, женский пол как фактор риска увеличивает процент смертности по сравнению с мужским полом.

После реваскуляризации у женщин наблюдаются худшие результаты, чем у мужчин: у женщин повышен риск смертности как после чрескожного коронарного вмешательства, так и после хирургического вмешательства [29, 32–39]. Эти различия объясняются рядом анатомических и биологических особенностей, включая влияние эстрогенов на течение атеросклероза, малый диаметр коронарных артерий, недостаточное использование внутренней грудной артерии и других артериальных графтов у женщин, меньшее количество дистальных анастомозов, различия в хирургической технике при проведении реваскуляризации у разных полов, более частым экстренным оперативным вмешательством [40, 41]. Показано также, что женщины поступают в более старшем возрасте, с сопутствующими заболеваниями и с более запущенной формой ИБС, чем мужчины, при этом им реже проводится инвазивное обследование и лечение [33, 34, 41]. После коронарного шунтирования у женщин отмечается больше осложнений, включая основные неблагоприятные сердечные и цереброваскулярные события, инфаркт миокарда, инсульт, повторную реваскуляризацию, стерильную раневую инфекцию, дыхательную недостаточность и необходимость переливания крови [32, 38, 39, 42].

Рекомендации к действию

- Следует предпринять усилия по увеличению числа женщин, участвующих в клинических исследованиях, с целью создания убедительной доказательной базы.

- Обеспечить проведение гендерно-полового анализа, а также равное представительство женщин во всех клинических исследованиях, либо обосновать невозможность/неприменимость этого.

- Авторам, публикующим результаты клинических исследований, следует обратить внимание на корректность использования терминов "пол" и "гендер", во избежание путаницы между ними.

- Стандартизировать документацию и публикацию научных данных в разрезе пола и гендера при проведении кардиоваскулярных исследований.

- Изменение требований со стороны организаций, финансирующих медицинские исследования, а также медицинских журналов о необходимости учета пола, гендера или того и другого в клинических исследованиях способствует дальнейшему улучшению ситуации.

- Обеспечить обязательное обучение всех медицинских работников по вопросам половых и гендерных различий для улучшения сердечно-сосудистых исходов у женщин с тестированием навыков распознавания, понимания и их внедрения в диагностические и лечебные алгоритмы ССЗ, а также в реабилитацию и восстановление.

- Интенсификация проведения кампаний по повышению осведомленности населения и медицинского сообщества с фокусом на уникальный женский профиль ССЗ.

- Ранняя интеграция направленного информирования о факторах риска, характерных для женщин детородного возраста, включая гестационный диабет, преэклампсию, послеродовую депрессию, рождение детей с низкой массой тела для осуществления долгосрочных изменений в сохранение здоровья и благополучия.

- Осознание особенностей течения ИБС и крайне неблагоприятных послеоперационных исходов у женщин требует пересмотра стратегий хирургической реваскуляризации.

Заключение

Существует чрезвычайная необходимость в реализации гендерно-половых стратегий по улучшению сердечно-сосудистых исходов у женщин. Признание факта наличия проблемы неравенства и измерение ее масштаба является крайне важным этапом для осуществления действий⁶. Необходимо переосмысление медицины с учетом половой принадлежности как формы прецизионной медицины с целью улучшения результатов для всех. Продолжение изучения гендерно-половых кардиохирургических и кардиологических различий, а также активное участие

⁶ Всемирная организация здравоохранения. Ликвидировать разрыв в течение жизни одного поколения: соблюдение принципа справедливости в здравоохранении: краткий обзор заключительного доклада. 2008; <https://iris.who.int/handle/10665/86654>.

женщин в клинических испытаниях даст женщинам возможность выступать в защиту собственного здоровья.

Литература/References

- Vogel B, Acevedo M, Appelmann Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *The Lancet*. 2021;397:2385-438. doi:10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
- Shaw LJ, Pepine CJ, Xie J, et al. Quality and Equitable Health Care Gaps for Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:373-88. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.051.
- Okunrintemi V, Valero-Elizondo J, Patrick B, et al. Gender Differences in Patient-Reported Outcomes Among Adults With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e010498. doi:10.1161/JAHA.118.010498.
- Norris CM, Yip CY, Nerenberg KA, et al. Introducing the Canadian Women's Heart Health Alliance ATLAS on the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Diseases in Women. *CJC Open*. 2020;2:145-50. doi:10.1016/j.cjco.2020.02.004.
- Regitz-Zagrosek V, Gebhard C. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20:236-47. doi:10.1038/s41569-022-00797-4.
- Colella TJF, Hardy M, Hart D, et al. The Canadian Women's Heart Health Alliance Atlas on the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Disease in Women — Chapter 3: Patient Perspectives. *CJC Open*. 2021;3:229-35. doi:10.1016/j.cjco.2020.11.020.
- Mulvagh SL, Mullen K-A, Nerenberg KA, et al. The Canadian Women's Heart Health Alliance Atlas on the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiovascular Disease in Women — Chapter 4: Sex- and Gender-Unique Disparities: CVD Across the Lifespan of a Woman. *CJC Open*. 2022;4:115-32. doi:10.1016/j.cjco.2021.09.013.
- Cushman M, Shay CM, Howard VJ, et al. Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143. doi:10.1161/CIR.0000000000000907.
- Madsen TE, Bourjeily G, Hasnain M, et al. Article Commentary: Sex- and Gender-Based Medicine: The Need for Precise Terminology. *Genet Genome*. 2017;1:122-8. doi:10.1089/gg.2017.0005.
- Drapkina OM, Kim OT. Sex and gender differences in health and disease. Part I. Evolutionary. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3657. (In Russ.) Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть I. Эволюционная. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8):3657. doi:10.15829/1728-8800-2023-3657.
- Clayton JA, Tannenbaum C. Reporting Sex, Gender, or Both in Clinical Research? *JAMA*. 2016;316:1863. doi:10.1001/jama.2016.16405.
- Heidari S, Babor TF, De Castro P, et al. Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. *Res Integr Peer Rev*. 2016;1:2. doi:10.1186/s41073-016-0007-6.
- Ritz SA, Greaves L. Transcending the Male—Female Binary in Biomedical Research: Constellations, Heterogeneity, and Mechanism When Considering Sex and Gender. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:4083. doi:10.3390/ijerph19074083.
- Niessen LW, Mohan D, Akuoku JK, et al. Tackling socioeconomic inequalities and non-communicable diseases in low-income and middle-income countries under the Sustainable Development agenda. *The Lancet*. 2018;391:2036-46. doi:10.1016/S0140-6736(18)30482-3.
- Nielsen MW, Stefanick ML, Peragine D, et al. Gender-related variables for health research. *Biol Sex Differ*. 2021;12:23. doi:10.1186/s13293-021-00366-3.
- Shapovalova EB, Maksimov SA, Artamonova GV. Gender differences of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4(4):99-104. (In Russ.) Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2019;4(4):99-104. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-99-104.
- Drapkina OM, Kim OT. Sex and gender differences in health and disease. Part II. Clinical and medical-social. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3831. (In Russ.) Драпкина О.М., Ким О.Т. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медикосоциальная. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(12):3831. doi:10.15829/1728-8800-2023-3831.
- Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020;11:32. doi:10.1186/s13293-020-00308-5.
- Tannenbaum C, Norris CM, McMurtry MS. Sex-Specific Considerations in Guidelines Generation and Application. *Can J Cardiol*. 2019;35:598-605. doi:10.1016/j.cjca.2018.11.011.
- Gaudino M, Di Mauro M, Fremes SE, et al. Representation of Women in Randomized Trials in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e020513. doi:10.1161/JAHA.120.020513.
- Mansukhani NA, Yoon DY, Teter KA, et al. Determining If Sex Bias Exists in Human Surgical Clinical Research. *JAMA Surg*. 2016;151:1022. doi:10.1001/jamasurg.2016.2032.
- Cho L, Vest AR, O'Donoghue ML, et al. Increasing Participation of Women in Cardiovascular Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:737-51. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.022.
- Sciomer S, Moscucci F, Dessalvi CC, et al. Gender differences in cardiology: is it time for new guidelines? *J Cardiovasc Med*. 2018;19:685-8. doi:10.2459/JCM.0000000000000719.
- Denby KJ, Szpakowski N, Silver J, et al. Representation of Women in Cardiovascular Clinical Trial Leadership. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1382-1383. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2485.
- Sugimoto CR, Ahn Y-Y, Smith E, et al. Factors affecting sex-related reporting in medical research: a cross-disciplinary bibliometric analysis. *Lancet*. 2019;393:550-9. doi:10.1016/S0140-6736(18)32995-7.
- Merone L, Tsey K, Russell D, et al. Sex Inequalities in Medical Research: A Systematic Scoping Review of the Literature. *Womens Health Rep*. 2022;3:49-59. doi:10.1089/whr.2021.0083.
- Schiebinger L. Gendered innovations: harnessing the creative power of sex and gender analysis to discover new ideas and develop new technologies. *Triple Helix*. 2014;1:9. doi:10.1186/s40604-014-0009-7.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women — 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243-62. doi:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.
- Swaminathan RV, Feldman DN, Pashun RA, et al. Gender Differences in In-Hospital Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol*. 2016;118:362-8. doi:10.1016/j.amjcard.2016.05.004.
- Alam M, Bandeali SJ, Kayani WT, et al. Comparison by Meta-Analysis of Mortality After Isolated Coronary Artery Bypass Grafting in Women Versus Men. *Am J Cardiol*. 2013;112:309-17. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.034.
- Enumah ZO, Canner JK, Alejo D, et al. Persistent Racial and Sex Disparities in Outcomes After Coronary Artery Bypass Surgery: A Retrospective Clinical Registry Review in the Drug-eluting Stent Era. *Ann Surg*. 2020;272:660-7. doi:10.1097/SLA.0000000000004335.
- Gaudino M, Chadow D, Rahouma M, et al. Operative Outcomes of Women Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery in the US, 2011 to 2020. *JAMA Surg*. 2023;158:494-502. doi:10.1001/jamasurg.2022.8156.
- Mohamed W, Mohamed MO, Hirji S, et al. Trends in sex-based differences in outcomes following coronary artery bypass grafting in the United States between 2004 and 2015. *Int J Cardiol*. 2020;320:42-8. doi:10.1016/j.ijcard.2020.07.039.
- Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, et al. Sex Differences in Hospital Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery: Evidence for a Higher Mortality in Younger Women. *Circulation*. 2002;105:1176-81. doi:10.1161/hc1002.105133.
- Angraal S, Khera R, Wang Y, et al. Sex and Race Differences in the Utilization and Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Among Medicare Beneficiaries, 1999-2014. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009014. doi:10.1161/JAHA.118.009014.
- Lawton JS. Sex and Gender Differences in Coronary Artery Disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23:126-30. doi:10.1053/j.semtcvs.2011.07.006.
- Mahowald MK, Alqahtani F, Alkhouli M. Comparison of Outcomes of Coronary Revascularization for Acute Myocardial Infarction in Men Versus Women. *Am J Cardiol*. 2020;132:1-7. doi:10.1016/j.amjcard.2020.07.014.
- Gaudino M, Di Franco A, Alexander JH, et al. Sex differences in outcomes after coronary artery bypass grafting: a pooled analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2021;43:18-28. doi:10.1093/eurheartj/ehab504.
- Gaudino M, Di Franco A, Cao D, et al. Sex-Related Outcomes of Medical, Percutaneous, and Surgical Interventions for Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1407-25. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.066.
- Vranic JM, Navia DO, Espinoza JC, et al. Is sex a risk factor for death in patients with bilateral internal thoracic artery grafts? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:1345-53.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.01.025.
- Shaw LJ, Charney P, Wenger NK. Chapter 108: women and ischemic heart disease: an evolving saga. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ. eds. *Hurst's The Heart*, 14e. McGraw-Hill Education; 2017. ISBN: 978-0-07-184324-9.
- Bryce Robinson N, Naik A, Rahouma M, et al. Sex differences in outcomes following coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;33:841-7. doi:10.1093/icvts/ivab191.

АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности. 1. Общая характеристика лекарственного препарата Липертанс®. ЛП-004920 от 12.07.2018. 2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2023 ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. 3. Sever P. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2982-2988. doi:10.1093/eurheartj/ehi104. 4. Athyros VG, et al. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens*. 2004;18(11):781-788. doi:10.1038/sj.jhh.1001748. 5. Sever P. et al. Coronary heart disease benefits from blood pressure and lipid-lowering. *Int J Cardiol*. 2009;135(2):188-222. 6. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Russ J Cardiol*. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.

Реклама АО «Сервье»

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



Impact of female sex and type 2 diabetes mellitus on in-hospital mortality among patients with acute coronary syndrome: a retrospective cohort study between 2015-2022

Alejandra Guzmán Quiroga¹, Alexander Bustamante Cabrejo^{1,2}, José Caballero-Alvarado¹, Carlos Zavaleta-Corvera¹, Othoniel Burgos Chávez^{1,2}

Aim. This study aimed to assess the influence of female sex and type 2 diabetes mellitus (T2DM) on in-hospital mortality among patients diagnosed with acute coronary syndrome (ACS) in the emergency department during the period 2015-2022, while also exploring the association of relevant laboratory factors.

Material and methods. An observational, analytical, retrospective cohort study was conducted, focusing on patients diagnosed with acute coronary syndrome who had high-density lipoprotein (HDL) values measured. The study included a total of 196 patients, divided into diabetes and non-diabetes groups, totaling 98 patients in each.

Results. Among the 196 patients with acute coronary syndrome, 181 survived, and 15 succumbed until hospital discharge. Statistically significant associations were identified between female sex (relative risk (RR): 3.52, 95% confidential interval (CI): 1.25-9.92, $p=0.017$) and T2DM (RR: 4.05, 95% CI: 1.51-10.85, $p=0.005$) with an increased risk of mortality in acute coronary syndrome patients. Notably, high HDL values did not exhibit a statistically significant association (RR: 0.88, 95% CI: 0.33-2.33, $p=0.789$). Subsequent multivariate analysis reaffirmed the significant association, indicating a 20% increased risk of death in patients with T2DM and acute coronary syndrome (RR: 1.2, 95% CI: 0.15-2.25, $p=0.025$).

Conclusion. The study concludes that while elevated HDL levels are not associated with increased in-hospital mortality in acute coronary syndrome patients, T2DM emerges as a noteworthy factor influencing this outcome.

Keywords: high-density lipoprotein cholesterol, acute coronary syndrome, in-hospital mortality, risk factors, observational study.

Relationships and Activities: none.

¹School of Medicine, Antenor Orrego Private University, Trujillo; ²High Complexity Hospital, Virgen de la Puerta, Trujillo, Peru.

Alejandra Guzmán Quiroga — Médico cirujano, ORCID: none, Alexander Bustamante Cabrejo — Docente de postgrado especialidad Cirugía General (La Libertad), ORCID: 0000-0002-4260-8933, José Caballero-Alvarado — Director Académico de Posgrado, ORCID: 0000-0001-8297-6901, Carlos Zavaleta-Corvera* — Docente, ORCID: 0000-0001-5918-8261, Othoniel Burgos Chávez — Docente (La Libertad), ORCID: 0000-0002-4528-0734.

*Corresponding author: czavaletac3@upao.edu.pe

ACS — acute coronary syndrome, ASCVD — atherosclerotic cardiovascular disease, CI — confidential interval, CKD — chronic kidney disease, HDL — high-density lipoprotein, NSTEMI-ACS — non-ST-elevation acute coronary syndrome, RR — relative risk, STE-ACS — ST-elevation acute coronary syndrome, T2DM — type 2 diabetes mellitus

Received: 24.12.2023

Revision Received: 26.12.2023

Accepted: 20.03.2024



For citation: Alejandra Guzmán Quiroga, Alexander Bustamante Cabrejo, José Caballero-Alvarado, Carlos Zavaleta-Corvera, Othoniel Burgos Chávez. Impact of female sex and type 2 diabetes mellitus on in-hospital mortality among patients with acute coronary syndrome: a retrospective cohort study between 2015-2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5740. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5740. EDN GZVTVP

Влияние женского пола и сахарного диабета 2 типа на госпитальную смертность пациентов с острым коронарным синдромом: ретроспективное когортное исследование в период 2015-2022

Alejandra Guzmán Quiroga¹, Alexander Bustamante Cabrejo^{1,2}, José Caballero-Alvarado¹, Carlos Zavaleta-Corvera¹, Othoniel Burgos Chávez^{1,2}

Цель. Оценить влияние женского пола и сахарного диабета (СД) 2 типа на госпитальную смертность среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в отделениях неотложной помощи в период 2015-2022, а также изучить связь соответствующих лабораторных факторов.

Материал и методы. Было проведено наблюдательное, аналитическое, ретроспективное когортное исследование, в котором основное внимание уделялось пациентам с острым коронарным синдромом, у которых измерялся уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП). В исследование были включены в общей сложности 196 пациентов, разделенных на 2 группы по 98 пациентов с наличием и отсутствием СД 2 типа.

Результаты. Из 196 пациентов с острым коронарным синдромом 181 выжил, а 15 скончались до выписки из стационара. Статистически значимые связи были выявлены между женским полом (относительный риск (RR): 3,52, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,25-9,92, $p=0,017$) и СД 2 типа (RR: 4,05, 95% ДИ: 1,51-10,85, $p=0,005$) и повышенным риском летального исхода у пациентов с ОКС. Примечательно, что высокие значения ЛВП не имели статистической значимости (RR: 0,88, 95% ДИ: 0,33-2,33, $p=0,789$). Последующий многомерный анализ подтвердил 20% увеличение риска летального исхода у пациентов с СД 2 типа и ОКС (RR: 1,2, 95% ДИ: 0,15-2,25, $p=0,025$).

Заключение. Исследование показало, что, хотя повышенные уровни ЛВП не связаны с увеличением госпитальной смертности у пациентов с ОКС, СД 2 ти-

па заслуживает внимание как фактор, оказывающий статистически значимое влияние на смертность.

Ключевые слова: липопротеины высокой плотности, острый коронарный синдром, госпитальная смертность, факторы риска, наблюдательное исследование.

Отношения и деятельность: нет.

¹Школа медицины, Частный университет Антенор Орrego, Трухильо; ²High Complexity Hospital, Virgen de la Puerta, Трухильо, Перу.

Alejandra Guzmán Quiroga ORCID: none, Alexander Bustamante Cabrejo ORCID: 0000-0002-4260-8933, José Caballero-Alvarado ORCID: 0000-0001-8297-6901, Carlos Zavaleta-Corvera* ORCID: 0000-0001-5918-8261, Othoniel Burgos Chávez ORCID: 0000-0002-4528-0734.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): czavaletac3@upao.edu.pe

Рукопись получена 24.12.2023 Рецензия получена 26.12.2023 Принята к публикации 20.03.2024

Для цитирования: Alejandra Guzmán Quiroga, Alexander Bustamante Cabrejo, José Caballero-Alvarado, Carlos Zavaleta-Corvera, Othoniel Burgos Chávez. Влияние женского пола и сахарного диабета 2 типа на госпитальную смер-

ность пациентов с острым коронарным синдромом: ретроспективное когортное исследование в период 2015-2022. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5740. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5740. EDN GZVTVP

According to the World Health Organization, cardiovascular diseases are the leading cause of death in Latin America, and demographic and lifestyle changes associated with epidemiological changes are causing large-scale epidemics [1, 2].

Acute coronary syndrome (ACS) is a life-threatening manifestation of atherosclerosis. It is usually caused by acute thrombosis due to rupture or erosion of a coronary atherosclerotic plaque, with or without vasoconstriction, resulting in a sudden and severe reduction in coronary blood flow [3, 4].

Epidemiological data consistently show that non-ST-elevation coronary syndromes (NSTEMI-ACS) occur more frequently than ST-elevation acute coronary syndromes (STEMI-ACS). The annual incidence is approximately 3 per 1,000 inhabitants, but varies depending on the country [3, 4]. In-hospital mortality was higher in patients with NSTEMI-ACS than in those with STEMI-ACS (7% vs. 3-5%), but was similar at 6 months (12% vs. 13%) [5, 6].

High-density lipoprotein (HDL) prevents atherosclerosis by removing excess cholesterol from macrophages through pathways involved in reverse cholesterol transport [6, 7]. HDL also inhibits lipid oxidation, restores endothelial function, exerts anti-inflammatory and antiapoptotic effects, and has also been shown to exert anti-inflammatory effects in animal models [4, 6]. Such properties may contribute significantly to HDL's ability to suppress atherosclerosis.

It has been suggested that systemic and vascular inflammation alters HDL to a dysfunctional form, altering its antiatherogenic effects [7, 8]. Another significant factor in HDL dysfunction may be a loss of anti-inflammatory and antioxidant proteins, possibly along with a gain of pro-inflammatory proteins [7, 9]. Myeloperoxidase, a proinflammatory enzyme, causes specific residues in plasma and arterial apolipoprotein AI to undergo oxidative modification and nitrosylation, rendering HDL dysfunctional. This affects ABCA1 macrophage transport, activates inflammatory pathways, and increases the risk of coronary artery disease [8, 10]. Low plasma HDL cholesterol is a strong and independent risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). However, several large studies recently revealed that pharmacological interventions that increase HDL concentration have not improved cardiovascular outcomes when added to standard therapy [10, 11]. Furthermore, specific genetic variants that raise HDL levels are not clearly associated with a reduced risk of coronary heart disease [12, 13]. These observations have challenged the hypothesis that HDL is causally related to ASCVD and that intervention to raise HDL will reduce ASCVD events [13, 14].

There is compelling data that the ability of HDL to promote cholesterol efflux from macrophages, the first step in the "reverse cholesterol transport" pathway, is inversely associated with ASCVD risk even after controlling for HDL [14, 15]. This has led to the HDL flux hypothesis that therapeutic intervention targets cholesterol efflux from macrophages and may reduce risk [16]. Preclinical studies of such interventions are promising and early phase clinical studies, although small, are encouraging. However, new findings and therapies targeting HDL are promising and may provide an important intervention on the burden of ASCVD in the future [16, 17].

Recent studies have evaluated cardiovascular outcome and mortality in patients treated with HDL-modulating medications [17, 18]. Clinical trials of niacin, fibrates, and CETP inhibitors included a total of 117,411 patients and found no decrease in all-cause mortality, coronary heart disease, myocardial infarction, or stroke [18, 19]. Likewise, other trials of niacin or CETP inhibitors involving 69,515 patients did not find a decrease in overall cardiovascular mortality [20, 21].

In addition to disappointing randomized clinical trials of HDL-raising drugs, human genetics studies have failed to support the conventional HDL hypothesis. Genetic variants are inherited randomly and can be seen as a natural form of randomized clinical trial, a process known as "Mendelian randomization". There has been substantial interest in the question of whether genetic variants that raise HDL reduce the risk of ASCVD or, conversely, those that lower HDL increase the risk of ASCVD. This not only casts doubt on the specific approach of inhibiting endothelial lipase to reduce the risk of ASCVD, but also casts additional doubt on the HDL hypothesis¹ [22].

Mazidi M, et al. (Poland, 2018) prospectively investigated the association between extremely low and high HDL-C with the overall risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and cancer mortality. The analysis was based on subjects ≥ 18 years of age from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). They classified HDL-C levels as: ≤ 30 : extremely low, 30-40: low, 40-80: reference, 80-100: high, and ≥ 100 : extremely high. After adjustment, they found that very low HDL-C had three times the risk of total mortality. The RR for mortality from CHD and stroke was 2.00 and 2.53, respectively; Likewise, subjects with extremely high levels of HDL-C had a higher risk of mortality ($p < 0.001$).

¹ Rivera J. Relación entre alteración de niveles de colesterol HDL-C y colesterol NO HDL-C en infarto agudo de miocardio en adultos hospitalizados en el Hospital José Carrasco Arteaga, período enero-diciembre 2018 [Internet]. Cuenca: Universidad Católica de Cuenca; 2020 [citado el DIA de MES de AÑO]. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/8358>.

Table 1

Clinical characteristics of patients with acute coronary syndrome according to mortality

	Mortality		RR [95% CI]	p value
	Survivors, n=181 (%)	Deceased, n=15 (%)		
Age (years) ^a	68 (16)	72 (8)	1.04 [1.00-1.07]	0.050
Sex			3.52 [1.25-9.92]	0.017
Female	61 (33.7%)	10 (66.7%)		
Male	120 (66.3%)	5 (33.3%)		
Arterial hypertension			0.88 [0.33-2.32]	0.789
Yes	103 (56.9%)	8 (53.3%)		
No	78 (43.1%)	7 (46.7%)		
Type 2 Diabetes mellitus			4.05 [1.51-10.85]	0.005
Yes	44 (24.3%)	9 (60.0%)		
No	137 (75.7%)	6 (40.0%)		
Chronic Kidney Disease			2.38 [0.87-6.54]	0.092
Yes	29 (16.0%)	5 (33.3%)		
No	152 (84.0%)	10 (66.7%)		
Obesity			1.94 [0.66-5.7]	0.231
Yes	27 (14.9%)	4 (26.7%)		
No	154 (85.1%)	11 (73.3%)		
Hypercholesterolemia			1.19 [0.42-3.34]	0.741
Yes	53 (29.3%)	5 (33.3%)		
No	128 (70.7%)	10 (66.7%)		
Hypertriglyceridemia			0.9 [0.27-3.03]	0.865
Yes	148 (81.8%)	12 (80.0%)		
No	33 (18.2%)	3 (20.0%)		
HDL			0.88 [0.33-2.33]	0.789
High	91 (50.3%)	7 (46.7%)		
Normal	90 (49.7%)	8 (53.3%)		

Note: Bivariate Poisson regression model with robust variance; Statistically significant level: $p < 0.05$; Descriptive Statistics: Median (Interquartile Range): ^a — Median (IQR).

Abbreviations: CI — confidential interval, HDL — high-density lipoprotein, RR — relative risk.

Therefore, they conclude that extremely low and high levels of HDL-C were associated with a higher risk of mortality (total, coronary heart disease, and stroke) [23].

Madsen C, et al. (Denmark, 2017) included a total of 52,268 men and 64,240 women from two prospective population-based studies. During 745,452 person-years of follow-up, the number of deaths from any cause was 5619 (mortality rate, 17.1/1000 person-years 95% confidential interval (CI): 16.7-17.6) in men and 5059 (mortality rate, mortality, 12.1/1000 person-years (11.8-12.4)) in women. The association between HDL cholesterol concentrations and all-cause mortality was U-shaped for both men and women, with both extremely high and low concentrations being associated with a high risk of all-cause mortality. The HDL cholesterol concentration associated with the lowest all-cause mortality was 1.9 mmol/L (95% CI: 1.4-2.0) (73 mg/dL (54-77)) in men and 2.4 mmol/L (1.8-2.5) (93 mg/dL (69-97)) in women [17].

Hamer M, et al. (Australia, 2018) recruited 37,059 adults (age = 57.7 ± 11.9 years; 46.8% men) from household surveys of the general population and linked to the British National Health Service Central Register to record mortality. There were 2,250 deaths from all causes during 326,016 person-years of follow-up. When compared with the reference category (HDL-C = 1.5-1.99 mmol/L),

a U-shaped association was observed for all-cause mortality, with an elevated risk in participants with the lowest (hazard ratio = 1.23; 95% CI: 1.06-1.44) and the highest concentration (1.25, 0.97-1.62) of HDL-C [24].

Despite incontrovertible epidemiological evidence of the inverse association of HDL with ASCVD risk, the available data in humans are not consistent with this causal relationship and therefore do not support the conventional HDL hypothesis. However, recent studies have focused on the function of HDL and suggest a possible approach to reconcile human and animal data and point to a potential avenue to target HDL therapeutically. Therefore, better clinical understanding of the traits of dysfunctional HDL or apolipoprotein AI may lead to new diagnostic and treatment modalities for ACS.

Material and methods

Study design: an observational, analytical and retrospective cohort study was designed.

Study population: the target population was composed of patients admitted to the emergency service with a primary diagnosis of ACS during the period from January 2015 to December 2022. The exposed group included those patients of both sexes aged 18 years or older who presented HDL levels greater than 60.0 mg/dl in the initial evaluation in the

Table 2
Multivariate analysis of associated factors and mortality

	Mortality, RR [95% CI]	p value
Age (years) ^a	0.02 [-0.03 — -0.07]	0.394
Sex		
Female		
Male	1.05 [-0.04 — -2.13]	0.058
Diabetes mellitus type 2		0.025
Yes	1.2 [0.15 — 2.25]	
No	Ref.	

Note: Bivariate Poisson regression model with robust variance; Statistically significant level: $p < 0.05$; Descriptive Statistics: Median (Interquartile Range):

^a — Median (IQR).

Abbreviations: CI — confidential interval, RR — relative risk.

emergency room. On the contrary, the unexposed group consists of patients with HDL levels that ranged between 40 and 60 mg/dL. Strict exclusion criteria encompass people with a history of coronary heart disease, those with a familial predisposition to coronary heart disease, and those with incomplete data.

Definitions of the variables included. We considered the following parameters in the evaluation of the variables included in the study. Hypertension (systolic blood pressure > 130 mmHg and diastolic blood pressure > 80 mmHg), type 2 diabetes mellitus (T2DM) (fasting glucose > 126 mg/dL and postprandial glucose > 200 mg/dL), presence or absence of kidney damage for chronic kidney disease (CKD), a body mass index > 30 kg/m² for obesity, total cholesterol levels > 200 mg/dL for hypercholesterolemia, triglyceride levels > 150 mg/dL for hypertriglyceridemia, and high levels of HDL cholesterol (HDL > 60 mg/dL) (Table 1).

Data collection and processing. Rigorous data collection procedures were implemented, using a structured approach to extract relevant information from patient records. Microsoft Excel 2021 and SPSS statistical software facilitated comprehensive data processing. Descriptive statistics involved the creation of intricate one- and two-dimensional frequency tables, which offered nuanced information about absolute and relative values. The tables were accompanied by graphical representations to improve the visualization of the data.

Statistical analysis. The analytical phase employed a wide range of statistical tests adapted to the nature (qualitative or quantitative) and distribution of the variables. To evaluate whether elevated HDL levels serve as a discernible risk factor for ACS-related mortality, the chi-square test was meticulously applied for qualitative variables, with a predetermined significance level of 5%. Furthermore, the association between elevated HDL levels and the risk of death from ACS was explored by calculating relative risks and corresponding 95% confidence intervals. Given the predominantly qualitative nature of the intervening variables, their potential impact

on ACS mortality was rigorously analyzed using the chi-square test, selectively excluding quantitative variables.

Ethical considerations. Ethical approval for the protocol was diligently sought and obtained from both the institutional ethics committee and the hospital. The study protocol scrupulously adheres to the principles of confidentiality in information management, aligning with the ethical guidelines established in the Declaration of Helsinki and the recommendations of the Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) for biomedical research. This ensures maximum integrity and ethical conduct throughout the research process.

Results

Of the 196 patients admitted to the emergency department, 98 were selected for the exposed cohort group and another 98 for the non-exposed cohort group. The clinical characteristics of patients with acute coronary syndrome according to mortality are presented below. It is observed that the median age of the survivors was 68 years, compared to 72 years in the deceased (RR: 1.04, 95% CI: 1.00-1.07, $p = 0.050$). Regarding gender, 33.7% of women died, while 66.7% of men died (RR: 3.52, 95% CI: 1.25-9.92, $p = 0.017$) (Table 1).

In relation to comorbidities, the presence of T2DM showed a significant association with mortality (RR: 4.05, 95% CI: 1.51-10.85, $p = 0.005$). No significant associations with mortality were found for high blood pressure, CKD, obesity, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and HDL levels.

Subsequently, a bivariate analysis of each variable in comparison with mortality was carried out, using a Poisson regression model with robust variance. The latter confirmed the statistical significance of these results ($p < 0.05$) (Table 2).

Discussion

In this study, it was evident that the average age of the surviving patients was 68 years, in contrast to the deceased patients, whose average age was 72 years. The current research found a statistically significant association, indicating that increasing age increases the risk of dying by 4% in patients with ACS (RR: 1.04, 95% CI: 1.00-1.07, $p = 0.050$). This association supports previous findings suggesting that ACS in older adults presents relatively worse outcomes due to high atherosclerotic plaque burden, anatomical complexity, and the presence of various age-related comorbidities, thus contributing to a worse prognosis [25, 26].

In relation to gender, it was observed that 66.3% of the deceased were women and 33.3% were men, evidencing a statistically significant association between sex and mortality in patients with ACS. However, the multivariate analysis did not show a direct association between being female and in-hospital mortality in patients with SICA. Other studies have reported that men are more likely

to suffer from AHF, but our observations revealed that women had a higher prevalence of angina due to risk factors such as diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and obesity, which increases cardiovascular risk and in-hospital mortality in women more than in men [27, 28].

Among the comorbidities evaluated, arterial hypertension did not show significant association with in-hospital mortality in patients with ACS. Although hypertension is a well-established cardiovascular risk factor, its relationship with mortality varies in different studies. Another study reported that hypertension is associated with increased in-hospital and 6-month mortality, especially in cases with elevated blood pressure levels [29, 30].

Regarding T2DM, a statistically significant association was found with in-hospital mortality in patients with ACS. The multivariate analysis confirmed this association, indicating that the presence of T2DM increases the risk of death in patients with ACS by 20%. Numerous studies support the idea that diabetes mellitus is a marker of poor prognosis in patients with ACS, increasing the risks of ischemic and hemorrhagic complications [31, 32].

Regarding CKD, no statistically significant association with in-hospital mortality was found in our study. However, previous studies have indicated that patients with CKD have worse outcomes compared to those without kidney disease, due to a lower likelihood of receiving standard treatment and reperfusion. CKD is associated with a significant increase in short- and long-term mortality in patients with ACS [33–35].

Obesity did not demonstrate significant association with in-hospital mortality in patients with ACS in our study. These findings are consistent with previous studies suggesting that mortality risk does not follow linear pattern with body weight, and results may vary depending on the population studied [36, 37].

Regarding the lipid profile, neither hypercholesterolemia nor hypertriglyceridemia was significantly associated with in-hospital mortality in our study population.

These results differ from previous research that has suggested a relationship between extremely high triglyceride levels and an increased risk of mortality in patients with ACS [38].

Finally, in relation to HDL levels, no statistically significant association was found with in-hospital mortality in patients with ACS in our study. Conversely, some studies have suggested that extremely high levels of HDLc may be associated with a higher risk of mortality in this group of patients [23].

Prospects for further research. Future research could investigate the specific mechanisms through which T2DM influences mortality in acute coronary syndrome patients, exploring potential therapeutic interventions or preventive measures targeting this population.

Limitations of the study. This study is limited by its retrospective design and relatively small sample size. Future studies with larger sample sizes and prospective designs could provide further insights into the relationship between female sex, T2DM, and in-hospital mortality in acute coronary syndrome patients. Additionally, the study did not explore potential confounding factors such as comorbidities or medication use, which could impact the observed associations. Addressing these limitations in future research could enhance the validity and generalizability of the findings.

Conclusion

No significant association was found between elevated HDL levels and in-hospital mortality. Although older age and the presence of T2DM were identified as significant risk factors, the analysis did not support a clear causal relationship between HDL levels and clinical outcome. These findings highlight the complexity of the interaction between HDL and cardiovascular disease, underscoring the need for additional research to better understand the underlying mechanisms and develop more effective therapeutic strategies.

Relationships and Activities: none.

Литература/References

- Battilana-Dhoedt JA, Cáceres-de Italiano C, Gómez N, Centurión OA. Fisiopatología, perfil epidemiológico y manejo terapéutico en el síndrome coronario agudo. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]. 2020;18(1):84-96. (In Spanish)
- Gaviria S, Ramírez A, Alzate M, et al. Epidemiología del síndrome coronario agudo. Medicina U.P.B. [Internet]. 2020;39(1):49-56. (In Spanish)
- Fanego A, Dávalos K, Penayo T, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes con Síndrome Coronario Agudo hospitalizados en el Servicio de Clínica Médica II del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS) entre enero a junio de 2019. Rev. cient. cienc. salud [Internet]. 2020;2(2):4-10. (In Spanish)
- Nicholls J, Nelson J. HDL and cardiovascular disease. Pathology. 2019;51(2):142-7.
- Rosenson S, Brewer B, Ansell J, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. Nature reviews cardiology. 2016;13(1):48-60.
- Iza A. HDL colesterol, protector de enfermedad cardiovascular: calidad vs. cantidad. Revista de Investigación de la Universidad Norbert Wiener. 2016;5(1):95-108. (In Spanish)
- Siddiqi K, Kiss D, Rader D. HDL-cholesterol and cardiovascular disease: rethinking our approach. Current opinion in cardiology. 2015;30(5):536-42.
- Rosenson S, Brewer B, Barter J, et al. HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology. Nature Reviews Cardiology. 2018;15(1):9-19.
- Rysz J, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górzyska M, Franczyk B. The role and function of HDL in patients with chronic kidney disease and the risk of cardiovascular disease. International journal of molecular sciences. 2020;21(2):601.
- François M, Colin B, Alberico L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2020;41(1):111-88.
- Khan SS, Fonarow GC. Very Elevated High-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality — The Good Gone Bad? JAMA Cardiol. 2022;7(7):681.
- Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and adverse cardiovascular outcomes in high-risk populations. JAMA cardiology. 2022;7(7):672-80.
- Hamid M, Elani S, Moti K, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014;29(8):1554-62.
- Li X, Guan B, Wang Y, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and all-cause mortality in the general population of northern China. Sci Rep. 2019;14426.

15. Slomski A. High HDL Cholesterol Linked With Death in Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2022;328(1):10. doi:10.1001/jama.2022.10273.
16. Zanon P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*. 2016;351(6278):1166-71.
17. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *European heart journal*. 2017;38(32):2478-86.
18. Ko DT, Alter DA, Guo H, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(19):2073-83.
19. del Río Bazán D, Morera Pérez M, Díaz-Perera Fernández G. Valor pronóstico del colesterol en la morbilidad y mortalidad del paciente postoperado grave. *Rev. Finlay [Internet]*. 2021;11(2):167-73. (In Spanish)
20. Casula M, Colpani O, Xie S, et al. HDL in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: In Search of a Role. *Cells*. 2021;10(8):1869. doi:10.3390/cells10081869.
21. Ajala ON, Demler OV, Liu Y, et al. Anti-Inflammatory HDL Function, Incident Cardiovascular Events, and Mortality: A Secondary Analysis of the JUPITER Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(17):e016507.
22. Ito F, Ito T. Triglicéridos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y HDL oxidado: nuevos biomarcadores lipídicos de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica relacionada con las lipoproteínas. *Antioxidantes*. 2020;9:362. doi:10.3390/antiox9050362. (In Spanish)
23. Mazidi M, Mikhailidis DP, Banach M. Associations between risk of overall mortality, cause-specific mortality and level of inflammatory factors with extremely low and high high-density lipoprotein cholesterol levels among American adults. *Int. J. Cardiol*. 2019;276:242-7.
24. Hamer M, O'Donovan G, Stamatakis E. High-density lipoprotein cholesterol and mortality: too much of a good thing? Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2018;38(3):669-72.
25. Damiluji AA, Forman DE, Wang TY, et al.; American Heart Association Cardiovascular Disease in Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Management of Acute Coronary Syndrome in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(3):e32-e62.
26. Damiluji AA, Forman DE, van Diepen S, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Older Adults in the Cardiac Intensive Care Unit: Factoring Geriatric Syndromes in the Management, Prognosis, and Process of Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(2):e6-e32.
27. Basuliman AS, Malabarey MA, Abousamak FW, et al. Predictive value of triglycerides to high density lipoprotein ratio in patients with first attack of acute coronary syndrome. *Saudi Med J*. 2023;44(4):379-84.
28. George NM, Ramamoorthy L, Satheesh S, Jayapragasam KM. Gender divides in the clinical profiles of patients with acute myocardial infarction at a tertiary care center in South India. *J Family Community Med*. 2021;28(1):42-7.
29. Konstantinou K, Tsioufis C, Koumelli A, et al. Hypertension and patients with acute coronary syndrome: Putting blood pressure levels into perspective. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(8):1135-43.
30. Tocci G, Figliuzzi I, Presta V, et al. Therapeutic Approach to Hypertension Urgencies and Emergencies During Acute Coronary Syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(3):253-9.
31. Godoy LC, Lawler PR, Farkouh ME, et al. Urgent Revascularization Strategies in Patients With Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome. *Can J Cardiol*. 2019;35(8):993-1001.
32. Fan HL, Zeng LH, Chen PY, et al. Association of baseline hemoglobin A1c levels with bleeding in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome underwent percutaneous coronary intervention: insights of a multicenter cohort study from China. *J Geriatr Cardiol*. 2022;19(7):487-97.
33. Banerjee D, Perrett C, Banerjee A. Troponins, Acute Coronary Syndrome and Renal Disease: From Acute Kidney Injury Through End-stage Kidney Disease. *Eur Cardiol*. 2019;14(3):187-90.
34. Bhandari S, Jain P. Management of acute coronary syndrome in chronic kidney disease. *J Assoc Physicians India*. 2012;60:48-51.
35. Pickering JW, Blunt IRH, Than MP. Acute Kidney Injury and mortality prognosis in Acute Coronary Syndrome patients: A meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(3):237-46.
36. Gurevitz C, Assali A, Mohsan J, et al. The obesity paradox in patients with acute coronary syndromes over 2 decades — the ACSIS registry 2000-2018. *Int J Cardiol*. 2023;380:48-55.
37. Şaylık F, Çınar T, Hayıroğlu Mİ. Effect of the Obesity Paradox on Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Meta-analysis of the Literature. *Balk Med J*. 2023;40(2):93-103.
38. Cheng KH, Chu CS, Lin TH, et al. Lipid paradox in acute myocardial infarction-the association with 30-day in-hospital mortality. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1255-64.



Сезонная динамика сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации

Кузьменко Н.В.^{1,2}, Галагудза М.М.¹, Федоренко А.А.¹, Звартау Н.Э.¹, Шляхто Е.В.¹

Цель. Исследовать сезонную динамику сердечно-сосудистых событий (ССС) в Российской Федерации (РФ) с использованием медико-статистических данных за период 2016–2019 гг, а также установить ассоциацию риска СССР с метеорологическими условиями.

Материал и методы. Мы использовали данные по госпитализациям за 2016–2019 гг по поводу геморрагического инсульта (ГИ), ишемического инсульта (ИИ), инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС).

Результаты. Анализ данных показал, что максимальное количество ГИ случилось зимой и весной, минимальное — летом. Максимальное количество ИИ было зафиксировано весной и летом, минимальное — зимой и осенью. ОКС чаще случался зимой и весной, ИМ — чаще весной. ОКС в 44% случаев сопровождался ИМ. Зимой вероятность ГИ увеличивалась с уменьшением географической широты.

Летом риск ГИ и ИИ был больше при более низкой температуре воздуха. Летом вероятность ИИ и ИМ была ассоциирована с более низкими значениями атмосферного давления и парциальной плотности кислорода в воздухе (pO_2). Зимой риск ИИ увеличивался при более высоких значениях атмосферного давления. Не было получено убедительных доказательств влияния геомагнитной активности на сезонную динамику СССР ни во всей РФ, ни в приполярных регионах.

Заключение. В итоге метеорологические условия оказывают влияние на сезонный риск СССР. Снижение pO_2 летом существенно увеличивало количество СССР, связанных с ишемией, что должно учитываться при разработке профилактических мер.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, сезон, температура, атмосферное давление, геомагнитная активность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Кузьменко Н.В.* — к.б.н., с.н.с. отдела экспериментальной физиологии и фармакологии; м.н.с. лаборатории биофизики кровообращения, ORCID: 0000-0001-6027-7325, Галагудза М.М. — директор Института экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-5129-9944, Федоренко А.А. — врач-кардиолог, зав. отделом мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения службы по развитию регионального здравоохранения управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-9836-7841, Звартау Н.Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, зав. кафедрой факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nat.kuzmenko2011@yandex.ru

A — ежедневный индекс геомагнитной активности, АД — артериальное давление, ГИ — геморрагический инсульт, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СССР — сердечно-сосудистое событие, pO_2 — парциальная плотность кислорода в воздухе, РФ — Российская Федерация, ФО — федеральный округ.

Рукопись получена 29.01.2024

Рецензия получена 07.05.2024

Принята к публикации 08.05.2024



Для цитирования: Кузьменко Н.В., Галагудза М.М., Федоренко А.А., Звартау Н.Э., Шляхто Е.В. Сезонная динамика сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5773. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5773. EDN KYZRXI

Seasonal dynamics of cardiovascular events in the Russian Federation

Kuzmenko N.V.^{1,2}, Galagudza M.M.¹, Fedorenko A.A.¹, Zvartau N.E.¹, Shlyakhto E.V.¹

Aim. To study the seasonal dynamics of cardiovascular events (CVE) in the Russian Federation (RF) using medical and statistical data for the period 2016–2019, and also to establish an association of CVE risk with meteorological conditions.

Material and methods. We used data on hospitalizations for 2016–2019 for hemorrhagic stroke (HS), ischemic stroke (IS), myocardial infarction (MI), and acute coronary syndrome (ACS).

Results. Data analysis showed that the maximum number of HSs occurred in winter and spring, and the minimum in summer. The maximum number of ISs was recorded in spring and summer, while the minimum in winter and autumn. ACS occurred more often in winter and spring, MI — more often in spring. ACS was accompanied by MI in 44% of cases. In winter, the probability of HS increased with decreasing latitude.

In summer, the risk of HS and IS was greater at lower air temperatures. In summer, the probability of IS and MI was associated with lower values of atmospheric pressure and partial density of oxygen (pO_2). In winter, the risk of IS increased at high atmospheric pressure values. No convincing evidence was obtained of the influence of geomagnetic activity on the seasonal dynamics of the CVEs either throughout the Russian Federation or in the circumpolar regions.

Conclusion. As a result, meteorological conditions influence the seasonal risk of CVEs. A decrease in pO_2 in summer significantly increases the CVE risk associated with ischemia, which should be taken into account when preventing CVEs.

Keywords: hemorrhagic stroke, ischemic stroke, myocardial infarction, acute coronary syndrome, season, temperature, atmospheric pressure, geomagnetic activity.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Kuzmenko N.V.* ORCID: 0000-0001-6027-7325, Galagudza M.M. ORCID: 0000-0001-5129-9944, Fedorenko A.A. ORCID: 0000-0002-9836-7841, Zvartau N.E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Shlyakhto E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received: 29.01.2024 Revision Received: 07.05.2024 Accepted: 08.05.2024

ration. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5773. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5773. EDN KYZRXI**For citation:** Kuzmenko N. V., Galagudza M. M., Fedorenko A. A., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V. Seasonal dynamics of cardiovascular events in the Russian Federation.**Ключевые моменты**

- Риск сердечно-сосудистых событий подвержен сезонным колебаниям, циркануальный тренд которых определяется особенностями этиопатогенеза патологий и усилением провоцирующих факторов под влиянием погодных условий.

Key messages

- The risk of CVDs is subject to seasonal fluctuations, the circannual rhythm of which is determined by etiopathogenesis characteristics of pathologies and the intensification of triggers under the weather influence.

По данным Всемирной организации здравоохранения¹, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда (ИМ), инсульты) являются основной причиной смерти во всем мире.

К настоящему времени известно, что риск сердечно-сосудистых событий (ССС) зависит от сезона: вероятность геморрагического инсульта (ГИ) и ИМ повышается в холодный сезон, по сравнению с более теплым [1-3]. Установлено, что зимой увеличивается активность симпатической нервной системы, повышаются показатели артериального давления (АД), индекса массы тела, гематокрита, уровня циркулирующих липидов и глюкозы, увеличивается тромбообразование [4-7]. Данные изменения связаны как с влиянием холодной погоды на общий метаболизм, так и с сезонными особенностями в образе жизни [5]. Известно, что зимой человек меньше двигается, но потребляет больше насыщенных жиров и меньше витаминов группы С и Е [8-10]. Риск ишемического инсульта (ИИ) не имеет четкой ассоциации с сезоном, но нами было установлено, что снижение атмосферного давления и парциальной плотности кислорода (pO_2) повышает вероятность ИИ летом [1]. Для ИМ также были показаны аналогичные ассоциации, но они были менее выражены [2].

В научной литературе существуют много работ, в которых исследуется сезонная динамика СССР в разных регионах земного шара с использованием данных по госпитализации как в отдельные медицинские учреждения, так и национальных регистров [1-3]. Также нами были найдены публикации [11-19], исследующие этот вопрос в регионах и медицинских учреждениях Российской Федерации (РФ), но без охвата всей территории РФ.

Цель нашей работы — провести исследование сезонной динамики СССР в РФ с использованием

медико-статистических данных за период 2016-2019гг, а также установить ассоциацию риска СССР (ГИ, ИИ, ИМ, острого коронарного синдрома (ОКС)) с метеорологическими условиями.

Материал и методы

В нашей работе мы использовали данные за период с января 2016г по декабрь 2019г, представленные в "Мониторинге снижения смертности от ишемической болезни сердца" и "Мониторинге снижения смертности от cerebrovasкулярных болезней" ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России (далее — Регистр). В Регистре представлены помесечные данные по госпитализациям в субъектах РФ (область, край, республика, автономный округ) и в федеральных округах (ФО). С помощью данных Регистра мы оценили общее количество госпитализаций (на 100 тыс. человек) по поводу ГИ, ИИ, ИМ, ОКС в ФО РФ, а также сезонную динамику СССР и ее ассоциацию с метеорологическими факторами.

Перед включением в статистический анализ сезонной динамики СССР данные проверялись на корректность ввода в Регистр. Данные не включались в статистический анализ, если возникали сомнения в равномерности их ввода в течение года, на что указывали существенное (в разы) увеличение или уменьшение количества госпитализаций в отдельные месяцы.

Из Регистра были извлечены данные (в абсолютных значениях) по госпитализациям зимой, весной, летом и осенью по поводу ГИ, ИИ, ИМ, ОКС для каждого субъекта РФ (области, края, автономного округа, республики). Вероятность СССР в каждый сезон/месяц была оценена в процентах к общему количеству случаев за все сезоны. Расчет был произведен для каждого субъекта РФ отдельно, а затем были рассчитаны средние значения для каждого ФО и всей РФ.

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> обращение 02.11.2023.

Таблица 1

Метеорологические условия в РФ в 2016-2019гг

Федеральный округ	Температура воздуха, °С		Атмосферное давление, гПа		Вариабельность атмосферного давления, гПа		Относит. влажность %		ρO ₂ , г/м ³	
	Зима	Лето	Зима	Лето	Зима	Лето	Зима	Лето	Зима	Лето
Российская Федерация	-8,2±7,0	19,1±2,9	994±15,6	988±17,0	9,5±2,0	5,8±1,3	82±7,6	68±8,7	303±10,0	269±6,1
Северо-Западный ФО	-5,9±4,0	17,0±2,1	1004±5,3	1004±5,8	12,3±0,5	6,7±0,7	87±2,2	74±2,5	303±4,2	276±2,7
Центральный ФО	-4,4±0,8	19,3±1,7	992±5,4	990±4,9	9,9±0,8	6,1±0,8	87±2,2	69±4,0	297±2,4	269±2,3
Южный ФО	0,7±3,0	24,1±1,0	1004±13	998±11	7,3±0,4	4,1±0,5	83±3,0	55±11,4	295±5,3	267±2,5
Северо-Кавказский ФО	0,1±0,4	22,3±1,0	962±19	957±17	6,4±0,2	3,4±0,2	82±6,2	64±5,6	283±5,4	257±3,7
Приволжский ФО	-8,1±1,4	19,0±1,6	998±4,8	993±3,3	10,2±0,7	6,9±0,7	84±3,1	65±6,8	304±2,5	271±1,3
Уральский ФО	-14,5±3,8	17,0±1,7	1000±12,1	990±11,1	11,3±1,2	7,3±0,3	79±4,4	68±4,7	312±7,8	273±4,2
Сибирский ФО	-15,9±3,9	18,4±1,3	994±18,7	976±19,4	9,0±1,1	5,3±0,4	79±1,8	69±5,8	312±4,3	267±6,2
Дальневосточный ФО	-17,6±7,7	16,6±3,6	990±21,6	983±25,3	8,2±2,6	5,2±0,8	66±7,9	75±10,5	313±12,5	271±9,5

Примечание: данные представлены в виде M±SD.

Сокращения: ρO₂ — парциальная плотность кислорода в воздухе, ФО — федеральный округ.

Обработка метеорологических данных осуществлялась, как описано в ранее опубликованных работах [2, 6]. Мы использовали архивы метеорологических данных с сайта <https://rp5.ru>. За период с января 2016г по декабрь 2019г для каждого субъекта (для центрального города субъекта, за исключением Красноярского края, для которого мы рассчитали метеофакторы для Красноярска и Норильска) и ФО РФ были рассчитаны средние значения зимней и летней температуры воздуха, величины и вариабельности атмосферного давления, относительной влажности воздуха и ρO₂.

Архивные данные геомагнитной активности за 2016-2019гг были взяты с сайта Space weather prediction center (ftp://ftp.swpc.noaa.gov/pub/indices/old_indices/). Для каждого месяца рассчитывалось количество дней с высокой геомагнитной активностью, когда ежедневный индекс геомагнитной активности А был больше 20 нТл, а также среднемесячное значение А индекса (в нТл). Расчеты проводились для планетарной геомагнитной активности, а также для локальной геомагнитной активности в области высоких географических широт. Ассоциация сезонной динамики геомагнитной активности с риском ССС была оценена для всех регионов РФ и для приполярных регионов отдельно. К приполярным регионам мы отнесли: области Архангельскую и Мурманскую, республики Карелия, Коми и Якутия (Саха), автономные округа Ненецкий, Чукотский, Ямало-Ненецкий. Мы не включили в статистику Красноярский край, поскольку он имеет большую протяженность с севера на юг.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Excel. При сравнении количества госпитализаций в разные сезоны мы использовали парный t-тест. Результаты пред-

ставлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Различия считались значимыми при P<0,05. Взаимосвязь между метеорологическими факторами и количеством госпитализаций устанавливалась при помощи расчета коэффициента корреляции Пирсона или ранговой корреляции (в зависимости от нормальности распределения и количества сравниваемых пар). Корреляция считалась значимой при P<0,05.

Результаты и обсуждение

Метеорологические условия

РФ занимает территорию между 82° с.ш. и 41° с.ш., 19° в.д. и 169° з.д. в Европейской и Азиатской части материка Евразия. РФ располагается в арктическом, субарктическом, умеренном и субтропическом климатических поясах, однако большая часть РФ расположена в умеренном поясе с континентальным и резко континентальным климатом.

Для всей территории РФ характерен сильный температурный контраст между зимой и летом, в среднем разница между сезонами составляет 27±6° С. Зимой в большинстве регионов температура воздуха опускается ниже -8° С. Самые холодные зимы характерны для Уральского, Сибирского и Дальневосточного ФО. Самые теплые — для Южного, Северо-Кавказского ФО и Калининградской области. Лето в большинстве регионов умеренно теплое (19° С), максимальные летние температуры наблюдаются в Южном и Северо-Кавказском ФО (табл. 1).

На большей части территории РФ относительная влажность воздуха выше зимой, чем летом, однако в южных регионах Дальневосточного ФО из-за влияния муссонов лето более влажное, чем зима (табл. 1).

В большинстве регионов РФ атмосферное давление зимой выше, чем летом. Исключение состав-

Таблица 2

Сезонная динамика геомагнитной активности в 2016-2019гг

Месяцы	Планетарный				Для высоких широт			
	Общее количество дней			Аср, нТл	Общее количество дней			Аср, нТл
	A ≥ 20 нТл	A ≥ 50 нТл	A ≥ 100 нТл		A ≥ 20 нТл	A ≥ 50 нТл	A ≥ 100 нТл	
Январь	6	0	0	8,4±2,3	20	0	0	9,8±3,7
Февраль	8	0	0	9,1±1,8	20	1	0	11,6±3,0
Март	20	1	0	10,7±3,7	40	5	0	14,7±6,2
Апрель	9	1	0	9,5±2,8	25	3	0	12,1±5,5
Май	8	2	0	9,4±2,3	26	3	1	12,7±4,9
Июнь	7	0	0	7,5±2,0	14	0	0	8,5±2,8
Июль	7	0	0	8,3±2,4	22	3	0	11,1±4,5
Август	13	1	0	10,1±1,8	33	7	0	14,6±4,0
Сентябрь	24	2	0	13,8±4,5	44	14	1	20,2±7,3
Октябрь	19	1	0	10,9±4,2	34	9	0	16,3±6,8
Ноябрь	9	0	0	7,7±3,5	17	3	0	10,6±6,1
Декабрь	10	0	0	7,2±3,1	22	1	0	9,5±4,7
Всего	140	8	0	9,4±3,2	317	49	2	12,6±5,5

Примечание: данные представлены в виде M±SD.

Сокращение: А — суточный индекс геомагнитной активности.

ляет Северо-Западный ФО, а также северные субъекты Дальневосточного ФО (Магаданская область, Камчатский край, Чукотский автономный округ). Максимальная амплитуда колебаний атмосферного давления между зимой и летом (в среднем 18 гПа) наблюдается в Сибирском ФО. Во всех регионах РФ атмосферное давление более вариабельно зимой по сравнению с летом. Максимальная вариабельность атмосферного давления зимой отмечается в Северо-Западном и Уральском ФО (табл. 1).

Практически для всех регионов РФ характерен большой контраст ρ_{O_2} между зимой и летом, разница составляет в среднем 33 ± 9 г/м³. Максимальный контраст (≥ 45 г/м³) наблюдается в Сибирском ФО (табл. 1).

В таблице 1 представлены средние метеорологические условия зимой и летом во всех ФО РФ. Однако следует учесть, что из-за большой протяженности некоторых ФО входящие в них субъекты могут сильно отличаться по климату. Так, например, для севера Северо-Западного ФО (республика Коми, Ненецкий автономный округ) характерны морозные зимы с температурой ниже -10° С, а в Калининградской области температура воздуха зимой $\sim 0^\circ$ С. Для юга Дальневосточного ФО характерно влажное теплое лето (19° С) и большой контраст в величине атмосферного давления между зимой и летом (10-16 гПа) с максимальными значениями зимой. На севере Дальневосточного ФО лето холодное ($11-12^\circ$ С), зимой влажность воздуха выше, чем летом, а атмосферное давление зимой ниже, чем летом.

Метеорологические условия могут отличаться не только в пределах одного ФО, но даже в пределах од-

Таблица 3

**Среднее количество
госпитализаций по поводу ССС за год
(в пересчете на 100 тыс. человек) в РФ в 2016-2019гг**

Федеральный округ	ГИ	ИИ	ИМ	ОКС
Российская Федерация	53	300	160	361
Северо-Западный ФО	57	335	189	349
Центральный ФО	50	318	160	314
Южный ФО	59	277	145	311
Северо-Кавказский ФО	41	158	93	299
Приволжский ФО	56	343	170	411
Уральский ФО	48	273	166	448
Сибирский ФО	53	294	176	421
Дальневосточный ФО	62	286	156	357

Сокращения: ГИ — геморрагические инсульты, ИИ — ишемические инсульты, ИМ — инфаркты миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ФО — федеральный округ.

ного субъекта. Это характерно для субъектов с большой протяженностью с севера на юг (например, Красноярский край), а также для субъектов, в которых встречаются как равнинные, так и горные районы (например, субъекты Северо-Кавказского ФО).

Приполярные регионы занимают $\sim 28\%$ территории РФ. Анализ геомагнитной активности показал, что в период 2016-2019гг наблюдалось 140 дней с $A \geq 20$ нТл, а в приполярных регионах 317 дней с $A \geq 20$ нТл при более высоких значениях А индекса (табл. 2). В средних широтах существенно реже, чем в высоких широтах, наблюдались геомагнитные возмущения с $A \geq 50$ нТл. Были выражены весенний и осенний пик геомагнитной активности, мак-

Таблица 4

Сезонная динамика госпитализаций по поводу ССС в РФ в 2016-2019гг

Федеральный округ	Зима, %	Весна, %	Лето, %	Осень, %
	Сезон 1	Сезон 2	Сезон 3	Сезон 4
Геморрагический инсульт				
Российская Федерация	26,7±2,7 ^{3,4}	26,2±2,4 ^{3,4}	23,5±2,3 ^{1,2}	23,7±2,1 ^{1,2}
Северо-Западный ФО	25,2±2,8	25,4±2,5	24,9±3,3	24,4±1,8
Центральный ФО	26,0±2,4 ³	26,2±2,2 ³	23,6±1,7 ^{1,2}	24,3±2,3
Южный ФО	27,3±2,8 ³	28,7±2,7 ^{3,4}	21,6±1,4 ^{1,2}	22,4±3,3 ²
Северо-Кавказский ФО	31,7±2,0 ^{3,4}	26,0±2,7 ⁴	20,9±2,4 ¹	21,4±1,1 ^{1,2}
Приволжский ФО	26,1±1,5 ^{3,4}	26,7±1,0 ^{3,4}	23,7±1,2 ^{1,2}	23,5±1,4 ^{1,2}
Уральский ФО	25,8±2,8	26,9±1,5 ³	23,3±1,4 ²	24,1±2,7
Сибирский ФО	27,4±2,8 ^{3,4}	25,2±2,7	23,5±2,4 ¹	23,9±1,8 ¹
Дальневосточный ФО	27,4±2,3 ^{3,4}	25,1±2,9	24,1±2,9 ¹	23,4±1,5 ¹
Ишемический инсульт				
Российская Федерация	24,3±1,7 ^{2,3}	25,4±1,4 ^{1,4}	25,7±1,7 ^{1,4}	24,6±1,7 ^{2,3}
Северо-Западный ФО	25,5±2,2	24,8±2,2	26,1±2,4	23,6±2,3
Центральный ФО	23,5±1,1 ^{2,3,4}	25,6±1,1 ¹	26,0±1,2 ^{1,4}	25,0±0,8 ^{1,3}
Южный ФО	24,7±1,3	25,9±1,9	24,3±2,4	25,0±1,2
Северо-Кавказский ФО	24,8±2,0	25,6±0,9 ⁴	25,9±1,6	23,8±0,5 ²
Приволжский ФО	24,4±1,3 ^{2,3}	25,5±0,6 ^{1,4}	25,6±1,0 ^{1,4}	24,5±1,1 ^{2,3}
Уральский ФО	24,6±1,1	25,6±0,8	24,6±1,7	25,2±0,9
Сибирский ФО	23,7±1,8 ³	24,6±1,9	26,3±1,3 ¹	25,4±2,4
Дальневосточный ФО	24,1±2,0	25,8±0,8	25,8±2,3	24,3±3,0
Инфаркт миокарда				
Российская Федерация	25,0±2,8	26,0±2,5 ³	24,4±1,9 ²	24,6±2,0
Северо-Западный ФО	25,3±3,8	26,3±2,8 ³	23,8±1,2 ²	24,5±1,2
Центральный ФО	23,7±1,8 ^{2,4}	26,4±1,3 ^{1,3}	24,7±1,7 ²	25,1±1,6 ¹
Южный ФО	25,0±1,1	26,5±1,8 ³	23,8±1,0 ²	24,7±1,6
Северо-Кавказский ФО	24,5±2,7	26,6±3,4	23,4±1,6	25,5±1,8
Приволжский ФО	25,3±2,8	26,6±1,4 ^{3,4}	23,9±2,1 ²	24,3±1,5 ²
Уральский ФО	26,9±3,6	23,5±1,9 ⁴	24,4±1,0	25,3±1,0 ²
Сибирский ФО	25,4±3,4	25,6±4,1	25,5±2,4	23,5±4,0
Дальневосточный ФО	25,5±3,0	25,4±2,9	24,6±2,5	24,5±2,2
Острый коронарный синдром				
Российская Федерация	25,5±1,8 ^{3,4}	26,1±1,4 ^{3,4}	23,6±1,5 ^{1,2,4}	24,8±1,3 ^{1,2,3}
Северо-Западный ФО	26,1±1,4 ^{3,4}	26,2±1,3 ^{3,4}	23,1±1,2 ^{1,2,4}	24,7±0,9 ^{1,2,3}
Центральный ФО	24,8±1,0 ²	26,2±1,2 ^{1,3,4}	24,1±1,4 ²	24,8±1,3 ²
Южный ФО	26,1±2,0 ³	25,7±1,0 ³	22,6±1,1 ^{1,2,4}	25,6±1,6 ³
Северо-Кавказский ФО	25,6±2,7	26,1±2,1	23,7±1,5	24,6±1,8
Приволжский ФО	25,1±0,9 ^{3,4}	26,2±1,1 ^{3,4}	23,8±1,2 ^{1,2}	24,9±1,1 ^{1,2}
Уральский ФО	24,6±1,9	26,9±1,3 ^{3,4}	23,6±1,6 ²	25,0±0,5 ²
Сибирский ФО	25,1±1,0	25,7±1,5	24,5±1,1	24,7±1,8
Дальневосточный ФО	27,0±3,0 ^{3,4}	25,7±2,1 ³	23,1±2,0 ^{1,2}	24,2±1,7 ¹

Примечание: ^{1,2,3,4} — P<0,05 — значимость различий между сезонами. Данные представлены в виде M±SD.

Сокращение: ФО — федеральный округ.

симальное количество геомагнитных возмущений случалось в марте и сентябре, минимальное — в июне и ноябре (табл. 2). Среднемесячный суточный индекс геомагнитной активности был максимален в сентябре, а минимален в июне и декабре (табл. 2). Известно, что ориентация диполя Земли к плоскости эклиптики повышает геомагнитную активность

вблизи дат равноденствий и уменьшает вблизи дат солнцестояний [20].

Сезонная динамика ГИ

ГИ представляют собой внутричерепные кровоизлияния, которые могут возникать на фоне изменения сосудов, и чаще всего спровоцированы подъемом АД.

Таблица 5

Ассоциация количества (в %) ССС с метеорологическими условиями в контрастные сезоны

Сезон	Географическая широта	Температура воздуха, °С	Атмосферное давление, гПа		Относительная влажность, %	ρO ₂ , г/м ³
			Величина	Вариабельность		
Количество геморрагических инсультов в %						
Зима	-0,452**	0,007	-0,219	-0,416**	-0,202	-0,103
Лето	0,207	-0,422**	0,144	0,313**	0,254*	0,064
Количество ишемических инсультов в %						
Зима	0,153	0,120	0,247*	0,175	0,096	0,007
Лето	0,182	-0,228*	-0,385**	0,112	0,008	-0,280*
Количество инфарктов миокарда в %						
Зима	0,149	-0,095	0,163	0,174	-0,083	0,164
Лето	-0,063	0,039	-0,251*	-0,102	0,049	-0,299*
Количество острых коронарных синдромов в %						
Зима	-0,051	-0,047	-0,173	-0,097	-0,220	-0,034
Лето	-0,133	0,125	-0,094	0,006	0,070	-0,158

Примечание: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ — значимость корреляции. Результаты представлены в виде корреляции Пирсона, $n=70-80$.

Сокращение: ρO_2 — парциальная плотность кислорода в воздухе.

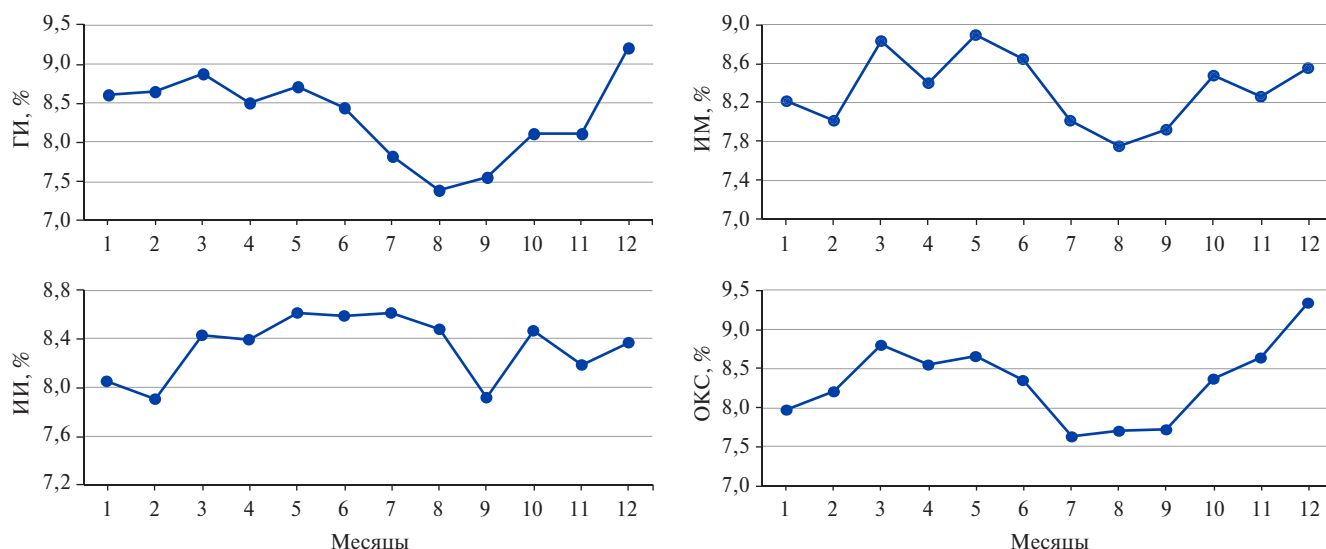


Рис. 1. Помесячные госпитализации по поводу ССС в РФ в 2016-2019гг.

Сокращения: ГИ — геморрагические инсульты, ИИ — ишемические инсульты, ИМ — инфаркты миокарда, ОКС — острый коронарный синдром.

За период 2016-2019гг в РФ зарегистрировано 311583 случая ГИ, что составляет 53 ГИ на 100 тыс. человек. Максимальное количество ГИ в пересчете на 100 тыс. человек было Южном и Дальневосточном ФО, минимальное — в Северо-Кавказском ФО (табл. 3).

Зимой и весной ГИ случались значительно чаще, чем летом и осенью (табл. 4). Максимальное количество ГИ было зарегистрировано в декабре и марте, минимальное — в июле, августе и сентябре (рис. 1). Наиболее сильно зимний пик ГИ был выражен в Северо-Кавказском, Сибирском и Дальневосточном ФО. Весенний пик ГИ был максимально выражен в Южном ФО. Наиболее слабо

сезонная динамика ГИ была выражена в Северо-Западном ФО (табл. 4).

Корреляционный анализ выявил значимую ассоциацию увеличения вероятности ГИ с более низкими температурами воздуха в регионе летом (рис. 2). Данная ассоциация объясняется тем, что летом при отсутствии центрального отопления выражено влияние температуры воздуха на уровень АД, а следовательно, на риск инсультов. Известно, что низкие температуры вызывают подъем АД, что может спровоцировать ГИ [4, 6]. Также были выявлены значимые прямые корреляции между количеством ГИ, вариабельностью атмосферного давления и величиной относительной влажности воздуха летом (табл. 5).

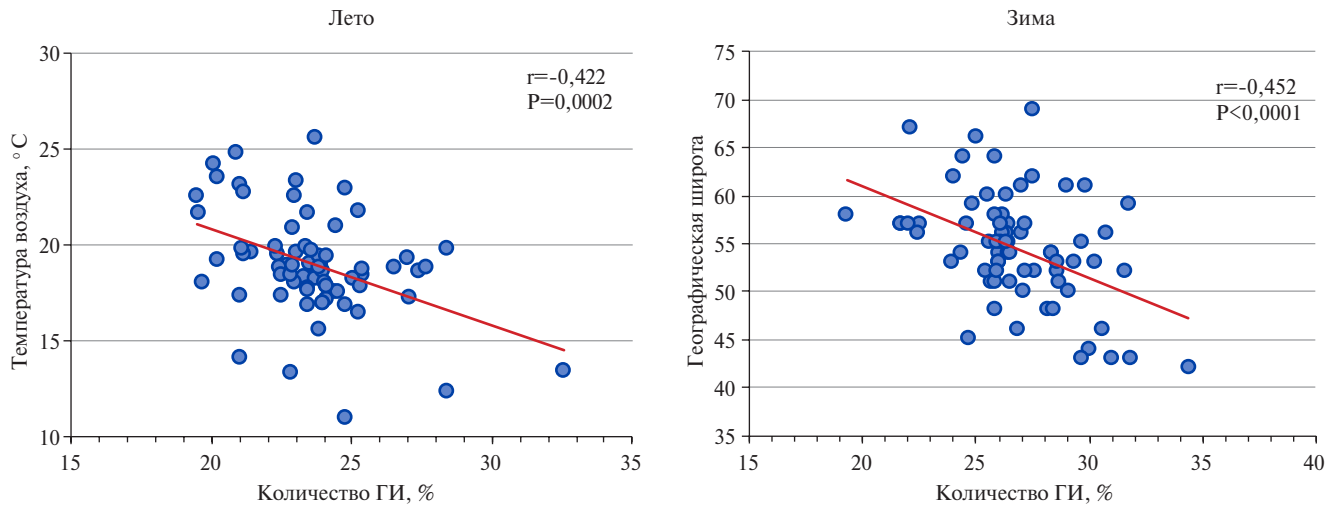


Рис. 2. Ассоциация количества ГИ с температурой воздуха и географической широтой.

Примечание: r — коэффициент корреляции Пирсона, P — значимость корреляции.

Сокращение: ГИ — геморрагические инсульты.

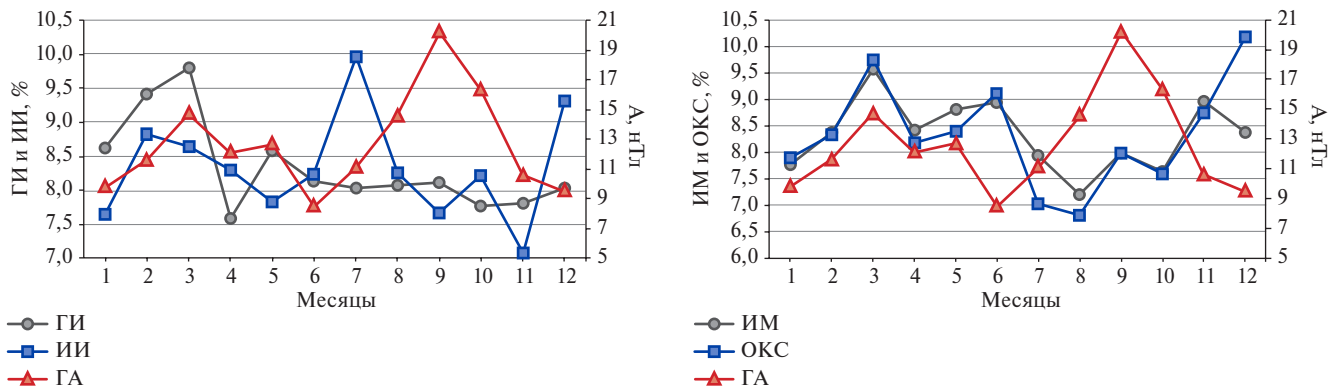


Рис. 3. Ассоциация количества ССС с геомагнитной активностью в приполярных регионах РФ.

Сокращения: А — суточный индекс геомагнитной активности, ГА — геомагнитная активность, ГИ — геморрагические инсульты, ИИ — ишемические инсульты, ИМ — инфаркты миокарда, ОКС — острый коронарный синдром.

Однако эти ассоциации, скорее всего, объясняются тем, что существуют значимые обратные взаимосвязи между величиной температуры воздуха летом, вариабельностью атмосферного давления и величиной относительной влажности воздуха ($-0,629$ и $-0,657$, соответственно, $P < 0,0001$).

Зимой вероятность ГИ уменьшалась с увеличением географической широты (рис. 2). Известно, что с увеличением географической широты увеличивается длительность темного времени суток зимой, вплоть до полярной ночи в приполярных областях. Исследователи наблюдали выраженное увеличение мелатонина зимой у людей, живущих на Европейском Севере, в то же время у резидентов средних широт сезонная динамика мелатонина обычно не выражена [21, 22]. Установлено, что мелатонин обладает гипотензивным эффектом [23]. Показано, что АД выше зимой, чем летом, а разница между зимними и летними значениями АД больше у людей, живущих в низ-

ких географических широтах [6]. Кроме того, зимой ГИ случались чаще при менее вариабельном атмосферном давлении (табл. 5), однако эта ассоциация, вероятно, объясняется сильной прямой корреляцией между географической широтой и вариабельностью атмосферного давления ($0,900$, $P < 0,0001$).

Во многих исследованиях было показано повышение уровня АД при геомагнитных возмущениях [24]. Однако нами не было обнаружено взаимосвязи между уровнем геомагнитной активности и количеством ГИ (табл. 6). На рисунке 3 видно, что даже в приполярных регионах увеличение риска ГИ совпадало с высокой геомагнитной активностью весной, но не осенью.

Сезонная динамика ИИ

ИИ обычно развиваются при закупорке сосудов тромбом или атеросклеротической бляшкой, что приводит к нарушению кровоснабжения головного мозга.

За период 2016-2019гг в РФ зарегистрировано 1763089 случаев ИИ, что составляет 300 ИИ на

Таблица 6

Ассоциация количества (в %) ССС с геомагнитной активностью

Количество ССС за месяц в %	Количество дней за месяц с $A \geq 20$ нТл		Среднемесячный А индекс, нТл	
	РФ	Приполярные регионы РФ	РФ	Приполярные регионы РФ
Геморрагические инсульты	-0,150	0,094	-0,319	0,096
Ишемические инсульты	-0,245	0,048	-0,185	-0,109
Инфаркты миокарда	-0,056	-0,265	-0,203	-0,254
Острые коронарные синдромы	0,200	-0,263	-0,214	-0,385
Результаты представлены в виде корреляции Спирмена, $n=12$				

Примечание: результаты представлены в виде корреляции Спирмена, $n=12$.

Сокращения: ССС — сердечно-сосудистое событие, РФ — Российская Федерация.

100 тыс. человек. Максимальное количество ИИ в пересчете на 100 тыс. человек было в Северо-Западном и Приволжском ФО, минимальное — в Северо-Кавказском ФО (табл. 3).

Максимальное количество ИИ случалось весной и летом (с марта по август включительно), минимальное зимой и осенью (табл. 4). Наименьшее количество ИИ было зарегистрировано в сентябре, январе и феврале (рис. 1). По результатам ранее проведенного нами метаанализа [1], подобная сезонная динамика ИИ характерна для климата со значительным снижением атмосферного давления и pO_2 летом по сравнению с зимой. Не для всех регионов РФ характерен большой контраст в атмосферном давлении между зимой и летом, но во всех регионах РФ pO_2 зимой значительно выше, чем летом. Сезонная динамика ИИ была наиболее сильно выражена в Центральном, Приволжском и Сибирском ФО (табл. 4). Наиболее слабо сезонная динамика ИИ была выражена в Северо-Западном, Южном, Уральском, Дальневосточном ФО. Для Северо-Западного и Дальневосточного ФО это можно объяснить тем, что эти округа очень гетерогенны как по климатическим условиям, так и по сезонной динамике ИИ (табл. 4).

Корреляционный анализ выявил значимую ассоциацию увеличения количества ИИ летом с более низкими значениями атмосферного давления и pO_2 в регионе (рис. 4). При этом, аналогично ГИ, повышение вероятности ИИ летом было ассоциировано с более низкой температурой воздуха в регионе (табл. 5). Это еще раз подтверждает, что ИИ летом провоцирует, главным образом, не жара, а низкая pO_2 . Ранее многие авторы считали именно жару причиной ИИ летом, предполагая, что жара вызывает гемоконцентрацию [25]. Тем не менее метаанализы показали, что гематокрит и количество тромбоцитов выше зимой, а не летом [5, 7]. Кроме того, в большинстве регионов РФ, в которых зафиксировано увеличение ИИ летом, лето умеренно теплое, а не жаркое.

Зимой увеличение количества ИИ было ассоциировано с более высокими значениями атмосферного

давления в регионе (табл. 5). С одной стороны, высокое атмосферное давление увеличивает pO_2 , что препятствует ИИ. С другой стороны, было показано уменьшение просвета сонных и позвоночных артерий у пациентов с артериальной гипертензией в дни с высоким атмосферным давлением [26].

Мы не обнаружили взаимосвязи сезонной динамики ИИ с сезонной динамикой геомагнитной активности (табл. 6, рис. 3). Ранее мы установили увеличение цереброваскулярной патологии в годы с высокой геомагнитной активностью в странах Северной Европы, однако в том случае контраст в уровне геомагнитной активности между сравниваемыми годами был очень большим [27]. В другом исследовании в Литве А индекс обратно коррелировал с количеством инсультов [28].

Сезонная динамика ОКС и ИМ

Мы отдельно рассмотрели госпитализации по поводу ОКС и ИМ. Помимо ИМ ОКС включает в себя стенокардию и предынфарктное состояние. Данные патологии возникают при нарушении кровоснабжения миокарда, чаще всего, по причине атеросклероза или тромбоза.

За период 2016-2019гг в РФ зарегистрировано 2116248 случаев ОКС (361 на 100 тыс. человек) и 941410 случаев ИМ (161 на 100 тыс. человек), т.е. ОКС приблизительно в 44% случаев сопровождался ИМ. Максимальное количество ОКС в пересчете на 100 тыс. человек было в Сибирском и Уральском ФО, максимальное количество ИМ — в Северо-Западном и Сибирском ФО. Минимальное количество ОКС и ИМ случилось в Северо-Кавказском ФО (табл. 3).

ОКС чаще фиксировались зимой и весной (в декабре и в марте), чем летом и осенью. Наименьшее количество ОКС было зарегистрировано в июле, августе и сентябре (рис. 1). Для Центрального и Уральского ФО был характерен только весенний максимум ОКС (табл. 4). Риск ОКС в холодное время года обычно связывают с увеличением уровня циркулирующих липидов, гематокрита, тромбообразования и уровня АД [4-7]. В работе [29] Shibuya J, et al. наблюдали максимально плохие ангиографи-

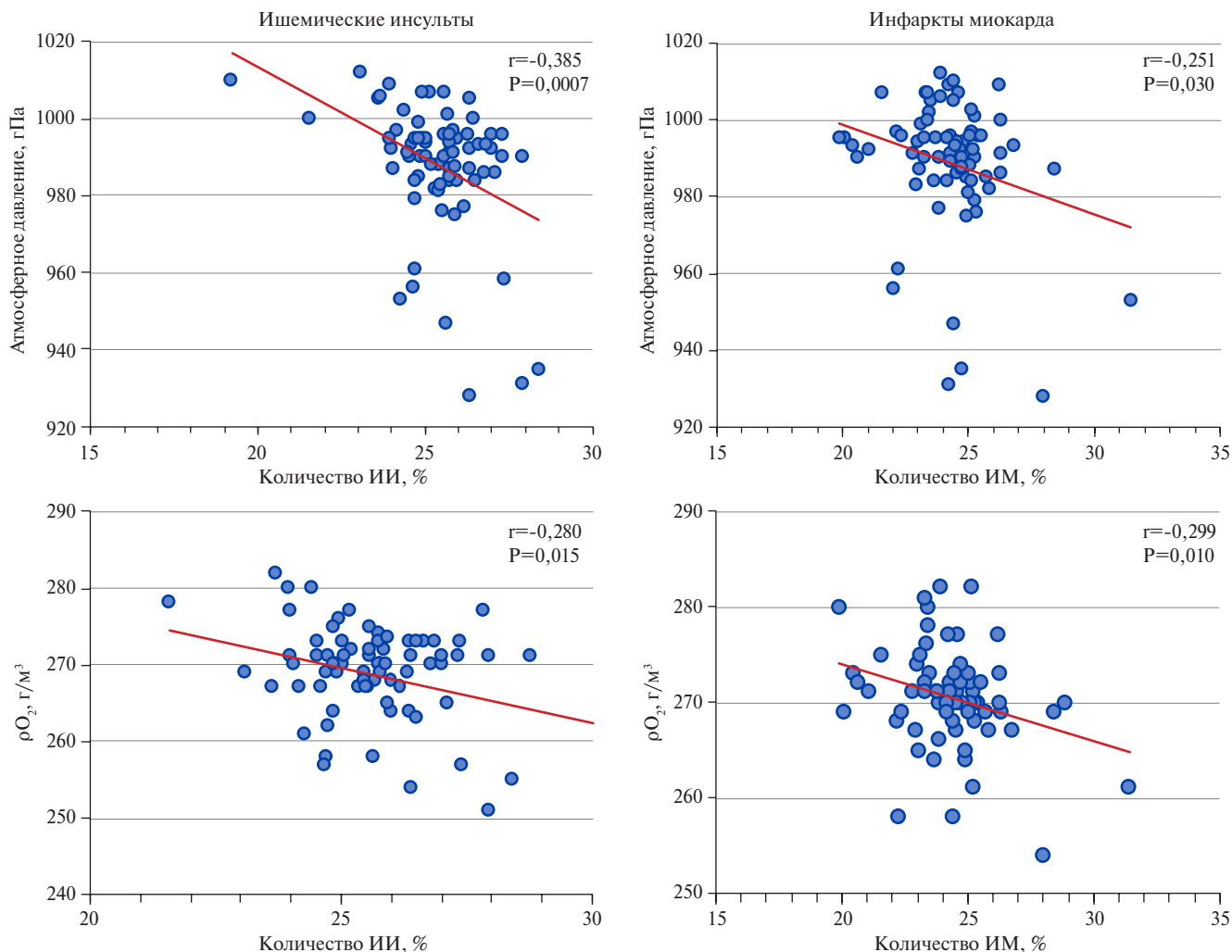


Рис. 4. Ассоциация количества ИИ и ИМ с атмосферным давлением и pO_2 в воздухе летом.

Примечание: r — коэффициент корреляции Пирсона, P — значимость корреляции.

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда.

ческие показатели (минимальный просвет сосуда, максимальный липидный налет) у пациентов с ОКС зимой. Однако в РФ госпитализаций по поводу ОКС было много в декабре, но не в январе и феврале (рис. 1).

ИМ чаще развивался весной (рис. 1). В большинстве регионов РФ существенных различий в количестве ИМ между зимой и летом не было обнаружено. Слабее всего сезонная динамика ИМ была выражена в Сибирском и Дальневосточном ФО (табл. 4). Полученные данные согласуются с ранее проведенным нами метаанализом [2], который показал, что сезонная динамика ИМ слабо выражена в климате, в котором существует большой контраст между зимой и летом в уровне атмосферного давления или pO_2 .

Корреляционный анализ не выявил существенной взаимосвязи ОКС с метеорологическими фак-

торами ни зимой, ни летом (табл. 5). Однако нами была обнаружена ассоциация между увеличением количества ИМ летом и более низкими значениями атмосферного давления и pO_2 в регионе (рис. 4). Это указывает на то, что в условиях снижения pO_2 ОКС чаще сопровождается ИМ.

Ранее нами было установлено, что в странах Северной и Центральной Европы наблюдается прямая взаимосвязь между количеством госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца и количеством дней с высокой геомагнитной активностью. Так, в 2003г было зарегистрировано 148 дней с высокой геомагнитной активностью, а в 2009г всего 1 день, при этом количество госпитализаций возрастало в 2003г в 1,3 раза по сравнению с 2009г [27]. Похожие результаты были получены и другими авторами [30]. Кроме того, что геомагнитные возмущения способствуют подъему АД, есть наблюдения

дисфункции эндотелия, изменения реологических свойств крови, сократительной функции кардиомиоцитов, барорецепторного рефлекса под действием флуктуаций геомагнитного поля [24, 31–33]. Однако корреляционный анализ не выявил значимых взаимосвязей между геомагнитной активностью и количеством ОКС и ИМ (табл. 6). Из рисунка 3 видно, что в приполярной зоне совпадение кривых геомагнитной активности и госпитализаций по поводу ОКС и ИМ не было полным, но здесь следует учитывать, что фиксация госпитализаций в Регистре может запаздывать, поскольку происходит при выписке пациента из больницы. По этой причине, на наш взгляд, нельзя полностью исключить влияние геомагнитной активности на риск ОКС и ИМ в области высоких широт.

Ограничения исследования. Внесение госпитализации в Регистр осуществляется при выписке пациента из больницы, по этой причине возможно некоторое смещение кривых с учетом, что время госпитализации по поводу ССС составляет в среднем 1–4 нед.

При обработке данных мы не учитывали сезонные эпидемии острых респираторных вирусных инфекций, которые увеличивают риск ССС [34–37], также мы не включили в статистический анализ период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Литература/References

- Kuzmenko NV, Galagudza MM. Dependence of seasonal dynamics of hemorrhagic and ischemic strokes on the climate of a region: A meta-analysis. *Int J Stroke*. 2022; 17(2):226–35. doi:10.1177/17474930211006296.
- Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG, Galagudza MM. Seasonal dynamics of myocardial infarctions in regions with different types of a climate: a meta-analysis. *Egypt Heart J*. 2022;74(1):84. doi:10.1186/s43044-022-00322-5.
- Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG, Galagudza MM. Meta-analysis of the influence of gender and age on the seasonal dynamics of cerebral strokes. *Health Risk Analysis*. 2023;(1): 124–36. (In Russ.) Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А., Галагудза М.М. Метаанализ влияния пола и возраста на сезонную динамику риска инсультов головного мозга. *Анализ риска здоровью*. 2023;(1):124–36. doi:10.21668/health.risk/2023.1.12.
- Kollias A, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, et al. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020;38(5):791–8. doi:10.1097/HJH.0000000000002355.
- Kuzmenko NV, Galagudza MM. Hormonal basis of seasonal metabolic changes in mammalian species. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. Academic Press. 2024. doi:10.1016/bs.apcsb.2024.02.005.
- Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG, Galagudza MM. Seasonal fluctuations of blood pressure and heart rate in healthy people: a meta-analysis of panel studies. *Hum Physiol*. 2022;48(3):313–27. (In Russ.) Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г., Галагудза М.М. Сезонные колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений у здоровых людей: мета-анализ панельных исследований. *Физиология человека*. 2022;48(3):313–27. EDN: MXVFQG.
- Zhao H, Li Y, Wu M, et al. Seasonal variation in the frequency of venous thromboembolism: An updated result of a meta-analysis and systemic review. *Phlebology*. 2020;35(7): 480–94. doi:10.1177/0268355519897650.
- Andreeva GF, Gorbunov VM. Basic aspects of seasonal cardiovascular mortality. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2021;17(1):92–8. (In Russ.) Андреева Г.Ф., Горбунов В.М. Основные аспекты сезонной сердечно-сосудистой смертности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(1):92–8. doi:10.20996/1819-6446-2021-02-01.
- Garriga A, Sempere-Rubio N, Molina-Prados MJ, Faubel R. Impact of seasonality on physical activity: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;19(1):2. doi:10.3390/ijerph19010002.
- Abdulan IM, Popescu G, Maştaleru A, et al. Winter holidays and their impact on eating behavior—a systematic review. *nutrients*. 2023;15(19):4201. doi:10.3390/nu15194201.
- Evzel'man MA, Orlova AD, Mityaeva EV, Kamchatnov PR. Meteorologicheskie faktory riska razvitiia ishemicheskogo insul'ta [Meteorological risk factors of ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019;119(8-2):35–8. (In Russ.) Евзельман М.А., Орлова А.Д., Митяева Е.В., Камчатнов П.Р. Метеорологические факторы риска развития ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8-2):35–8. doi:10.17116/jnevro201911908235.
- Kozlovskaya IL, Bulkina OS, Lopukhova VV, et al. Trends in hospitalizations of patients with acute coronary syndrome and indicators of the atmospheric state in Moscow in 2009–2012. *Ter Arkh*. 2014;86(12):20–6. (In Russ.) Козловская И.Л., Булкина О.С., Лопухова В.В. и др. Динамика госпитализаций больных с острым коронарным синдромом и показатели состояния атмосферы в Москве в 2009–2012 гг. *Терапевт. Архив*. 2014;86(12):20–6. doi:10.17116/terarkh2014861220-26.
- Butikov VN, Zaslavsky AS, Penina GO. Ischemic stroke in the inhabitants of European north: the analysis of risk factors. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2010;16(4):373–7. (In Russ.) Бутиков В.Н., Заславский А.С., Пенина Г.О. Ишемический инсульт у жителей Европейского Севера: анализ факторов риска. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(4):373–7. doi:10.18705/1607-419X-2010-16-4-373-377.
- Rybak OK, Burlaka AN, Ivannikova NP, Burlaka AP. Influence of season pattern on prevalence and severity of acute myocardial infarction, function of hemostasis in patients with ischemic heart disease of climate area of Middle Volga region. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2007;3(3):68–72. (In Russ.) Рыбак О.К., Бурлака А.Н., Иванникова Н.П., Бурлака А.П. Влияние сезона года на частоту развития и тяжесть течения острого инфаркта миокарда, особенности функционирования системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца в климатической зоне Среднего Поволжья. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2007;3(3):68–72.
- Petrova EV, Popova TF, Gribacheva IA. Clinical features of cerebral hemorrhage and their effect on prognosis for younger patients. *Eurasian Union of Scientists*. 2016;(1-4): 89–93. (In Russ.) Петрова Е.В., Попова Т.Ф., Грибачева И.А. Клинические особенности течения кровоизлияний в головной мозг и их влияние на прогноз у пациентов молодого возраста. *Евразийский Союз Ученых*. 2016;(1-4):89–93.
- Khasanova NM, Popov VV, Sharashova EE. Seasonal changes of frequency of cerebral stroke progression in Arkhangelsk residents. *Human Ecology*. 2011;10:53–8. (In Russ.) Хасанова Н.М., Попов В.В., Шарашова Е.Е. Сезонные изменения частоты развития мозгового инсульта у жителей г. Архангельска. *Экология человека*. 2011;10:53–8.
- Okrugin SA, Repin AN. Seasonal incidence of acute coronary accidents in the climate of Western Siberia. *population research. Complex issues of cardiovascular diseases*.

Заключение

1. Максимальное количество ГИ случалось зимой и весной, минимальное — летом. Зимой вероятность ГИ увеличивалась с уменьшением географической широты, летом — с уменьшением температуры воздуха.

2. Максимальное количество ИИ было зафиксировано весной и летом, минимальное зимой и осенью. Летом вероятность ИИ была ассоциирована с более низкими значениями температуры воздуха, атмосферного давления и pO_2 . Зимой риск ИИ увеличивался при более высоких значениях атмосферного давления.

3. ОКС чаще случался зимой и весной, ИМ — чаще весной. Обнаружена ассоциация между увеличением количества ИМ летом и более низкими значениями атмосферного давления и pO_2 в регионе.

4. Снижение pO_2 летом существенно увеличивало количество ССС, связанных с ишемией, что должно учитываться при разработке профилактических мер.

5. Не было получено убедительных доказательств влияния геомагнитной активности на сезонную динамику ССС.

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

- 2019;8(1):52-8. (In Russ.) Округин С.А., Репин А.Н. Частота возникновения острых коронарных катастроф в сезонном аспекте в условиях климата Западной Сибири. популяционное исследование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):52-8. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-52-58.
18. Kontsevaya AV, Lukyanov MM, Khudyakov MB, et al. Seasonal and monthly changes of mortality in Russian Federation regions with different climate and geographic variables. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(11):25-30. (In Russ.) Концевая А.В., Лукьянов М.М., Худяков М.Б. и др. Сезонные и месячные изменения смертности в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(11):25-30. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-25-30.
19. Boytsov SA, Lukyanov MM, Kontsevaya AV, et al. Features of seasonal cardiovascular mortality in winter in Russian Regions with different climatic and geographical characteristics. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(6):627-32. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Концевая А.В. и др. Особенности сезонной смертности населения от болезней системы кровообращения в зимний период в регионах Российской Федерации с различными климато-географическими характеристиками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(6):627-32. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-6-627-632.
20. Marques de Souza Franco A, Hajra R, Echer E, Bolzan MJA. Seasonal features of geomagnetic activity: a study on the solar activity dependence. *Ann. Geophys*. 2021;39(5):929-43. doi:10.5194/angeo-39-929-2021.
21. Adamsson M, Laike T, Morita T. Annual variation in daily light exposure and circadian change of melatonin and cortisol concentrations at a northern latitude with large seasonal differences in photoperiod length. *J Physiol Anthropol*. 2016;36(1):6. doi:10.1186/s40101-016-0103-9.
22. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Seasonal dynamics of melatonin, prolactin, sex hormones and adrenal hormones in healthy people: a meta-analysis. *J Evol Biochem Phys*. 2021;57:451-72. doi:10.1134/S0022093021030029.
23. Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, Rezova NV, Shkatova Ya S. Melatonin and hypertension: a possible role in combination therapy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(12):122-6. (In Russ.) Будневский А.В., Овсянников Е.С., Резова Н.В., Шкатова Я.С. Мелатонин и артериальная гипертония: возможная роль в комплексной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):122-6. doi:10.17116/terarkh20178912122-126.
24. Mayrovitz HN. Linkages Between Geomagnetic Activity and Blood Pressure. *Cureus*. 2023;15(9):e45637. doi:10.7759/cureus.45637.
25. Lavados PM, Olavarria VV, Hoffmeister L. Ambient temperature and stroke risk: evidence supporting a short-term effect at a population level from acute environmental exposures. *Stroke*. 2018;49(1):255-61. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017838.
26. Melnikov VN, Polyakov VYa, Krivoshchekov SG, et al. Structural-functional characteristics of cervical vessels in hypertensive patients under changed atmospheric pressure. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2014;48(3):51-5. (In Russ.) Мельников В.Н., Поляков В.Я., Кривошеков С.Г. и др. Структурно-функциональные показатели сосудов шеи у обследуемых с артериальной гипертензией при изменении атмосферного давления. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2014;48(3):51-5.
27. Pliss MG, Kuzmenko NV, Tsyrlin VA. The influence of geographical latitude on the number of hospitalizations for cardiovascular disease in years with low and high geomagnetic activity. *Translational Medicine*. 2017;4(6):13-21. (In Russ.) Плисс М.Г., Кузьменко Н.В., Цырлин В.А. Влияние географической широты на количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в годы с низкой и высокой геомагнитной активностью. *Трансляционная медицина*. 2017;4(6):13-21. doi:10.18705/2311-4495-2017-4-6-13-21.
28. Stoupe EG, Petrauskienė J, Kalediene R, et al. Space weather and human deaths distribution: 25 years' observation (Lithuania, 1989-2013). *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2015;26(5):433-41. doi:10.1515/jbcp-2014-0125.
29. Shibuya J, Kobayashi N, Asai K, et al. Comparison of coronary culprit lesion morphology determined by optical coherence tomography and relation to outcomes in patients diagnosed with acute coronary syndrome during winter -vs- other seasons. *Am J Cardiol*. 2019;124(1):31-8. doi:10.1016/j.amjcard.2019.03.045.
30. Vencloviene J, Radisauskas R, Vaiciulis V, et al. Associations between Quasi-biennial Oscillation phase, solar wind, geomagnetic activity, and the incidence of acute myocardial infarction. *Int J Biometeorol*. 2020;64(7):1207-20. doi:10.1007/s00484-020-01895-z.
31. Elhalel G, Price C, Fixler D, Shainberg A. Cardioprotection from stress conditions by weak magnetic fields in the Schumann Resonance band. *Sci Rep*. 2019;9(1):1645. doi:10.1038/s41598-018-36341-z.
32. Varakin YuYa, Ionova VG, Sazanova EA, Sergeenko NP. Changes of catecholamines and rheological characteristics of human blood under influence of heliogeophysical factors. *Human Ecology*. 2013;7:27-33. (In Russ.) Варакин Ю.Я., Ионова В.Г., Сазанова Е.А., Сергеев Н.П. Изменения катехоламинов и реологических характеристик крови людей под воздействием гелиогеофизических факторов. *Экология человека*. 2013;7:27-33.
33. Schiff JE, Vieira CLZ, Garshick E, et al. The role of solar and geomagnetic activity in endothelial activation and inflammation in the NAS cohort. *PLoS One*. 2022;17(7):e0268700. doi:10.1371/journal.pone.0268700.
34. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504-7. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048.
35. Blackburn R, Zhao H, Pebody R, et al. Laboratory-Confirmed Respiratory Infections as Predictors of Hospital Admission for Myocardial Infarction and Stroke: Time-Series Analysis of English Data for 2004-2015. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):8-17. doi:10.1093/cid/cix1144.
36. Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022;269(4):1731-40. doi:10.1007/s00415-021-10837-7.
37. Cherenko TM, Turchyna NS, Heletiuik YL, et al. Seasonal factor and frequency of detection of herpes viruses and influenza virus in patients with ischemic stroke. *Wiad Lek*. 2021;74(4):923-8.



Анализ предикторов риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом

Усова Е. И., Малишевский Л. М., Алиева А. С., Макарова Т. А., Алиева М. С., Яковлев А. Н., Конради А. О.

Цель. Оценка распространенности традиционных факторов риска и анализ предикторов развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. Включено 482 пациента с ОКС. Наблюдение длилось три года. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала в себя повторный эпизод нестабильной стенокардии, нефатального инфаркта миокарда, повторное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), нефатальный ишемический инсульт, госпитализацию в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смерть.

Результаты. Выявлена высокая распространенность традиционных факторов риска (дислипидемия — 467 (96,9%), артериальная гипертензия — 464 (96,3%), употребление нездоровой пищи — 450 (93,4%), гиподинамия — 416 (86,3%)). За трехлетний период наблюдения у 90 пациентов наступила ККТ. По сравнению с пациентами без ККТ ($n=392$), у больных с ККТ значительно чаще был длительный анамнез ишемической болезни сердца (69 (76,7%) vs 241 (61,5%), $p=0,007$), клиническая картина ОКС сопровождалась одышкой (50 (55,6%) vs 160 (40,9%), $p=0,013$), им ранее была проведена реваскуляризация миокарда (38 (42,2%) vs 116 (29,6%), $p=0,024$), зачастую путем ЧКВ (36 (40,0%) vs 100 (25,5%), $p=0,009$), особенно в бассейне ствола левой коронарной артерии (ЛКА) (6 (6,7%) vs 3 (0,8%), $p=0,002$), они чаще были подвержены развитию внутригоспитальной острой левожелудочковой недостаточности (11 (12,2%) vs 18 (4,6%), $p=0,012$), имели более низкий уровень гемоглобина и гематокрита (для всех значений $p<0,05$), им чаще требовалась интенсификация гиполипидемической терапии (ГЛТ) (86 (100%) vs 334 (85,2%), $p=0,002$), соблюдение которой было ниже (6 (6,7%) vs 105 (26,8%), $p<0,001$), чем у пациентов без ККТ. Предшествующее вмешательство на стволе ЛКА, несоблюдение объема ГЛТ, уровень гематокрита через 3 мес. и гемоглобина через 1 год после ОКС являлись предикторами развития повторных событий. Комбинация перенесенного вмешательства на стволе ЛКА и несоблюдение рекомендуемого объема ГЛТ продемонстрировала значимо меньшую свободу от ККТ в сравнении с остальными пациентами (77,4% vs 94,6%, $p<0,001$).

Заключение. Выявлена высокая распространенность традиционных факторов риска в популяции пациентов с ОКС, определены потенциальные предикторы риска развития повторных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, традиционные факторы риска, предикторы риска, повторные сердечно-сосудистые события.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

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

Усова Е. И.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0108-5996, Малишевский Л. М. — аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-1025-3728, Алиева А. С. — врач-кардиолог, к.м.н., зав. НИЛ нарушений липидного обмена и атеросклероза НЦМУ "Центр персонализированной медицины", руководитель Центра Атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Макарова Т. А. — врач-клинический фармаколог, аспирант кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6989-0556, Алиева М. С. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0003-3878-961X, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. НИЛ технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0001-5656-3978, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. НИО артериальной гипертензии, зав. кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

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

ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 02.04.2024

Рецензия получена 27.04.2024

Принята к публикации 08.05.2024



Для цитирования: Усова Е. И., Малишевский Л. М., Алиева А. С., Макарова Т. А., Алиева М. С., Яковлев А. Н., Конради А. О. Анализ предикторов риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5881. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5881. EDN WVVZKR

Analysis of predictors of recurrent acute cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome

Usova E. I., Malishevsky L. M., Alieva A. S., Makarova T. A., Alieva M. S., Yakovlev A. N., Conradi A. O.

Aim. To assess the prevalence of traditional risk factors and analyze the predictors of recurrent cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. A total of 482 patients with ACS were included. The follow-up lasted three years. The composite endpoint (CE) included recurrent unstable angina, nonfatal myocardial infarction, repeated percutaneous coronary intervention (PCI), nonfatal ischemic stroke, hospitalization for decompensated heart failure, and cardiovascular death.

Results. A high prevalence of traditional risk factors was revealed (dyslipidemia — 467 (96,9%), hypertension — 464 (96,3%), consumption of junk food — 450 (93,4%), sedentary lifestyle — 416 (86,3%)). During the three-year follow-up period, 90 patients had CE. Compared with patients without CE ($n=392$), patients with CE were significantly more likely to have a long-term CAD (69 (76,7%) vs 241 (61,5%), $p=0,007$), ACS accompanied by shortness of breath (50 (55,6%) vs 160 (40,9%), $p=0,013$); they had previously undergone myocardial revascularization

(38 (42,2%) vs 116 (29,6%), $p=0,024$), often by PCI (36 (40,0%) vs 100 (25,5%), $p=0,009$), especially in the left main coronary artery (LMCA) (6 (6,7%) vs 3 (0,8%), $p=0,002$); they were more likely to develop in-hospital acute left ventricular failure (11 (12,2%) vs 18 (4,6%), $p=0,012$), had a lower hemoglobin level and hematocrit ($p<0,05$ for all); they more often required intensification of lipid-lowering therapy (86 (100%) vs 334 (85,2%), $p=0,002$), compliance with which was lower (6 (6,7%) vs 105 (26,8%), $p<0,001$) than in patients without CE. Previous intervention on the left coronary artery, non-compliance with lipid-lowering therapy, hematocrit level 3 months and hemoglobin level 1 year after ACS were predictors of recurrent events. The combination of surgery on left coronary artery and non-compliance with lipid-lowering therapy demonstrated significantly less freedom from CE compared with other patients (77,4% vs 94,6%, $p<0,001$).

Conclusion. A high prevalence of traditional risk factors in the population of patients with ACS was revealed, and potential predictors of recurrent cardiovascular events were identified.

Keywords: acute coronary syndrome, traditional risk factors, risk predictors, recurrent cardiovascular events.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

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

Usova E. I.* ORCID: 0000-0002-0108-5996, Malishevsky L. M. ORCID: 0000-0002-1025-3728, Alieva A. S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Makarova T. A. ORCID: 0000-0001-6989-0556, Alieva M. S. ORCID: 0000-0003-3878-961X, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Conradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Corresponding author: el.lenkin@yandex.ru

Received: 02.04.2024 **Revision Received:** 27.04.2024 **Accepted:** 08.05.2024

For citation: Usova E. I., Malishevsky L. M., Alieva A. S., Makarova T. A., Alieva M. S., Yakovlev A. N., Conradi A. O. Analysis of predictors of recurrent acute cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5881. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5881. EDN WVVZKR

Ключевые моменты

- Среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) выявлена высокая распространенность традиционных факторов риска ишемической болезни сердца.
- Накопленный процент повторных событий в исследуемой популяции в первый год составил 16,3%, во второй — 18,5%, в третий — 18,7%. Медиана срока наступления комбинированной конечной точки (ККТ) — 7 [4; 9] мес.
- В ходе мультивариантного анализа выявлены 4 переменные, ассоциированные с развитием ККТ: проведенное вмешательство в бассейне ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в анамнезе, несоблюдение рекомендованного объема гиполипидемической терапии, уровень гематокрита через 3 мес. и гемоглобина через 1 год после ОКС.
- Комбинация перенесенного вмешательства в бассейне ствола ЛКА и несоблюдение рекомендованного объема гиполипидемической терапии продемонстрировала значимо меньшую свободу от ККТ в сравнении с остальными пациентами (77,4% vs 94,6%, $p<0,001$).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире: последствиями их развития становятся ~18 млн смертей ежегодно [1]. Острый коронарный синдром (ОКС) заслуживает особого внимания, поскольку пациенты, пережившие данное событие, подвержены высокому риску развития повторных сердечно-сосудистых событий (ССС) как в краткосрочном, так и в долгосрочном периоде наблюдения [2]:

Key messages

- Among patients with acute coronary syndrome (ACS), a high prevalence of traditional risk factors for coronary artery disease has been identified.
- The cumulative percentage of recurrent events in the study population in the first year was 16,3%, in the second — 18,5%, in the third — 18,7%. The median time to combined endpoint (CE) onset was 7 [4; 9] months.
- In the course of multivariate analysis, 4 following variables were identified that were associated with CE: prior intervention on left coronary artery, non-compliance with lipid-lowering therapy, hematocrit level 3 months and hemoglobin 1 year after ACS.
- The combination of surgery on left coronary artery and non-compliance with lipid-lowering therapy demonstrated significantly less freedom from CE compared to other patients (77,4% vs 94,6%, $p<0,001$).

• смертность в период 2-21 дня после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) — 11,4%, от 3 нед. до 1 года — 10,5% [3];

• 1 из 10 пациентов умирает в течение года после перенесенного ИМ, а среди тех, кто выжил, 20% пациентов переносят повторные события [4];

• у каждого четвертого пациента возникают повторные ССС в течение 5 лет после выписки в связи с ОКС [5].

Несомненно, частота рецидивов острых событий может варьировать в зависимости от периода наблюдения и исследуемой популяции, но неизменным остается бремя острых ССЗ, что требует более детального изучения предикторов риска развития ССС.

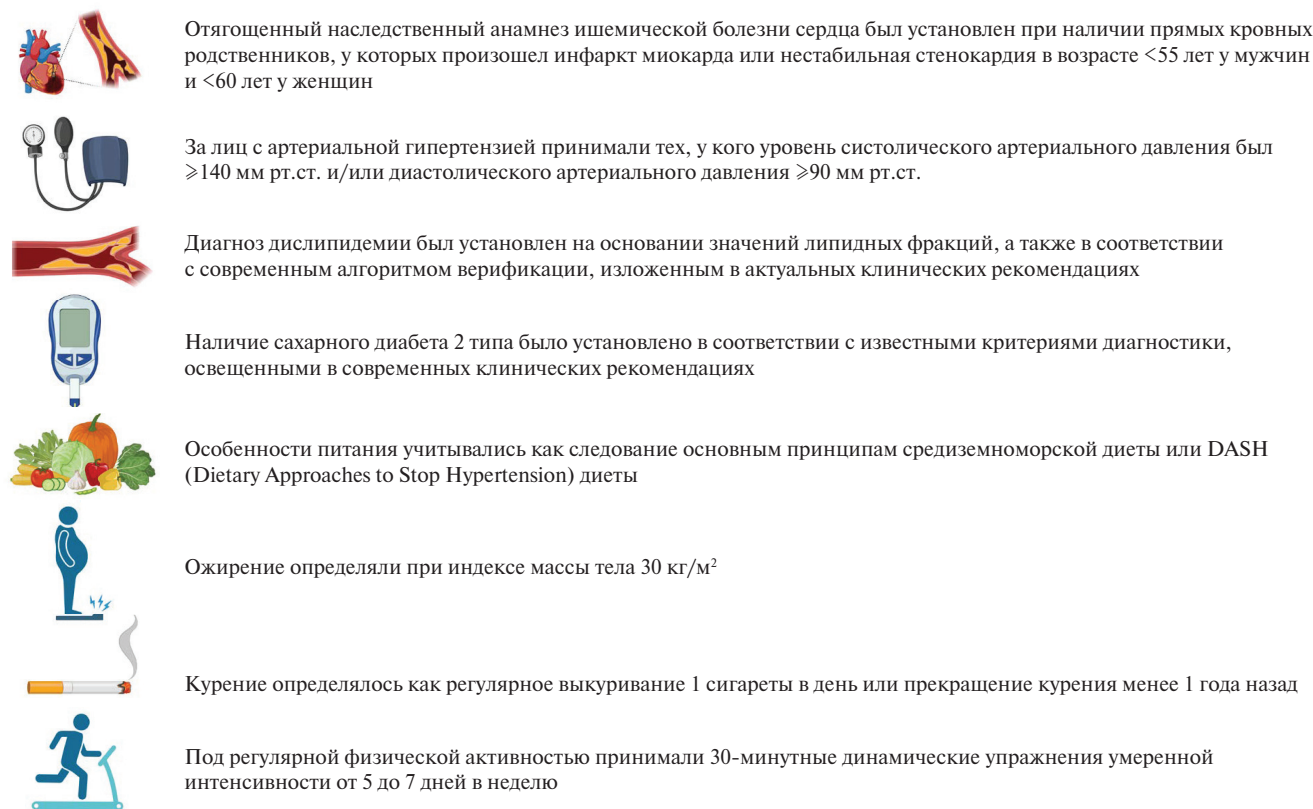


Рис. 1. Выявление традиционных ФР.

Безусловно, роль традиционных факторов риска (ФР) общепризнана и знание об их распространенности позволяет прогнозировать вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС). Однако данные, посвященные оценке предикторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС, немногочисленны. Проведение исследований, направленных на поиск предрасполагающих факторов, расширяет представление о вкладе иных участников развития повторных событий, позволяет своевременно выявлять особо уязвимых пациентов и совершенствует подходы к прогнозированию риска.

Таким образом, цель настоящего исследования заключалась в оценке распространенности традиционных ФР и анализе предикторов развития повторных ССС у пациентов с ОКС.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России с соблюдением положений Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследуемую популяцию вошли пациенты с диагнозом нестабильная стенокардия, ИМ без подъема сегмента ST, ИМ с подъемом сегмента ST, в соответ-

ствии с действующими рекомендациями на момент проведения исследования [6, 7]. Из исследования были исключены пациенты с тяжелой соматической патологией.

Традиционные ФР определяли на основании анамнеза. Если пациенту не было о них известно, была проведена их верификация (рис. 1).

Забор крови был осуществлён несколько раз (исходно, 3 сут., через 3 мес. и через 1 год) из локтевой вены в пробирки системы Vacuette. Биообразцы центрифугировали при 2000 об./мин на протяжении 10 мин при температуре +4° С.

Показатели клинического анализа крови были определены на гематологическом анализаторе Sysmex XT-4000i. Исследование высокочувствительного тропонина было выполнено с помощью Architect i2000 с использованием тест-системы Abbott ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I и Access2 с использованием тест-системы высокочувствительный тропонин I, реагент (Access hsTnI). Параметры липидного спектра, креатинина, С-реактивного белка, глюкозы определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 с использованием диагностических наборов "Abbot Diagnostic". С помощью автоматического анализатора Bio-Rad D-10 был определен гликированный гемоглобин. Расчет скорости клубочковой фильтрации осуществляли по формуле CKD-EPI.

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов

Параметр	Все (n=482)	ККТ (-) (n=392)	ККТ (+) (n=90)	p
Возраст, лет (M, SD)	67 [60; 73]	67 [60; 73]	68 [60; 74]	0,629
Мужчины (n, %)	302 (62,7%)	245 (62,5%)	57 (63,3%)	0,904
Тип ОКС				0,110
— нестабильная стенокардия (n, %)	293 (60,8%)	232 (59,2%)	61 (67,8%)	
— ИМбпST (n, %)	79 (16,4%)	63 (16,1%)	16 (17,8%)	
— ИМпST (n, %)	110 (22,8%)	97 (24,7%)	13 (14,4%)	
Дебют с ОКС (n, %)	172 (35,7%)	152 (38,8%)	20 (22,2%)	0,003
Длительный анамнез ИБС (n, %)	310 (64,3%)	241 (61,5%)	69 (76,7%)	0,007
Клиническая картина				
Типичная боль (n, %)	461 (95,6%)	374 (95,4%)	87 (96,7%)	0,778
Одышка (n, %)	210 (43,7%)	160 (40,9%)	50 (55,6%)	0,013
Неритмичное сердцебиение (n, %)	118 (24,5%)	98 (25,0%)	20 (22,2%)	0,684
Факторы риска				
Отягощенный наследственный анамнез (n, %)	164 (34,0%)	133 (33,9%)	31 (34,4%)	1,000
Гемодинамика при поступлении:				
— систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	140 [127; 160]	140 [126; 160]	140 [130; 160]	0,888
— диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	80 [73; 90]	80 [74; 90]	80 [70; 90]	0,345
— пульс, уд./мин	71 [64; 82]	71 [64; 82]	71 [64; 85]	0,765
Артериальная гипертензия (n, %)	464 (96,3%)	376 (95,9%)	88 (97,8%)	0,547
Дислипидемия (n, %)	467 (96,9%)	381 (97,2%)	86 (95,6%)	0,497
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 [25,5; 31,6]	28,2 [25,5; 31,4]	28,9 [25,2; 31,9]	0,663
Ожирение (n, %)	168 (34,9%)	133 (33,9%)	35 (38,9%)	0,392
Сахарный диабет 2 типа (n, %)	126 (26,1%)	99 (25,3%)	27 (30,0%)	0,355
Курение				0,493
— активный курильщик (n, %)	109 (22,6%)	92 (23,5%)	17 (18,9%)	
— бросил курить (n, %)	198 (41,1%)	162 (41,3%)	36 (40,0%)	
— никогда не курил (n, %)	175 (36,3%)	138 (35,2%)	37 (41,1%)	
Соблюдение диеты (n, %)	32 (6,6%)	24 (6,1%)	8 (8,9%)	0,349
Регулярная физическая активность (n, %)	66 (13,7%)	54 (13,8%)	12 (13,3%)	1,000
Анамнез				
Раннее развитие ССЗ (n, %)	181 (37,6%)	149 (38,0%)	32 (35,6%)	0,718
Стеноз брахиоцефальных артерий (>25%) (n, %)	317 (65,8%)	252 (64,3%)	65 (72,2%)	0,176
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	159 (33,0%)	122 (31,1%)	37 (41,1%)	0,082
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (n, %)	154 (32,0%)	116 (29,6%)	38 (42,2%)	0,024
— ЧКВ со стентированием (n, %)	136 (28,2%)	100 (25,5%)	36 (40,0%)	0,009
— аортокоронарное шунтирование (n, %)	35 (7,3%)	30 (7,7%)	5 (5,6%)	0,653
Предшествующее вмешательство на стволе ЛКА (n, %)	9 (1,9%)	3 (0,8%)	6 (6,7%)	0,002
Хроническая болезнь почек (n, %)	51 (10,6%)	37 (9,4%)	14 (15,6%)	0,126
— IIIa стадия (n, %)	28 (5,8%)	22 (5,6%)	6 (6,7%)	0,625
— IIIb стадия (n, %)	16 (3,3%)	11 (2,8%)	5 (5,6%)	0,195
— IV стадия (n, %)	5 (1,0%)	4 (1,0%)	1 (1,1%)	1,000
— V стадия (n, %)	2 (0,4%)	0 (0,0%)	2 (2,2%)	0,035
Фибрилляция предсердий (n, %)	85 (17,6%)	60 (15,3%)	25 (27,8%)	0,009
Перенесенный ишемический инсульт (n, %)	55 (11,4%)	37 (9,4%)	18 (20,0%)	0,009
Хроническая сердечная недостаточность (n, %),	135 (28,0%)	109 (27,8%)	26 (28,9%)	0,897
— с сохраненной ФВ ЛЖ (n, %)	57 (42,2%)	51 (46,8%)	6 (23,1%)	0,105
— с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (n, %)	28 (20,7%)	23 (21,1%)	5 (19,2%)	1,000
— со сниженной ФВ ЛЖ (n, %)	50 (37,1%)	35 (32,1%)	15 (57,7%)	0,036

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ККТ — комбинированная конечная точка, ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Расчет индекса массы тела осуществлялся при помощи формулы Кетле. Измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений

проводили с помощью тонометра OMRON M3 Expert. Регистрация электрокардиограммы выполнялась при использовании "Кардиотехника-2000"

Время, группы	С-реактивный белок, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Гликированный гемоглобин, %	Креатинин, мкмоль/л	Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²
<u>При поступлении</u>					
Все (n=482)	2,6 [1,2; 6,4]	6,4 [5,7; 8,3]		83,2 [72,0; 99,2]	76,3 [61,7; 90,7]
ККТ (-) (n=392)	2,7 [1,2; 6,4]	6,4 [5,7; 8,2]		83,0 [71,9; 98,3]	76,8 [61,9; 92,4]
ККТ (+) (n=90)	2,7 [1,2; 6,6]	6,4 [5,7; 9,1]		85,6 [73,8; 106,6]	73,9 [59,1; 86,0]
	p=0,795	p=0,726		p=0,107	p=0,025
<u>3-и сутки</u>					
Все (n=482)	7,4 [5,4; 19,6]	5,7 [5,2; 6,2]	5,4 [5,1; 6,1]	83,0 [71,0; 98,4]	77,6 [64,2; 90,3]
ККТ (-) (n=392)	7,4 [5,4; 19,5]	5,7 [5,2; 6,2]	5,4 [5,1; 6,0]	82,3 [71,0; 98,0]	78,4 [65,1; 90,6]
ККТ (+) (n=90)	7,9 [5,8; 22,6]	5,6 [5,1; 6,5]	5,4 [5,1; 6,3]	84,5 [72,0; 103,0]	74,6 [61,8; 88,5]
	p=0,400	p=0,579	p=0,513	p=0,404	p=0,122
<u>Через 3 мес.</u>					
Все (n=482)	1,2 [0,6; 2,5]	5,8 [5,3; 6,4]		81,4 [70,0; 96,0]	77,8 [63,0; 90,5]
ККТ (-) (n=392)	1,1 [0,6; 2,4]	5,8 [5,3; 6,4]		81,0 [70,0; 94,7]	78,5 [63,0; 91,0]
ККТ (+) (n=90)	1,2 [0,6; 3,0]	5,8 [5,2; 6,8]		81,4 [70,0; 106,5]	73,6 [61,9; 87,8]
	p=0,383	p=0,776		p=0,236	p=0,190
<u>Через 1 год</u>					
Все (n=482)	0,5 [0,3; 0,7]	5,8 [5,3; 6,2]		71,0 [61,7; 83,5]	86,0 [73,0; 96,0]
ККТ (-) (n=392)	0,5 [0,3; 0,7]	5,7 [5,3; 6,2]		71,0 [61,8; 83,0]	87,0 [73,0; 96,0]
ККТ (+) (n=90)	0,4 [0,2; 0,7]	5,8 [5,2; 6,4]		70,0 [61,3; 88,8]	84,5 [74,3; 96,8]
	p=0,451	p=0,773		p=0,850	p=0,604

Рис. 2. Параметры биохимического анализа крови.

Сокращения: ККТ — комбинированная конечная точка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

в 12 грудных отведениях в положении лежа на спине. Для ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий использовался аппарат My Sono U. Наличие локальных утолщений $\geq 1,3$ мм расценивали как атеросклеротические бляшки. Трансторакальная эхокардиография была проведена при использовании диагностических аппаратов Vivid 7 и Sonos 7500. Исследование включало визуализацию с использованием стандартных доступов и проекций, по результатам которых был получен общепринятый объем данных. Для проведения коронароангиографии использовалась ангиографическая установка Allura FD20. Для визуализации коронарных артерий применялся контрастный препарат Omnipaque 350.

Проспективное наблюдение. Через 3 мес. после выписки все пациенты были приглашены на амбулаторный прием. С теми пациентами, кто не смог прийти, было проведено телефонное интервью. Проспективное наблюдение длилось 3 года. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала нестабильную стенокардию, нефатальный ИМ, повторную реваскуляризацию миокарда, нефатальный ишемический инсульт, декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смерть от ССЗ.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS v.28. Распределение было оценено с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распре-

делении количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении, отличном от нормального — в виде медианы с интерквартильным размахом ($Me [25; 75]$). При анализе количественных показателей при их нормальном распределении был использован t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального — критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей был использован критерий χ^2 Пирсона.

Для выявления факторов, независимо ассоциированных с наступлением ККТ, был выполнен однофакторный регрессионный анализ Кокса, метод — прямое включение. Переменные, продемонстрировавшие значимые различия и доверительный интервал, не пересекающий единицу, были отобраны в качестве независимых предикторов наступления ККТ. Бинарные предикторы были объединены в одну дихотомическую переменную, которая была оценена с помощью кривых Каплана-Мейера.

За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Информированное согласие было получено от 500 пациентов с ОКС. Внутригоспитально умерли 18 пациентов, в окончательный анализ вошли 482 пациента (медиана возраста 67 лет, 62,7% мужчин). Клинико-демографический профиль пациентов представлен в таблице 1.

Время, группы	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	Холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
<u>3-и сутки</u> Все (n=482) ККТ (-) (n=392) ККТ (+) (n=90)	4,8 [4,2; 5,8] 4,8 [4,2; 5,9] 4,9 [4,1; 5,6] p=0,206	3,8 [3,1; 4,7] 3,8 [3,2; 4,7] 3,9 [2,9; 4,3] p=0,162	3,0 [2,3; 3,7] 3,0 [2,3; 3,9] 3,0 [2,2; 3,6] p=0,121	0,8 [0,6; 1,0] 0,8 [0,6; 1,0] 0,8 [0,6; 1,0] p=0,133	1,7 [1,3; 2,2] 1,7 [1,3; 2,2] 1,7 [1,2; 2,1] p=0,090
<u>Через 3 мес.</u> Все (n=482) ККТ (-) (n=392) ККТ (+) (n=90)	4,1 [3,3; 4,5] 4,1 [3,2; 4,6] 4,0 [3,6; 4,3] p=0,528	2,9 [2,2; 3,3] 2,9 [2,2; 3,4] 2,8 [2,4; 3,1] p=0,608	2,2 [1,7; 2,8] 2,2 [1,7; 2,8] 2,4 [1,9; 2,5] p=0,914	0,7 [0,5; 0,9] 0,7 [0,5; 0,9] 0,6 [0,4; 0,8] p=0,011	1,4 [1,1; 1,7] 1,4 [1,1; 1,7] 1,1 [0,9; 1,6] p=0,026
<u>Через 1 год</u> Все (n=482) ККТ (-) (n=392) ККТ (+) (n=90)	3,8 [3,0; 4,2] 3,8 [3,0; 4,2] 3,7 [3,1; 4,1] p=0,969	2,5 [1,8; 3,2] 2,5 [1,8; 3,2] 2,4 [2,0; 3,2] p=0,892	1,9 [1,5; 2,8] 1,9 [1,4; 2,8] 1,9 [1,6; 2,5] p=0,765	0,6 [0,4; 0,9] 0,6 [0,4; 0,9] 0,7 [0,5; 0,9] p=0,429	1,2 [0,9; 1,6] 1,2 [1,0; 1,5] 1,3 [0,9; 1,7] p=0,521

Рис. 3. Показатели липидограммы.

Сокращение: ККТ — комбинированная конечная точка.

Выявлена высокая распространенность традиционных ФР ИБС.

Пациенты были разделены на группы с наступлением ККТ (n=90) и без ККТ (n=392), сопоставимые по полу, возрасту, традиционным ФР. По сравнению с пациентами без ККТ, у пациентов с ККТ значимо чаще был длительный анамнез ИБС, клиническая картина ОКС сопровождалась одышкой, им ранее уже была проведена реваскуляризация миокарда, зачастую путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), особенно в бассейне ствола левой коронарной артерии (ЛКА), коморбидный фон чаще был представлен фибрилляцией предсердий, перенесенным ишемическим инсультом, ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка и хронической болезнью почек 5 стадии.

Серийные измерения высокочувствительного тропонина I проводились каждые 6 ч (при ИМ значение — 0,0875 нг/мл). Пик концентрации приходился на первые 12 ч (медиана в общей выборке — 0,469 [0,060; 7,661], у больных без ККТ — 0,478 [0,061; 9,505], у пациентов с ККТ — 0,321 [0,049; 5,605], p=0,347). Значимых межгрупповых различий среди пациентов с/без ККТ не было получено.

Пациенты с ККТ имели более низкие показатели концентрации гемоглобина (медиана концентрации на момент госпитализации — 136,9 [123,7; 148,2] vs 141,2 [129,8; 153,5], p=0,013, 3 сут. лечения — 132,5 [114,2; 142,1] vs 135,1 [124,0; 145,9], p=0,041, через 3 мес. после выписки — 130,6 [115,0; 141,6] vs 141,2 [129,8; 153,5], p=0,014, через год 132,0 [117,6; 141,0] vs 141,2 [129,8; 153,5], p=0,004) и гематокрита (медиана концентрации на момент госпитализации — 40,3

[37,2; 42,8] vs 42,3 [38,4; 45,3], p=0,003, 3 сут. — 38,1 [33,1; 41,0] vs 39,3 [36,0; 42,5], p=0,006, через 3 мес. — 38,1 [35,1; 40,9] vs 39,4 [36,0; 42,1], p=0,035) по сравнению с больными без ККТ.

Значимых межгрупповых отличий по уровню С-реактивного белка, глюкозы, гликированного гемоглобина, показателям почечной функции не было получено (рис. 2), за исключением уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации при поступлении в стационар, который был значимо ниже у пациентов с ККТ, чем у пациентов без ККТ.

Относительно невысокий уровень атерогенных липидов был обусловлен длительным приемом гиполипидемической терапии (ГЛТ) до госпитализации (в общей выборке среди 299 (62,0%) пациентов, в группе без ККТ среди 230 (58,7%) больных, в группе с ККТ 69 (76,7%) пациентов), а также высокодозовой терапией ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) при поступлении в стационар (рис. 3). Значимые отличия были получены по холестерину липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов через 3 мес. после выписки.

По данным коронароангиографии выявлен преимущественно правый тип кровоснабжения (397 (82,4%) пациентов) и двухсосудистое поражение коронарного русла (172 (38,5%) пациента). Основным методом реваскуляризации миокарда стало ЧКВ со стентированием коронарных артерий (428 (88,8%) пациентов). Значимых межгрупповых различий среди пациентов с/без ККТ по ангиографической картине и проведенному вмешательству не было получено.

Предшествующий прием дезагрегантной терапии и ГЛТ был значимо чаще у пациентов с ККТ

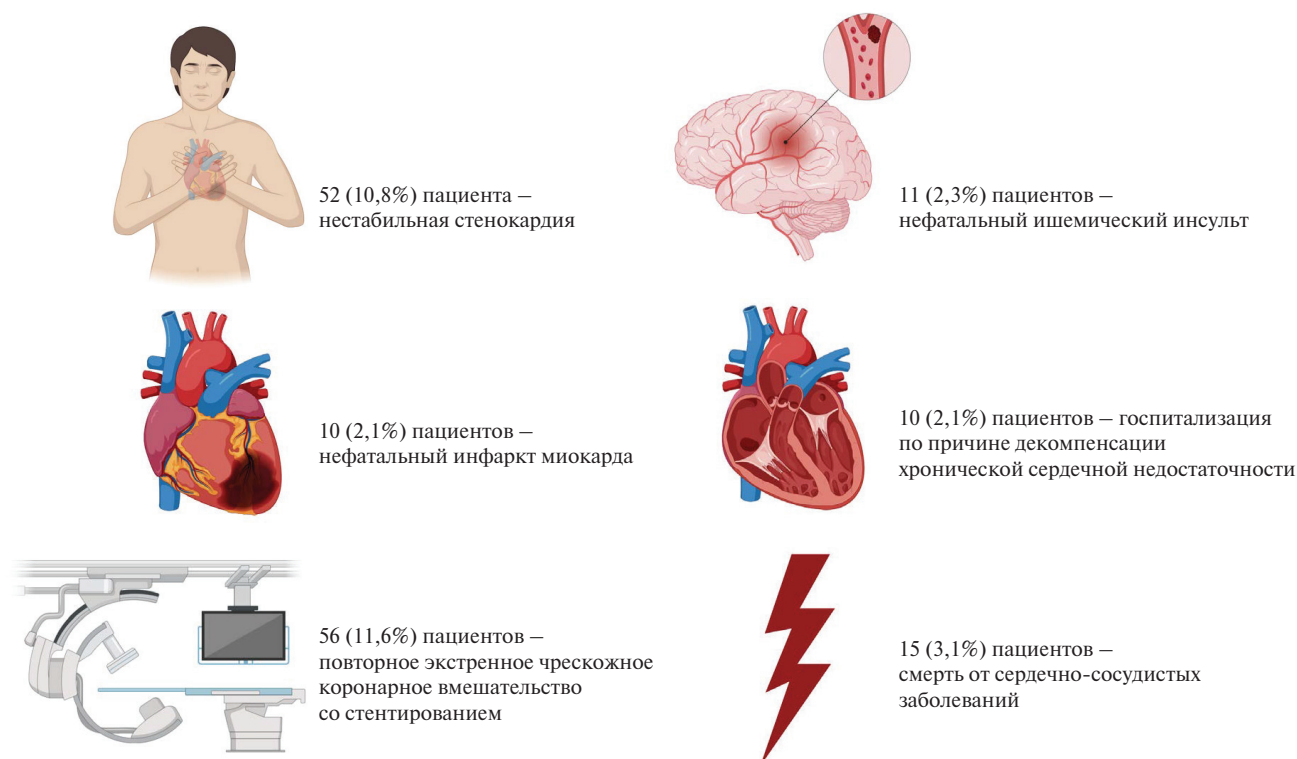


Рис. 4. Компоненты ККТ.

(83 (92,2%) vs 297 (75,8%), $p < 0,001$, и 69 (76,7%) vs 230 (58,7%), $p = 0,002$, соответственно) по сравнению с пациентами без ККТ. В период госпитализации все пациенты получили оптимальное медикаментозное лечение. Через 3 мес. после выписки прием статинов отмечался у 366 (91,3%) пациентов без ККТ, у 86 (95,6%) с ККТ. Группе пациентов с ККТ интенсификация ГЛТ требовалась значимо чаще по сравнению с пациентами без ККТ (86 (100%) vs 334 (85,2%), $p = 0,002$), однако соблюдение рекомендованного объема ГЛТ было значимо ниже в группе пациентов с ККТ по сравнению с пациентами без ККТ (6 (6,7%) vs 105 (26,8%), $p < 0,001$, соответственно). Аналогичные данные получены по соблюдению приема дезагрегантной и антигипертензивной терапии (75 (83,3%) vs 392 (100%), $p < 0,001$ и 66 (73,3%) vs 347 (88,5%), $p < 0,001$, соответственно).

Наиболее частым внутригоспитальным осложнением стала острая левожелудочковая недостаточность (в общей выборке у 29 (6,0%) пациентов), в частности, у пациентов с ККТ её развитие было значимо чаще, чем у пациентов без ККТ (11 (12,2%) vs 18 (4,6%), $p = 0,012$).

Накопленный процент повторных событий в первый год составил 16,3%, во второй — 18,5%, в третий — 18,7%. Медиана срока наступления ККТ — 7 [4; 9] мес. (рис. 4).

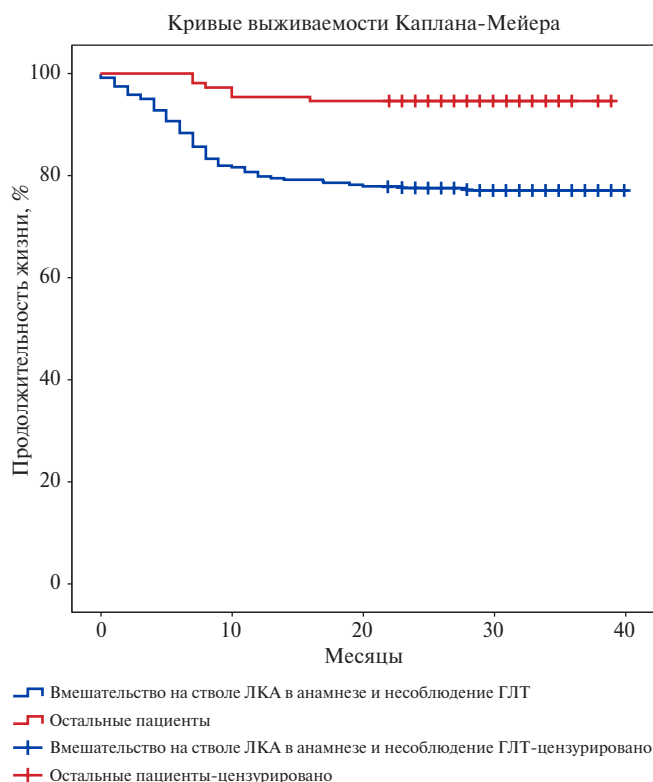


Рис. 5. Кривые выживаемости Каплана-Мейера пациентов с ОКС.

Сокращения: ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ЛКА — левая коронарная артерия.

Таблица 2

Мультивариантный анализ потенциальных предикторов

Фактор	ОР	95% ДИ		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Длительный анамнез ишемической болезни сердца	1,376	0,652	2,905	0,402
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	0,922	0,248	3,431	0,903
ЧКВ со стентированием в анамнезе	1,333	0,413	4,300	0,631
Вмешательство в бассейне ствола ЛКА	6,626	2,052	21,389	0,002
Фибрилляция предсердий	1,449	0,797	2,633	0,224
Перенесенный ишемический инсульт	1,551	0,818	2,938	0,178
Хроническая болезнь почек 5 стадия	11,219	0,884	142,371	0,062
Низкая фракция выброса левого желудочка	1,609	0,813	3,186	0,172
Одышка	1,013	0,608	1,687	0,960
Острая левожелудочковая недостаточность	1,985	0,767	5,140	0,158
Исходный уровень гемоглобина	1,013	0,967	1,061	0,585
Уровень гемоглобина на 3 сут. лечения	1,040	0,959	1,011	0,185
Уровень гемоглобина через 3 мес. после выписки	0,985	0,959	1,011	0,252
Уровень гемоглобина через 1 год после выписки	0,971	0,949	0,994	0,013
Исходный уровень гематокрита	0,948	0,828	1,086	0,441
Уровень гематокрита на 3 сут. лечения	0,925	0,780	1,096	0,367
Уровень гематокрита через 3 мес. после выписки	1,024	1,003	1,046	0,028
Исходный уровень рСКФ	1,007	0,995	1,019	0,237
Прием дезагрегантной терапии в анамнезе	2,479	0,858	7,163	0,093
Соблюдение приема дезагрегантной терапии после выписки из стационара	0,182	0,013	2,473	0,201
Прием статинов в анамнезе	0,952	0,468	1,937	0,892
Соблюдение рекомендованного объема гиполипидемической терапии после выписки из стационара	0,249	0,106	0,589	0,002
Соблюдение приема антигипертензивной терапии после выписки из стационара	0,768	0,362	1,627	0,491

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛКА — левая коронарная артерия, ОР — отношение рисков, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

В ходе мультивариантного анализа выявлены 4 переменные, ассоциированные с развитием ККТ (табл. 2).

Бинарные предикторы были объединены в единый дихотомический критерий. Комбинация перенесенного вмешательства в бассейне ствола ЛКА и несоблюдение рекомендованной ГЛТ продемонстрировала значимо меньшую свободу от ККТ в сравнении с остальными пациентами (77,4% vs 94,6%, $p < 0,001$) (рис. 5).

Обсуждение

Пациенты с ОКС имеют высокий риск развития повторных ССС, вероятность развития которых возможна в течение первого года после выписки из стационара [5, 8] и имеет тенденцию к увеличению со временем [9]. За трёхлетний период наблюдения в исследуемой популяции пациентов у 18,7% наступила ККТ, что согласуется с литературными данными. Так, по результатам шведского исследования ($n=108315$ пациентов), в первый год после выписки у 18,3% пациентов произошли повторные события, а среди тех, у кого не наступило событие, перенес-

ли его через 3 года 20,0% пациентов [2]. Результаты исследования пациентов с ОКС ($n=21890$) [9], наблюдение за которыми продолжалось 5 лет, продемонстрировали аналогичную динамику: через 1 год наблюдения частота развития повторных событий составила 6%, через 4 года — 16%. Исследование с участием >15 тыс. пациентов также показало, что кумулятивная частота крупных ССС составляет 7,3% в течение первого года наблюдения, 12,3% и 17,7% событий через 2 и 3 года наблюдения, соответственно [10]. Таким образом, у пациентов с ОКС риск развития повторных ССС находится на высоком уровне и увеличивается со временем.

Для предотвращения развития повторных событий необходимо изучение потенциальных факторов, верификация которых может помочь сформировать "модель риска повторного ССС", с помощью которой будет возможна идентификация наиболее уязвимых пациентов. В связи с чем проведенное исследование было посвящено оценке распространенности традиционных ФР у пациентов с ОКС и анализу предикторов развития повторных ССС.

В исследовании приняли участие пациенты, большинство из которых уже имели традиционные ФР, наиболее частыми из которых стали дислипидемия и артериальная гипертензия, являющиеся широко изученными предикторами ОКС [11], а также низкий уровень физической активности [12] и погрешности в питании [13], вклад которых достаточно известен.

Несмотря на то, что клиническая картина была представлена преимущественно типичным ангинозным приступом, в группе пациентов с ККТ значимо чаще отмечалась одышка по сравнению с больными без ККТ. По литературным данным наличие одышки у пациентов с ОКС является неблагоприятным прогностическим фактором: так, Marcus G, et al. (2020) проведен ретроспективный анализ пациентов с болью в груди ($n=2017$) и пациентов с наличием ангинозной боли в комбинации с одышкой ($n=417$) [14]. Было показано, что одышка являлась независимым предиктором смертности (смертность была значительно выше среди пациентов с одышкой как через 30 дней (3% vs 2%, $p=0,017$), так и через 1 год наблюдения (9% vs 4%, $p<0,001$). Следовательно, пациенты, имеющие не только типичный ангинозный приступ, но и одышку, требуют более пристального внимания для предотвращения неблагоприятных исходов.

В исследуемой популяции анамнестический портрет пациентов с ККТ был представлен длительным течением ИБС, проведением коронарной реваскуляризации, в большей степени путем ЧКВ, особенно в бассейне ствола ЛКА. Акцент на анамнестическом профиле пациентов имеет важное значение в формировании тактики ведения пациентов, что находит свое подтверждение в ранее опубликованных данных [15]. Несмотря на то, что частота встречаемости фибрилляции предсердий, перенесенного ишемического инсульта, хронической болезни почек и ХСН хоть и не была высока в общей выборке пациентов, но все же чаще встречалась в группе больных с ККТ, что указывает на известные паттерны в развитии ССС у коморбидных пациентов.

Развитие внутригоспитальных осложнений также имеет прогностическую роль. Выявлено, что у пациентов с ККТ развитие острой левожелудочковой недостаточности отмечалось чаще, чем у пациентов без ККТ. В исследовании EPICOR (10568 пациентов, средний возраст $61,8 \pm 12,3$ лет, 75% мужчин, 3 года наблюдения) среди 12 предикторов наличие внутригоспитальных осложнений, в частности, острой сердечной недостаточности, было связано с увеличением риска смерти на 50% [16]. Эти данные подтверждают важность учета внутригоспитальных осложнений в отношении прогноза пациентов.

Изучение прогностической роли рутинных лабораторных показателей также не теряет своей актуальности. В частности, уровень гемоглобина представляется мощным прогностическим фактором [17]. На

основании полученных нами результатов и литературных данных, можно предположить, что пациенты с более низким уровнем гемоглобина могут иметь повышенный риск развития неблагоприятных ССС.

Учитывая, что большинство пациентов с ККТ имели в анамнезе длительное течение ИБС, логично, что предшествующий прием дезагрегантной и ГЛТ наиболее часто отмечался в этой группе. В период стационарного лечения все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию и продолжали её соблюдать в течение первых 3 мес. после выписки, однако большей части больных требовалась интенсификация ГЛТ (чаще в группе пациентов с ККТ), которая была рекомендована в рамках повторного визита. Тем не менее к первому году наблюдения отмечалось снижение доли пациентов, продолживших прием прогностически необходимой терапии, причем в группе пациентов с ККТ это наблюдалось значимо чаще по сравнению с пациентами без ККТ, что, несомненно, влияет на прогноз [18].

По результатам проведенного исследования выявлено, что комбинация несоблюдения рекомендуемой ГЛТ с ранее перенесенным вмешательством на стволе ЛКА продемонстрировала значимо меньшую свободу от ККТ в сравнении с остальными пациентами. Прогностическое значение отсутствия приема необходимой ГЛТ известно [18], однако нами не было найдено опубликованных данных, в которых был бы продемонстрирован вклад ранее перенесенной реваскуляризации миокарда с указанием конкретного бассейна коронарных артерий в прогноз пациентов с ОКС, в т.ч. и в комбинации с несоблюдением прогноз-модифицирующей терапии.

Таким образом, выявлена высокая распространенность традиционных ФР у пациентов с ОКС и обнаружены дополнительные потенциальные предикторы развития повторных событий.

Ограничения исследования. Проанализированные предикторы риска не охватывают всю широту потенциальных факторов и исключить возможность систематической ошибки трудно. Также нами не были использованы специализированные опросники для оценки приверженности к медикаментозной терапии. Тем не менее в работе не была предусмотрена оценка независимых эпидемиологических связей между конкретными характеристиками пациентов и клиническими исходами посредством статистического анализа с контролем искажающих факторов. Наше исследование представляет собой ориентир на возможные предикторы риска, которые могут быть приняты во внимание другими исследователями.

Заключение

Пациенты, пережившие ОКС, имеют высокий риск возникновения повторных ССС. Помимо высокой распространенности традиционных ФР, выявle-

но, что комбинация ранее перенесенного вмешательства в бассейне ствола ЛКА и несоблюдение рекомендованной ГЛТ может быть ассоциирована с развитием повторных ССС.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159): 1736-88. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
2. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
3. Gilpin EA, Koziol JA, Madsen EB, et al. Periods of differing mortality distribution during the first year after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1983;52(3):240-4. doi:10.1016/0002-9149(83)90115-7.
4. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45. doi:10.1093/eurheartj/ehw334.
5. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(1):11-8. doi:10.1016/j.rec.2015.06.015.
6. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 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.
7. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
8. Doost Hosseiny A, Moloi S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart*. 2016;3(1):e000405. doi:10.1136/openhrt-2016-000405.
9. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304(12):1350-7. doi:10.1001/jama.2010.1322.
10. Rapsomaniki E, Stogiannis D, Emmas C, et al. Proceedings of the European Heart Journal. Oxford University Press; Oxford, UK: 2014. Health outcomes in patients with stable coronary artery disease following myocardial infarction; construction of a PEGASUS-TIMI-54 like population in UK linked electronic health records. *Eur Heart J*. 2014; 35(suppl. 1):363.
11. Brunori EH, Lopes CT, Cavalcante AM, et al. Association of cardiovascular risk factors with the different presentations of acute coronary syndrome. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22(4):538-46. doi:10.1590/0104-1169.3389.2449.
12. Fadah K, Payan-Schober F. Physical Activity and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(7):663-7. doi:10.1007/s11886-023-01890-x.
13. Kouvari M, Chrysoshoou C, Aggelopoulos P, et al. Mediterranean diet and prognosis of first-diagnosed Acute Coronary Syndrome patients according to heart failure phenotype: Hellenic Heart Failure Study. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71:1321-8. doi:10.1038/ejcn.2017.122.
14. Marcus G, Shimony S, Stein GY, et al. Incidence, predictors and prognostic implications of dyspnea at admission among acute coronary syndrome patients without heart failure. *Int J Cardiol*. 2020;301:29-33. doi:10.1016/j.ijcard.2019.11.093.
15. Yudi MB, Clark DJ, Farouque O, et al. Trends and predictors of recurrent acute coronary syndrome hospitalizations and unplanned revascularization after index acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2019;212:134-43. doi:10.1016/j.ahj.2019.02.013.
16. Pocock S, Bueno H, Licour M, et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute coronary syndrome patients) study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(6):509-17. doi:10.1177/2048872614554198.
17. Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, et al. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;104(4):486-91. doi:10.1016/j.amjcard.2009.03.066.
18. Lucà F, Oliva F, Rao CM, et al. Appropriateness of Dyslipidemia Management Strategies in Post-Acute Coronary Syndrome: A 2023 Update. *Metabolites*. 2023;13(8):916. doi:10.3390/metabo13080916.

Сочетанное влияние артериальной гипертензии и курения на риск смерти (по результатам длительного 34-летнего проспективного наблюдения когорты неорганизованной популяции г. Томска)

Долгалева И. В., Иванова А. Ю., Ким Ю. Ч.

Цель. Оценить риски общей и сердечно-сосудистой смертности у курящих людей с артериальной гипертензией (АГ) по результатам 34-летнего проспективного наблюдения когорты неорганизованной популяции г. Томска.

Материал и методы. В исследование включены 630 мужчин и 916 женщин в возрасте 20-59 лет, прошедшие первичный скрининг в 1988-1991 гг. АГ устанавливалась при уровне артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст. и $< 140/90$ мм рт.ст. у лиц, принимавших антигипертензивные препараты. К курильщикам относили людей, выкуривающих ≥ 1 сигареты в день или прекративших курение менее года назад, к прекратившим курение — при отказе от курения более одного года. За 34 года наблюдения выявлено 535 случаев смерти, из них 232 — от сердечно-сосудистых причин.

Результаты. Сочетание АГ и курения увеличивает относительный риск (RR) смерти от всех причин в 3,4 раза в общей популяции, в 2,6 раза — среди мужчин и в 3,4 раза — среди женщин. Также увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (RR 3,6). Наиболее выраженным это влияние отмечено среди лиц младшей возрастной группы (RR 8,5). При изучении дополнительного риска смерти от всех причин, связанного с курением, у лиц с АГ обнаружено, что у курящих гипертоников риск преждевременной смерти в 1,5 раза выше по сравнению с некурящими людьми с АГ. По результатам многофакторного анализа установлено, что курение независимо от других предикторов увеличивает риск смерти от всех причин в 2,61 раза, от ССЗ — в 2,77 раза; АГ повышает риск смерти от всех причин в 1,32 раза, сердечно-сосудистой — в 1,52 раза.

Заключение. Показано, что АГ и курение являются одними из наиболее влиятельных модифицируемых факторов риска преждевременной смерти, а их сочетание увеличивает RR смерти от всех причин в 3,4 раза, от сердечно-сосудистых — в 3,6 раза. Установлен более неблагоприятный прогноз у женщин и лиц молодого возраста. При сочетании АГ и курения 34-летний прогноз выживаемости снижается до 30,8% в сравнении с 79,3% у лиц без этих факторов риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, курение, смертность, проспективное исследование.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Долгалева И. В. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2658-0181, Иванова А. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-4140-9067, Ким Ю. Ч.* — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0006-5302-7794.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, RR — относительный риск.

Рукопись получена 21.11.2023

Рецензия получена 03.04.2024

Принята к публикации 22.04.2024



Для цитирования: Долгалева И. В., Иванова А. Ю., Ким Ю. Ч. Сочетанное влияние артериальной гипертензии и курения на риск смерти (по результатам длительного 34-летнего проспективного наблюдения когорты неорганизованной популяции г. Томска). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5705. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5705. EDN FSJSNK

Combined effect of hypertension and smoking on the death risk: data from a long-term 34-year prospective observation of Tomsk population

Dolgaleva I. V., Ivanova A. Yu., Kim Yu. Ch.

Aim. To assess the risks of all-cause and cardiovascular mortality in smokers with hypertension (HTN) based on the results of a 34-year prospective observation of a Tomsk population.

Material and methods. The study included 630 men and 916 women aged 20-59 years who underwent primary screening in 1988-1991. HTN was established with blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mm Hg and $< 140/90$ mm Hg in persons taking antihypertensive drugs. People who smoked ≥ 1 cigarette per day or stopped smoking less than a year ago were classified as smokers, and those who stopped smoking for more than one year were classified as non-smokers. Over 34-year observation, 535 deaths were identified, of which 232 were from cardiovascular causes.

Results. The combination of hypertension and smoking increases the relative risk (RR) of all-cause death by 3.4 times in the general population, by 2.6 times among men and by 3.4 times among women. The risk of cardiovascular death also increases (RR 3.6). This effect was most pronounced among people in the younger age group (RR 8.5). Hypertensive smokers had a 1.5 times higher risk of premature

all-cause death compared with nonsmokers with hypertension. Multivariate analysis found that smoking, regardless of other predictors, increases the all-cause and cardiovascular death risk by 2.61 and 2.77 times, respectively. HTN increases all-cause and cardiovascular death risk by 1.32 and 1.52 times, respectively.

Conclusion. Hypertension and smoking are among the most influential modifiable risk factors for premature death, and their combination increases the RR of all-cause and cardiovascular death by 3.4 and 3.6 times, respectively. A more unfavorable prognosis has been established for women and young people. When HTN and smoking are combined, the 34-year survival prognosis decreases to 30.8% compared to 79.3% in individuals without these risk factors.

Keywords: hypertension, smoking, mortality, prospective study.

Relationships and Activities: none.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Dolgalev I.V. ORCID: 0000-0003-2658-0181, Ivanova A.Yu. ORCID: 0000-0003-4140-9067, Kim Yu.Ch. * ORCID: 0009-0006-5302-7794.

*Corresponding author: kim.affairs@gmail.com

For citation: Dolgalev I.V., Ivanova A.Yu., Kim Yu.Ch. Combined effect of hypertension and smoking on the death risk: data from a long-term 34-year prospective observation of Tomsk population. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5705. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5705. EDN FSJSNK

Received: 21.11.2023 Revision Received: 03.04.2024 Accepted: 22.04.2024

Ключевые моменты

- Продemonстрированы результаты 34-летнего когортного проспективного исследования.
- Артериальная гипертензия и курение — одни из наиболее влиятельных предикторов преждевременной смерти: их вклад в смертность прослеживается даже на протяжении 34 лет наблюдения.
- Сочетание артериальной гипертензии и курения увеличивает относительный риск смерти от всех причин в 3,4 раза, от сердечно-сосудистых — в 3,6 раза и значительно ухудшает прогноз 34-летней выживаемости (30,9%) в сравнении с некурящими нормотониками (79,3%).
- Установлено более неблагоприятное влияние сочетания этих предикторов среди женщин и лиц молодого возраста.

Key messages

- Results from a 34-year prospective cohort study are demonstrated.
- Hypertension and smoking are among the most influential predictors of premature death, since their contribution to mortality persists over 34 years of follow-up.
- The combination of hypertension and smoking increases the relative risk of all-cause and cardiovascular death by 3,4 and 3,6 times, respectively, and significantly worsens the prognosis of 34-year survival (30,9%) compared with non-smoking people without HTN (79,3%).
- A more unfavorable effect of the combination of these predictors has been established among women and young people.

В настоящее время заболевания сердечно-сосудистой системы сохраняют статус наиболее частых причин смерти населения в мире в целом и в России, в частности, составляя 38% смертности населения нашей страны¹. Эта глобальная тенденция сформировалась во второй половине XXв в период эпидемиологического перехода от преобладания инфекционных заболеваний к хроническим неинфекционным болезням.

С тех пор были проведены фундаментальные когортные проспективные исследования (Framingham Heart Study, British Doctors Study, Seven Countries Study, Women's Health Initiative и др.), результаты которых послужили основой современной концепции факторов риска (ФР). В этих и более поздних эпидемиологических исследованиях артериальная гипертензия (АГ) и курение проявили себя как одни из наиболее значимых предикторов в формировании риска смерти [1].

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, АГ по-прежнему остается серьезной проблемой общественного здраво-

охранения: неконтролируемая АГ является ведущей причиной заболеваемости и смертности, поскольку она способна вызывать большое разнообразие сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [2]. За последние 30 лет во всем мире число людей, страдающих АГ, увеличилось с 648 млн человек до 1,28 млрд человек [3].

Наряду с вопросами АГ не меньше внимания заслуживает проблема табакокурения. Несмотря на наметившийся за последние 25 лет позитивный тренд в снижении числа потребителей табака (32,7% населения Земли в возрасте ≥ 15 лет в 2000г против 22,3% в 2020г по данным Всемирной организации здравоохранения²), количество приверженцев пагубной привычки удручает. По данным Единой межведомственной информационно-статистической системы³ в России на 2019г активными курильщиками табака были 22% населения в возрасте от 15 лет, среди мужчин — 39,5%, среди женщин — 7,8%. Опасность для здоровья представляет в т.ч. и низкоинтенсивное курение. В мире из 8 млн человек, погибающих ежегод-

¹ Российский статистический ежегодник. 2022: Стат.сб./Росстат. Р76 М., 2022:691 с.

² WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, fourth edition. WHO, Geneva, 2021.

³ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020:53-73.

Таблица 1

RR смерти от всех причин у лиц с сочетанием АГ и курения

Пол	Возраст (лет)	АГ и курение	N	Общая смертность		χ^2	p	RR	95% ДИ
				n	%				
Оба пола	20-39	Нет	427	49	11,5	70,96	<0,001	1	3,66-7,46
		Есть	45	27	60,0			5,23	
	40-59	Нет	257	92	35,8	35,50	<0,001	1	1,69-2,57
		Есть	75	56	74,7			2,09	
	20-59	Нет	684	141	20,6	119,74	<0,001	1	2,78-4,06
		Есть	120	83	69,2			3,36	
Мужчины	20-39	Нет	68	12	17,6	21,45	<0,001	1	1,94-6,04
		Есть	43	26	60,5			3,43	
	40-59	Нет	45	19	42,2	12,94	<0,001	1	1,26-2,63
		Есть	60	46	76,7			1,82	
	20-59	Нет	113	31	27,4	38,96	<0,001	1	1,84-3,53
		Есть	103	72	69,9			2,55	
Женщины	20-39	Нет	359	37	10,3	3,33	0,068	1	1,17-20,05
		Есть	2	1	50,0			4,85	
	40-59	Нет	212	73	34,4	6,27	<0,05	1	1,29-2,90
		Есть	15	10	66,7			1,94	
	20-59	Нет	571	110	19,3	20,86	<0,001	1	2,28-4,96
		Есть	17	11	64,7			3,36	

Примечание: N — общее количество лиц с данным статусом фактора риска, n — количество умерших, χ^2 — хи-квадрат, p — уровень статистической значимости.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, RR — относительный риск.

но от последствий употребления табака, >1,2 млн — пассивные курильщики. Таким образом, безопасно-го уровня воздействия табака на организм человека не существует.

Основные предикторы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) изолированно встречаются нечасто, большинство людей имеют различные их сочетания. ФР, вступая во взаимодействие друг с другом, вносят вклад в формирование заболеваемости и смертности более весомый, по сравнению с воздействием каждого из них в отдельности [3, 4]. Вместе с тем исследования, в которых изучалось сочетанное влияние нескольких предикторов на риск смертности в длительных проспективных наблюдениях, единичны. Результаты изучения многофакторного влияния на формирование патологии являются фундаментальными для разработки эффективных профилактических программ, направленных на снижение смертности, в т.ч. и от сердечно-сосудистых причин.

Цель исследования: оценить риски общей и сердечно-сосудистой смертности у курящих людей с АГ по результатам 34-летнего проспективного наблюдения когорты неорганизованной популяции г. Томска.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В 1988-1991гг проведён скрининг неорганизованной популяции г. Томска (630 мужчин и 916 женщин в возрасте 20-59 лет). Выборка участников исследования формировалась случайным образом. На этом этапе изуче-

на распространенность АГ и курения. АГ устанавливалась при уровне артериального давления (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст. и $< 140/90$ мм рт.ст. у лиц, принимавших антигипертензивные препараты. К курильщикам относили людей, выкуривающих не < 1 сигареты в день или прекративших курение менее года назад, к прекратившим курение — при отказе от курения более одного года. По результатам первичного обследования сформирована когорта для последующего наблюдения. В 2022г проведён анализ общей и сердечно-сосудистой смертности, изучалось влияние АГ и курения на формирование риска смерти. За 34 года наблюдения выявлено 535 случаев смерти, из них 232 — от сердечно-сосудистых причин. Жизненный статус установлен для 1409 респондентов, доля утери составила 8,86%.

Результаты

Результаты 34-летнего проспективного наблюдения показали, что сочетание АГ и курения табака повышает вероятность смерти от всех причин в общей когорте в 3,4 раза (среди мужчин в 2,6 раза, среди женщин в 3,4 раза) (табл. 1). Возрастание риска смерти среди курящих гипертоников отмечено во всех возрастных и гендерных группах. Сочетание АГ и курения также увеличивает риск смерти от ССЗ (относительный риск (RR) 3,6). Наиболее выраженным это влияние отмечено среди лиц младшей возрастной группы (RR 8,5). Закономерности, установленные для общей когорты, наблюдались и в женской её части. Различия показателей риска

Таблица 2

RR смерти от ССЗ у лиц с сочетанием АГ и курения

Пол	Возраст (лет)	АГ и курение	N	Смертность от ССЗ		χ^2	p	RR	95% ДИ
				n	%				
Оба пола	20-39	Нет	427	10	2,3	32,86	<0,001	1	3,66-19,91
		Есть	45	9	20,0			8,54	
	40-59	Нет	257	39	15,2	7,76	<0,01	1	1,23-3,05
		Есть	75	22	29,3			1,93	
	20-59	Нет	684	49	7,2	39,71	<0,001	1	2,40-5,41
		Есть	120	31	25,8			3,61	
Мужчины	20-39	Нет	68	5	7,4	3,23	0,073	1	0,89-7,23
		Есть	43	8	18,6			2,53	
	40-59	Нет	45	12	26,7	0,04	0,850	1	0,57-1,99
		Есть	60	17	28,3			1,06	
	20-59	Нет	113	17	15,0	2,93	0,087	1	0,93-2,81
		Есть	103	25	24,3			1,61	
Женщины	20-39	Нет	359	5	1,4	28,75	<0,001	1	6,99-184,44
		Есть	2	1	50,0			35,9	
	40-59	Нет	212	27	12,7	4,91	<0,05	1	1,18-5,81
		Есть	15	5	33,3			2,62	
	20-59	Нет	571	32	5,6	24,07	<0,001	1	3,05-13,02
		Есть	17	6	35,3			6,30	

Примечание: N — общее количество лиц с данным статусом фактора риска, n — количество умерших, χ^2 — хи-квадрат, p — уровень статистической значимости.
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, RR — относительный риск.

Таблица 3

Дополнительный риск смерти от всех причин, связанный с курением, у лиц с АГ

Пол	Возраст (лет)	Курение у лиц с АГ	N	Общая смертность		χ^2	p	RR	95% ДИ
				n	%				
Оба пола	20-39	Нет	62	16	25,8	12,68	<0,001	1	1,43-3,76
		Есть	45	27	60,0			2,33	
	40-59	Нет	185	100	54,1	9,45	<0,01	1	1,15-1,67
		Есть	75	56	74,7			1,38	
	20-59	Нет	247	116	47,0	16,04	<0,001	1	1,23-1,76
		Есть	120	83	69,2			1,47	
Мужчины	20-39	Нет	12	3	25,0	4,73	<0,05	1	0,88-6,64
		Есть	43	26	60,5			2,42	
	40-59	Нет	34	16	47,1	8,47	<0,01	1	1,11-2,39
		Есть	60	46	76,7			1,63	
	20-59	Нет	46	19	41,3	10,94	<0,001	1	1,17-2,44
		Есть	103	72	69,9			1,69	
Женщины	20-39	Нет	50	13	26,0	0,56	0,453	1	0,45-8,30
		Есть	2	1	50,0			1,92	
	40-59	Нет	151	84	55,6	0,68	0,411	1	0,82-1,76
		Есть	15	10	66,7			1,20	
	20-59	Нет	201	97	48,3	1,70	0,193	1	0,92-1,96
		Есть	17	11	64,7			1,34	

Примечание: N — общее количество лиц с данным статусом фактора риска, n — количество умерших, χ^2 — хи-квадрат, p — уровень статистической значимости.
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, RR — относительный риск.

сердечно-сосудистой смертности между группами курящих мужчин с АГ и некурящих нормотоников носили случайный характер (табл. 2).
Изучение показателя дополнительного риска обнаружило, что среди курящих с повышенным АД риск преждевременной смерти в 1,5 раза выше по

сравнению с некурящими мужчинами и женщинами с АГ, при этом в младшей возрастной группе RR составил 2,3, в старшей — 1,4 (табл. 3). Анализ показателя дополнительного риска смерти среди мужчин показал, что курение у лиц с АГ повышает вероятность умереть в 1,7 раза, при этом в младшей воз-

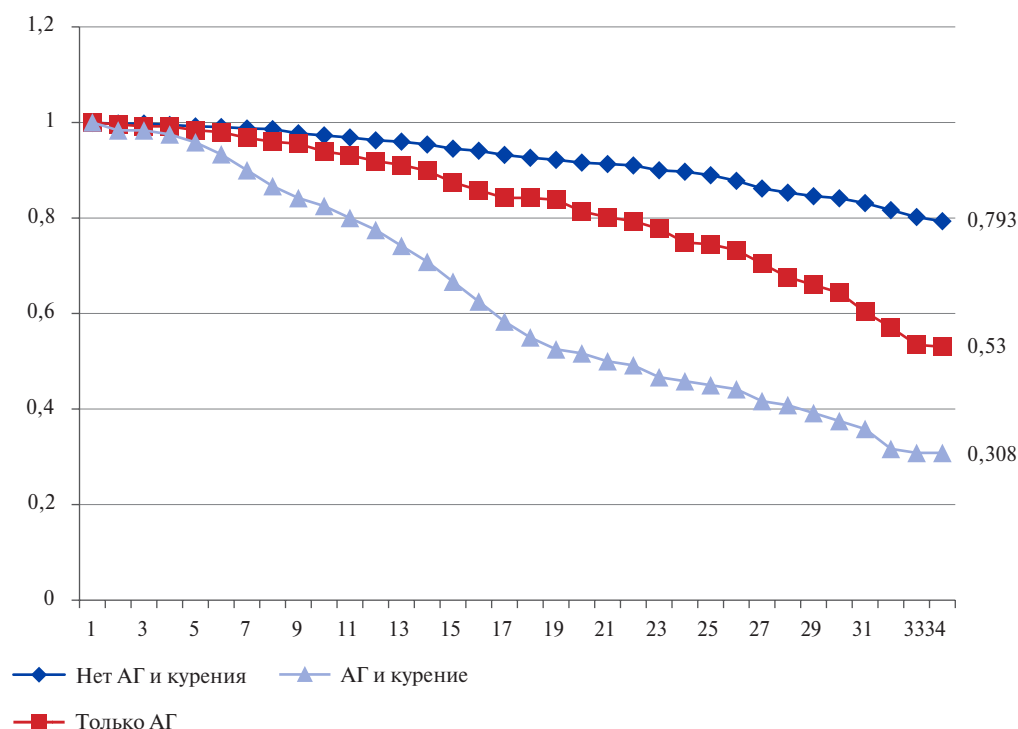


Рис. 1. График вероятностной модели 34-летней выживаемости мужчин и женщин 20-59 лет в зависимости от наличия АГ, курения и сочетания обоих ФР.
Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

растной группе в 2,4 раза, в старшей — в 1,6 раза. Результаты исследования дополнительного риска общей смертности у женщин, страдающих АГ и подверженных табакокурению, не обнаружили статистически значимых различий.

В отношении дополнительного риска смерти от ССЗ, связанного с курением, среди лиц с АГ закономерностей не выявлено.

На основании полученных данных составлен вероятностный прогноз выживаемости (рис. 1), согласно которому для некурящих нормотоников вероятность остаться живым через 34 года составляет 79,3%; для лиц некурящих, но с повышенным АД — 53%; сочетание АГ и курения снижает вероятность остаться живыми в течение этого периода до 30,8%.

Проведён многофакторный анализ, позволивший оценить степень влияния АГ и курения наряду с другими ФР (возраст, пол, избыточная масса тела, частое потребление алкоголя, гиперхолестеринемия, гипотриглицеридемия, гипертриглицеридемия, ишемическая болезнь сердца) на риск смерти. Показано, что АГ и курение табака являются одними из наиболее значимых ФР смерти. Так, курение, независимо от других предикторов, увеличивает риск смерти от всех причин в 2,61 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 2,08-3,30), от патологии сердца и сосудов в 2,77 раза (95% ДИ: 1,92-3,96); АГ повышает риск смерти от всех причин в 1,32 раза (95% ДИ: 1,07-1,62), сердечно-сосудистой — в 1,52 раза (95% ДИ: 1,11-2,07).

Обсуждение

Результаты проспективного 34-летнего исследования убедительно показывают весомый вклад АГ и курения в формирование риска смерти. Ранее мы сообщали о том, что АГ, вне зависимости от факта курения, увеличивает вероятность смертельного исхода от всех причин в 1,9 раза, от сердечно-сосудистых — в 2,6 раза по сравнению с людьми, у которых при первичном обследовании были нормальные значения АД [5]. Сочетанное же воздействие повышенного АД и курения увеличивает риск смерти от всех причин в 3,4 раза, а риск смерти от ССЗ — в 3,6 раза сравнительно с некурящими нормотониками. Эта закономерность отмечена и в ряде других современных крупных когортных исследований [6, 7].

При наличии одновременно АГ и курения значительно возрастает риск смерти от ССЗ в сравнении с некурящими нормотониками, достигая показателя 3,61 в общей когорте. Значительное экспоненциальное влияние обоих предикторов на повышение риска смерти можно объяснить синергизмом АГ и курения: оба ФР, воздействуя на организм, обнаруживают элементы общности патогенеза. В основе его лежит повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, хроническое асептическое воспаление сосудистой стенки, повышение жесткости сосудов, эндотелиальная дисфункция, нарушение липидного обмена, что обуславливает развитие и прогрессирование атеросклероза, прибли-

жая возникновение сердечно-сосудистых катастроф и значительно ухудшая прогноз для жизни.

Повышение риска преждевременной смерти от всех причин и от ССЗ у курящих гипертоников установлено во всех половозрастных группах, за исключением группы мужчин при изучении риска смерти от ССЗ. Это может быть объяснено большей склонностью мужчин к высокоинтенсивному и длительному курению по сравнению с женщинами [8], что наряду с доказанным дозозависимым эффектом табакокурения и его ассоциацией с развитием не только ССЗ, но и онкологических, и бронхолегочных заболеваний, привело к более значительному вкладу курения в общую смертность в мужской части когорты.

Важно отметить, что в ходе исследования выявлены высокие показатели риска смерти от всех причин и от ССЗ (RR 3,36 и 6,3, соответственно) среди курящих женщин с повышенным АД. Это, вероятно, обусловлено высокой распространённостью среди женщин гипертоников других метаболических ФР, вносящих вклад в формирование риска смертности. В частности, в изучаемой когорте на период первичного скрининга частота избыточной массы тела среди женщин с АГ составила 90,4%.

Из половозрастных особенностей влияния АГ и курения также интересно отметить значительное негативное воздействие сочетания ФР на лиц младшей возрастной группы: RR общей смертности в группе 20-39 лет составляет 5,23, RR сердечно-сосудистой смертности — 8,54. Данные результаты могут быть объяснены более ранним началом воздействия ФР, вследствие чего экспозиция АГ и курения становится продолжительнее и влечет за собой большие риски развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [9]. При этом АГ, диагностированная в молодом возрасте, спонтанно не регрессирует, проявляя себя как стабильный ФР ССЗ. Тенденция к более сильному воздействию АГ и курения на лиц молодого возраста обнаружена и в 19-летнем проспективном исследовании 8912 мужчин и женщин жителей Японии [7].

Результаты изучения дополнительного риска смерти от всех причин у курящих гипертоников обнаруживают негативный вклад курения в формирование смертности, выяснено, что риск смерти от всех причин среди курящих с АГ в 1,5 раза выше по сравнению с некурящими гипертониками. Это нашло отражение и в результатах изучения выживаемости: вероятность остаться в живых через 34 года для лиц с АГ составила 53%, а сочетание АГ с курением снижает её до 30,8%. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований [10].

Важной особенностью проведенного исследования является его продолжительность, которая позволяет оценить прогностическую значимость ФР

на протяжении длительного периода наблюдения. При сравнении результатов 34-летнего исследования с данными промежуточного, 27-летнего наблюдения когорты [11] отмечается снижение значений RR смертности от всех причин среди лиц с сочетанием АГ и курения, а также дополнительного риска общей смертности от курения у лиц с АГ, что, вероятно, обусловлено утратой благополучия в отношении изучаемых ФР в контрольной группе. При проведении длительных проспективных исследований в когортах, сформированных по принципу наличия или отсутствия ФР, неизбежен тренд на выравнивание — в группах лиц с ФР происходит более раннее выбывание из когорты лиц с более тяжёлыми проявлениями заболеваний, а в контрольных группах, в которые исходно включены лица с отсутствием ФР, за период наблюдения формируются новые случаи изучаемых ФР [7]. Однако в представляемом 34-летнем наблюдении сохраняется независимый самостоятельный вклад каждого из изучаемых предикторов, а также их сочетания в формирование риска преждевременной смерти.

Среди ограничений исследования следует отметить то, что не учитывалось возможное влияние антигипертензивной терапии на риск смерти.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют синергическое взаимодействие двух наиболее часто встречающихся предикторов — АГ (метаболический ФР) и курения (поведенческий ФР), которые, усиливая негативное влияние друг друга на организм человека, значительно увеличивают вероятность фатальных исходов. Вместе с тем этот факт позволяет предполагать, что успешная реализация профилактических программ, направленных на контроль АГ и отказ от табакокурения, будет способствовать повышению продолжительности жизни.

Заключение

В длительном 34-летнем проспективном исследовании показано, что АГ и курение являются одними из наиболее влиятельных модифицируемых ФР преждевременной смерти, а их сочетание увеличивает RR смерти от всех причин в 3,4 раза, от сердечно-сосудистых — в 3,6 раза.

Выявлены половозрастные различия сочетанного влияния данных ФР — установлен более неблагоприятный прогноз у женщин и лиц молодого возраста.

При сочетании АГ и курения 34-летний прогноз выживаемости снижается до 30,8% в сравнении с 79,3% у лиц без этих ФР.

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

Литература/References

1. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3003. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.
2. Zhou D, Xi B, Zhao M, et al. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Sci Rep*. 2018;20:8(1):9418. doi:10.1038/s41598-018-27377-2.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 11;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
4. Nebieridze DV, Kamysheva TV, Sarycheva AA, et al. Cardiovascular risk profile in patients with arterial hypertension who first seek medical attention *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(5):5-10. (In Russ.) Небиеридзе Д.В., Камышева Т.В., Сарычева А.А. и др. Структура сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией впервые обратившихся к врачу. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(5):5-10. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-5-10.
5. Dolgalev IV, Ivanova AYU, Shipkhineeva AYU. Hypertension as a death risk factor in men and women aged 20-59 years: a 34-year cohort prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3602. (In Russ.) Долгалёв И.В., Иванова А.Ю., Шипхинеева А.Ю. Артериальная гипертензия как фактор риска смерти мужчин и женщин 20-59 лет: 34-летнее когортное проспективное исследование. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3602. doi:10.15829/1728-8800-2023-3602.
6. Tan J, Zhang X, Wang W, et al. Smoking, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease Mortality in a Large Cohort of Chinese Men with 15 Years Follow-up. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;18;15(5):1026. doi:10.3390/ijerph15051026.
7. Hozawa A, Okamura T, Murakami Y, et al. Joint Impact of Smoking and Hypertension on Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Japan: NIPPON DATA80, a 19-Year Follow-Up. *Hypertens Res*. 2007;30:1169-75. doi:10.1291/hyres.30.1169.
8. Andreeva EA, Pokhaznikova MA, Kuznetsova OYu. Intensity and duration of smoking: risk factors and gender characteristics (according to the results of the international research "RESPECT"). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(1):45-52. (In Russ.) Андреева Е.А., Похазникова М.А., Кузнецова О.Ю. Интенсивность и длительность курения: факторы риска и гендерные особенности (по результатам международного исследования РЕСПЕКТ). *Профилактическая медицина*. 2021;24(1):45-52. doi:10.17116/profmed20212401145.
9. Sarafidis PA, Bakris GL. Early Patterns of Blood Pressure Change and Future Coronary Atherosclerosis. *JAMA*. 2014;311(5):471-2. doi:10.1001/jama.2013.285123.
10. Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, et al. The combined relations of adiposity and smoking on mortality. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1206-12. doi:10.3945/ajcn.2008.26298.
11. Dolgalev IV, Brazovskaya NG, Ivanova AYU, et al. Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(1):32-7. (In Russ.) Долгалёв И.В., Бразовская Н.Г., Иванова А.Ю. и др. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):32-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-32-37.



Артериальная жесткость и эндотелиальная функция в отдалённом периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Бондарь С.А., Ротарь О.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А., Колесова Е.П., Васильева Е.Ю., Михайлова А.А., Каронова Т.Л., Конради А.О.

Цель. Оценить эндотелиальную функцию и артериальную жесткость в динамике в долгосрочном периоде у пациентов после госпитализации с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и сравнить их с группой контроля.

Материал и методы. Пятьдесят три пациента старше 18 лет, проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19 в июне — августе 2021г, обследовали на двух визитах: первый — через 10-16 мес., второй — через 14-23 мес. после выписки из стационара. Группа контроля — 53 пациента эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ популяционной выборки Санкт-Петербурга, не болевших COVID-19, подобранные по полу, статусу курения, наличию артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа. Эндотелиальная функция оценивалась по уровням молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1) и фактора фон Виллебранда (vWF) в плазме и по индексу реактивной гиперемии (lnRHI) на приборе EndoPAT 2000. На устройстве SphygmoCor определяли скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте (кфСПВ), на устройстве VaSera — сердечно-лodyжечный сосудистый индекс (СЛСИ) и лodyжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Результаты. Распространенность наличия нарушений сосудодвигательной функции эндотелия на первом и втором визитах в активной группе значимо не различалась: lnRHI $\leq 0,51$ — 21% и 21%, кфСПВ >10 м/с — 17% и 14%, а СЛСИ >9 — 28% и 34%, соответственно. Уровень VCAM-1 плазмы был значимо выше при госпитализации, чем на первом и втором визитах, различий между визитами получено не было. Показатели vWF, lnRHI, кфСПВ, СЛСИ, ЛПИ на первом и втором визитах значимо не отличались. Пациенты после COVID-19 отличались от контрольной группы только значимо более высоким уровнем ЛПИ на втором визите. По результатам ковариационного анализа COVID-19 ассоциирован с увеличением СЛСИ на первом визите, а также с повышением ЛПИ на обоих визитах.

Заключение. У пациентов после перенесенной COVID-19, потребовавшей госпитализации, при наблюдении в течение 1,5-2 лет наблюдается снижение плазменного показателя эндотелиальной дисфункции VCAM-1. Отсутствует динамика изменений эндотелиальной функции и артериальной жесткости на промежутке времени от 10-16 мес. до 14-23 мес. после госпитализации с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелий, артериальная жесткость, VCAM-1, фактор фон Виллебранда.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

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

Бондарь С.А.* — м.н.с. НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-6815-8328, Ротарь О.П. — д.м.н., г.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, зав. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ

"Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-5530-9772, Могучая Е.В. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0003-0838-5390, Бояринова М.А. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-5601-0668, Колесова Е.П. — к.м.н., в.н.с. популяционной генетики НИО генетических рисков и персонифицированной профилактики НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0002-1073-3844, Васильева Е.Ю. — к.м.н., зав. центральной клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-2115-8873, Михайлова А.А. — м.н.с. НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", ORCID: 0000-0001-6066-3525, Каронова Т.Л. — д.м.н., руководитель научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии, зав. НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НЦМУ "Центра персонифицированной медицины", профессор кафедры эндокринологии, ORCID: 0000-0002-1547-0123, Конради А.О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, кфСПВ — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, ЛПИ — лodyжечно-плечевой индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛСИ — сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция (coronavirus disease 2019), lnRHI — логарифмически преобразованное значение индекса реактивной гиперемии (logarithmic transformation of reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index), NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association), PAT — периферическая артериальная тонометрия (peripheral arterial tonometry), VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1), vWF — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor).

Рукопись получена 20.02.2024

Рецензия получена 17.04.2024

Принята к публикации 26.04.2024



Для цитирования: Бондарь С.А., Ротарь О.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А., Колесова Е.П., Васильева Е.Ю., Михайлова А.А., Каронова Т.Л., Конради А.О. Артериальная жесткость и эндотелиальная функция в отдалённом периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5803. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5803. EDN YEEWWT

Arterial stiffness and endothelial function in the long-term period after a coronavirus disease 2019

Bondar S. A., Rotar O. P., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Kolesova E. P., Vasilyeva E. Yu., Mikhailova A. A., Karonova T. L., Konradi A. O.

Aim. To assess endothelial function and arterial stiffness over time in patients after hospitalization with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and compare them with a control group.

Material and methods. A total of 53 patients over 18 years of age were hospitalized for COVID-19 in June — August 2021 was examined at two visits: the first — 10-16 months, the second — 14-23 months after discharge from the hospital. Control group included 53 patients from the ESSE-RF epidemiological study of a St. Petersburg population who did not have COVID-19, selected by sex, status of smoking, hypertension and type 2 diabetes. Endothelial function was assessed by the levels of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) and von Willebrand factor (vWF) in plasma and the reactive hyperemia index (InRHI) on the EndoPAT 2000 system. Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was determined using the SphygmoCor device, while cardio-ankle vascular index (CAVI) and ankle-brachial index (ABI) — using the VaSera device.

Results. The prevalence of endothelial vasomotor function disorders at the first and second visits in the active group did not differ significantly as follows: InRHI $\leq 0,51$ — 21% and 21%, cfPWV >10 m/s — 17% and 14%, and SLI >9 — 28% and 34%, respectively. Plasma VCAM-1 levels were significantly higher during hospitalization than at the first and second visits — no differences were found between visits. The levels of InRHI, vWF, cfPWV, CAVI, ABI at the first and second visits did not differ significantly. Post-COVID-19 patients differed from the control group only by a significantly higher ABI level at the second visit. According to the analysis of covariance, COVID-19 is associated with a CAVI increase at the first visit, as well as with an increase in ABI at both visits.

Conclusion. The 1,5-2-year follow-up of patients after COVID-19, which required hospitalization, showed a decrease in the plasma endothelial dysfunction parameter VCAM-1. There is no changes in endothelial function and arterial stiffness over a period of time from 10-16 months to 14-23 months after hospitalization with COVID-19.

Keywords: COVID-19, endothelium, arterial stiffness, VCAM-1, von Willebrand factor.

Relationships and activities. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

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

Bondar S. A.* ORCID: 0000-0002-6815-8328, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, Moguchaya E. V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, Boyarinova M. A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, Kolesova E. P. ORCID: 0000-0002-1073-3844, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, Mikhailova A. A. ORCID: 0000-0001-6066-3525, Karonova T. L. ORCID: 0000-0002-1547-0123, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Corresponding author:
bondar_sa@almazovcentre.ru

Received: 20.02.2024 **Revision Received:** 17.04.2024 **Accepted:** 26.04.2024

For citation: Bondar S. A., Rotar O. P., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Kolesova E. P., Vasilyeva E. Yu., Mikhailova A. A., Karonova T. L., Konradi A. O. Arterial stiffness and endothelial function in the long-term period after a coronavirus disease 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5803. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5803. EDN YEEWYT

Ключевые моменты

- После госпитализации с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у пациентов отсутствует динамика изменений эндотелиальной функции и артериальной жесткости на промежутке времени от 10-16 мес. до 14-23 мес. после инфекции, что может быть следствием обратимости этих изменений, особенно, учитывая снижение VCAM-1 после острой фазы заболевания. Однако для окончательных выводов может потребоваться больший период наблюдения.
- COVID-19 ассоциирован: 1) с повышением сердечно-лодыжечного сосудистого индекса через 10-16 мес., но эта ассоциация исчезает через 14-23 мес., 2) с повышением лодыжечно-плечевого индекса даже после коррекции на возраст и артериальное давление.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) обычно проявляется симптомами и признаками респираторной инфекции, однако известно о множе-

Key messages

- After hospitalization with a coronavirus disease 2019 (COVID-19), patients show no changes in endothelial function and arterial stiffness over a period of time from 10-16 months to 14-23 months after infection, which may be a consequence of the reversibility of these changes, especially given the VCAM-1 decrease after the acute disease phase. However, final conclusions may require a longer follow-up period.
- COVID-19 is associated with an increase in the cardio-ankle vascular index after 10-16 months, but this association disappears after 14-23 months, as well as with an increase in the ankle-brachial index even after adjustment for age and blood pressure.

стве сердечно-сосудистых осложнений этого заболевания, в основе которых лежит диффузное эндотелиальное повреждение, возникающее за счет прямого и иммуноопосредованного действия вируса SARS-CoV-2 и являющееся ключевым механизмом патогенеза COVID-19 [1-3].

Эндотелий также регулирует миграцию лейкоцитов во внесосудистое пространство. В этом процессе участвуют экспрессирующиеся на эндотелиальных клетках молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1 — VCAM-1), уровни которых повышаются у пациентов с COVID-19, меняются во время прогрессирования и регресса заболевания и могут быть показателем дисфункции эндотелия [4-7]. Эндотелиальные клетки высвобождают протромботические медиаторы, один из которых — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor — vWF). vWF является как маркером сосудистого воспаления, так и прогностическим маркером эндотелиальной дисфункции [8].

При нарушенной функции эндотелия снижается продукция им вазодилатирующих факторов, в т.ч. оксида азота, что отражено в общепринятом определении эндотелиальной дисфункции как состояния, которое охватывает сниженную выработку/доступность оксида азота и/или дисбаланс в относительном вкладе факторов сосудистой релаксации и сокращения [9].

Эндотелиальная дисфункция — это начальная фаза сосудистого воспаления, которое, в свою очередь, может приводить к повышению артериальной жесткости [10]. "Золотым стандартом" неинвазивного измерения эластических свойств артерий в клинической практике является определение скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте (кфСПВ) [11]. Помимо кфСПВ для оценки артериальной жесткости используется сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ). Однако в отношении СЛСИ в отличие от кфСПВ существует меньше исследований о его связи с будущими сердечно-сосудистыми событиями [12].

В нескольких небольших исследованиях сообщалось об эндотелиальной дисфункции и повышенной артериальной жесткости после COVID-19, однако период наблюдения ограничивался одним годом после заболевания [13-15]. Долгосрочные эффекты COVID-19 на сосудистую функцию и их обратимость остаются неизвестными. Целью текущего исследования было оценить эндотелиальную функцию и артериальную жесткость в динамике в долгосрочном периоде у пациентов после госпитализации с COVID-19 и сравнить их с группой контроля.

Материал и методы

В двунаправленное когортное исследование было включено 53 пациента старше 18 лет, проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19 среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения (согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19) в июне-августе 2021г (диагноз подтвержден тестом

полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2)¹. Обследование пациентов проводилось на двух визитах: первый визит — через 10-16 мес. после COVID-19, второй визит — через 4-7 мес. после первого.

Главными критериями не включения были хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association — NYHA), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI <30 мл/мин/1,73 м², фибрилляция предсердий на момент включения в исследование, перенесенные в предшествующие 6 мес. острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол ЛЭК № 06-22 от 14.06.2022). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для сравнения артериальной жесткости пациентов, госпитализированных с COVID-19, с артериальной жесткостью пациентов, не болевших COVID-19, была подобрана группа контроля по полу, статусу курения, наличию артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа — 53 пациента популяционной выборки Санкт-Петербурга из эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, проводившегося в 2012-2013гг.

Для измерения массы тела использовали весы "ВЭМ-150-Масса-К" (Россия), роста — ростомер РМ-1 "Диакон" (Россия). Индекс массы тела рассчитывали по формуле: ИМТ=вес (кг)/рост (м)². Артериальное давление (АД) измеряли дважды с интервалом 2 мин с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert (Япония) в положении сидя, после 5-мин отдыха пациента. Далее вычислялось среднее двух измерений.

Эндотелиальная функция. Для оценки эндотелиальной функции определяли уровни VCAM-1 и антигена vWF плазмы на первом и втором визитах. Образцы крови получали путем пункции кубитальной вены в вакуумные пробирки с ЭДТА для VCAM-1 и 3,2% цитрата натрия в качестве антикоагулянта для vWF. Пациентам, имевшим образцы крови, взятые во время госпитализации, определяли VCAM-1 и в этот период. Использовали иммуноферментный набор для количественного определения VCAM-1 человека (RayBiotech, Inc., ELH-VCAM1; диапазон: 0,3-60 нг/мл) и иммуноферментный набор для определения антигена vWF (Technozym, 5450201; диапазон: 0,025-1,50 Ед/мл).

¹ Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf.

Вазодилатирующая способность эндотелия на уровне микроциркуляторного русла оценивалась посредством периферической артериальной тонометрии (peripheral arterial tonometry — PAT). Метод основан на определении индекса реактивной гиперемии (reactive hyperaemia Index — RHI), рассчитываемого путем регистрации амплитуды пульса на пальце кисти в состоянии покоя и во время реактивной гиперемии, вызванной перекрытием кровотока на плечевой артерии с помощью манжеты. PAT проводилась прибором EndoPAT 2000 (Itamar Medical Ltd, Израиль). Был рассчитан натурально преобразованный логарифм RHI (lnRHI), значение которого $\leq 0,51$ определялось как патологическое согласно инструкции производителя прибора.

Артериальная жесткость. Устройство SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) использовалось для определения кФСРВ посредством аппланационной тонометрии [16]. Пульсовая волна регистрировалась последовательно на сонной и на бедренной артериях, при этом одновременно регистрировалась электрокардиограмма. кФСРВ вычислялась с учетом времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на электрокардиограмме. Расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой вычиталось из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией. С учетом введенного расстояния и времени прохождения пульсовой волны автоматически рассчитывалась кФСРВ. За норму принимался показатель < 10 м/с согласно рекомендациям по оценке органов-мишеней у пациентов с АГ [17].

Устройство VaSera (Fukuda, Япония) применялось для измерения СЛСИ и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Манжеты размещались примерно на 2 см выше локтевой ямки и на 2 см выше медиальной лодыжки. Значение СЛСИ $< 8,0$ считается нормальным; $< 9,0$, но $\geq 8,0$ — пограничным; $\geq 9,0$ — патологическим и соответствует предположительно значимому атеросклерозу. ЛПИ рассчитывалось как отношение систолического АД (САД) на лодыжке к САД на плече. Нормальным ЛПИ считается значение от 0,9 до 1,3, ЛПИ $> 1,3$ предполагает наличие не-

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов при включении в исследование

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	29 (55)
Возраст, лет, Me (Q1;Q3)	60,0 (50,5;68,0)
Статус курения, n (%)	
Никогда не курил(а)	27 (51)
Бросил(а)	20 (38)
Курит	6 (11)
Степень тяжести течения COVID-19, n (%)	
Среднетяжелое	31 (59)
Тяжелое	22 (41)
Объем поражения легочной ткани по КТ, %, Me (Q1;Q3)	32 (20,5;40)
Степень поражения легочной ткани по КТ, n (%)	
1	16 (30)
2	28 (53)
3	7 (13)
4	2 (4)
Сопутствующие заболевания, n (%)	
Артериальная гипертензия	35 (66)
Сахарный диабет 2 типа	9 (17)
Ишемическая болезнь сердца	2 (4)
ОНМК/ТИА	2 (4)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	1 (2)

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, М — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, Q1 — первый квартиль, Q3 — третий квартиль.

сжимаемых кальцинированных сосудов, ЛПИ $< 0,9$ — диагностический признак значимого атеросклероза артерий нижних конечностей [18]. Следует отметить, что ЛПИ не используется для оценки артериальной жесткости.

Статистический анализ. При нормальном распределении непрерывные данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD); при распределении, отличном от нормального — в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1;Q3). Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Количественные переменные были проверены на

Таблица 2
Терапия пациентов на разных этапах исследования

Класс препаратов	Стационар (n=53)	1 визит (n=53)	2 визит (n=44)	Значение p
иАПФ	18 (34)	11 (21)	13 (29)	0,02
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	13 (25)	16 (30)	15 (33)	0,20
Бета-блокаторы	14 (26)	12 (23)	13 (29)	0,61
Блокаторы кальциевых каналов	13 (25)	13 (25)	11 (24)	0,87
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	10 (19)	12 (23)	15 (33)	0,23
Статины	9 (17)	12 (23)	11 (24)	0,22

Примечание: данные представлены в виде n (%).

Сокращение: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 3

Инструментальное обследование и лабораторные показатели пациентов на первом и втором визитах

Показатель	1 визит (n=53)	2 визит (n=44)	Значение p
Ожирение, n (%)	18 (34)	12 (27)	0,25
САД, мм рт.ст., M±SD	133,4±20,0	125,5±15,7	0,005
ДАД, мм рт.ст., M±SD	82,9±12,3	76,3±11,2	0,001
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,4±1,1	5,5±1,2	0,72
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q1;Q3)	1,4 (1,0;2,3)	1,8 (1,0;2,5)	0,82
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,2±1,0	3,2±0,9	0,34
ХС-ЛВП, ммоль/л, Me (Q1;Q3)	1,3 (1,0;1,7)	1,3 (1,0;1,5)	0,44
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	92,5±15,8	84,6±17,3	0,004
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,0;5,8)	5,6 (5,3;6,1)	0,51
VCAM-1, нг/мл, Me (Q1;Q3)	79,2 (37,0;121,1)	52,9 (27,4;87,1)	0,07
vWF, Ед/мл, Me (Q1;Q3)	1,2 (0,4;1,6)	1,1 (0,3;1,8)	0,63
LnRHI, Me (Q1;Q3)	0,7 (0,6;0,9) [†]	0,76 (0,6;1,0) [§]	0,48
кфСПВ, м/с, Me (Q1;Q3)	8 (6,9;9,4)	8,1 (7,4;9,3)	0,47
СЛСИ, Me (Q1;Q3)	8,0 (7,4;9,1)	8,3 (7,6;9,5)	0,09
ЛПИ, Me (Q1;Q3)	1,1 (1,1;1,2)	1,2 (1,1;1,2)*	0,09

Примечание: выполнено * — 40 пациентам по техническим причинам (частая экстрасистолия во время исследования) и из-за недавней ампутации пальца стопы вследствие осложнений СД у одного пациента, [†] — 50 пациентам и [§] — 41 пациенту по техническим причинам (анатомические особенности пациента, препятствующие плотному прилеганию датчика устройства).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, кфСПВ — каротидно-феморальная скорость пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, LnRHI — логарифмически преобразованное значение индекса реактивной гиперемии (logarithmic transformation of reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index), M — среднее значение, Me — медиана, SD — стандартное отклонение, Q1 — первый квартиль, Q3 — третий квартиль, VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1), vWF — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor).

соответствие нормальному распределению при помощи тестов Шапиро-Уилка.

Для определения различий в трех связанных выборках с дихотомическими переменными использовался тест Фридмана. Для сравнения непрерывных данных трех связанных выборок в зависимости от распределения — дисперсионный анализ повторных измерений или тест Фридмана. При сравнении непрерывных данных в трех независимых выборках, учитывая распределение, использовался дисперсионный анализ или критерий Краскела-Уоллиса. Линейные взаимосвязи между непрерывными переменными оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона, если хотя бы одна из двух переменных имела нормальное распределение, в противном случае применялся коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между непрерывной переменной и дихотомической переменной проверялись точечно-бисериальным коэффициентом корреляции.

Для выявления клинико-демографических и лабораторных предикторов повышения артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции выполнялся множественный линейный регрессионный анализ. Для оценки возможных ассоциаций COVID-19 с артериальной жесткостью применялся ковариацион-

ный анализ. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Все расчеты проводились с помощью программного обеспечения SPSS (SPSS Statistics, версия 23, США).

Результаты

Первый визит 53 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в 2021г, к врачу осуществлялся с апреля 2022г по ноябрь 2022г, второй — с ноября 2022г по апрель 2023г. На повторный визит явилось 44 пациента; причинами неявки были отказ пациентов от продолжения участия в исследовании (7 пациентов), что наблюдалось прежде всего у пациентов без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний; отсутствие ответа при попытках связи с пациентом (1 пациент), а также невозможность явиться на визит (1 пациент).

Клиническая и демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Соотношение по полу было практически равным. Медиана времени от начала симптомов до госпитализации составила 10 дней (8;12), продолжительности госпитализации — 14 дней (11;17). У более половины пациентов COVID-19 протекала в среднетяжелой форме. У большинства имелось поражение легочной ткани >25% по данным компьютерной томографии.

Таблица 4

**Множественный линейный регрессионный анализ для выявления предикторов
повышения артериальной жесткости и эндотелиальной дисфункции**

Переменная	B	Стандартная ошибка	95% ДИ	t-критерий Стьюдента	p
VCAM-1					
Пол	19,755	13,577	-7,543;47,054	1,455	0,15
Возраст	1,239	0,614	0,004;2,473	2,018	0,049
Курение	-23,367	22,528	-68,662;21,929	-1,037	0,30
кфСПВ					
Возраст	0,076	0,020	0,035;0,116	3,787	<0,001
Курение	1,943	0,770	0,394;3,492	2,522	0,015
САД	0,045	0,011	0,023;0,067	4,037	<0,001
Сахарный диабет 2 типа	1,335	0,578	0,173;2,496	2,311	0,025
СЛСИ					
Артериальная гипертензия	0,129	0,062	0,005;0,254	2,084	0,042
СКФ	-0,008	0,002	-0,012;-0,004	-4,484	<0,001
LnRHI					
Мужской пол	-0,145	0,061	-0,268;-0,022	-2,362	0,022

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, кфСПВ — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СЛСИ — сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, LnRHI — логарифмически преобразованное значение индекса реактивной гиперемии (logarithmic transformation of reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index), VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cell adhesion molecule-1).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были АГ и СД 2 типа. После госпитализации с COVID-19 ни у кого из пациентов не были впервые диагностированы острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака, однако у 4 пациентов впервые был диагностирован СД 2 типа.

При сравнении лекарственной терапии были выявлены различия только в приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при госпитализации и на первом визите ($p=0,016$). Во время госпитализации и на втором визите ($p=0,289$), а также на первом и втором визитах ($p=0,25$) терапия не отличалась (табл. 2).

На первом визите в случае нецелевых значений АД осуществлялась коррекция антигипертензивной терапии. На втором визите отмечена положительная динамика как в отношении снижения САД, так и диастолического АД (табл. 3). У 31 пациента (58%) имелись нецелевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности на первом визите. Несмотря на рекомендации по коррекции гиполипидемической терапии, доля пациентов, принимающих статины, не изменилась (табл. 2), как и уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (табл. 3).

Тест Фридмана показал наличие различий в уровне СКФ ($\chi^2=12,98$, $df=2$, $p=0,002$) во время госпитализации, на первом и втором визите. При *post hoc* анализе обнаружено, что СКФ была выше при госпитализации ($101,3 \pm 13,2$ мл/мин/1,73 м²), чем на первом ($92,5 \pm 15,8$ мл/мин/1,73 м², $p=0,001$) и втором ($84,6 \pm 17,3$ мл/мин/1,73 м², $p=0,001$) визитах, т.е.

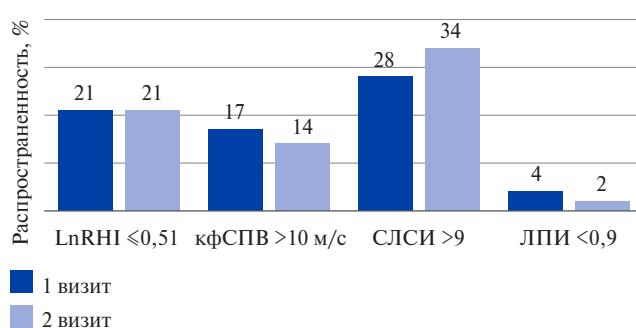


Рис. 1. Патологические изменения сосудистой функции, выявленные при инструментальном обследовании пациентов, в долгосрочном периоде после госпитализации по поводу COVID-19.

Примечание: $p > 0,5$ при сравнении показателей на двух визитах.

Сокращения: кфСПВ — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, ЛПИ — лodyжечно-плечевой индекс, СЛСИ — сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, LnRHI — логарифмически преобразованное значение индекса реактивной гиперемии (logarithmic transformation of reactive hyperemia peripheral arterial tonometry index).

происходило постепенное ее снижение от госпитализации к второму визиту. Важно отметить, что ни у одного из пациентов острого повреждения почек в острой фазе заболевания не было.

Имелись различия в уровне VCAM-1 ($\chi^2=13$, $df=2$, $p=0,002$), который был выше во время госпитализации ($176,4$ (64,58;340,53) нг/мл) как при сравнении с первым визитом ($79,2$ (37;121,05) нг/мл, $p=0,001$), так и со вторым ($52,9$ (27,43;87,1) нг/мл, $p=0,001$). Различий между уровнями VCAM-1 на первом и втором визите не было (табл. 3). Так как vWF во время госпитализации не определяли, имелись данные об

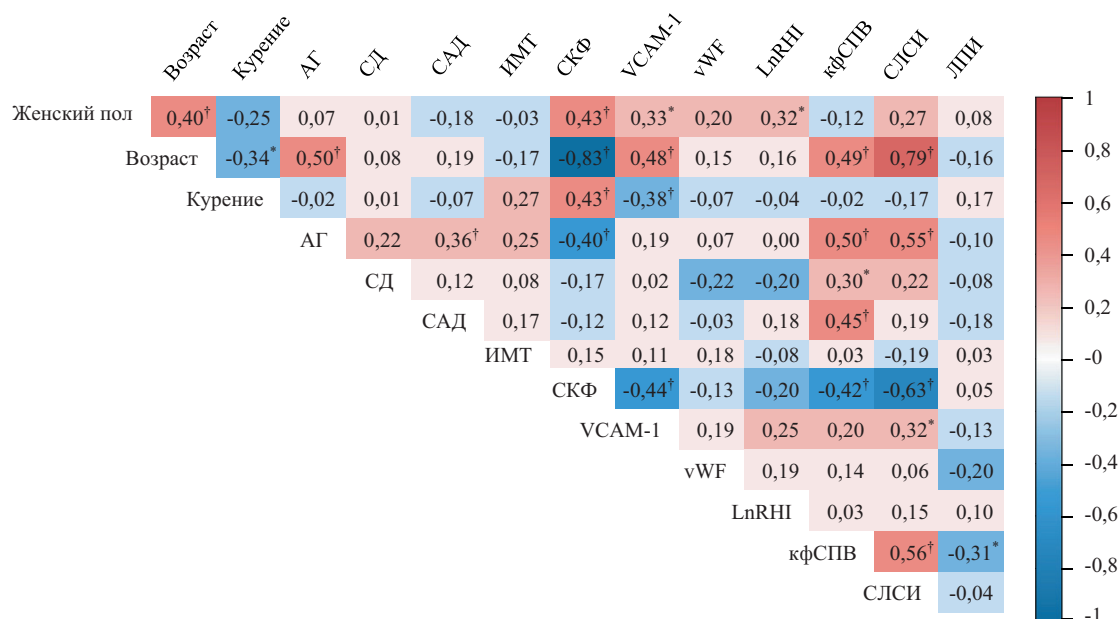


Рис. 2. Тепловая карта корреляционной матрицы клинико-демографических характеристик, лабораторных показателей, показателей артериальной жесткости и эндотелиальной функции.

Примечания: * — $p < 0,05$, [†] — $p < 0,01$. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, кфСПВ — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет 2 типа, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, LnRHI — логарифмически преобразованное значение индекса реактивной гиперемии, VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, vWF — фактор фон Виллебранда.

его уровнях только на первом и втором визитах, которые значимо не отличались.

У 9 пациентов на первом визите и у 6 на втором кфСПВ составила >10 м/с (рис. 1). СЛСИ оказался повышенным у 15 пациентов на первом и втором визитах. У 2 пациентов выявлено снижение ЛПИ $<0,9$; у 1 из этих пациентов было известно о наличии облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей до госпитализации с COVID-19. Повышение ЛПИ $>1,3$ наблюдалось лишь у 1 пациента на первом визите и у 1 на втором. Значения LnRHI, соответствующие эндотелиальной дисфункции, отмечались у 11 пациентов на первом визите и у 9 на втором. Показатели артериальной жесткости и эндотелиальной функции по данным РАТ не отличались между визитами, как при сравнении их абсолютных значений, так и при сравнении распространенности патологических изменений (табл. 4, рис. 1).

В связи с тем, что между визитами не было различий в показателях артериальной жесткости и эндотелиальной функции, дальнейшие расчеты выполнялись для первого визита. При корреляционном анализе выявлен ряд ассоциаций различной силы и направленности (рис. 2). С целью выявления предикторов повышения артериальной жесткости и эндотелиальной функции показатели со статистически значимыми значениями коэффициентов корреляции включались в множественный линейный регрессионный анализ. Для предотвращения мультиколлинеар-

ности в анализ не включались предикторы, имеющие высокую парную корреляцию или высокий показатель коэффициента инфляции дисперсии.

Предикторами повышения кфСПВ были возраст, текущее курение, САД и наличие СД 2 типа. С повышением СЛСИ было ассоциировано наличие АГ и снижение СКФ, со снижением LnRHI — мужской пол.

Пациенты, госпитализированные с COVID-19, не отличались от контрольной группы пациентов, не болевших COVID-19, по полу, статусу курения, наличию АГ и СД 2 типа, но были старше и имели более низкую СКФ и АД (табл. 5). Доступным для анализа показателем артериальной жесткости был СЛСИ, кроме того, был оценен ЛПИ. Между группами не было различий по СЛСИ, однако ЛПИ на втором визите был выше, чем в контрольной группе ($p=0,002$).

В связи с тем, что группы отличались по возрасту и уровню АД, эти показатели необходимо было учесть, как вмешивающиеся факторы при оценке возможных ассоциаций COVID-19 с артериальной жесткостью (СКФ не включалась в анализ из-за высокой корреляции с возрастом) — для этого был проведен односторонний ковариационный анализ (табл. 6). При сравнении артериальной жесткости, с коррекцией на возраст и САД, между контрольной группой и COVID-19 группой, обнаружено, что перенесенная COVID-19 ассоциирована с увеличением СЛСИ на первом визите, но на втором визите этого

Таблица 5

Сравнительная характеристика группы контроля и пациентов, госпитализированных с COVID-19

	Группа контроля	Группа COVID-19 (1 визит)	Группа COVID-19 (2 визит)	Значение p
Возраст, лет, Ме (Q1;Q3)	55,0 (46,5;62,0)	60,0 (50,5;68,0)	62,0 (54,0;69,5)	0,004
Женщины, n (%)	32 (60)	29 (55)	25 (57)	0,82
Статус курения, n (%)				0,99
Никогда не курил(а)	29 (55)	27 (51)	22 (50)	
Бросил(а)	18 (34)	19 (36)	17 (39)	
Курит	6 (11)	6 (11)	5 (11)	
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (66)	35 (66)	32 (73)	0,83
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (13)	9 (17)	8 (18)	0,79
САД, мм рт.ст., M±SD	141,2±22,2	133,4±20,0	125,5±15,7	0,001
ДАД, мм рт.ст., M±SD	85,5±12,1	82,9±12,2	76,3±11,2	0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	102,4±8,6	92,5±15,8	84,6±17,3	<0,001
СЛСИ, M±SD	8,1±1,3	8,2±1,5	8,6±1,6	0,40
ЛПИ, M±SD	1,09±0,1	1,12±0,1	1,14±0,1	0,003

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, САД — систолическое артериальное давление, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, М — среднее значение, Ме — медиана, SD — стандартное отклонение, Q1 — первый квартиль, Q3 — третий квартиль.

Таблица 6

Ковариационный анализ для оценки связи COVID-19 с СЛСИ и ЛПИ

	Группа контроля — группа COVID-19 (1 визит)	Группа контроля — группа COVID-19 (2 визит)
СЛСИ	F (1, 90)=4,54, p=0,036, η ² =0,04	F (1, 80)=0,19, p=0,66, η ² =0,002
ЛПИ	F (1, 90)=6,48, p=0,013, η ² =0,067	F (1, 78)=14,80, p<0,001, η ² =0,159

Примечание: как вмешивающиеся факторы учитывались систолическое АД и возраст.

Сокращения: АД — артериальное давление, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, η² — частичный эта-квадрат.

уже не наблюдалось. Перенесенная COVID-19 также ассоциирована с нарастанием ЛПИ, что было отмечено на обоих визитах, и становилось более статистически значимо на втором.

Обсуждение

Через 10–16 мес. после перенесенной COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения эндотелиальная дисфункция по данным РАТ наблюдалась у 21% пациентов, а повышенная артериальная жесткость, т.е. кфСПВ >10 м/с — у 17% и СЛСИ >9 — у 28%. Однако как при сравнении абсолютных значений показателей сосудистой функции, так и при сравнении распространенности их патологических значений на промежутке времени от 10–16 мес. до 14–23 мес. после госпитализации, динамика отсутствует. Артериальная жесткость, оцененная с помощью объемной сфигмографии, при учете возраста и АД как вмешивающихся факторов выше у госпитализированных с COVID-19 пациентов, чем у пациентов, не болевших COVID-19, но эта разница со временем становится статистически незначимой.

Уровни VCAM-1 значительно снизились от острой фазы заболевания до первого визита, между первым

и вторым визитом статистически значимой разницы не было. Известно, что в острой фазе COVID-19 повреждение эндотелия начинается немедленно в ответ на инфицирование SARS-CoV-2, что индуцирует инфильтрацию клеток через стенку сосуда, процесс, в котором VCAM-1 и ICAM-1 играют критическую роль [19, 20]. Теоретически острый процесс может перейти в подострый или хронический. Хроническое воспаление также сопровождается повышением VCAM-1 и наблюдается при многих хронических заболеваниях, в т.ч. при АГ, СД, сердечной недостаточности и атеросклерозе [21]. Несмотря на это, VCAM-1 считается лишь потенциальным биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний, для него не определены такие характеристики, как специфичность, пороговые значения для каждого заболевания и стандартизация измерений. По этим причинам значительно более низкие уровни VCAM-1 в отдаленном периоде COVID-19 и отсутствие изменений через некоторое время не свидетельствуют о нормализации эндотелиальной функции, а лишь о ее значительном улучшении.

Уровни vWF не отличались на первом и втором визитах, но мы не определяли vWF в период госпитали-

зации и в контрольной группе, поэтому мы не можем подобно VCAM-1 проследить динамику изменений этого показателя от острого периода, а также сопоставить его уровни при отсутствии перенесенного заболевания. В исследовании Lambadiari V, et al. (2021) сообщалось о том, что у пациентов с COVID-19 через 4 мес. после заражения по сравнению с пациентами с АГ различий в уровнях vWF не было, но они были выше, чем у контрольной здоровой группы [13]. Повышение vWF было ассоциировано с нарушением функции эндотелиального гликокаликса, что подтверждало наличие остаточного повреждения эндотелия через 4 мес. после заражения COVID-19.

У пациентов наблюдалось прогрессирующее снижение СКФ от госпитализации до второго визита. В других исследованиях также было выявлено небольшое снижение СКФ у пациентов после COVID-19 по сравнению с неболевшими им, даже после учета факторов риска развития ХБП [22]. Более того, все больше данных свидетельствует о снижении функции почек в период наблюдения от 6 до 12 мес. даже у пациентов без каких-либо признаков острого повреждения почек в остром периоде. Небольшое снижение СКФ после воздействия потенциально травмирующего фактора не обязательно отражает прогрессирующее или персистирующее заболевание почек, тем не менее, необходимы крупные проспективные исследования с длительными периодами наблюдения, оценивающие функцию почек не только по расчетной СКФ, но и по другим параметрам, включая биопсию, определение уровня цистатина С и прямое измерение СКФ [23].

Выявленные предикторы повышения кфСПВ и СЛСИ согласуются с ранее проведенными исследованиями. Известно, что на кфСПВ влияют многие клинические факторы, такие как возраст, АД и другие факторы сердечно-сосудистого риска [10]. АД, вероятно, не являлось предиктором повышения СЛСИ из-за его меньшей подверженности влиянию АД во время измерения [12]. Aydın E, et al. (2022) в проспективном исследовании случай-контроль показали, что СЛСИ был выше у пациентов в остром периоде COVID-19, чем в контрольной группе и имел прогностическое значение [24]. Однако важно отметить, что СЛСИ, в отличие от кфСПВ не входит ни в одни клинические рекомендации для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. в связи с отсутствием крупных исследований по его прогностической значимости. Несмотря на то, что после учета вмешивающихся факторов в нашем исследовании СЛСИ был выше у пациентов, госпитализированных с COVID-19 через 10-16 мес. после заболевания, чем у пациентов, не болевших COVID-19, у нас не складывается впечатление о повышении сердечно-сосудистых рисков у этих пациентов через 1 год после заболевания, в т.ч. из-за малой выборки, исходя

небольшой статической значимости и исчезновения последней при повторном обследовании через 4-7 мес. Тем не менее снижение СЛСИ может свидетельствовать об улучшении артериальной жесткости, что несомненно является благоприятным паттерном.

Несмотря на то, что участники нашего исследования, не болевшие COVID-19, имели более высокое АД и были моложе, перенесенная COVID-19 была связана с повышением ЛПИ даже после коррекции на эти факторы. Кроме того, размер эффекта, согласно значениям частичного эта-квадрата, увеличился на визитах от среднего к большому. ЛПИ, как правило, снижается в общей популяции с возрастом при воздействии основных сердечно-сосудистых факторов риска, включая курение, АГ, дислипидемию и СД, и отражает наличие значимого атеросклероза артерий нижних конечностей [18]. Повышение же ЛПИ $>1,3$ предполагает наличие несжимаемых кальцинированных артерий и, как и низкий ЛПИ, связано с более высокими сердечно-сосудистыми рисками [25]. В нашем исследовании проводился линейный регрессионный анализ, и несмотря на то, что ассоциация COVID-19 с повышением ЛПИ есть, она не является патологической, учитывая, что ЛПИ $>1,3$ наблюдался лишь у 1 пациента, т.е. об увеличении сердечно-сосудистых рисков у пациентов говорить нельзя, но неизвестно, будет ли и далее прогрессировать повышение ЛПИ. Механизм данной ассоциации в нашем исследовании, возможно, также обусловлен неучтенными вмешивающимися факторами, в т.ч. такими как длительность АГ, стаж курения и другие сопутствующие заболевания, которые мы не учитывали.

Ограничения исследования. Помимо уже перечисленных ограничений нашего исследования, главным из которых является малый размер выборки, следует также упомянуть несколько других важных ограничений. У пациентов, госпитализированных с COVID-19, не было данных об эндотелиальной функции и артериальной жесткости до перенесенного заболевания; хотя мы попытались решить эту проблему подбором пациентов контрольной группы, у которых, однако, была оценена лишь артериальная жесткость, результаты могли бы быть более надежны при наличии данных о сосудистой функции у одних и тех же пациентов до, во время и после острой фазы COVID-19. Кроме того, несмотря на применение нами современных методов оценки эндотелиальной функции, "золотого стандарта" для ее оценки на данный момент не существует, что могло отразиться на чувствительности выявления нарушенной функции эндотелия.

Заключение

У пациентов после перенесенной COVID-19, потребовавшей госпитализации, при наблюдении в течение 1,5-2 лет наблюдается снижение плазменного

показателя эндотелиальной дисфункции VCAM-1. Динамика изменений эндотелиальной функции и артериальной жесткости не наблюдается в долгосрочном периоде с 10 до 23 мес. после COVID-19, как при сравнении абсолютных значений, так и при оценке распространенности патологических изменений, что может быть следствием обратимости этих изменений или недостаточного периода наблюдения.

В исследовании "случай-контроль" получены данные об ассоциации COVID-19 с повышением СЛСИ

на первом визите, что является признаком повышения артериальной жесткости, но исчезновении этой ассоциации на втором визите. Перенесенная COVID-19 связана с повышением ЛПИ, что может являться следствием кальцинирования сосудов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-90. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.
- Ambrosino P, Calcaterra IL, Mosella M, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: A Unifying Mechanism and a Potential Therapeutic Target. *Biomedicines*. 2022;10(4):812. doi:10.3390/biomedicines10040812.
- de Rooij LPMH, Becker LM, Carmeliet P. A Role for the Vascular Endothelium in Post-Acute COVID-19? *Circulation*. 2022;145(20):1503-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059231.
- Noels H, Weber C, Koenen RR. Chemokines as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):583-92. doi:10.1161/ATVBAHA.118.312037.
- Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(4):695-709. doi:10.1038/s41401-022-00998-0.
- Tong M, Jiang Y, Xia D, et al. Elevated Expression of Serum Endothelial Cell Adhesion Molecules in COVID-19 Patients. *J Infect Dis*. 2020;222(6):894-8. doi:10.1093/infdis/jiaa349.
- Melnikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):659-65. (In Russ.) Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. (In Russ.) Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(4):659-65.
- Six I, Guillaume N, Jacob V, et al. The Endothelium and COVID-19: An Increasingly Clear Link Brief Title: Endotheliopathy in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6196. doi:10.3390/ijms23116196.
- Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, et al. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):733-42. (In Russ.) Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(6):733-42. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
- Zanoli L, Briet M, Empena JP, et al. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society. *J Hypertens*. 2020;38(9):1682-98. doi:10.1097/HJH.0000000000002508.
- Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
- Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021;78(6):493-501. doi:10.1016/j.jicc.2021.07.011.
- Lambadiari V, Mitrakou A, Kountouri A, et al. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(11):1916-26. doi:10.1002/ehf.2326.
- Ikonomidis I, Lambadiari V, Mitrakou A, et al. Myocardial work and vascular dysfunction are partially improved at 12 months after COVID-19 infection. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(4):727-9. doi:10.1002/ehf.2451.
- Nedogoda SV, Ledyeva AA, Salasyuk AS, et al. The effect of COVID-19 on vascular elasticity and liver function in overweight patients. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(2):69-78. (In Russ.) Недогода С.В., Ледяева А.А., Саласюк А.С. и др. Влияние перенесенного COVID-19 на эластичность сосудов и функцию печени у пациентов с избыточной массой тела. *Профилактическая медицина*. 2023;26(2):69-78. doi:10.17116/profmed20232602169.
- Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse (Basel)*. 2017;4(4):180-92. doi:10.1159/000452448.
- 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.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
- Singh V, Kaur R, Kumari P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta*. 2023;548:117487. doi:10.1016/j.cca.2023.117487.
- Moskalets OV. Molecules of cellular adhesion ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *Pacific Medical Journal*. 2018;(2):21-5. (In Russ.) Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;(2):21-5. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.21-25.
- Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(9):166170. doi:10.1016/j.bbdis.2021.166170.
- Copur S, Berkkan M, Basile C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? *J Nephrol*. 2022;35(3):795-805. doi:10.1007/s40620-022-01296-y.
- Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241-57. doi:10.1038/nrneph.2017.2.
- Aydin E, Kant A, Yilmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2022;68(1):73-6. doi:10.1590/1806-9282.20210781.
- Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109(6):733-9. doi:10.1161/01.CIR.0000112642.63927.54.



Ассоциации белка промежуточного слоя хряща 1 типа и индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа с результатами трансторакальной эхокардиографии у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Тимофеев Ю. С.¹, Фокина Ю. А.¹, Метельская В. А.^{1,2}, Афаунова А. Р.¹, Чернышенко Е. Г.¹, Иванова А. А.¹, Джигоева О. Н.¹, Драпкина О. М.¹

Цель. Оценить взаимосвязи сывороточных концентраций биохимических маркеров ремоделирования миокарда и клеточной гипоксии CILP-1 (Cartilage Intermediate Layer Protein 1, белок промежуточного слоя хряща 1 типа) и HIF-1α (Hypoxia-Inducible Factor-1α, индуцируемый гипоксией фактор-1-альфа) с клинико-инструментальными показателями у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и в контрольной группе.

Материал и методы. В исследование включено 47 пациентов с диагнозом СНсФВ в возрасте от 47 до 79 лет, проходивших лечение с мая 2018г по декабрь 2019г в стационаре ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Контрольную группу составили 32 человека без диагноза СНсФВ, сопоставимые по полу и возрасту. Всем включенным в исследование выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой диастолической функции. Сывороточные концентрации CILP-1 и HIF-1α определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием стандартизированных тест-систем (Ray-Bio и Clone-Cloud, США).

Результаты. В сыворотке крови больных СНсФВ медианы концентраций CILP-1 (3,24 нг/мл) и HIF-1α (14,3 пг/мл) статистически значимо не отличались от значений, полученных в контрольной группе (3,6 нг/мл и 7,5 пг/мл, соответственно). Выявлены статистически значимые корреляции CILP-1 с ЭхоКГ-показателями выраженности интерстициального фиброза левого желудочка, при этом ЭхоКГ-маркеры СНсФВ положительно коррелируют с уровнем HIF-1α.

Заключение. Концентрации CILP-1 и HIF-1α в сыворотке крови хоть и не различаются в зависимости от наличия СНсФВ, однако демонстрируют связь с рядом ЭхоКГ-параметров как в подгруппах больных СНсФВ, так и в подгруппах контроля с различным индексом массы тела.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, трансторакальная эхокардиография, CILP-1, HIF-1α, биомаркеры.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Тимофеев Ю. С.* — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Фокина Ю. А. — аспирант, отдел фундаментальных и приклад-

ных аспектов ожирения, ORCID: нет, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., лаборатория изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Афаунова А. Р. — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0009-0007-3933-5798, Чернышенко Е. Г. — лаборант-исследователь лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0009-0008-6183-2528, Иванова А. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Джигоева О. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — профессор, д.м.н., академик РАН, директор, заслуженный врач Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

YTimofeev@gnicpm.ru

иКСО — индексированный конечно-систолический объем, ИМТ — индекс массы тела, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, CILP-1 — Cartilage Intermediate Layer Protein 1, белок промежуточного слоя хряща 1 типа, HIF-1α — Hypoxia-Inducible Factor-1α, индуцируемый гипоксией фактор-1-альфа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 17.04.2024

Рецензия получена 22.04.2024

Принята к публикации 08.05.2024



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Фокина Ю. А., Метельская В. А., Афаунова А. Р., Чернышенко Е. Г., Иванова А. А., Джигоева О. Н., Драпкина О. М. Ассоциации белка промежуточного слоя хряща 1 типа и индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа с результатами трансторакальной эхокардиографии у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5908. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5908. EDN LOESZM

Associations of cartilage intermediate layer protein 1 and hypoxia-inducible factor-1-alpha with transthoracic echocardiography results in patients with heart failure with preserved ejection fraction

Timofeev Yu. S.¹, Fokina Yu. A.¹, Metelskaya V. A.^{1,2}, Afunova A. R.¹, Chernyshenko E. G.¹, Ivanova A. A.¹, Dzhioeva O. N.¹, Drapkina O. M.¹

Aim. To evaluate the relationship of serum concentrations of myocardial remodeling and cellular hypoxia biomarkers cartilage intermediate layer protein 1 (CILP-1) and hypoxia-inducible factor-1-alpha (HIF-1α) with paraclinical parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and in the control group.

Material and methods. The study included 47 patients diagnosed with HFpEF, aged from 47 to 79 years, who were treated from May 2018 to December 2019 in the hospital of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive

Medicine. The control group consisted of 32 people without a diagnosis of HFpEF, matched by sex and age. All participants underwent transthoracic echocardiography with assessment of diastolic function. Serum concentrations of CILP-1 and HIF-1α were determined by enzyme immunoassay using standardized test systems (Ray-Bio and Clone-Cloud, USA).

Results. In patients with HFpEF, the median serum concentrations of CILP-1 (3,24 ng/ml) and HIF-1α (14,3 pg/ml) were not significantly different from the

values obtained in the control group (3,6 ng/ml and 7,5 pg/ml, respectively). Significant correlations of CILP-1 with echocardiographic indicators of the left ventricular interstitial fibrosis severity were revealed, while echocardiographic markers of HFpEF positively correlated with the HIF-1 α level.

Conclusion. Although the serum concentrations of CILP-1 and HIF-1 α do not differ depending on HFpEF presence, it demonstrates an association with a number of echocardiographic parameters both in subgroups of patients with HFpEF and in subgroups of controls with different body mass index.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, transthoracic echocardiography, CILP-1, HIF-1 α , biomarkers.

Relationships and Activities: none.

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Timofeev Yu. S.* ORCID: 0000-0001-9305-6713, Fokina Yu. A. ORCID: none, Metelskaya V.A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Afunova A.R. ORCID: 0009-0007-3933-5798, Chernyshenko E.G. ORCID: 0009-0008-6183-2528, Ivanova A.A. ORCID: 0000-0002-2812-959X, Dzhioeva O.N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: YTimofeev@gnicpm.ru

Received: 17.04.2024 **Revision Received:** 22.04.2024 **Accepted:** 08.05.2024

For citation: Timofeev Yu. S., Fokina Yu. A., Metelskaya V.A., Afunova A.R., Chernyshenko E.G., Ivanova A.A., Dzhioeva O.N., Drapkina O.M. Associations of cartilage intermediate layer protein 1 and hypoxia-inducible factor-1-alpha with transthoracic echocardiography results in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5908. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5908. EDN LOESZM

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ремоделирование миокарда, сопровождающееся гипоксией клеток и тканей, является одним из патогенетических механизмов развития сердечной недостаточности (СН).
- Появление препаратов с доказанной эффективностью в отношении СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), отсутствие единого алгоритма диагностики требуют дальнейших исследований, в связи с чем фокус внимания прикован к потенциальным маркерам фиброза и клеточной гипоксии, которые могут иметь как диагностическую, так и терапевтическую значимость.

Что добавляют результаты исследования?

- Сравнительный анализ концентрации белка промежуточного слоя хряща 1 типа (Cartilage Intermediate Layer Protein 1, CILP-1) и индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа (Hypoxia-Inducible Factor-1 α , HIF-1 α) в сыворотке крови не выявил статистически значимых различий между группой больных СНсФВ и группой контроля.
- Выявлены статистически значимые корреляции уровней циркулирующих маркеров миокардиального фиброза (CILP-1) и тканевой гипоксии (HIF-1 α) с показателями трансторакальной эхокардиографии, отражающими структурные и функциональные изменения сердца.

Сердечная недостаточность (СН) остается одной из основных причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Значительный вклад в развитие СН вносят такие заболевания, как артериальная гипер-

Key messages

What is already known about the subject?

- Myocardial remodeling, accompanied by cell and tissue hypoxia, is one of the pathogenetic mechanisms of heart failure (HF).
- The development of agents with proven effectiveness for HF with preserved ejection fraction (HFpEF), the lack of a unified diagnostic algorithm requires further research, and therefore the focus is on potential markers of fibrosis and cellular hypoxia, which may have both diagnostic and therapeutic significance.

What might this study add?

- Comparative analysis of the serum concentration of cartilage intermediate layer protein 1 (CILP-1) and hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) did not reveal significant differences between HFpEF patients and a control group.
- Significant correlations were revealed between the levels of circulating markers of myocardial fibrosis (CILP-1) and tissue hypoxia (HIF-1 α) with transthoracic echocardiography indicators reflecting structural and functional cardiac changes.

тензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий (ФП), сахарный диабет (СД) 2 типа и ожирение. Несмотря на использование комбинированной терапии, число больных с СН в нашей стране выросло за последние 20 лет [1]. Особое место в структуре СН занимает СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), на долю которой приходится >50% всех больных с СН в Российской Федерации. Диагностика СНсФВ представляет собой более трудную задачу, чем СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), для верификации ко-

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа СНсФВ (n=47)	Группа контроля (n=32)
Мужчины, n (%)	25 (53,2)	12 (37,5)
Женщины, n (%)	22 (46,8)	20 (62,5)
Возраст, лет (Ме [Q25-Q75])	67 [64-73]	60 [56,75-63,25]
Окружность талии, см (Ме [Q25-Q75])	102 [95-108]	92 [86-100]
ИМТ, кг/м ² (Ме [Q25-Q75])	29,67 [26,98-32,67]	28,35 [24,78-30,73]
Нормальная масса тела, n (%)	9 (19,1)	9 (28,1)
Избыточная масса тела, n (%)	17 (36,2)	13 (40,6)
Ожирение 1 ст., n (%)	21 (44,7)	10 (31,3)
Окружность талии, см (Ме [Q25-Q75])	92 [86-100]	102 [95-108]
I ФК сердечной недостаточности по NYHA, n (%)	33 (70,2)	—
II ФК сердечной недостаточности по NYHA, n (%)	14 (29,8)	—
АГ, n (%)	47 (100)	23 (71,8)
Контролируемая АГ, n (%)	16 (34,0)	14 (60,8)
ФП, n (%)	24 (51,0)	—
Радиочастотная абляция ФП, n (%)	9 (37,5)	—
Дислипидемия, n (%)	25 (53,1)	17 (53,1)
ОНМК, n (%)	4 (8,5)	—

Примечание: Ме [Q25-Q75] — медиана и интерквартильный размах.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — New York Heart Association.

торой требуется только наличие симптомов или признаков СН со снижением ФВ <50% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Для верификации СНсФВ до сих пор нет четких критериев диагностики, а существующие алгоритмы направлены, в основном, на оценку вероятности наличия заболевания [2]. Ограниченные возможности терапии СНсФВ и отсутствие единого алгоритма диагностики обуславливают необходимость исследований по поиску новых маркеров для оптимизации диагностики данной нозологии [3, 4].

Анализ возможности использования биохимических маркеров при СНсФВ является актуальной научной задачей на стыке кардиологии, медицинской биохимии и клинической лабораторной диагностики. Применение мозгового натрийуретического пептида при СНсФВ ограничено, т.к. его концентрации при этой патологии достоверно ниже, чем у пациентов с СН с низкой ФВ ЛЖ. Более стабильный предшественник BNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) является более эффективным биохимическим маркером, предсказывающим риск развития осложнений и прогрессирования СНсФВ, но на его концентрацию влияют такие факторы, как ФП, почечная функция и ожирение [5]. Таким образом, целесообразным является подход, при котором исследования натрийуретических пептидов дополняются анализом других биомаркеров — так называемая комбинированная биомаркерная стратегия [6, 7].

Помимо поиска непосредственно диагностических маркеров для выявления СНсФВ, важной задачей медицинской биохимии является идентификация биохимических факторов, отражающих тот или иной патофизиологический процесс, сопряженный с данным заболеванием. При СН происходит ремоделирование миокарда, представляющее собой процесс комплексного нарушения его структуры и функции [8], который сопровождается развитием тканевой гипоксии как самого миокарда, так и периферических тканей [9]. Одним из важнейших биохимических факторов, отражающих процессы фиброза и ремоделирования миокарда при СН, можно считать белок промежуточного слоя хряща 1 типа (CILP-1, Cartilage intermediate layer protein 1) [10]. CILP-1 представляет собой белок экстрацеллюлярного матрикса, экспрессирующийся в соединительной ткани и в миокарде, который рассматривается в качестве биомаркера-кандидата для выявления фиброза и ремоделирования миокарда [11, 12].

Наиболее интересным биомаркером, отражающим тканевую гипоксию, является индуцируемый гипоксией фактор-1-альфа (HIF-1 α , Hypoxia inducible factor-1 α), за открытие и изучение которого группе Semenza GL в 2019г была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине [13]. HIF-1 α — это транскрипционный фактор, активирующийся в условиях гипоксии и запускающий экспрессию генов, продукция которых позволяет адаптироваться к условиям недостатка кислорода [14]. Кроме того,

данное соединение рассматривают как фактор, связывающий СНсФВ и ожирение, при этом гиперсекреция HIF-1 α жировой тканью приводит к повышению экспрессии профибротических факторов, ускоряющих кардиофиброз и ухудшающих диастолическую функцию [15].

Цель работы: оценить взаимосвязи сывороточных концентраций биохимических маркеров ремоделирования миокарда и клеточной гипоксии (C1LP-1 и HIF-1 α) с клинико-инструментальными показателями у пациентов с СНсФВ и в контрольной группе.

Материал и методы

В исследование включено 47 пациентов с диагнозом СНсФВ в возрасте от 47 до 79 лет (медиана 67 лет). Контрольная группа лиц без диагноза СНсФВ была сопоставима по полу и возрасту. Каждая группа делилась на две подгруппы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): подгруппа с ИМТ <30 кг/м² и подгруппа с ожирением (ИМТ $\geq$ 30 кг/м²). У пациентов с СНсФВ, проходивших лечение в стационаре ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России в период с мая 2018г по декабрь 2019г, диагноз был верифицирован на основании наличия симптомов и признаков в сочетании с повышением уровня NT-proBNP, ФВ ЛЖ >50% и одним из дополнительных ЭхоКГ-критериев — структурные изменения (увеличение левого предсердия (ЛП), гипертрофия ЛЖ) или наличие диастолической дисфункции.

Критерии включения в группу СНсФВ: подписанное пациентом информированное согласие, возраст от 50 до 80 лет, наличие СНсФВ. Критерии включения в группу контроля: подписанное пациентом информированное согласие, возраст от 50 до 80 лет, отсутствие критериев наличия СНсФВ. Критерии невключения в исследование: СД 2 типа, ИМТ $\geq$ 40 кг/м², острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес., онкологические заболевания и проведенная химиотерапия, лучевая терапия, тяжелый порок клапанов сердца, заболевания, которые сопровождаются симптомами, сходными с таковыми при СН (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, анемия — концентрация гемоглобина <90 г/л), тяжелые нарушения ритма и проводимости, требующие электрокардиостимуляции. Общая характеристика выборки представлена в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования прошел одобрение локального этического комитета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — № 07-08/20 от 26.11.2020.

Всем лицам, включенным в исследование, проводилась трансторакальная ЭхоКГ по стандартному

протоколу с расширенной оценкой диастолической функции и рутинные лабораторные общеклинические и биохимические исследования: уровни глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинина, скорость клубочковой фильтрации, концентрация NT-proBNP, активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы.

Больные СНсФВ получали лечение по показаниям согласно действующим на момент исследования клиническим рекомендациям в рамках лечения основного заболевания: наиболее часто назначаемой группой препаратов среди пациентов с СНсФВ являлись β -адреноблокаторы (87,2%); в остальном, по структуре назначенной терапии получены следующие данные: диуретики — 80,8%, статины — 61,7%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 53,2%, в равных процентах антагонисты рецепторов ангиотензина II и пероральные антикоагулянты (по 42,5%), антагонисты кальция — 23,4%, антагонисты минералкортикоидных рецепторов — 19,1%, антиагреганты — 12,7%, ингибиторы протонной помпы — 31,9%.

Образцы крови для исследования биохимических маркеров были взяты из кубитальной вены натощак в утренние часы с использованием вакуумной системы для взятия крови (пробирка с гелем и активатором свёртывания, Vacutest KIMA, Италия). Обработку образцов цельной крови проводили методом центрифугирования при 3000 об./мин при 20° С, полученную сыворотку разливали по 500 мкл в 4 пластиковые пробирки и хранили при -70-80° С в "Банке биологического материала" ФГБУ "НМИЦ ТМП" Минздрава России. Количественное определение C1LP-1 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реактивов Human C1LP-1 ELISA Kit (RayBiotech, США) с диапазоном измерений 0,053-13,0 нг/мл. Образцы сыворотки крови двукратно разводились согласно инструкции производителя реактивов. Количественное определение HIF-1 α проводилось методом высокочувствительного твердофазного ИФА с применением реактивов High Sensitive ELISA Kit for Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha HIF1 α (Cloud-Clone, США) с диапазоном измерений 13,3-2000,0 пг/мл. Детекцию оптической плотности (адсорбции) проводили с использованием микропланшетного фотометра Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистический анализ проводился с использованием среды R 4.2.3 с открытым исходным кодом. Распределение характеристик пациентов представлено долями. Непрерывные переменные описывались медианами (Me) и интерквартильным размахом [Q25; Q75]. Сравнение двух групп по непрерывному показателю проводилось с помощью U-критерия

Таблица 2

Инструментальные и лабораторные характеристики пациентов

Показатель, Ме [Q25-Q75]	Группа СНсФВ (n=47)	Группа контроля (n=32)	p
Результаты ЭхоКГ			
Толщина МЖП (см)	1,2 [1,1-1,3]	1,0 [0,9-1,0]	0,001
Толщина ЗС ЛЖ (см)	1,2 [1,1-1,2]	0,9 [0,9-1,0]	0,001
ММЛЖ (г)	230 [187,0-281,5]	164,5 [143,75-182,25]	0,001
иММЛЖ (г/м ²)	115 [100,5-128,5]	90,5 [80,75-98,00]	0,001
КСО ЛЖ (мл)	43 [38-51]	37 [31,00-42,25]	0,004
КДО ЛЖ (мл)	116 [107,5-132,0]	101 [94,75-109,25]	0,001
КСР ЛЖ (см)	3,3 [3,1-3,5]	3,1 [2,9-3,2]	0,005
КДР ЛЖ (см)	4,9 [4,8-5,3]	4,7 [4,6-4,9]	0,001
ФВ ЛЖ (%)	63 [59-66]	63,5 [59,75-66,00]	0,877
УО ЛЖ (мл)	76 [67-83]	64 [57,25-70,25]	0,001
Размер ПЖ (см)	3,4 [3,2-3,7]	3,2 [2,975-3,400]	0,006
СДЛА (мм рт.ст.)	31 [28,5-32,0]	23 [22-25]	0,001
ДДЛА (мм рт.ст.)	13 [11-14]	8 [8-9]	0,001
Поперечный размер ЛП (см)	4,5 [4,2-4,8]	3,6 [3,5-3,9]	0,001
Продольный размер ЛП (см)	6,1 [5,8-6,3]	4,9 [4,6-5,3]	0,001
Объем ЛП (мл)	80 [68,0-89,5]	47 [38,00-54,25]	0,001
иКСО ЛП (мл/м ²)	37 [35,0-44,5]	26 [22,00-30,25]	0,001
Поперечный размер ПП (см)	3,8 [3,6-4,0]	3,4 [3,2-3,6]	0,001
Продольный размер ПП (см)	5,1 [4,80-5,45]	4,6 [4,375-4,725]	0,001
Дуга аорты (мм)	2,9 [2,65-3,10]	2,6 [2,375-2,800]	0,001
Корень аорты (мм)	3,4 [3,15-3,55]	3,1 [2,95-3,30]	0,001
Пик Е (см/сек)	78 [66,0-84,5]	63 [56,75-69,00]	0,001
Пик А (см/сек)	78 [65,0-85,5]	54 [51,0-66,5]	0,001
Е/А	0,92 [0,795-1,230]	1,14 [1,000-1,245]	0,123
е' (см/сек)	6 [5,0-6,0]	9 [8,5-9,6]	0,001
Е/е'	13 [13,00-13,85]	7 [6,000-7,625]	0,001
Результаты рутинных лабораторных исследований			
Глюкоза (ммоль/л)	5,6 [5,30-6,05]	5,3 [5,100-5,525]	0,006
HbA _{1c} (%)	5,4 [5,20-5,65]	5,2 [5,1-5,3]	0,001
Креатинин (мкмоль/л)	81 [67,5-93,5]	70 [67-77]	0,020
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	75 [67,5-84,0]	82,5 [74,675-87,725]	0,033
АЛТ (ЕД/л)	21 [14,0-28,5]	16,5 [13,75-21,00]	0,115
АСТ (ЕД/л)	22 [18,0-25,5]	21,5 [18,00-23,25]	0,610
ГГТ (ЕД/л)	31 [17,5-47,0]	20,5 [15,75-28,00]	0,051
NT-proBNP	176,0 [131,0-300,0]	97,0 [70,0-118,0]	0,001
Результаты исследования биохимических маркеров			
CILP-1 (нг/мл)	3,24 [2,545-4,515]	3,556 [2,622-4,753]	0,542
HIF-1α (пг/мл)	14,345 [0,000-19,827]	7,507 [0,000-28,749]	0,569

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутаматтранспептидаза, ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ЗС — задняя стенка, иКСО — индексированный конечно-систолический объем, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КСО — конечный систолический объем, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ПЖ — правый желудочек, Пик А — максимальная скорость позднего наполнения трансмитрального кровотока, Пик Е — максимальная скорость раннего наполнения трансмитрального кровотока, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии (расчетное), СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, CILP-1 — белок промежуточного слоя хряща 1 типа, е' — максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, Е/е' — отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, Е/А — отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, HIF-1α — фактор, индуцируемый гипоксией альфа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Корреляционные взаимосвязи между уровнями CILP-1, HIF-1 α и ЭхоКГ-параметрами в различных подгруппах

Взаимосвязи	Группа СНсФВ (n=47)				Контрольная группа (n=32)			
	ИМТ <30 кг/м ² (n=26)		ИМТ $\geq$ 30 кг/м ² (n=21)		ИМТ <30 кг/м ² (n=22)		ИМТ $\geq$ 30 кг/м ² (n=10)	
	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ
CILP-1 и КСО ЛЖ	-0,132	0,520	0,202	0,380	0,046	0,838	-0,636	0,048
CILP-1 и КСР ЛЖ	-0,052	0,802	0,448	0,042	-0,116	0,608	-0,728	0,017
CILP-1 и поперечный размер ЛП	-0,296	0,142	-0,195	0,396	-0,226	0,311	0,703	0,023
CILP-1 и объем ЛП	-0,441	0,024	-0,222	0,334	-0,335	0,127	0,492	0,148
CILP-1 и иКСО ЛП	-0,255	0,209	-0,436	0,048	-0,343	0,118	0,348	0,325
CILP-1 и продольный размер ПП	-0,494	0,010	-0,079	0,734	-0,321	0,144	-0,045	0,901
CILP-1 и корень аорты	0,047	0,819	0,299	0,188	0,496	0,019	-0,375	0,285
HIF-1 α и МЖП	0,204	0,318	-0,332	0,141	-0,184	0,414	0,687	0,028
HIF-1 α и ЗС ЛЖ	0,223	0,273	-0,218	0,342	-0,013	0,953	0,953	0,001
HIF-1 α и иММЛЖ	0,431	0,028	-0,258	0,259	0,166	0,459	0,518	0,124
HIF-1 α и УО ЛЖ	0,173	0,397	-0,472	0,031	-0,018	0,935	0,069	0,850
HIF-1 α и иКСО ЛП	0,339	0,090	-0,186	0,418	-0,294	0,183	-0,766	0,009
HIF-1 α и дуга аорты	-0,101	0,623	-0,578	0,006	0,212	0,344	-0,014	0,969
HIF-1 α и корень аорты	0,045	0,826	-0,585	0,005	-0,346	0,115	-0,201	0,578
HIF-1 α и скорость пика А	-0,177	0,388	0,148	0,523	0,001	0,997	0,680	0,030
HIF-1 α и e'	-0,147	0,473	0,029	0,901	-0,098	0,665	-0,738	0,015

Сокращения: ЗС — задняя стенка левого желудочка, иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, иКСО — индексированный конечно-систолический объем, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, Пик А — максимальная скорость позднего наполнения трансмитрального кровотока, ПП — правое предсердие, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, УО — ударный объем, ρ — сила корреляции по Спирмену, CILP-1 — белок промежуточного слоя хряща 1 типа, HIF-1 α — фактор индуцируемый гипоксией альфа, e' — максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу.

Манна-Уитни. Выявление корреляционных связей проводилось на основе теста ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости проверяемой гипотезы был принят равным 0,05. Сила корреляции при коэффициенте корреляции Спирмена $\rho < 0,3$ оценивалась как слабая, 0,3-0,7 — как средней силы, $> 0,7$ — как сильная.

Результаты

Проведен сравнительный анализ инструментальных и лабораторных данных между группой больных СНсФВ и группой контроля. Как видно из таблицы 2, группы статистически значимо различались по медианам параметров, полученных при ЭхоКГ-исследовании сердца, за исключением ФВ ЛЖ, а также по медиане уровня NT-proBNP.

Концентрации CILP-1 оказались выше аналитической чувствительности используемого метода во всех пробах. Медиана концентраций CILP-1 в сыворотке крови больных СНсФВ составила 3,24 [2,54-4,55] нг/мл и статистически значимо не отличалась от таковой в группе контроля 3,45 [2,64-4,70] нг/мл. Сывороточные уровни HIF-1 α выше аналитической чувствительности метода были выявлены не во всех пробах, поэтому дополнительно была проанализирована частота выявления данного биохимического показателя. Согласно полученным результатам, часто-

та выявления HIF-1 α в сыворотке крови больных СНсФВ с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) составила 45,5%, у больных СНсФВ без ожирения — 56,0%, тогда как в подгруппе контроля с ожирением частота выявления этого фактора была 27,3 vs 54,5% у лиц контрольной подгруппы без ожирения, однако различия частот выявления показателя между указанными подгруппами не достигли статистической значимости. Количественная оценка HIF-1 α показала, что медиана его уровня в группе больных СНсФВ составила 14,3 [0,0-19,8] пг/мл vs 7,5 [0,0-28,5] пг/мл в группе контроля, но различия не были статистически значимыми.

Проведенный ROC-анализ показал, что площадь под кривой (AUC) для HIF-1 α равна 0,461 (пороговое значение 7,17 пг/мл), для CILP-1 AUC=0,54 (пороговое значение 4,12 нг/мл), что не позволяет использовать данные показатели напрямую для разделения обследованной когорты на больных СНсФВ и контрольную группу.

В ходе дальнейшего анализа основная и контрольная группы были разделены на лиц с ИМТ < 30 и ≥ 30 кг/м² (ожирение) с целью поиска корреляций между уровнями биохимических маркеров и доступными количественными показателями ЭхоКГ в каждой описанной подгруппе. В таблице 3 приведены показатели, для которых выявлены статистически

значимые корреляционные взаимосвязи с концентрациями изучаемых биомаркеров в сыворотке крови хотя бы в одной из анализируемых подгрупп.

Сывороточный уровень CILP-1 в подгруппе больных СНсФВ с ИМТ $<30 \text{ кг/м}^2$ отрицательно коррелировал с индексированным конечно-систолическим объемом (иКСО) ЛП и продольным размером правого предсердия. В подгруппе больных СНсФВ с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ (больные с ожирением) выявлена положительная корреляция уровней этого биомаркера с конечно-систолическим размером ЛЖ и отрицательная с иКСО ЛП, при этом обе зависимости были средней силы.

Примечательно, что в контрольной подгруппе с ожирением корреляционная связь между уровнем CILP-1 и конечно-систолическим размером ЛЖ была, напротив, сильной отрицательной; кроме того, была выявлена отрицательная связь между уровнем анализируемого маркера и конечно-систолическим объемом ЛЖ. Наряду с этим для подгруппы контроля с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ была получена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между CILP-1 и поперечным размером ЛП. Концентрация CILP-1 в контрольной подгруппе без ожирения положительно коррелировала только с размерами корня аорты.

Концентрация NIF-1 α в сыворотке крови больных СНсФВ без ожирения положительно коррелировала с индексом массы миокарда ЛЖ, который является одним из основных ЭхоКГ-параметров в структуре имеющихся алгоритмов диагностики СНсФВ. В подгруппе больных СНсФВ с ожирением были выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные связи уровня NIF-1 α с размерами дуги и корня аорты, а также с ударным объемом (УО) ЛЖ. Таким образом, более высокие концентрации NIF-1 α соответствовали более низким показателям УО ЛЖ, который характеризует сократительную способность миокарда.

Примечательно, что концентрация биомаркера клеточной гипоксии не была связана ни с одним ЭхоКГ-показателем у лиц контрольной подгруппы без ожирения, тогда как в подгруппе с ожирением была выявлена статистически значимая положительная связь средней силы между уровнем NIF-1 α и толщиной межжелудочковой перегородки, а также сильная положительная корреляционная связь (коэффициент корреляции $r=0,953$) с толщиной задней стенки ЛЖ, которые отражают выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ. В свете этих данных можно предположить существование компенсаторных механизмов у лиц без СНсФВ, но с ожирением, в ходе развития ремоделирования миокарда на фоне тканевой гипоксии.

Нами не было получено статистически значимых взаимосвязей между сывороточными уровнями изучаемых биомаркеров и возрастом, полом, ИМТ и другими клинико-анамнестическими характери-

стиками больных, что свидетельствует о независимости концентраций изучаемых биохимических показателей от данных факторов.

Обсуждение

В рамках настоящей работы был проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с СНсФВ с целью определить ассоциации уровней CILP-1 и NIF-1 α и показателей трансторакальной ЭхоКГ. Так, у пациентов с СНсФВ вне зависимости от ИМТ отмечена отрицательная корреляционная связь концентрации в крови CILP-1 с иКСО ЛП, который является "большим" морфологическим критерием СНсФВ согласно алгоритму HFA-PEFF (Heart Failure Association — P: Pre-test assessment, E: Echocardiography and Natriuretic Peptide Score, F1: Functional testing, F2: Final aetiology) [16]. Известно, что фиброз миокарда является ключевым звеном патогенеза диастолической дисфункции и СНсФВ [17], однако в представленную выборку вошли пациенты с I-II функциональным классом СНсФВ и относительно небольшим увеличением объема ЛП, что дает основания предполагать низкую степень фиброза ЛП в исследуемой группе [18].

К факторам развития структурного ремоделирования миокарда и, как следствие, СНсФВ традиционно относят женский пол, пожилой возраст, наличие артериальной гипертензии, СД, ожирения или избыточной массы тела, ФП, ишемическую болезнь сердца [19]. Небольшой объем выборки, полиэтиологический характер развития СНсФВ и многообразие фенотипов данной патологии могут объяснять отсутствие корреляций с рядом исследованных ЭхоКГ-параметров, считающихся маркерами ремоделирования миокарда.

Результаты исследования NIF-1 α показали, что у больных СНсФВ без ожирения уровень биомаркера положительно коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ, который является одним из основных ЭхоКГ-показателей в структуре имеющихся алгоритмов диагностики СНсФВ ("большой" морфологический критерий СН в алгоритме HFA-PEFF) [18], что может отражать значимость тканевой гипоксии в ремоделировании ЛЖ в данной подгруппе. Одновременно с этим получена отрицательная корреляционная связь УО ЛЖ, который характеризует сократительную способность миокарда, с уровнем NIF-1 α . Можно полагать, что при нарастании гипоксии усиливается интерстициальный кардиофиброз и, как следствие, усугубляется ремоделирование миокарда, что влечет за собой снижение параметра УО ЛЖ. Интерес представляет и выявленное в настоящей работе наличие положительной связи уровня NIF-1 α с толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, которые отражают выражен-

ность гипертрофии миокарда ЛЖ, что может свидетельствовать о существовании компенсаторных механизмов у пациентов без СНсФВ, но с ожирением до наступления СН [20, 21].

Ограничения исследования. Настоящая работа носит пилотный характер и имеет ряд ограничений. Относительно небольшой объем выборки не позволяет провести многофакторный статистический анализ. Используемый метод ИФА для определения HIF-1α обладает ограничениями по аналитической чувствительности, хотя и является самым чувствительным среди доступных в нашей стране стандартизованных тест-систем. Указанные ограничения могут быть преодолены в перспективе в ходе исследования указанных биохимических маркеров на большей выборке с использованием современных диагностических тест-систем и технологий.

Заключение

Поиск неинвазивных лабораторных биохимических коррелятов патогенетических процессов, про-

исходящих при хронических неинфекционных заболеваниях, является сложной и многофакторной задачей. В ходе настоящей работы впервые был проведен комплексный анализ факторов, ассоциированных с CILP-1 и HIF-1α у больных СНсФВ и в контрольной группе лиц без данного заболевания. Согласно полученным данным, концентрации CILP-1 и HIF-1α в сыворотке крови хоть и не различаются в зависимости от наличия СНсФВ, однако демонстрируют связь с рядом ЭхоКГ-параметров, как в подгруппах больных СНсФВ, так и в подгруппах контроля с различным ИМТ. Полученные зависимости потенциально могут отражать патогенетическую роль клеточной гипоксии и ремоделирования миокарда как у больных СНсФВ, так и у лиц с ожирением без СНсФВ и требуют дальнейшего изучения на большей выборке.

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

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА—ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/kardio.2021.4.n1628.
2. Ivanova AA, Dzhiyeva ON, Lavrenova EA, et al. Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3565. (In Russ.) Иванова А.А., Джиоева О.Н., Лавренова Е.А. и др. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3565. doi:10.15829/1728-8800-2023-3565.
3. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
4. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
5. Nikiforova TA, Shchekochikhin DI, Lomonosova AA, et al. Biomarkers role in the first decompensation of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: 2-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2017;10(6):46-51. (In Russ.) Никифорова Т.А., Щечкохихин Д.И., Ломоносова А.А. и др. Значение биомаркеров при первой декомпенсации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: результаты двухлетнего наблюдения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(6):46-51. doi:10.17116/kardio201710646-51.
6. Badianyama M, Mpanya D, Adamu U, et al. New Biomarkers and Their Potential Role in Heart Failure Treatment Optimisation-An African Perspective. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(10):335. doi:10.3390/jcdd9100335.
7. Bayes-Genis A, Aimo A, Jhund P, et al. Biomarkers in heart failure clinical trials. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1767-77. doi:10.1002/ehf2.2675.
8. Regan JA, Truby LK, Tahir UA, et al. Protein biomarkers of cardiac remodeling and inflammation associated with HFpEF and incident events. *Sci Rep*. 2022;12(1):20072. doi:10.1038/s41598-022-24226-1.
9. Zeng H, Chen JX. Microvascular Rarefaction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:15. doi:10.3389/fcvm.2019.00015.
10. Weidenhammer A, Prausmüller S, Partsch C, et al. CILP-1 Is a Biomarker for Backward Failure and Right Ventricular Dysfunction in HFpEF. *Cells*. 2023;12(24):2832. doi:10.3390/cells12242832.
11. Van Nieuwenhoven FA, Munts C, Op't Veld RC, et al. Cartilage intermediate layer protein 1 (CILP1): A novel mediator of cardiac extracellular matrix remodelling. *Sci Rep*. 2017;7:16042. doi:10.1038/s41598-017-16201-y.
12. Wang C, Jian W, Luo Q, et al. Prognostic value of cartilage intermediate layer protein 1 in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):345-52. doi:10.1002/ehf2.13746.
13. Lee CC, Wu CY, Yang HY. Discoveries of how cells sense oxygen win the 2019 Nobel Prize in Physiology or medicine. *Biomed J*. 2020;43(5):434-7. doi:10.1016/j.bj.2020.05.019.
14. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol*. 2001;13(2):167-71. doi:10.1016/s0955-0674(00)00194-0.
15. Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obes Rev*. 2019;20(5):701-12. doi:10.1111/obr.12828.
16. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
17. Bachmann JC, Baumgart SJ, Uryga AK, et al. Fibrotic Signaling in Cardiac Fibroblasts and Vascular Smooth Muscle Cells: The Dual Roles of Fibrosis in HFpEF and CAD. *Cells*. 2022;11(10):1657. doi:10.3390/cells11101657.
18. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021;25(6):2764-75. doi:10.1111/jcmm.16350.
19. Borisov AA, Gvozdeva AD, Ageev FT. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes mellitus: pathophysiology and treatment options. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(2):6-15. (In Russ.) Борисов А.А., Гвоздева А.Д., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: от патогенеза к лечению. *Медицинский вестник Юра России*. 2021;12(2):6-15. doi:10.21886/2219-8075-2021-12-2-6-15.
20. Tadic M, Cuspidi C. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: a paradox or something else? *Heart Fail Rev*. 2019;24(3):379-85. doi:10.1007/s10741-018-09766-x.
21. Tabucanon T, Wilcox J, Tang WHW. Does Weight Loss Improve Clinical Outcomes in Overweight and Obese Patients with Heart Failure? *Curr Diab Rep*. 2020;20(12):75. doi:10.1007/s11892-020-01367-z.



Результаты опроса Российского кардиологического общества "Хроническая сердечная недостаточность. Нерешенные проблемы"

Иртюга О. Б.¹, Недогода С. В.², Ситникова М. Ю.¹, Галявич А. С.³, Виллеальде С. В.¹, Недошивин А. О.¹, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

Цель. Анализ готовности профессионального медицинского сообщества к изменениям в классификации и внедрению новых подходов к лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) на основании онлайн опроса.

Материал и методы. Анонимный онлайн опрос врачей на официальном сайте Российского кардиологического общества (www.scardio.ru) "Хроническая сердечная недостаточность. Нерешенные проблемы" проводился с 30 сентября по 4 октября 2023г. В опросе приняли участие 1015 врачей, со средним стажем работы >10 лет, в основном кардиологи (n=810, 83,2%).

Результаты. Большинство (n=591, 58,2%) респондентов сочли необходимым выделить в классификации предстadium ХСН аналогично предиабету или предгипертензии, при этом лишь 2,2% (n=22) респондентов не считают нужным обозначать в классификации риск ХСН. За целесообразность упрощения классификации ХСН на основе значений фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) с выделением только двух градаций ФВ ЛЖ <50% и ФВ ЛЖ ≥50% высказались 60,3% (n=612) специалистов.

Большинство (80,8%) опрошенных считают целесообразным увеличить время приема пациента с ХСН до 30 мин для обеспечения качества медицинской помощи. Согласно опросу, возможность определения уровня мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ХСН без ограничений имеют лишь 32% респондентов, что свидетельствует о недостаточности материального обеспечения внедрения клинических рекомендаций в практику. Квадротерапию каждому больному с ХСН назначают только 37% респондентов, принявших участие в опросе, что может говорить о врачебной инертности в отношении следования рекомендациям.

Заключение. В целом проведенный опрос продемонстрировал высокую осведомленность врачей о проблеме ХСН и готовность к оценке риска развития и ранней диагностике доклинических стадий ХСН, а также позитивное отношение к изменению классификации.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, классификация, фракция выброса.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Приносим благодарность всем респондентам, принявшим участие в онлайн опросе.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России, Волгоград; ³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Иртюга О. Б.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, зав. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца, ORCID: 0000-0002-8656-3191, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, г.н.с., руководитель научно-исследовательского отдела СН, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Виллеальде С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, ученый секретарь, ORCID: 0000-0001-8892-6411, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

olgir@yandex.ru

ЛЖ — левый желудочек, МНП — мозговой натрийуретический пептид, РФ — Российская Федерация, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 07.05.2024

Рецензия получена 08.05.2024

Принята к публикации 13.05.2024



Для цитирования: Иртюга О. Б., Недогода С. В., Ситникова М. Ю., Галявич А. С., Виллеальде С. В., Недошивин А. О., Конради А. О., Шляхто Е. В. Результаты опроса Российского кардиологического общества "Хроническая сердечная недостаточность. Нерешенные проблемы". *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5944. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5944. EDN KXYUXX

Results of the Russian Society of Cardiology survey "Chronic heart failure. Unsolved issues"

Irtyuga O. B.¹, Nedogoda S. V.², Sitnikova M. Yu.¹, Galyavich A. S.³, Villevalde S. V.¹, Nedoshivin A. O.¹, Konradi A. O.¹, Shlyakhto E. V.¹

Aim. To analyze the readiness of the professional medical community for changes in the classification and implementation of novel approaches to heart failure (HF) treatment based on an online survey.

Material and methods. Anonymous online survey of physicians on the official website of the Russian Society of Cardiology (www.scardio.ru) "Chronic heart failure. Unsolved issues" was held from September 30 to October 4, 2023. The survey involved 1015 doctors with an average length of work >10 years, mainly cardiologists (n=810, 83,2%).

Results. The majority (n=591, 58,2%) of respondents considered it necessary to identify the HF prestage in the classification, similar to prediabetes or prehypertension, while only 2,2% (n=22) of respondents did not consider

it necessary to indicate the HF risk in the classification. Simplifying the HF classification based on the left ventricular ejection fraction (LVEF) values with the identification of only two gradations of LVEF <50% and LVEF ≥50% was supported by 60,3% (n=612) of specialists.

The majority (80,8%) of respondents supported increasing the time of admission of a patient with HF to 30 minutes to ensure the healthcare quality. According to the survey, only 32% of respondents have the ability to determine the brain natriuretic peptide level in patients with HF without restrictions, which indicates insufficient material security for the implementation of clinical guidelines in practice. Quadruple therapy is prescribed to every patient with HF by only 37% of respondents who took part in the survey, which may indicate clinical inertia regarding following the guidelines.

Conclusion. In general, the survey demonstrated high awareness of physicians about the problem of HF and readiness to assess the risk and diagnose HF at preclinical stages, as well as a positive attitude towards changing the classification.

Keywords: heart failure, classification, ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. We are grateful to all respondents who took part in the online survey.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Volgograd State Medical University, Volgograd; ³Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Irtiyuga O. B.* ORCID: 0000-0002-8656-3191, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Galyavich A. S.

ORCID: 0000-0002-4510-6197, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author:
olgir@yandex.ru

Received: 07.05.2024 **Revision Received:** 08.05.2024 **Accepted:** 13.05.2024

For citation: Irtiyuga O. B., Nedogoda S. V., Sitnikova M. Yu., Galyavich A. S., Villevalde S. V., Nedoshivin A. O., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. Results of the Russian Society of Cardiology survey "Chronic heart failure. Unsolved issues". *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5944. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5944. EDN KXYUXW

Проведение опросов с изучением профессионального общественного мнения стало одним из инструментов анализа текущей ситуации в системе здравоохранения и восприятия специалистами нововведений [1, 2], а также в ряде случаев может быть основой при разработке клинических рекомендаций [3-7]. С помощью этого несложного, но объективно-го инструмента можно достичь многих целей:

- понять какие аспекты существующей реальной клинической практики нуждаются в изменениях и каких именно;
- определить потребности и ожидания врачебного сообщества от клинических рекомендаций;
- спрогнозировать возможные "барьеры" при внедрении новых подходов в практическую деятельность.

В настоящее время кардиологи и терапевты активно обсуждают проект новой версии клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8, 9]. Клинические рекомендации не всегда быстро внедряются, существуют объективные (низкая доступность ряда методов исследования) и субъективные (врачебная инертность) барьеры. В связи с этим целью настоящего исследования было оценить готовность профессионального медицинского сообщества к предлагаемым изменениям в клинических рекомендациях, в т.ч. в отношении классификации ХСН, которая оставалась неизменной на протяжении более полувека и не в полной мере соответствует современным мировым подходам [10, 11].

Материал и методы

Российским кардиологическим обществом на официальном сайте www.scardio.ru был размещен опросник. Открытый анонимный опрос проводился с 30 сентября по 4 октября 2023г без указания персональных данных среди медицинских специалистов по теме "Хроническая сердечная недостаточность. Нерешенные проблемы". Опрос состоял из 12 вопросов, касающихся классификации ХСН, внедре-

ния рекомендаций, готовности к изменениям. В онлайн опросе приняли участие 1015 врачей различных специальностей, в большей части кардиологи. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программы Microsoft Office Excel.

Результаты

Из 1015 врачей в подавляющем числе случаев в опросе приняли участие кардиологи — 83,2% (n=810), в 13,3% (n=135) — терапевты, 3,4% (n=35) — обучающиеся, 3,4% (n=35) — врачи других специальностей. Более половины опрошенных (n=651, 64,1%) указали, что их стаж работы превышает 10 лет.

Согласно результатам опроса 37% (n=375) респондентов работают в стационарах, 40,9% (n=415) врачей оказывают первичную медико-санитарную помощь, 13,3% (n=135) врачей заняты в частной медицине.

Остальные опрошенные либо проходят обучение в медицинском высшем учебном учреждении (n=186, 18,3%), либо указали иное место работы (n=38, 3,7%).

Первый вопрос касался проблемы оценки распространенности ХСН в Российской Федерации (РФ). Половина респондентов согласилась с тем, что сложности обусловлены особенностями статистического учета заболевания: в медицинской учетно-отчетной документации не учитывается диагноз ХСН, а только диагноз основного заболевания по коду Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Чуть менее трети опрошенных поддержали мнение о том, что большинство больных на начальной стадии ХСН не обращаются к врачу и не учитываются в статистике. Еще 186 человек (18,3%) предположили, что недооценка распространенности ХСН в РФ вызвана тем, что при сохраненной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) диагноз не выставляется (рис. 1).

Следующий блок вопросов был посвящен реальной клинической практике. На рисунке 2 представлены данные об основных используемых критериях для

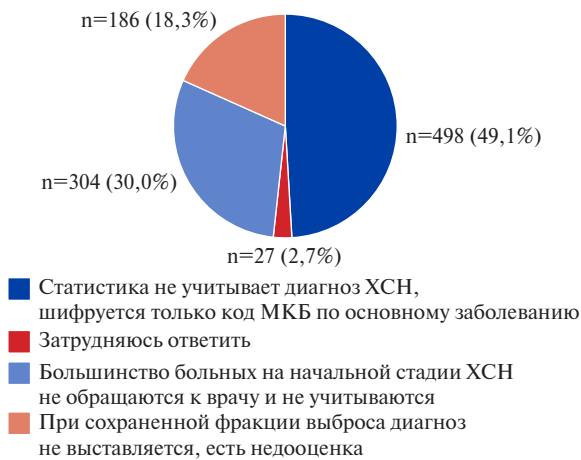


Рис. 1. Статистика ответов респондентов на вопрос: "Почему в РФ существует проблема оценки распространенности ХСН?"

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

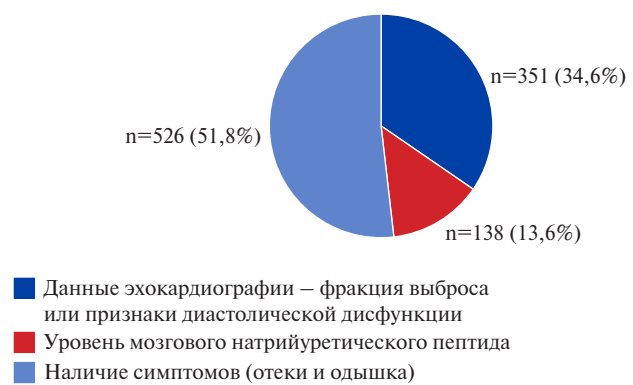


Рис. 2. Статистика ответов респондентов на вопрос: "Какой критерий из нижеперечисленных Вы используете в первую очередь при решении вопроса о наличии у пациента ХСН?"



Рис. 3. Статистика ответов респондентов на вопрос: "Есть ли у Вас возможность на практике определять уровень мозгового натрийуретического пептида?"

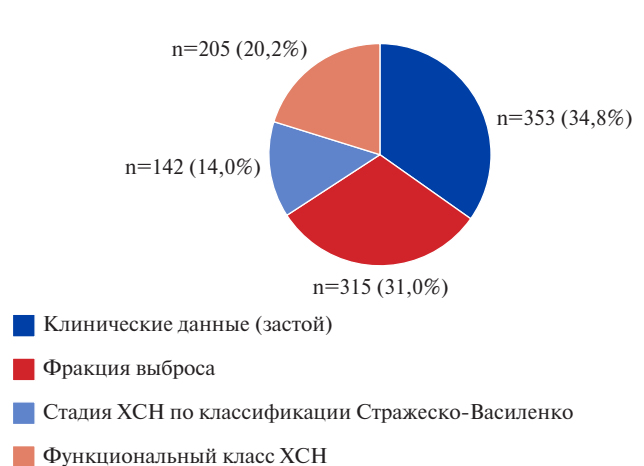


Рис. 4. Статистика ответов респондентов на вопрос: "На что Вы ориентируетесь прежде всего при назначении лечения пациенту с ХСН?"

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

постановки диагноза ХСН. По результатам опроса больше половины респондентов ключевым критерием при решении вопроса о наличии у пациента ХСН считают присутствие симптомов (отеков и одышки), треть — данные эхокардиографии (значение ФВ ЛЖ или признаки диастолической дисфункции ЛЖ), и только 13,6% — уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) (рис. 2).

На практике определять уровень МНП у пациентов без ограничений есть возможность лишь у трети респондентов. К сожалению, у 19,7% нет и у 13,2% почти нет такой возможности в их лечебном учреждении (рис. 3). Это является существенным ограничением в отношении внедрения клинических рекомендаций и должно найти отражение при актуализации стандартов оказания медицинской помощи пациентам с ХСН.

При назначении лечения пациенту с ХСН треть врачей в первую очередь ориентируются на клинические данные, треть — на ФВ ЛЖ (рис. 4). В меньшей степени врачи используют функциональный класс ХСН и стадию заболевания по классификации Стражеско-Василенко.

На рисунке 5 приведена частота назначения квадротерапии по данным опроса. Каждому пациенту такую терапию назначают всего 37,1% опрошенных специалистов, при этом 15,0% — одному из 5 пациентов с ХСН.

Важно отметить, что 77,0% участников опроса подтвердили, что пользуются возможностями льготного лекарственного обеспечения для больных ХСН после перенесённых событий (рис. 6).

Большинство (n=820, 80,8%) опрошенных полагает, что на прием пациента с ХСН для обеспечения качества оказания медицинской помощи требуется



Рис. 5. Статистика ответов респондентов на вопрос: "Как часто Вы назначаете пациентам с ХСН квадротерапию?"

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

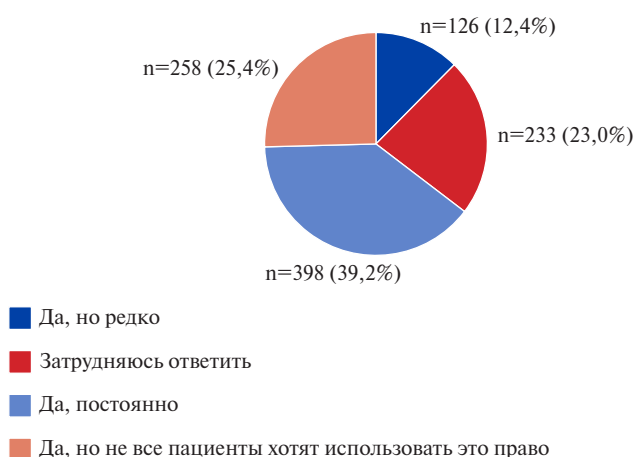


Рис. 6. Статистика ответов респондентов на вопрос: "Пользуетесь ли Вы возможностями льготного лекарственного обеспечения для больных ХСН после перенесённых событий?"



Рис. 7. Статистика ответов респондентов на вопрос: "Нужно ли пациенту с высоким риском сердечной недостаточности говорить о возможных осложнениях и обсуждать с ним меры профилактики ХСН?"

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.



Рис. 8. Статистика ответов респондентов на вопрос: "Какова роль стадии ХСН в структуре формулировки диагноза пациента?"

не менее 30 мин. За приемы длительностью по 20 и 15 мин высказались 179 (17,6%) и 16 (1,6%) респондентов соответственно.

Важно, что на вопрос, нужно ли пациенту с высоким риском СН говорить о возможных осложнениях и обсуждать с ним меры профилактики ХСН, участники опроса чаще отвечали утвердительно. Лишь 2,2% респондентов не считают нужным обсуждать то, чего еще нет (рис. 7).

Заключительный блок вопросов касался классификации ХСН.

При обсуждении ценности стадии ХСН в структуре диагноза заболевания половина респондентов

согласилась, что от стадии ХСН зависит подход к лечению (рис. 8). Чуть более четверти специалистов указали, что от стадии ХСН зависит решение вопросов медико-социальной и военно-врачебной экспертизы.

На вопрос, есть ли необходимость выделять предстадию ХСН, аналогично предиабету или предгипертензии, утвердительно ответили более половины респондентов, что лишний раз позволит определить группы очень высокого риска развития ХСН и усилить ее профилактику. Меньшая доля врачей не согласилась с выделением предстадии ХСН, считая оправданным классифицировать пациентов только



Рис. 9. Статистика ответов респондентов на вопрос: "Необходимо ли выделять предстadium ХСН, аналогично предиабету или предгипертензии?"

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

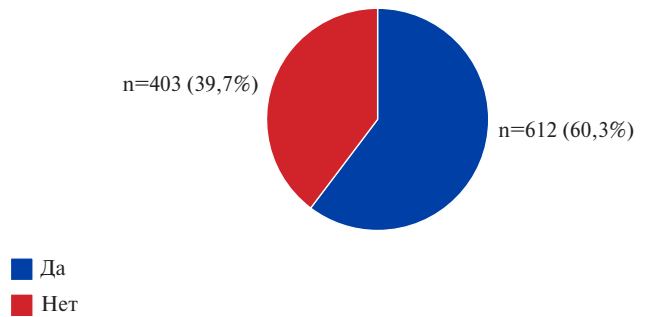


Рис. 10. Статистика ответов респондентов на вопрос, целесообразно ли упрощение классификации ХСН по ФВ ЛЖ.

с уже имеющейся СН (рис. 9). Это свидетельствует о том, что в целом профессиональное сообщество склоняется к необходимости новой классификации и выделению предстadium ХСН.

Аналогично ответы разделились и при ответе о целесообразности упрощения классификации ХСН по ФВ ЛЖ с выделением ФВ ЛЖ <50% и ФВ ЛЖ ≥50% (рис. 10).

Проведённый опрос продемонстрировал высокую осведомленность врачей по проблеме ХСН и их готовность к раннему контролю факторов риска развития и прогрессирования этого заболевания, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [2]. Большинство респондентов поддерживают необходимость более раннего выявления ХСН и информирования пациентов о высоком риске этого осложнения. При постановке диагноза и решении вопроса о лечении сохраняется ориентация на клиническую симптоматику и ФВ ЛЖ, и в значительно меньшей степени — на уровень МНП. Низкая доступность определения в амбулаторной сети уровня МНП может быть одной из причин недостаточного использования этого биомаркера для принятия решений. Безусловно положительным моментом является то, что более трети врачей-респондентов своим пациентам с ХСН назначают квадротерапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, но эти данные говорят о необходимости дальнейшего обучения врачей и преодоления врачебной инертности. Важнейшим результатом опроса является то, что большинство врачей пользуется возможностями льготного лекарственного обеспечения, что имеет значение для оценки эффективности этого мероприятия на практике. По мнению почти половины опрошенных стадия ХСН влияет на выбор терапии и должна учитываться при проведении различного

рода экспертиз, что подчеркивает важность классификации. По вопросу выделения факторов риска, предстadium ХСН и упрощению классификации на основании ФВ ЛЖ мнения респондентов разделились с очевидным перевесом в пользу сторонников новой классификации и реализации стратегии ранней профилактики ХСН.

Ограничения исследования. В проведенном исследовании проанализировано представление о ХСН среди врачей, согласившихся принять участие в онлайн-опросе, что не позволяет полностью экстраполировать полученные результаты на все медицинское сообщество. Ответы проанализированы совместно для всех специальностей, не исключено, что уровень знаний и опыт может существенно различаться, что сказалось на результатах.

Заключение

В целом результаты проведенного опроса дают представление о высокой осведомленности врачей о ХСН и имеющихся проблемах в оценке ее распространенности. Врачи характеризуются достаточно активной позицией в отношении применения новых методов диагностики и лечения, отмечают низкую доступность определения МНП как барьер в повышении качества медицинской помощи. Большинство респондентов воспринимает диагностику предстadium ХСН позитивно и считает важным обсуждать с пациентами риски развития ХСН с целью более эффективной коррекции факторов риска.

Благодарности. Приносим благодарность всем респондентам, принявшим участие в онлайн опросе.

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

Литература/References

1. Sazhina SV, Shevsky VI, Sheiman IM, Shishkin SV. Interaction of health care providers: physicians' survey outcomes. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia / Social aspects of population health* [serial online]. 2021;67(1):4. (In Russ.) Сажина С. В., Шевский В. И., Шейман И. М., Шишкин С. В. Взаимодействие звеньев оказания медицинской помощи: результаты опроса врачей. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2021;67(1):4. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1230/30/lang.ru/>. doi:10.21045/2071-5021-2021-67-1-4.
2. Drapkina OM, Shepel RN, Drozdova LYu, Orlov DO. Prevention continuum: an assessment of cardiovascular disease prevention based on the data from a survey of doctors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3090. (In Russ.) Дракпина О. М., Шепель Р. Н., Дроздова Л. Ю., Орлов Д. О. Профилактический континуум: оценка профилактических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний по данным медико-социологического опроса врачей. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3090. doi:10.15829/1728-8800-2021-3090.
3. Akyüz S, Çelik Y. Physicians' Attitudes Against Clinical Practice Guidelines on the Use of Guidelines: A Scale Development Study. *Journal of Health Management*. 2022;24(2):290-7. doi:10.1177/09720634221088109.
4. Pondicherry N, Schwartz H, Stark N, et al. Designing clinical guidelines that improve access and satisfaction in the emergency department. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2023;4(2):e12919. doi:10.1002/emp2.12919.
5. Kortteisto T, Kaila M, Komulainen J, et al. Healthcare professionals' intentions to use clinical guidelines: a survey using the theory of planned behaviour. *Implement Sci*. 2010;5:51. doi:10.1186/1748-5908-5-51.
6. Watkins C, Harvey I, Langley C, et al. General practitioners' use of guidelines in the consultation and their attitudes to them. *Br J Gen Pract*. 1999;49(438):11-5.
7. Qumseya B, Goddard A, Qumseya A, et al. Barriers to Clinical Practice Guideline Implementation Among Physicians: A Physician Survey. *Int J Gen Med*. 2021;14:7591-8. doi:10.2147/IJGM.S333501.
8. Shlyakhto EV. Classification of heart failure: focus on prevention. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5351. (In Russ.) Шляхто Е. В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5351. doi:10.15829/1560-4071-2023-5351. EDN: RVHDCY.
9. Galyavich AS, Nedogoda SV, Arutyunov GP, Belenkov YuN. About the classification of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5584. (In Russ.) Галевич А. С., Недогода С. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н. О классификации хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(9):5584. doi:10.15829/1560-4071-2023-5584. EDN: ZGXLX.
10. Lang GF. Questions of cardiology. State Publishing House of Biological and Medical Literature. Leningrad Branch, 1936. p. 140. (In Russ.) Ланг Г. Ф. Вопросы кардиологии. ОГИЗ Государственное издательство биологической и медицинской литературы. Ленинградское отделение, 1936. с. 140.
11. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.



Госпитальные результаты имплантации центрифугальной системы поддержки функции левого желудочка пациентам с терминальной хронической сердечной недостаточностью (опыт НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова)

Ганаев К. Г., Дзыбинская Е. В., Нарусов О. Ю., Власова Э. Е., Аманатова В. А., Шахраманова Ж. А., Латыпов Р. С., Мершин К. В., Певзнер Д. В., Терещенко С. Н., Ширяев А. А., Акчурин Р. С., Бойцов С. А.

Цель. Изучить госпитальные результаты имплантации центрифугальной системы вспомогательного кровообращения (иЛЖ) и поддержки функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с терминальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Критериями включения в исследование являлись: расчетная площадь поверхности тела $>1,2 \text{ м}^2$, терминальная ХСН, фракция выброса ЛЖ $<30\%$, сердечный индекс $<2,2 \text{ л/мин}$, длительная оптимальная медикаментозная терапия ХСН. Пациенты рассматривались на имплантацию центрифугальной системы поддержки системной гемодинамики — иЛЖ в рамках конечной терапии (целевая терапия), но не исключалась возможность последующей трансплантации сердца при целесообразности.

Результаты. иЛЖ имплантирован 23 пациентам; все — мужчины, средний возраст $59,1 \pm 10$ лет; средний индекс массы тела $26 \pm 4,6 \text{ кг/м}^2$, 10 из них — с дилатационной и 13 — с ишемической кардиомиопатией. Сахарный диабет встречался у 3 (13%); хроническая болезнь почек — у 3 (13%); сопутствующий онкологический диагноз имелся у 4 (17%) пациентов. Среднее значение теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) при поступлении в стационар — $257 \pm 71 \text{ м}$. Одному пациенту с раком желудка имплантация устройства выполнена в рамках стратегии "мост к лечению активного рака". 30-дневная летальность составила 9% ($n=2$). Один из двоих умерших больных имел длительный анамнез терминальной сердечной недостаточности, дефицит массы тела, проявления старческой астении с выраженной мышечной слабостью. Второй смертельный случай — исход ранней послеоперационной правожелудочковой недостаточности. К выписке у пациентов имелась оптимальная производительность иЛЖ в соответствии с антропометрическими характеристиками и физической активностью. По данным эхокардиографии достигнуты критерии разгрузки левых камер сердца. ТШХ при выписке — $298 \pm 78 \text{ м}$.

Заключение. Госпитальные результаты имплантации центрифугальной системы поддержки функции ЛЖ пациентам с терминальной ХСН демонстрируют высокую эффективность в поддержке системной гемодинамики на фоне приемлемого профиля безопасности у пациентов крайне высокого периоперационного риска.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, механическая поддержка кровообращения, центрифугальная система вспомогательного кровообращения, мост к лечению рака.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Ганаев К. Г.* — м.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-8438-2450, Дзыбинская Е. В. — с.н.с. лаборатории анестезиологии и за-

щиты миокарда, ORCID: 0000-0002-1849-442X, Нарусов О. Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-2960-0950, Власова Э. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2925-244X, Аманатова В. А. — к.м.н., м.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0678-9538, Шахраманова Ж. А. — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0009-0007-9478-9530, Латыпов Р. С. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1652-7232, Мершин К. В. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-7256-0563, Певзнер Д. В. — д.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Терещенко С. Н. — профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Ширяев А. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель лаборатории микрохирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-3325-9743, Акчурин Р. С. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по хирургии, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6726-4612, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406.

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

ЖТ — желудочковая тахикардия, иЛЖ — центрифугальная система вспомогательного кровообращения, искусственный левый желудочек, ЛЖ — левый желудочек, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЖ — правый желудочек, РЧА — радиочастотная абляция, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 21.03.2024

Рецензия получена 07.04.2024

Принята к публикации 22.04.2024



Для цитирования: Ганаев К. Г., Дзыбинская Е. В., Нарусов О. Ю., Власова Э. Е., Аманатова В. А., Шахраманова Ж. А., Латыпов Р. С., Мершин К. В., Певзнер Д. В., Терещенко С. Н., Ширяев А. А., Акчурин Р. С., Бойцов С. А. Госпитальные результаты имплантации центрифугальной системы поддержки функции левого желудочка пациентам с терминальной хронической сердечной недостаточностью (опыт НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5846. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5846. EDN LVLASA

Inhospital outcomes of implantation of a centrifugal left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure: experience of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology

Ganaev K. G., Dzybinskaya E. V., Narusov O. Yu., Vlasova E. E., Amanatova V. A., Shakhramanova Zh. A., Latypov R. S., Mershin K. V., Pevzner D. V., Tereshchenko S. N., Shiryaev A. A., Akchurin R. S., Boytsov S. A.

Aim. To study the in-hospital outcomes of implantation of a centrifugal left ventricular assist device (LVAD) in patients with end-stage heart failure (HF).

Material and methods. There were following inclusion criteria: estimated body surface area $>1,2 \text{ m}^2$, end-stage HF, LV ejection fraction $<30\%$, cardiac index $<2,2 \text{ l/min}$, long-term optimal therapy for HF. Patients were considered for implantation of a centrifugal (LVAD) as part of the final therapy, but subsequent heart transplantation was not ruled out if appropriate.

Results. LVAD was implanted in 23 patients. All patients were men (mean age, $59,1 \pm 10$ years; mean body mass index, $26 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$). Ten patients had dilated cardiomyopathy, while 13 — ischemic one. Diabetes was revealed on in 3 (13%) patients, while chronic kidney disease and cancer — in 3 (13%) and 4 (17%) patients, respectively. The mean value of the six-minute walk test (6MWT) upon admission to the hospital was 257 ± 71 meters. In one patient with gastric cancer, the device was implanted as a part of bridging therapy strategy. Thirty-day mortality was 9% ($n=2$). One of the deceased patients had a long history of end-stage heart failure, body weight deficiency, and frailty with severe muscle weakness. The second death was the result of early postoperative right ventricular failure. At discharge, patients had optimal LVAD performance based on anthropometric characteristics and physical activity. According to echocardiography, the criteria for unloading the left heart chambers have been achieved. The distance of 6MWT at discharge was 298 ± 78 meters.

Conclusion. In-hospital outcomes of implantation of a centrifugal LVAD in patients with end-stage HF demonstrate high efficiency in supporting systemic hemodynamics with an acceptable safety profile in patients with extremely high perioperative risk.

Keywords: heart failure, mechanical circulatory support, centrifugal circulatory support system, bridging therapy.

Relationships and Activities: none.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Ganaev K. G.* ORCID: 0000-0002-8438-2450, Dzybinskaya E. V. ORCID: 0000-0002-1849-442X, Narusov O. Yu. ORCID: 0000-0003-2960-0950, Vlasova E. E. ORCID: 0000-0003-2925-244X, Amanatova V. A. ORCID: 0000-0002-0678-9538, Shakhramanova Zh. A. ORCID: 0009-0007-9478-9530, Latypov R. S. ORCID: 0000-0002-1652-7232, Mershin K. V. ORCID: 0000-0002-7256-0563, Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Shiryaev A. A. ORCID: 0000-0002-3325-9743, Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-6726-4612, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author:
dr_ganaev@mail.ru

Received: 21.03.2024 **Revision Received:** 07.04.2024 **Accepted:** 22.04.2024

For citation: Ganaev K. G., Dzybinskaya E. V., Narusov O. Yu., Vlasova E. E., Amanatova V. A., Shakhramanova Zh. A., Latypov R. S., Mershin K. V., Pevzner D. V., Tereshchenko S. N., Shiryaev A. A., Akchurin R. S., Boytsov S. A. In-hospital outcomes of implantation of a centrifugal left ventricular assist device in patients with end-stage heart failure: experience of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5846. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5846. EDN LVLASA

Ключевые моменты

- Искусственный левый желудочек (ИЛЖ) демонстрирует высокую эффективность в поддержке системной гемодинамики у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью.
- Хирургическое лечение злокачественной онкологии может быть безопасно выполнено на фоне ИЛЖ в рамках стратегии "мост к лечению рака".
- Правожелудочковая недостаточность, пароксизмальная форма желудочковой тахикардии в анамнезе являются факторами риска плохих ранних послеоперационных исходов и нуждаются в максимальной возможной коррекции в период до имплантации ИЛЖ.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в XXI в стала основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в развитых странах. За последние три десятилетия достижения в области доказательной медицины с усовершенствованием фармакологиче-

Key messages

- Left ventricular assist device (LVAD) has demonstrated high efficacy in supporting systemic hemodynamics in patients with end-stage HF.
- Surgical treatment of cancer can be safely performed with LVAD as part of the bridging therapy strategy.
- Right ventricular failure and a history of paroxysmal ventricular tachycardia are risk factors for poor early postoperative outcomes and require the maximum possible correction in the period before LVAD implantation.

ской терапии и внедрением новых устройств позволили более целостно и многофакторно подойти к вопросу лечения пациентов с ХСН, что закономерно привело к улучшению выживаемости, с одной стороны, и к увеличению частоты распространённости терминальной ХСН, с другой [1].

Трансплантация сердца (ТС) является золотым стандартом долгосрочного лечения подходящих пациентов с терминальной стадией ХСН. Однако ограниченность донорских сердец, временные ограничения донорских

органов, а также несоответствие кандидатов в реципиенты привели к развитию механических устройств гемодинамической поддержки левого желудочка (ЛЖ).

Согласно российским исследованиям, ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, частота ХСН в Российской Федерации составляет 7% (7,9 млн человек), из которой на III-IV функциональный класс приходится до 2,1% (2,4 млн человек) [2]. Несмотря на внушительное количество пациентов с терминальной ХСН, ТС рекомендуется только ограниченному числу подходящих пациентов. Общее число пациентов в листе ожидания на пересадку сердца в Российской Федерации к концу календарного года на протяжении последних лет составляло от 700 до 823 пациентов, а количество выполненных пересадок сердца варьировало от 250 до 335 операций в год за тот же промежуток времени. Эти цифры показывают нехватку донорских сердец для трансплантаций и тот факт, что большинство пациентов в итоге не попадают на ТС [3, 4].

Имплантируемые вспомогательные устройства для ЛЖ (иЛЖ), которые осуществляют гемодинамическую поддержку, произвели революцию в лечении пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (СН), став альтернативой пересадке сердца. Первоначально иЛЖ имплантировались как "мост к пересадке сердца", чтобы снизить высокий уровень смертности среди пациентов, ожидающих донорское сердце. Однако нехватка донорских органов, существенное увеличение коморбидности и возраста пациентов с ХСН, а также внедрение иЛЖ нового поколения привели к тому, что иЛЖ был одобрен в качестве конечной (целевой) терапии для лечения терминальной стадии ХСН [5].

Целью настоящего исследования является изучение госпитальных результатов имплантации иЛЖ у пациентов с терминальной ХСН.

Материал и методы

С 2022 по 2023гг в программу имплантации иЛЖ на базе НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова включены больные с терминальной ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (ФВ <30%), рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии.

Дополнительными обязательными критериями для рассмотрения возможности включения пациента в программу имплантации иЛЖ являлись:

1. Площадь поверхности тела >1,2 м²;
2. Потребность в инотропной поддержке или сердечный индекс <2,2 л/мин/м²;
3. Отсутствие значимой дисфункции правого желудочка (ПЖ);
4. Отсутствие значимой коморбидной патологии, не связанной с ХСН, или наличие обратимой коморбидной патологии после ее компенсации;
5. Социальный статус — поддержка родственников, хорошие бытовые условия и др.

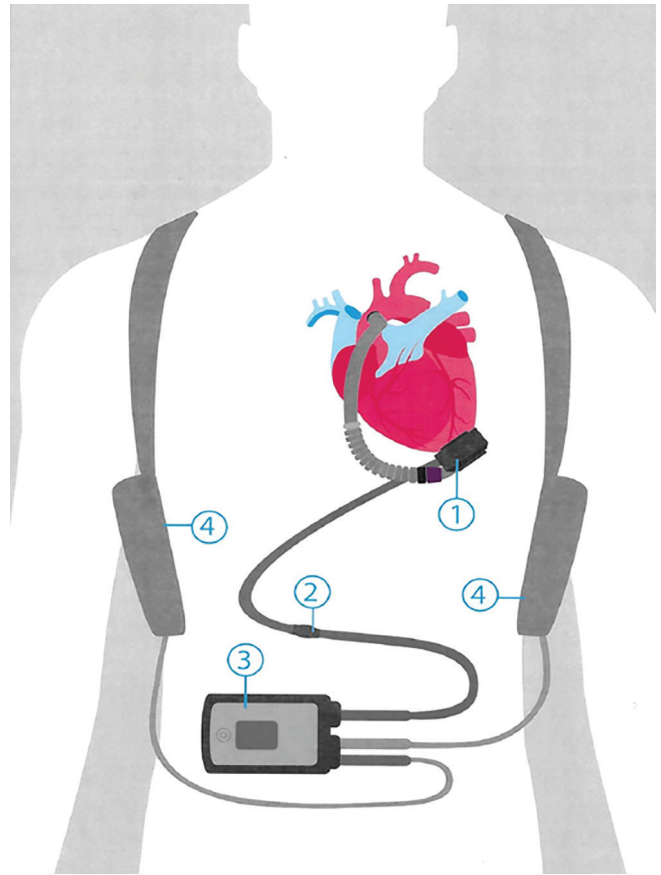


Рис. 1. Составные части системы иЛЖ.

1. Насос. 2. Кабель. 3. Системный контроллер с дисплеем. 4. Аккумуляторы.

Все пациенты обследовались по расширенному протоколу с предварительной консультацией врач-трансплантолога. Пациенты рассматривались на имплантацию иЛЖ в рамках конечной терапии, но не исключалась возможность последующей ТС при целесообразности. Со всеми пациентами проводились неоднократные консультации с подробным информированием и наглядным представлением недостатков и преимуществ возможных методов лечения.

Описание иЛЖ и особенности имплантации

иЛЖ состоит из 4 основных частей: насоса, кабеля, системного контроллера и внешнего источника энергии. Насос соединяется с полостью ЛЖ при помощи приточной канюли, а отточная канюля и сосудистый протез обеспечивают перемещение крови в аорту.

Источником энергии для насоса является пара внешних батарей или блок питания (предусмотрен резервный краткосрочный аккумулятор в системном контроле). Насос постоянно подключен к контроллеру для мониторинга и отображения всех параметров. При возникновении значимых отклонений система оповещает об этом посредством акустических и визуальных сигналов (рис. 1).

Операции выполнялись через срединную стернотомию в условиях параллельного искусственного кровообращения, что, прежде всего, позволило обеспечить интраоперационную безопасность — гемодинамическую стабильность во время всех хирургических этапов. Все этапы операции выполнялись под сопровождением чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ). После определения места расположения приточной канюли, в большинстве случаев, по технике "пришить, затем разрезать" устанавливалась манжета, и с помощью цилиндрического ножа формировалось круглое отверстие для приточной канюли (рис. 2).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica, версия 10 (StatSoft, США) и Medcalc, версия 5,0. Выполнена проверка данных на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова-Смирнова). Часть количественных переменных представлена в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), другая часть — в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля), Me (Q1-Q3). Анализировались госпитальные данные: гемодинамические и ЭхоКГ показатели, послеоперационные осложнения, длительность нахождения в реанимации и в стационаре, тест с шестиминутной ходьбой, параметры иЛЖ, 30-дневная летальность и особенности летальных случаев.

Результаты и обсуждение

Имплантация иЛЖ выполнена 23 пациентам: все — мужчины, средний возраст $59,1 \pm 10$ лет; средний индекс массы тела $26 \pm 4,6$ кг/м², площадь поверхности тела — $2,0 \pm 0,2$ м². По этиологии СН: 10/23 имели дилатационную кардиомиопатию и 13/23 — ишемическую кардиомиопатию. Сахарный диабет встречался у 3 (13%); хроническая болезнь почек — у 3 (13%); сопутствующий онкологический диагноз имелся у 4 (17%) пациентов. Среднее значение теста шестиминутной ходьбы при поступлении в стационар — 257 ± 71 м (табл. 1).

Предимплантационные данные ЭхоКГ и центральной гемодинамики представлены в таблице 2. Все пациенты имели расширенный (дилатированный) ЛЖ с тяжелой систолической дисфункцией: конечно диастолический размер ЛЖ 8,1 см, конечно-диастолический объем ЛЖ 314 мл, ФВ ЛЖ $21 \pm 3\%$. У 22 пациентов отмечена исходная дисфункция ПЖ, которая потребовала предоперационной подготовки, в т.ч. с внутривенным введением левосимендана. Основной точкой приложения левосимендана являлся ПЖ — улучшение его функционального резерва к повышенной преднагрузке, которая возникает после имплантации иЛЖ.



Рис. 2. Установка апиальной манжеты. Этап имплантации манжеты насоса.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	n=23
Возраст, лет; среднее значение $\pm$ CO	$59,1 \pm 10$
Мужчины, n (%)	23 (100)
ИМТ, кг/м ² ; среднее значение $\pm$ CO	$26 \pm 4,6$
ППТ, м ² ; среднее значение $\pm$ CO	$2,0 \pm 0,2$
Диапазон (минимум, максимум)	1,57, 2,6
САД, мм рт.ст.; среднее значение $\pm$ CO	93 ± 8
ДАД, мм рт.ст.; среднее значение $\pm$ CO	63 ± 6
Этиология ХСН	
Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	13 (57)
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	10 (43)
Коморбидность	
Сахарный диабет, n (%)	3 (13)
ХБП, n (%)	3 (13)
КШ в анамнезе, n (%)	1 (4)
Онкопатология, n (%)	4 (17)
ТШХ, м; среднее значение $\pm$ CO	257 ± 71
NT-proBNP, пг/мл; медиана (Q1, Q3)	2239 (1412, 4238)

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, CO — стандартное отклонение, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

**Предимплантационные данные ЭхоКГ
и центральной гемодинамики на фоне
оптимальной медикаментозной терапии**

Показатели ЭхоКГ	n=23
ФВ ЛЖ, %; среднее значение $\pm$ СО	21 $\pm$ 3
Медиана (Q1, Q3)	22 (20, 23)
КДО ЛЖ, мл; медиана (Q1, Q3)	314 (268, 370)
КДР ЛЖ, см; медиана (Q1, Q3)	8,1 (7,6, 8,5)
ФВ ПЖ, %; среднее значение $\pm$ СО	42 $\pm$ 7
Медиана (Q1, Q3)	42 (38, 46)
TAPSE, см; среднее значение $\pm$ СО	1,7 $\pm$ 0,4
Медиана (Q1, Q3)	1,7 (1,4, 1,9)
RVD1/4AC; среднее значение $\pm$ СО	0,6 $\pm$ 0,12
Медиана (Q1, Q3)	0,6 (0,5, 0,7)
Митральная регургитация	
1-2, n (%)	12 (52)
>2, <3, n (%)	10 (44)
$\geq$ 3, n (%)	1 (4)
Параметры центральной гемодинамики (данные КПОС)	
СИ, л/мин/м ² ; медиана (Q1, Q3)	1,9 (1,8, 2,3)
ДЛАСр., мм рт.ст.; медиана (Q1, Q3)	25 (16, 38)
ДЗЛА, мм рт.ст.; медиана (Q1, Q3)	16 (10, 22)
ЛСС, ед. Вуд; медиана (Q1, Q3)	2,5 (1,9, 3,3)

Сокращения: ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛАСр. — среднее давление в легочной артерии, КДО — конечно диастолический объем, КДР — конечно диастолический размер, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, СИ — сердечный индекс, СО — стандартное отклонение, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, RVD1/4AC — отношение размера правого желудочка к левому, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.

Большинство имплантаций выполнено в рамках конечной терапии. Одному пациенту с раком желудка операция выполнена в рамках стратегии "мост к лечению активного рака". Выполнение вмешательства по удалению желудка на фоне терминальной СН было признано онкохирургами невозможным. ТС была противопоказана по причине наличия онкологического заболевания с неблагоприятным прогнозом. Поэтому первым этапом был имплантирован ИЛЖ (операция и послеоперационный период без особенностей). Вторым этапом в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" выполнена операция: гастрэктомия, лимфодиссекция D2, спленэктомия, резекция хвоста поджелудочной железы. Операция прошла успешно. Явлений СН на фоне имплантированного ИЛЖ не отмечалось.

В 6 случаях одномоментно с имплантацией ИЛЖ выполнено коронарное шунтирование (среднее количество шунтов 1,7), а у 3 пациентов выполнено ушивание открытого овального окна. В 1 случае имплантация ИЛЖ потребовала иссечения кальцинированной аневризмы ЛЖ. Длительность искусственного кровообращения составила 97 $\pm$ 22 мин.

Таблица 3

**Показатели ЭхоКГ и параметры центральной
гемодинамики на фоне работы ИЛЖ**

Показатели ЭхоКГ	n=20
КДР ЛЖ, см; медиана (Q1, Q3)	6,3 (6,0, 7,2)
Митральная регургитация	
1, n (%)	14 (70)
1-2, n (%)	6 (30)
АДср., мм рт.ст.; среднее значение $\pm$ СО	71 $\pm$ 6
Медиана (Q1, Q3)	71 (68, 76)
СИ, л/мин/м ² (1-2 сутки в ОРИТ); среднее значение $\pm$ СО	2,8 $\pm$ 0,3
Медиана (Q1, Q3)	2,6 (2,4, 3,0)

Сокращения: АДср. — среднее артериальное давление, КДР — конечно диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СИ — сердечный индекс, СО — стандартное отклонение, ЭхоКГ — эхокардиография.

Динамический контроль параметров центральной гемодинамики (в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)) и дальнейший ЭхоКГ контроль показал улучшение показателей центральной гемодинамики после операции у всех пациентов — достижение адекватного сердечного индекса, среднего артериального давления на фоне разгрузки левых камер сердца (табл. 3).

Дооперационная подготовка с внутривенным введением левосимендана всем больным во многом себя оправдала в виде снижения частоты развития послеоперационной правожелудочковой недостаточности; ПЖ недостаточность, потребовавшая инотропной терапии в больших дозах и ингаляционной терапии оксидом азота в послеоперационном периоде, зарегистрирована в 3 (13%) случаях. Однако критерии ПЖ дисфункции отмечены у 7 (30%) пациентов. Заместительная почечная терапия проводилась у 2 пациентов. Рестернотомия выполнялась у 3 пациентов: в 2 случаях с целью гемостаза, в третьем случае для подключения ПЖ обхода с одномоментным коронарным шунтированием. Одному больному, учитывая развитие внелегочной формы острого респираторного дистресс-синдрома, была установлена вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация. Среди осложнений доминирующую роль занимал асептический левосторонний плеврит (18/23); торакоцентезы потребовались 13 из 23 больных. Трое пациентов в послеоперационном периоде имели рецидивирующую гемодинамически значимую желудочковую тахикардию (ЖТ) ("электрический шторм"). Двое из них в анамнезе имели частые желудочковые экстрасистолы, пароксизмы ЖТ, которым в кратчайшие сроки на фоне ИЛЖ была выполнена радиочастотная абляция (РЧА) субстрата аритмии. В первом случае достигнуто полное устранение аритмии, во втором случае эпизоды "медленной" ЖТ сохранялись. Необходимость выполнения

Таблица 4

Госпитальные результаты имплантации иЛЖ

Пациент-устройство (соотношение)	23:23
Сочетанные операции	
иЛЖ + КШ, n (%)	7 (30)
иЛЖ + ушивание ООО, n (%)	4 (17)
Позаоперационные операции	
иЛЖ (1 этап) + онкохирургия (2 этап), n (%)	1 (4)
иЛЖ (1 этап) + РЧА ЖТ (2 этап), n (%)	2 (9)
Обход ПЖ, n (%)	1 (4)
Вено-венозная ЭКМО	1 (4)
ЗПТ, n (%)	2 (9)
Послеоперационные осложнения	
ПЖ дисфункция, n (%)	7 (30)
ПЖ недостаточность, n (%)	3 (13)
Послеоперационный делирий, n (%)	4 (17)
Плеврит, n (%)	18 (78)
30-дневная летальность, n (%)	2 (9%)
Продолжительность койко-дня в ОРИТ, дни; среднее значение $\pm$ СО	8,2 $\pm$ 6,3
Продолжительность койко-дня в стационаре, дни; среднее значение $\pm$ СО	34 $\pm$ 16,9
ТШХ, м; среднее значение $\pm$ СО	298 $\pm$ 78

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЗПТ — заместительная почечная терапия, иЛЖ — центрифугальная система вспомогательного кровообращения, искусственный левый желудочек, КШ — коронарное шунтирование, ООО — открытое овальное окно, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЖ — правый желудочек, РЧА — радиочастотная абляция, СО — стандартное отклонение, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

РЧА до имплантации иЛЖ была предметом обсуждения в процессе подготовки больных, однако индукция желудочковой аритмии при электрофизиологическом исследовании, на фоне критически низкого сердечного выброса, могла потребовать экстренной механической поддержки кровообращения. К тому же, имеющиеся желудочковые нарушения ритма сердца могли быть проявлением перегрузки левых камер сердца давлением, и имплантация иЛЖ устранила бы провоцирующий фактор аритмии. Таким образом, было принято решение о выполнении операций по имплантации иЛЖ с последующим выполнением РЧА ЖТ при сохранении показаний.

При выполнении абляции ЖТ на фоне иЛЖ мы столкнулись с техническими сложностями в виде электромагнитных помех при электрофизиологическом исследовании, которые были отфильтрованы в ручном режиме. На фоне работы иЛЖ, несмотря на индукцию ЖТ, гемодинамический профиль пациентов оставался относительно стабильным.

Значимый послеоперационный делирий наблюдался у 4 из 20 (20%) пациентов, из которых у одного с отягощенным неврологическим анамнезом (повторные инсульты), на фоне нейролептиков, раз-

Таблица 5

Смертельные исходы

Пациент	Отличительные особенности	Продолжительность иЛЖ поддержки, дни	Причина смерти
1	Антропометрия: Рост — 168 см Вес — 46 кг ИМТ — 19 ППТ — 1,5 Старческая астенция	2	Неокклюзирующая острая мезентеральная ишемия
2	Исходная ПЖ дисфункции, пароксизмы ЖТ Длительный анамнез тромбоза ПЖ	12	Ранняя послеоперационная правожелудочковая недостаточность

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, иЛЖ — центрифугальная система вспомогательного кровообращения, искусственный левый желудочек, ИМТ — индекс массы тела, ПЖ — правый желудочек, ППТ — площадь поверхности тела.

вился злокачественный нейролептический синдром, который потребовал длительного лечения. Средняя длительность пребывания в ОРИТ и в стационаре после имплантации устройства составили 8,2 $\pm$ 6,3 и 34 $\pm$ 16,9 сут., соотносительная 30-дневная летальность составила 9% (табл. 4).

К выписке у всех пациентов достигнута оптимальная производительность иЛЖ в соответствии с антропометрическими характеристиками и физической активностью пациентов.

Наш опыт применения иЛЖ пациентам с терминальной ХСН согласуется с данными других исследований по всему миру и подтверждает безопасность и эффективность устройства для популяции пациентов в Российской Федерации.

Один из двоих умерших больных имел длительный анамнез терминальной СН, дефицит массы тела, проявления старческой астении с выраженной мышечной слабостью. Ему предлагалась операция по пересадке сердца задолго до включения в программу имплантации иЛЖ, но пациент отказался от предлагаемого вида лечения. Имплантация иЛЖ была выполнена по витальным показаниям в качестве "операции отчаяния". Пациент умер на 2-е сутки после операции от неокклюзирующей острой мезентеральной ишемии. Второй смертельный случай — исход ранней послеоперационной правожелудочковой недостаточности. В анамнезе пароксизмы гемодинамически значимой ЖТ. На 1-е послеоперационные сутки, несмотря на инотропную и ингаляционную NO терапию, отмечались быстропрогрессирующие явления дисфункции правых камер сердца с развитием непрерывно рецидивирующей, рефрактерной к медикаментозной и электроимпульсной терапии ЖТ, переходящей в фибрилляцию желудочков.

Больной экстренно был взят в операционную для подключения системы "обхода ПЖ". Несмотря на обширное рубцовое поражение миокарда в бассейне левой коронарной артерии, с целью нивелирования вклада возможной ишемии в электрическую нестабильность миокарда, одномоментно было выполнено коронарное шунтирование. Больной скончался на 12-е послеоперационные сутки от диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности на фоне экстракорпорального правожелудочкового обхода (табл. 5).

Совсем недавно имплантацию ИЛЖ в качестве целевой терапии применяли только пациентам, которые имели относительные или абсолютные противопоказания к ТС. В настоящее время внедрение ИЛЖ нового поколения, оптимизация хирургических подходов и улучшение качества долгосрочной курации позволили рассматривать имплантацию ИЛЖ как альтернативу ТС [5]. Однако, несмотря на сопоставимую двухлетнюю выживаемость с ТС при имплантации ИЛЖ, отмечается немалая частота послеоперационных осложнений и отдаленных нежелательных явлений, что определяет крайнюю важность отбора "правильного" пациента и "правильного" времени имплантации ИЛЖ [6]. Оценка кандидата на имплантацию ИЛЖ должна включать рассмотрение множества факторов, в т.ч. психосоциальных, бытовых, организационных и т.д. Сама по себе операция и дальнейшее функционирование ИЛЖ связано с ранними и поздними рисками неблагоприятных событий, значительным использованием ресурсов и затратами и повторными госпитализациями. Поэтому крайне важно, чтобы при отборе пациента достигался максимально возможный лечебный эффект, с самым высоким соотношением польза/риск для пациента.

Предоперационная оценка наличия сердечной кахексии должна являться обязательным условием обследования пациентов с терминальной СН. Сердечная кахексия может быть заподозрена при потере веса более чем на 5% в течение как мини-

мум 6 мес., не связанной с применением диуретиков или другими несердечными причинами [7]. Ее наличие прогнозирует долгий реабилитационный период и повышение смертности независимо от клинико-демографических характеристик [8]. Проанализировав смертельный случай нашего больного, основываясь на данных литературы и опыте экспертных центров, мы полагаем, что решение об имплантации ИЛЖ у пациентов с кахексией, выраженной старческой астенией, должно быть строго индивидуальным. Необходимость имплантации ИЛЖ должна основываться на оценке тяжести сопутствующих состояний, их связи с низким сердечным выбросом и обратимостью заболеваний. Клиническая оценка кандидата на имплантацию ИЛЖ должна быть комплексной и включать индивидуальный реабилитационный потенциал.

Заключение

Госпитальные результаты имплантации ИЛЖ пациентам с терминальной ХСН демонстрируют высокую эффективность в поддержке системной гемодинамики на фоне приемлемого профиля безопасности у пациентов крайне высокого периоперационного риска. Случай поэтапного лечения больного с сопутствующим раком желудка показывает возможность безопасного выполнения хирургического лечения на фоне имплантированного ИЛЖ в рамках стратегии "мост к лечению рака". Выраженный дефицит массы тела, при отсутствии обратимых причин, должен рассматриваться как фактор неблагоприятного послеоперационного исхода. Наличие правожелудочковой недостаточности, пароксизмов ЖТ в анамнезе являются факторами риска плохих ранних послеоперационных исходов и нуждаются в максимальной возможной коррекции в период до имплантации ИЛЖ.

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

Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 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.
- Gautier SV, Khomyakov SM. Assessment of requirement of the population in the organ transplantation, the donor resource and planning of the effective network of the medical organizations (the centers of transplantation). *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2013;15(3):11-24. (In Russ.) Готье С. В., Хомяков С. М. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013;15(3):11-24.
- Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020;22(2):8-34. (In Russ.) Готье С. В., Хомяков С. М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(2):8-34.
- Varshney AS, DeFilippis EM, Cowger JA, et al. Trends and Outcomes of Left Ventricular Assist Device Therapy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(11):1092-107. doi:10.1016/j.jacc.2022.01.017.
- Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device — Final Report. *N Engl J Med*. 2019;380(17):1618-27. doi:10.1056/NEJMoa1900486.
- Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, et al. Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment. *Arg Bras Cardiol*. 2017;108(1):74-80. doi:10.5935/abc.20160142.
- Vest AR, Price LL, Chanda A, et al. Cardiac Cachexia in Left Ventricular Assist Device Recipients and the Implications of Weight Gain Early After Implantation. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(13):e029086. doi:10.1161/JAHA.122.029086.



Исследование N-концевого промозгового натрийуретического пептида с помощью экспресс-теста у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в исследовании МЕЧТА

Белялов Ф. И.¹, Ложкина Н. Г.⁴, Штегман О. А.⁶, Ягудина Р. Н.², Канхарей О. В.², Решина И. В.², Сергеева Е. Е.², Белялов Д. Ф.³, Белялова Н. С.², Жилоков З. Х.⁴, Алейникова А. В.⁵, Медведева Е. А.⁵, Харитонов А. А.⁶

Цель. Сопоставить уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, определенные с помощью отечественного полуколичественного экспресс-теста и количественных лабораторных тестов, в зависимости от наличия и выраженности хронической сердечной недостаточности (ХСН), функции левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Проведено Многоцентровое исследование диагностического экспресс-Теста на N-терминальный мозговой Натрийуретический пропептид (МЕЧТА) у 79 пациентов с ХСН и 24 здоровых лиц. Концентрация NT-proBNP в крови, оцененная с помощью иммунохроматографического полуколичественного экспресс-теста, сопоставлялась с результатами количественного лабораторного теста, тяжестью сердечной недостаточности и функций ЛЖ.

Результаты. В ходе исследования установлено, что результаты экспресс-теста на NT-proBNP тесно связаны (коэффициент корреляции 0,74) с ранжированной оценкой количественного теста. Уровень NT-proBNP, оцененный экспресс-тестом, возрастает у пациентов с более высоким классом NYHA и не отличается достоверно от рангов количественного теста. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность результата теста относительно количественной оценки NT-proBNP составили 0,97, 0,78, 0,91 и 0,93, соответственно. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность результата теста относительно II-IV классов NYHA составили 0,95, 0,85, 0,95 и 0,85, а относительно фракции выброса ЛЖ <50% — 1,0, 0,24, 0,24, и 1,0, соответственно. Ложноположительные результаты в группе здоровых лиц встречались редко — в 4% случаев.

Заключение. Результаты применения экспресс-теста на NT-proBNP продемонстрировали приемлемую диагностическую точность по сравнению с количественной оценкой у пациентов с ХСН разной тяжести и фракции выброса ЛЖ.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP, экспресс-тест, сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

¹Иркутский государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутск;

²ОГБУЗ Иркутская городская клиническая больница № 3, Иркутск; ³ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск; ⁴ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск; ⁵ФГАОУ ВО Новосибирский на-

циональный исследовательский государственный университет, Новосибирск; ⁶ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Белялов Ф. И.* — д.м.н., профессор кафедры геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-2206-8922, Ложкина Н. Г. — д.м.н., профессор, г.н.с., профессор кафедры иммунологии, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Штегман О. А. — д.м.н., зав. кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи, ORCID: 0000-0002-2373-757X, Ягудина Р. Н. — зав. отделением кардиологии, ORCID: 0009-0001-8001-1679, Канхарей О. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0008-2095-617X, Решина И. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3752-7677, Сергеева Е. Е. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0002-5193-0606, Белялов Д. Ф. — студент 4 курса, ORCID: нет, Белялова Н. С. — врач-терапевт поликлиники ВЧ, ORCID: нет, Жилоков З. Х. — соискатель, ORCID: 0000-0001-6995-4126, Алейникова А. В. — студент 6 курса, ORCID: 0009-0008-2811-4719, Медведева Е. А. — студент 6 курса, ORCID: 0009-0000-3279-1490, Харитонов А. А. — ассистент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи, ORCID: нет.

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

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический пептид, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 18.12.2023

Рецензия получена 13.01.2024

Принята к публикации 22.04.2024



Для цитирования: Белялов Ф. И., Ложкина Н. Г., Штегман О. А., Ягудина Р. Н., Канхарей О. В., Решина И. В., Сергеева Е. Е., Белялов Д. Ф., Белялова Н. С., Жилоков З. Х., Алейникова А. В., Медведева Е. А., Харитонов А. А. Исследование N-концевого промозгового натрийуретического пептида с помощью экспресс-теста у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в исследовании МЕЧТА. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5736. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5736. EDN HTWOXHM

Point-of-care N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in patients with heart failure: data from the DREAM study

Belyalov F. I.¹, Lozhkina N. G.⁴, Shtegman O. A.⁶, Yagudina R. N.², Kankharey O. V.², Reshina I. V.², Sergeeva E. E.², Belyalov D. F.³, Belyalova N. S.², Zhilokov Z. Kh.⁴, Aleynikova A. V.⁵, Medvedeva E. A.⁵, Kharitonov A. A.⁶

Aim. To compare the blood levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), determined using a Russian semi-quantitative point-of-care test and quantitative laboratory tests, depending on the presence and severity of heart failure (HF) and left ventricular (LV) function.

Material and methods. This Diagnosis of chRonic hEart fAilure using a NT-proBNP test Multicenter study (DREAM) was conducted in 79 patients with HF and 24 healthy individuals. Blood NT-proBNP concentrations assessed using

an immunochromatographic semiquantitative rapid test were compared with quantitative laboratory test results, severity of heart failure, and LV function.

Results. The study showed that the NT-proBNP rapid test results were highly correlated (correlation coefficient 0,74) with the quantitative test. The NT-proBNP level assessed by the rapid test increases in patients with higher NYHA HF class and does not differ significantly from the quantitative test grades. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of the test

result relative to natriuretic peptide quantification were 0,97, 0,78, 0,91, and 0,93, respectively. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the test result regarding NYHA classes II-IV were 0,95, 0,85, 0,95 and 0,85, and regarding LV ejection fraction <50% — 1,0, 0,24, 0,24, and 1,0, respectively. False-positive rate in the healthy individuals' group were low (4%).

Conclusion. The results of the NT-proBNP rapid test demonstrated acceptable diagnostic accuracy compared to quantitative assessment in patients with HF of varying severity and LV ejection fraction.

Keywords: natriuretic peptides, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP, rapid test, heart failure, left ventricular dysfunction.

Relationships and Activities: none.

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk; ²Irkutsk City Clinical Hospital № 3, Irkutsk; ³Irkutsk State Medical University, Irkutsk; ⁴Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk; ⁵Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk; ⁶V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Belyalov F.I.* ORCID: 0000-0003-2206-8922, Lozhkina N. G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Shtegman O. A. ORCID: 0000-0002-2373-757X, Yagudina R. N. ORCID: 0009-0001-8001-1679, Kankharey O. V. ORCID: 0009-0008-2095-617X, Reshina I. V. ORCID: 0000-0003-3752-7677, Sergeeva E. E. ORCID: 0009-0002-5193-0606, Belyalov D. F. ORCID: none, Belyalova N. S. ORCID: none, Zhilokov Z. Kh. ORCID: 0000-0001-6995-4126, Aleynikova A. V. ORCID: 0009-0008-2811-4719, Medvedeva E. A. ORCID: 0009-0000-3279-1490, Kharitonov A. A. ORCID: none.

*Corresponding author:
fbelyalov@mail.ru

Received: 18.12.2023 **Revision Received:** 13.01.2024 **Accepted:** 22.04.2024

For citation: Belyalov F. I., Lozhkina N. G., Shtegman O. A., Yagudina R. N., Kankharey O. V., Reshina I. V., Sergeeva E. E., Belyalov D. F., Belyalova N. S., Zhilokov Z. Kh., Aleynikova A. V., Medvedeva E. A., Kharitonov A. A. Point-of-care N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in patients with heart failure: data from the DREAM study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5736. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5736. EDN HTWOXM

Ключевые моменты

- Результаты отечественного экспресс-теста на N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) тесно коррелируют с ранжированной оценкой количественных тестов на NT-proBNP.
- Уровень NT-proBNP, оцененный экспресс-тестом, возрастает у пациентов с более высоким классом NYHA и не отличается достоверно от ранжированных оценок количественного теста.
- Ложноположительные результаты экспресс-теста на NT-proBNP в группе здоровых лиц встречались редко.

Key messages

- The results of the Russian point-of-care N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) test closely correlates with quantitative NT-proBNP tests.
- NT-proBNP levels assessed by the point-of-care test are increased in patients with higher NYHA class and are not significantly different from the ranked quantitative test estimates.
- False-positive NT-proBNP rapid test results were rare in healthy individuals.

По данным эпидемиологического исследования Global Burden of Disease, число пациентов с сердечной недостаточностью (СН) неуклонно возрастает и в 2017г составило 64 млн человек, что соответствует распространенности заболевания 831 пациент на 100 тыс. населения [1]. При этом основная часть пациентов имеет предсердную недостаточность, которая встречается почти в 40 раз чаще, чем СН [2].

Определение концентрации натрийуретических пептидов (НУП), обладающих вазодилатирующим и диуретическим свойствами, рекомендуется для исключения или подтверждения диагноза, стратификации риска и прогноза, выбора оптимальной терапии у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и СН [3-5]. Так, повышение уровня N-концевого промозгового НУП (NT-proBNP) >3500 пг/мл ассоциируется с увеличением общей смертности на 55% [6]. Лечение хронической СН (ХСН) с учетом оценки

НУП позволяет снизить частоту госпитализаций СН, уменьшить долгосрочную смертность у пациентов в возрасте до 75 лет [7-9].

Приближение медицинской помощи к пациенту и ускорение постановки диагноза и принятия терапевтических решений являются очевидными трендами развития медицины. Важным направлением считается разработка тестов для быстрой диагностики болезней в месте оказания помощи пациенту (point-of-care, экспресс-тесты), что стало более очевидным в период коронавирусной пандемии. Например, продемонстрирована ценность экспресс-теста на НУП для выявления систолической дисфункции ЛЖ у пациентов высокого риска на амбулаторном этапе [10].

Расчеты показывают, что в ближайшее десятилетие глобальный рынок экспресс-тестов возрастет на 23% и достигнет 74 млрд долларов с текущего уровня

Таблица 1

Характеристика пациентов

Параметр	Пациенты с СН (N=79)	Здоровые (N=24)	Значимость, p
Возраст, годы	68,9 (12,6)	43,3 (12,3)	<0,0001
Мужчины, абс. (%)	34 (43%)	8 (33%)	0,397
Женщины, абс. (%)	45 (57%)	16 (67%)	0,397
NT-proBNP, пг/мл	1902 (2626)	52 (32)	<0,0001
ФВ ЛЖ, %	49,4 (12,0)	63,5 (3,5)	<0,0001
Масса тела, кг	82,8 (23,0)	73,4 (11,7)	0,275
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 (7,5)	24,8 (3,4)	0,009

Примечание: в скобках указано среднеквадратичное отклонение.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

в 60 млрд долларов¹. В условиях нестабильных экономических связей важное значение приобретает разработка отечественных тестовых систем, обеспечивающих эффективную помощь пациентам.

Цель данного исследования — сопоставить уровни NT-proBNP в крови, определенные с помощью отечественного полуколичественного экспресс-теста и количественных лабораторных тестов, в зависимости от наличия и выраженности ХСН, функции ЛЖ.

Материал и методы

Многоцентровое скрининговое одномоментное исследование диагностического экспресс-Теста на N-терминальный мозгового натрийуретический пропептид (МЕЧТА) было проведено в лечебных учреждениях Иркутска (городская клиническая больница № 3), Красноярска (Красноярская краевая клиническая больница) и Новосибирска (Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины).

Критерием включения в исследование было наличие ХСН и подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были следующие: острая СН, острые тромбоэмболии, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия давностью менее месяца, инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью менее месяца, острые аортальные синдромы, большое хирургическое вмешательство давностью менее месяца, активный инфекционный эндокардит, острый перикардит, дисфункция щитовидной железы, острые гепатиты и циррозы, терминальная хроническая болезнь почек (ХБП), злоупотребление алкоголем, онкологические заболевания, деменция и психические заболевания.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование в течение 3 дней после обращения в лечебное учреждение с оценкой данных амбулаторной карты и других медицинских документов для верификации диагноза ХСН.

Оценка НУП в крови осуществлялась в группах пациентов с ХСН и здоровых людей (табл. 1). В первую группу вошло 79 пациентов (34 мужчины и 45 женщин) со средним возрастом 69 лет и верифицированной СН по клиническим критериям и эхокардиографии [4]. Большую часть исследуемых представляли пациенты с умеренно выраженной СН, в т.ч. 4, 56, 32 и 9% пациентов с I, II, III и IV классами NYHA. Средняя фракция выброса (ФВ) ЛЖ составила 49,4% и ранжировалась следующим образом: низкая ($\leq 40\%$) — у 16 (21%) пациентов, умеренно сниженная (41–49%) — у 17 (22%) и сохраненная ($\geq 50\%$) у остальных 44 (57%) пациентов. Частые коморбидные болезни включали артериальную гипертензию (90%), фибрилляцию предсердий (42%), ишемическую болезнь сердца (40%) и ХБП (40%). Оценка функции почек в группе пациентов с ХСН включала определение креатинина крови со средним уровнем $111,7 \pm 30$ мкмоль/л и расчетной скорости клубочковой фильтрации $52,7 \pm 17,1$ мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ. Вторая группа здоровых лиц без ХСН и сердечно-сосудистых заболеваний состояла из 24 человек (8 мужчин, 16 женщин), давших согласие на участие в исследовании, в составе контрольной группы, со средним возрастом 43 года.

Оценка концентрации NT-proBNP в крови проводилась с помощью отечественного полуколичественного экспресс-теста NT-proBNP (NT-proBNPэкспресс), созданного научно-производственным объединением "Биотест" (Новосибирск), а также количественными лабораторными тестами (NT-proBNPколич) на анализаторах Cobas e601, VITROS 3600, Radiometer AQT90 FLEX.

В отечественном экспресс-тесте NT-proBNP используется иммунохроматографический анализ, ос-

¹ Point-of-Care Diagnostics Market (By Product: Blood Glucose Monitoring, Infectious Diseases, Cardiometabolic Diseases, Pregnancy & Infertility Testing, Hematology Testing, and Others; By End User: Hospital Bedside, Physician's Office Lab, Urgent Care & Retail Clinics, and Homecare/Self-testing). Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends, Regional Outlook, and Forecast 2024-2033. <https://www.precedenceresearch.com/point-of-care-diagnostics-market> (04.02.2024).

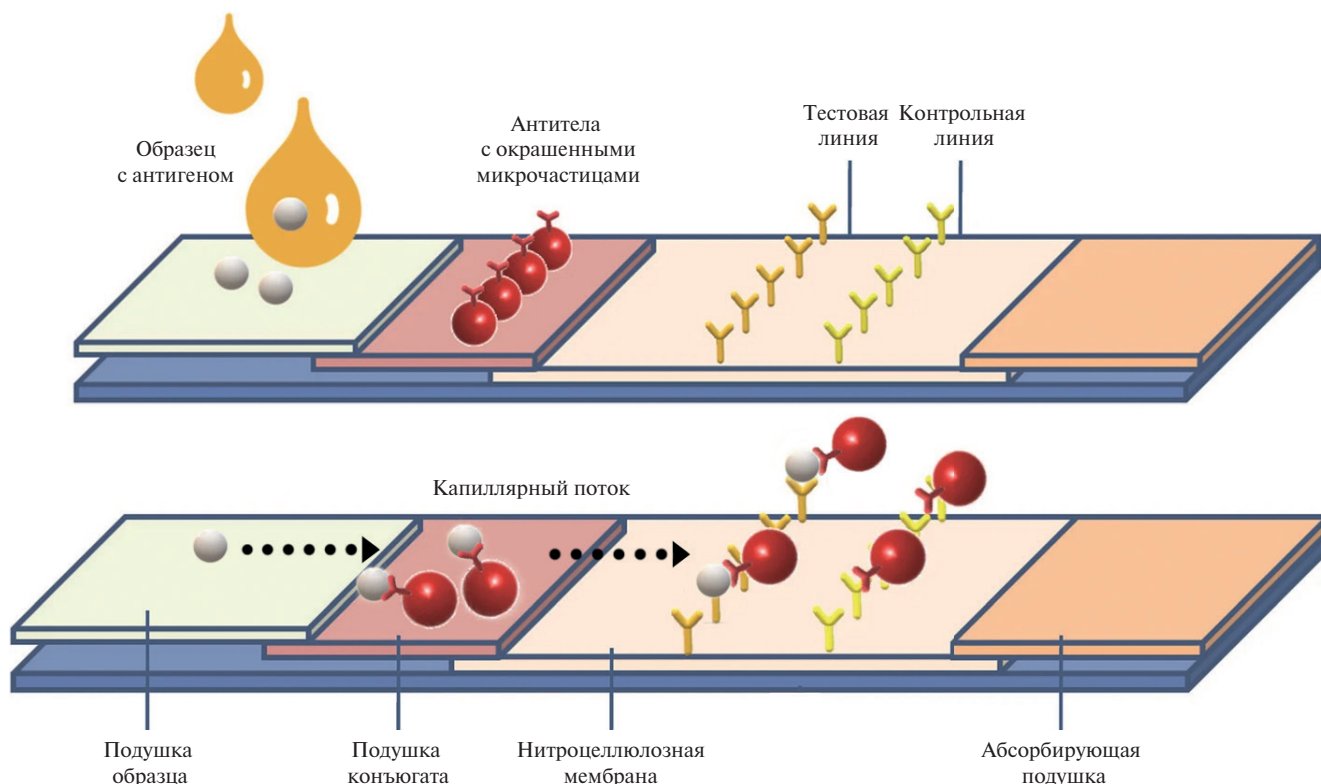


Рис. 1. Принцип действия иммунохроматографического теста.

нованный на иммунной реакции антиген-антитело (рис. 1). При внесении образца крови, содержащего NT-proBNP, антигены реагируют с окрашенными микрочастицами, покрытыми специфическим антителом с образованием устойчивого комплекса. Этот комплекс под воздействием капиллярной силы движется к иммобилизованным на мембране моноклональным антителам, где и происходит визуализация результата уровня NT-proBNP. Интенсивность окрашивания полосы пропорциональна концентрации NT-proBNP в образце крови или сыворотки, которую при помощи наклейки со сравнительной шкалой относят к одному из указанных на карте сравнения диапазонов. Для контроля процедуры тестирования на мембрану в области контроля нанесены антитела кролика к иммуноглобулинам мыши. Появление цветной полосы в контрольной зоне свидетельствует о правильном проведении тестирования. Поскольку результаты теста NT-proBNP Экспресс оцениваются в виде диапазона значений (<125, 125-449, 450-899, 900-1799 и ≥ 1800 пг/мл), результаты количественных тестов также были ранжированы.

Количественные переменные были представлены в виде среднего значения, а вариабельность оценивалась с помощью среднеквадратичного отклонения. Показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрица-

тельного результата включали 95% доверительный интервал (ДИ).

Корреляция между исследуемыми параметрами оценивалась с помощью непараметрического теста Спирмена, а достоверность различия средних значений в группах — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Силу связей оценивали по следующей шкале: до 0,250 — слабая, 0,251-0,500 — умеренная, 0,501-0,750 — сильная, 0,751-1,00 — очень сильная. Диапазон прогностических параметров оценивался с помощью 95% ДИ. Значимыми результаты статистических расчетов считались при достижении уровня $p < 0,05$, что позволяло достаточно надежно отклонить нулевую гипотезу. Сравнение прогнозирования с помощью экспресс-теста на NT-proBNP клинических и лабораторных индикаторов проводилось с помощью оценки площади под ROC-кривой.

Первичные расчетные данные вносились в таблицу формата Excel, а математическая обработка проводилась с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics версии 27.0.1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, что позволило локальному этическому комитету одобрить протокол исследования. Все участники исследования дали информированное согласие.

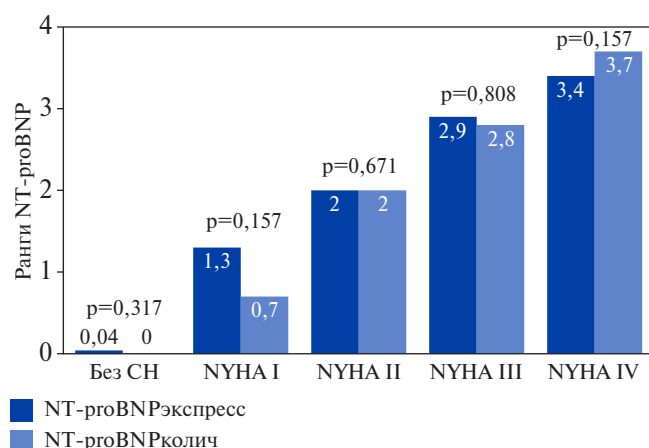


Рис. 2. Связи уровней NT-proBNP с классом NYHA.

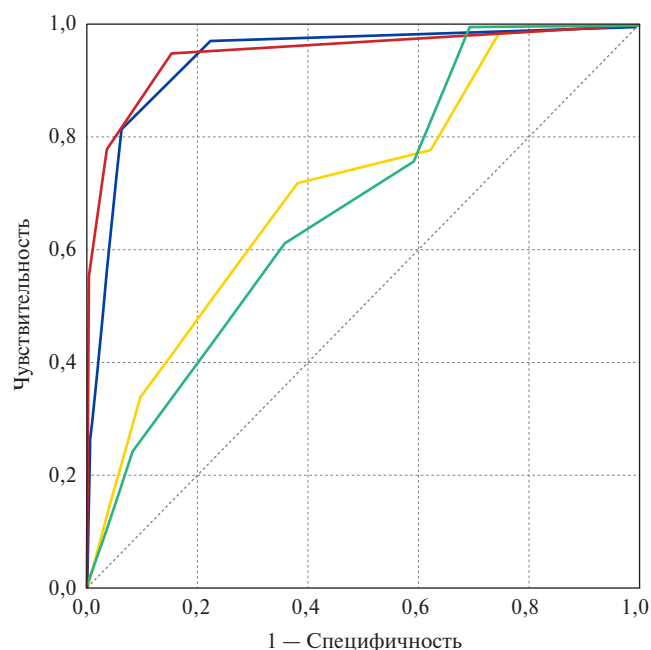
Сокращения: СН — сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Результаты

В группе пациентов с СН была выявлена сильная корреляция между ранжированными значениями NT-proBNPэкспресс и количественного лабораторного теста 0,74 ($p < 0,001$). Сопоставление уровня НУП с классом NYHA выявило умеренную корреляцию для NT-proBNPэкспресс и NT-proBNPколич с близкими величинами 0,49 и 0,44 ($p < 0,001$).

По мере увеличения функционального класса NYHA возрастал уровень NT-proBNP как при экспресс-тестировании, так и при количественной оценке, при этом различия средних ранговых значений для каждого класса оказались незначимыми (рис. 2).

Экспресс-тест на NT-proBNP показал хорошую чувствительность, высокую положительную и отрицательную прогностическую ценность и приемлемую специфичность при сравнении с референтными ранжированными значениями количественных тестов (табл. 2). Следует отметить высокие значения чувствительности теста и прогностической ценности отрицательного результата для пациентов со сниженной и низкой ФВ ЛЖ, при невысоких величинах специфичности теста и прогностической ценности



— NYHA II-IV AUC=0,95
 — NT-proBNPколич AUC=0,94
 — ФВЛЖ <50% AUC=0,71
 — ФВЛЖ <40% AUC=0,68

Рис. 3. Площади ROC-кривых прогнозирования экспресс-теста на NT-proBNP.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

положительного результата, что связано с наличием сохраненной ФВ ЛЖ более чем у половины пациентов исследуемой выборки.

В случае выбора в качестве референтного значения II-IV функционального класса NYHA специфичность была выше (0,85 vs 0,78), а тест прогнозирования отрицательного результата ниже (0,85 vs 0,93).

Интегральная оценка качества прогнозирования с помощью оценки площади под ROC-кривой показала близкие результаты для II-IV классов NYHA и количественного теста — 0,95 и 0,94, соответственно, что было значительно выше, чем для систолической дисфункции ЛЖ (рис. 3).

Таблица 2

Прогностическая информативность экспресс теста на NT-proBNP

Показатель	Референтный тест			
	NT-proBNPколич	NYHA II-IV	ФВ ЛЖ <50%	ФВ ЛЖ <40%
Чувствительность	0,97 (0,9-1,0)	0,95 (0,87-0,98)	1,0 (0,89-1,0)	1,0 (0,81-1,0)
Специфичность	0,78 (0,6-0,91)	0,85 (0,66-0,96)	0,30 (0,19-0,44)	0,24 (0,15-0,36)
Прогностическая ценность положительного результата	0,91 (0,84-0,95)	0,95 (0,88-0,98)	0,45 (0,40-0,49)	0,24 (0,22-0,27)
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,93 (0,76-0,98)	0,85 (0,68-0,94)	1,0 (0,81-1,0)	1,0 (0,81-1,0)

Примечание: в скобках указан 95% ДИ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 3

Связи уровня NT-proBNP с показателями функции почек и массы тела

Тест	Число тестов	Коэффициент корреляции	Значимость, р
NT-proBNPэкспресс vs стадия ожирения	79	0,15	0,179
NT-proBNPколич vs индекс массы тела	79	0,10	0,381
NT-proBNPэкспресс vs стадия ХБП	34	0,35	0,041
NT-proBNPколич vs рСКФ	34	-0,38	0,027

Сокращения: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

В связи с феноменом повышения НУП при различных сердечных и несердечных заболеваниях для дифференциальной диагностики СН более надежными считаются отрицательные результаты теста. При использовании экспресс-теста на NT-proBNP только у 1 из 24 здоровых (4,2%) был выявлен положительный тест в диапазоне 125–449 пг/мл, в то время как количественный тест был ниже порогового уровня (100 пг/мл).

Оценка связи уровня NT-proBNP с ожирением, индексом массы тела, расчетной скоростью клубочковой фильтрации и стадией ХБП представлена в таблице 3. Выявлены умеренной силы связи между ранжированными значениями NT-proBNPэкспресс, с одной стороны, и стадией ХБП, с другой стороны. В то же время достоверных связей между рангами NT-proBNPэкспресс и стадией ожирения обнаружено не было.

Обсуждение

Как показало исследование МЕЧТА, результаты отечественного полуколичественного экспресс-теста на NT-proBNP тесно коррелировали с данными количественных тестов при сопоставлении ранговых значений, а также уровень NT-proBNP возрастал по мере увеличения тяжести СН, оцененной по классам NYHA.

В похожем по дизайну американском многоцентровом исследовании экспресс-теста на NT-proBNP были показаны более высокие значения чувствительности (1,0 vs 0,97), специфичности (0,88 vs 0,78), теста прогнозирования положительного (0,98 vs 0,91) и отрицательного результата (1,0 vs 0,93), чем настоящего теста [11]. В этом случае нужно учитывать, что экспресс-тест RAMP включает, наряду с индикаторной тест-полоской, прибор-анализатор и позволяет получать более точные количественные значения, а не ранжированные оценки.

По данным метаанализа исследований, чувствительность и специфичность экспресс-тестов на NT-proBNP (Cardiac Reader) для СН, диагностированной по клинической картине и эхокардиографии, составила 0,97 (95% ДИ: 0,75–1,0) и 0,69 (95% ДИ: 0,62–0,87), соответственно, что было близко к полу-

ченным в настоящем исследовании значениям 0,95 и 0,85 [12]. Следует отметить, что диагностические возможности экспресс-тестов близки к количественным тестам, используемым в центральных лабораториях. Например, метаанализ исследований применения количественного теста на NT-proBNP для диагностики систолической дисфункции ЛЖ показал чувствительность 0,87 (95% ДИ: 0,73–0,94) и специфичность 0,84 (95% ДИ: 0,55–0,96) [10].

Сравнение трех диагностических тактик (клинический диагноз, клинический диагноз + экспресс-тест на NT-proBNP, клинический диагноз + количественный тест NT-proBNP) показало, что использование экспресс-теста по сравнению с клиническим диагнозом повысило чувствительность с 0,56 до 0,9 при сопоставимой специфичности (0,68 и 0,65), а стоимость была ниже за счет уменьшения числа повторных визитов и спирометрических тестов [13].

Ввиду многочисленных причин возрастания НУП в практике большее значение имеет отрицательный результат, позволяющий при соответствующей клинической картине сосредоточиться на поиске несердечных причин одышки и утомляемости [4, 5, 14].

В настоящем исследовании не оценивался прогноз сердечно-сосудистых событий, но в большинстве других исследований применение экспресс-тестов на НУП в условиях домашнего и амбулаторного лечения улучшало сердечно-сосудистые исходы [15]. В рандомизированном исследовании STOP-HF скрининг НУП у пациентов с высоким риском развития СН и лечение ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы почти в 2 раза снизили совокупную частоту систолической, диастолической дисфункции ЛЖ и СН [16].

Важным преимуществом экспресс-теста является возможность повторного исследования в амбулаторных и домашних условиях. Повышение НУП еще до ухудшения симптомов СН дает возможность врачу своевременно оптимизировать лечение, не допуская развития декомпенсации СН и обращения в отделение неотложной помощи или госпитализации [17]. Исследование НАВIT продемонстрировало целесообразность измерения уровня НУП в домашних условиях и ценность НУП как индикатора начинаю-

щегося клинического ухудшения, превосходящего традиционный мониторинг массы тела [18].

При оценке результатов следует учитывать ограничения настоящего исследования, включая малую выборку, отсутствие группы с острой СН, разные референтные тесты, сложности в ряде случаев визуальной оценки оттенков индикаторного цвета. Решение последней проблемы может быть достигнуто с помощью разработки анализатора, который также позволит провести более детальную количественную оценку содержания НУП в образцах крови.

Заключение

В настоящем исследовании экспресс-тест продемонстрировал приемлемую точность определения

NT-проBNP у пациентов с ХСН разной степени тяжести и ФВ ЛЖ, редко давал ложноположительные результаты в группе здоровых лиц. Кроме того, выявлена умеренная положительная связь между значениями NT-проBNP в экспресс-тесте и стадией ХБП.

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать продолжение исследования перспективного отечественного экспресс-теста на NT-проBNP, включая изучение возможностей теста при острой СН и выраженной коморбидности.

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

Литература/References

1. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(15):1682-90. doi:10.1093/eurjpc/zwaa147.
2. Cai A, Zheng C, Qiu J, et al. Prevalence of heart failure stages in the general population and implications for heart failure prevention: reports from the China Hypertension Survey 2012–15. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2023;13:1391-400. doi:10.1093/eurjpc/zwad223.
3. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya.* 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Клинические рекомендации ОССН-ПКО-ПНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):3-164. doi:10.18087/cardio.2475.
4. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehad195.
5. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012.
6. Buchan TA, Ching C, Foroutan F, et al. Prognostic value of natriuretic peptides in heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):645-54. doi:10.1007/s10741-021-10136-3.
7. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, et al. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Systematic Reviews.* 2018;1:112. doi:10.1186/s13643-018-0776-8.
8. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure: Results From the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(1):53-60. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.095.
9. McLellan J, Bankhead C, Oke J, et al. Natriuretic peptide-guided treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMJ EBM.* 2020;1:33-7. doi:10.1136/bmjebm-2019-111208.
10. Goyder CR, Roalke AK, Jones NR, et al. Diagnostic accuracy of natriuretic peptide screening for left ventricular systolic dysfunction in the community: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):1643-55. doi:10.1002/ehf2.14314.
11. Lee-Lewandrowski E, Januzzi JL, Green SM, et al. Multi-center validation of the Response Biomedical Corporation RAMP NT-proBNP assay with comparison to the Roche Diagnostics GmbH Elecsys proBNP assay. *Clin Chim Acta.* 2007;386:20-4. doi:10.1016/j.cca.2007.07.015.
12. Taylor K, Verbakel J, Feakins B, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care natriuretic peptide testing for chronic heart failure in ambulatory care: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;361:k1450. doi:10.1136/bmj.k1450.
13. Bugge C, Sether EM, Pahle A, et al. Diagnosing heart failure with NT-proBNP point-of-care testing: lower costs and better outcomes. A decision analytic study. *BJGP Open.* 2018;2(3):bjgpopen18X101596. doi:10.3399/bjgpopen18X101596.
14. Clinical guidelines in cardiology and comorbidity. Edited by Farid Belialov. 12th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. 464 p. (In Russ.) Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням. Под ред. Ф.И. Белялова. 12-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 464 с. doi:10.33029/9704-8328-2-CRC-2024-1-464.
15. Shimizu N, Kotani K. Point-of-care testing of (N-terminal pro) B-type natriuretic peptide for heart disease patients in home care and ambulatory care settings. *Pract Lab Med.* 2020;22:e00183. doi:10.1016/j.plabm.2020.e00183.
16. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure: The STOP-HF Randomized Trial. *JAMA.* 2013;310(1):66-74. doi:10.1001/jama.2013.7588.
17. McDonald K, Troughton R, Dahlstrom U, et al. Daily home BNP monitoring in heart failure for prediction of impending clinical deterioration: results from the HOME HF study. *European Journal of Heart Failure.* 2018;3:474-80. doi:10.1002/ehfj.1053.
18. Maisel A, Barnard D, Jaski B, et al. Primary Results of the HABIT Trial (Heart Failure Assessment With BNP in the Home). *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;16:1726-35. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.052.



Изучение взаимосвязи механической диссинхронии левого желудочка и повышенного клиренса ^{99m}Tc -МИБИ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Сазонова С. И., Агафонкин С. В., Баталов Р. Е., Завадовский К. В.

Цель. Оценить скорость вымывания радиофармпрепарата ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрила (^{99m}Tc -МИБИ) из миокарда и взаимосвязь данного показателя с индексами сократимости и механической диссинхронии левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неишемической этиологии.

Материал и методы. В исследование было включено 20 пациентов с ХСН неишемической этиологии, которые имели показания к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Десять пациентов без ХСН были включены в группу сравнения. Всем пациентам была проведена перфузионная скintiграфия миокарда (ПСМ) с ^{99m}Tc -МИБИ, по протоколу раннего и отсроченного сканирования. Оценивали скорость вымывания ^{99m}Tc -МИБИ, а также перфузию, сократимость и механическую диссинхронию ЛЖ по данным фазового анализа (фазовое стандартное отклонение, ширину фазовой гистограммы (HBW), асимметрию и крутизну). Через 6 мес. после СРТ всем пациентам с ХСН проводили ПСМ для оценки динамики исследуемых показателей.

Результаты. По данным ПСМ пациенты с ХСН отличались более высокой скоростью вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда ЛЖ, по сравнению с группой сравнения (10,9 (8,49-13,8) vs 3,98 (0,9-9,8)%, $p=0,0001$), а также наличием выраженной механической диссинхронии ЛЖ (стандартное отклонение: 66 (55,11-73,24) vs 13,1 (10,1-19,6) градусов, $p<0,0001$; HBW: 207 (165-246) vs 40 (33-66) градусов, $p<0,0001$). Скорость вымывания ^{99m}Tc -МИБИ положительно коррелировала с объемами ЛЖ: конечно-диастолическим ($r=0,46$, $p<0,001$) и конечно-систолическим объемами ЛЖ ($r=0,44$, $p<0,001$) и отрицательно коррелировала с фракцией выброса ЛЖ ($r=0,41$, $p<0,001$). Была выявлена умеренная корреляционная взаимосвязь между скоростью вымывания ^{99m}Tc -МИБИ и индексами механической диссинхронии ЛЖ и сократимости: HBW ($r=0,412$, $p<0,001$), асимметрия ($r=-0,41$, $p<0,001$), крутизна ($r=-0,44$, $p<0,001$), движение стенки ($r=-0,45$, $p=0,001$), утолщение стенки ($r=-0,54$, $p<0,001$). Через 6 мес. после СРТ у всех пациентов отмечалось статистически значимое снижение скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ с 12,4 (10,3-14,9) до 8,14 (3,37-8,88)%, $p=0,0006$.

Заключение. У пациентов с ХСН неишемической этиологии увеличение скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда ЛЖ ассоциировано с выраженностью нарушения сократимости и механической диссинхронии сердца.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил, скорость вымывания, перфузионная скintiграфия миокарда.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01086, <https://rscf.ru/project/23-75-01086/>.

ID исследования: ClinicalTrials.gov (NCT03667989).

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

Мишкина А. И.* — н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-9453-1635, Атабеков Т. А. — врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-2645-4142, Сазонова С. И. — руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Агафонкин С. В. — ординатор, ORCID: 0000-0002-7358-6386, Баталов Р. Е. — руководитель лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Завадовский К. В. — руководитель отдела лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

anna123.2013@gmail.com

ЛЖ — левый желудочек, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, ПСМ — перфузионная скintiграфия миокарда, РФП — радиофармпрепараты, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССН/З — средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ^{99m}Tc -МИБИ — ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил, HBW — ширина фазовой гистограммы, PSD — фазовое стандартное отклонение.

Рукопись получена 04.04.2024

Рецензия получена 05.04.2024

Принята к публикации 17.04.2024



Для цитирования: Мишкина А. И., Атабеков Т. А., Сазонова С. И., Агафонкин С. В., Баталов Р. Е., Завадовский К. В. Изучение взаимосвязи механической диссинхронии левого желудочка и повышенного клиренса ^{99m}Tc -МИБИ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5879. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5879. EDN KTWKJN

Relationship between left ventricular mechanical dyssynchrony and accelerated ^{99m}Tc -MIBI clearance in patients with heart failure

Mishkina A. I., Atabekov T. A., Sazonova S. I., Agafonkin S. V., Batalov R. E., Zavadovsky K. V.

Aim. To evaluate ^{99m}Tc -methoxy-isobutyl-isonitrile (^{99m}Tc -MIBI) washout rate and its relationship with contractility and left ventricular (LV) mechanical dyssynchrony in patients with heart failure (HF) of non-ischemic origin.

Material and methods. The study included 20 patients with HF of non-ischemic origin with indications for cardiac resynchronization therapy (CRT). Ten patients without HF were included in the comparison group. All patients underwent ^{99m}Tc -MIBI myocardial perfusion scintigraphy (MPS). We assessed the ^{99m}Tc -MIBI washout rate, as well as LV perfusion, contractility, and mechanical dyssynchrony using phase analysis data (phase standard deviation, histogram bandwidth (HBW),

asymmetry, and gradient). Six months after CRT, all patients with HF underwent MPS to assess the changes of studied parameters.

Results. According to MPS, patients with HF had a higher ^{99m}Tc -MIBI washout rate from the LV myocardium compared with the comparison group (10,9 (8,49-13,8) vs 3,98 (0,9-9,8)%, $p=0,0001$), as well as severe LV mechanical dyssynchrony (standard deviation: 66 (55,11-73,24) vs 13,1 (10,1-19,6), $p<0,0001$; HBW: 207 (165-246) vs 40 (33-66), $p<0,0001$). The ^{99m}Tc -MIBI washout rate was positively correlated with LV end-diastolic ($r=0,46$, $p<0,001$) and LV end-systolic volumes ($r=0,44$, $p<0,001$) and negatively correlated with LV ejection fraction ($r=0,41$,

$p < 0,001$). A moderate correlation was found between the ^{99m}Tc -MIBI washout rate and following LV mechanical dyssynchrony and contractility parameters: HBW ($r = 0,412$, $p < 0,001$), asymmetry ($r = -0,41$, $p < 0,001$), gradient ($r = -0,44$, $p < 0,001$), wall motion ($r = -0,45$, $p = 0,001$), wall thickening ($r = -0,54$, $p < 0,001$). Six months after CRT, all patients showed a significant decrease in the ^{99m}Tc -MIBI washout rate from 12,4 (10,3-14,9) to 8,14 (3,37-8,88)%, $p = 0,0006$.

Conclusion. In patients with HF of non-ischemic origin, an increase in the ^{99m}Tc -MIBI washout rate from the LV myocardium is associated with the severity of impaired cardiac contractility and mechanical dyssynchrony.

Keywords: heart failure, ^{99m}Tc -methoxy-isobutyl-isonitrile, washout rate, myocardial perfusion scintigraphy.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 23-75-01086, <https://rscf.ru/project/23-75-01086/>.

Trial ID: ClinicalTrials.gov (NCT03667989).

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

Mishkina A. I.* ORCID: 0000-0001-9453-1635, Atabekov T. A. ORCID: 0000-0003-2645-4142, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Agafonkin S. V. ORCID: 0000-0002-7358-6386, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author: anna123.2013@gmail.com

Received: 04.04.2024 **Revision Received:** 05.04.2024 **Accepted:** 17.04.2024

For citation: Mishkina A. I., Atabekov T. A., Sazonova S. I., Agafonkin S. V., Batalov R. E., Zavadovsky K. V. Relationship between left ventricular mechanical dyssynchrony and accelerated ^{99m}Tc -MIBI clearance in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5879. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5879. EDN KTWKJN

Ключевые моменты

- Увеличение скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда левого желудочка пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неишемического генеза ассоциировано с выраженностью нарушения сократимости и механической диссинхронии сердца.
- Для пациентов с ХСН характерно повышенное вымывание ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда левого желудочка, которое отражает митохондриальную дисфункцию.
- Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) положительно влияет на функцию митохондрий, что подтверждается снижением клиренса ^{99m}Tc -МИБИ у пациентов, прошедших СРТ.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной медико-социальной проблемой. Несмотря на успехи в области лечения ХСН, прогноз у данной категории больных остается неблагоприятным. Увеличивающаяся заболеваемость ХСН на фоне стабильных показателей летальности подчеркивает актуальность изучения патофизиологии этого состояния [1].

Одним из факторов, оказывающих влияние на прогрессирование ХСН, является механическая диссинхрония, которая характеризуется дискоординированными движениями стенок левого желудочка (ЛЖ) из-за задержки их активации. Для оценки механической диссинхронии ЛЖ информативным является метод синхронизированной с электрокардиографией перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ), который позволяет оценить одновременно и кровообращение в миокарде, и его сократимость. Данное радионуклидное обследование выполняется

Key messages

- An increase in the left ventricular ^{99m}Tc -MIBI washout rate in patients with heart failure (HF) of non-ischemic origin is associated with the severity of impaired cardiac contractility and mechanical dyssynchrony.
- Patients with HF are characterized by increased left ventricular ^{99m}Tc -MIBI washout rate, which reflects mitochondrial dysfunction.
- Cardiac resynchronization therapy (CRT) has a positive effect on mitochondrial function, as demonstrated by decreased ^{99m}Tc -MIBI clearance in patients treated with CRT.

с использованием радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил (^{99m}Tc -МИБИ), который после внутривенного введения накапливается в миокарде пропорционально кровотоку. Механизм аккумуляции ^{99m}Tc -МИБИ в сердечной мышце обусловлен пассивной диффузией РФП в кардиомиоциты и последующей фиксацией в митохондриях. В связи с этим считается, что ускоренное вымывание РФП из клетки косвенно отражает повреждение митохондрий и является маркером митохондриальной дисфункции миокарда [2].

Известно, что ХСН, осложненная диссинхронией, ассоциирована с усугублением многих молекулярных и клеточных механизмов: дисметаболизмом кальция, десенситизацией β -адренорецепторов и другими изменениями. Кроме того, выраженная диссинхрония при ХСН может негативно влиять на функции митохондрий кардиомиоцитов. В экспериментальном исследовании было продемонстрировано, что снижение энергетического метаболизма кардиомиоцитов, обусловленное ХСН, еще более нарастает при нали-

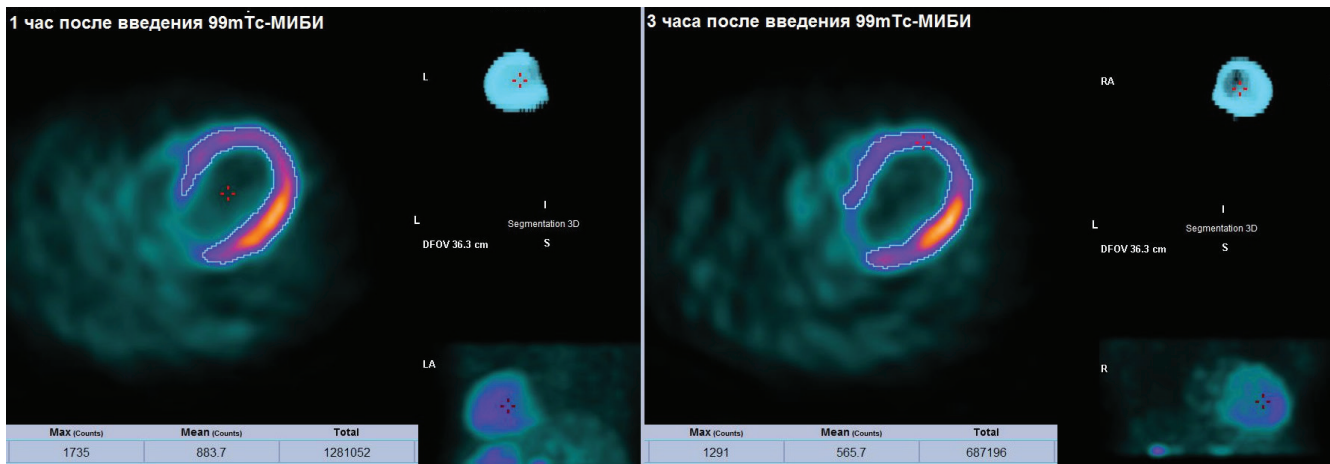


Рис. 1. Перфузионные скintiграммы пациента с ХСН, выполненные через 1 и 3 ч после введения ^{99m}Tc -МИБИ. Выделена зона интереса вокруг миокарда ЛЖ.

чии диссинхронии ЛЖ [3]. Однако подтверждения этих данных в клинической практике на сегодняшний день не получено. Особый интерес в изучении молекулярных механизмов диссинхронии вызывают пациенты с ХСН неишемической этиологии. У этой категории больных, в отличие от пациентов с ишемической кардиомиопатией, механическая диссинхрония обусловлена не наличием обширных рубцов, не способных активно сокращаться, а нарушением проведения и активации всего миокарда.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда ЛЖ и ее взаимосвязь с индексами сократимости и механической диссинхронии ЛЖ у пациентов с ХСН неишемической этиологии.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования. В исследование было включено 20 пациентов с ХСН неишемической этиологии (средний возраст составил 62 ± 11 лет, 11 мужчин (55%), 9 женщин (45%)). Критериями включения в группу являлись: ХСН II и III функционального класса (ФК) (NYHA) [4], снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$, по данным эхокардиографии, ширина комплекса QRS > 150 мс, полная блокада левой ножи пучка Гиса, отсутствие в анамнезе ишемической болезни сердца и стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии.

Для исследования особенностей скintiграфических показателей скорости вымывания РФП из миокарда у пациентов с ХСН была набрана группа сравнения, в которую вошли 10 пациентов без ХСН, направленных кардиологом на ПСМ для исключения ишемической болезни сердца, средний возраст 64 ± 7 лет, 2 (20%) мужчин и 8 (80%) женщин. Критериями включения в исследование являлись: отсутствие нарушения миокардиальной перфузии по данным ПСМ, отсутствие

ХСН и ишемической болезни сердца в анамнезе, а также стенозирующего атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии.

Перед сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ), помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования, пациентам выполняли ПСМ в состоянии функционального покоя с оценкой скорости вымывания (клиренса) ^{99m}Tc -МИБИ. Всем пациентам имплантировали кардиоресинхронизирующее устройство с функцией дефибрилляции по стандартной методике, программирование осуществляли в соответствии с международными стандартами [5]. Через 6 мес. пациентов повторно госпитализировали для оценки эффективности лечения и выполнения ПСМ в покое.

Исследование было проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации, и одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 232 от 26.10.2022г). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании. Скintiграфические исследования были выполнены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательского оборудования "Медицинская геномика" Томского НИМЦ.

ПСМ с оценкой клиренса ^{99m}Tc -МИБИ

ПСМ в состоянии покоя выполняли на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Discovery NM/CT 850 (GE Healthcare, США). Изображения были получены в томографическом режиме с использованием низкоэнергетического коллиматора с высоким разрешением. Центр энергетического окна был установлен на фотопик ^{99m}Tc — 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметрична и составила 10%. Запись скintiграфических изображений проводили в томографическом режиме дважды — через 1 час (раннее изображение) и 3 часа (отсроченное изображение) после введения ^{99m}Tc -МИБИ.

740 МБк ^{99m}Tc -МИБИ (Технетрил, Диамед, Россия). Исследование проводили с электрокардиография-синхронизацией (16 фреймов за сердечный цикл). Для постобработки сцинтиграфических изображений использовали специализированную рабочую станцию (Xeleris 4.0; GE Healthcare, Израиль).

Для определения основных показателей сократимости и диссинхронии использовали программное обеспечение Emory Cardiac Toolbox (ECTb, Emory University, США) и 4DM SPECT (INVIA Medical Imaging Solutions, США). По данным фазового анализа оценивали сцинтиграфические индексы механической диссинхронии ЛЖ: стандартное отклонение (Phase standard deviation — PSD), ширина фазовой гистограммы (Phase histogram bandwidth — HBW), асимметрию и крутизну фазовой гистограммы. Кроме того, оценивали сократимость ЛЖ: максимальная скорость изгнания (МСИ), максимальная скорость наполнения (МСН), средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы (ССН/3).

Для определения клиренса ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда обработку томосцинтиграмм проводили с использованием программного обеспечения Volumetrics MI (GE Healthcare, Израиль). Зону интереса вокруг миокарда ЛЖ выделяли вручную на раннем и отсроченном изображениях (рис. 1). Скорость вымывания ^{99m}Tc -МИБИ выражали в процентах и рассчитывали по формуле [6]:

$$WR = (Ce - Cd \cdot t) / Ce \cdot 100\%,$$

где Ce и Cd — среднее значение счета импульсов в пределах зоны интереса на раннем и отсроченном изображении, соответственно; t — коэффициент распада ^{99m}Tc , рассчитанный по формуле:

$$t = 1 / (1/2)^x; x = (Te - Td) / 6,03,$$

где: t — коэффициент на распад ^{99m}Tc , Te — время раннего сканирования, Td — время отсроченного сканирования.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку результатов проводили в программном пакете MedCalc 12.1.14.0. и Jamovi 2.3.18. Количественные признаки представлены как медиана и квартили Me (Q25; Q75). Нормально распределенные количественные показатели были представлены средним значением и стандартным отклонением $M \pm SD$. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (в %) частотами встречаемости. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали в соответствии с непараметрическими критериями Манна-Уитни или Крускала-Уоллиса и Уилкоксона. Категориальные показатели сравнивались с помощью точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена r. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Характеристики	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=10)
Возраст, лет	62±11	64±7
Мужской пол, n (%)	11 (55%)	2 (20%)
ИМТ	27,98±5,98	28,07±6,23
СД (тип 2), n (%)	3 (15%)	1 (10%)
ФК ХСН (НУНА), n (%)	II — 10 (50%) III — 10 (50%)	—
ТШХ, шагов	285±46	609±29
Эхокардиография		
КДО ЛЖ, мл	237 (212-283)	99 (92-112)
КСО ЛЖ, мл	178 (148-201)	29 (26-33)
ФВ ЛЖ, %	28 (25-30)	68 (67-73)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, НУНА — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 2

Исходные сцинтиграфические показатели в основной группе и группе сравнения

Характеристики	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=10)	p-value
Дефект перфузии в покое, баллы	6 (3-8)	0 (0-1)	<0,0001
WR, %	10,9 (8,49-13,8)	3,98 (0,9-9,8)	0,0001
МСИ, КДО/с	1,05 (0,96-1,6)	4,23 (3,74-4,58)	<0,0001
МСН, КДО/с	0,93 (0,79-1,0)	3,28 (2,9-4,1)	<0,0001
ССН/3, КДО/с	0,54 (0,31-0,73)	1,64 (1,3-1,99)	<0,0001
Движение стенок ЛЖ, мм	2,5 (2,2-3,3)	9,8 (9,2-11,0)	<0,0001
Утолщение стенок ЛЖ, %	26,0 (21,67-28,0)	82,95 (70,6-96,9)	<0,0001
PSD, градусы	66 (55,11-73,24)	13,1 (10,1-19,6)	<0,0001
HBW, градусы	207 (165-246)	40 (33-66)	<0,0001
Асимметрия	2,13 (1,68-2,67)	4,27 (3,85-4,56)	<0,0001
Крутизна	5,2 (2,78-13,9)	19,94 (17,1-28,2)	<0,0001

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, ССН/3 — средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы, HBW — ширина фазовой гистограммы, PSD — фазовое стандартное отклонение, WR — скорость вымывания.

Все этапы работы были выполнены при поддержке гранта Российского научного фонда, соглашение № 23-75-01086.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН и группы сравнения представлены в таблице 1, а их исходные скintiграфические показатели — в таблице 2.

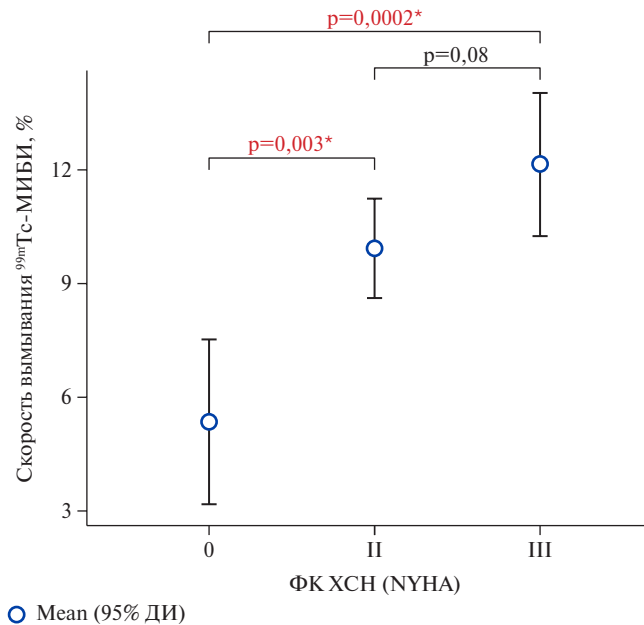


Рис. 2. Сравнение скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ между пациентами с ХСН II и III ФК и группы сравнения.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, НУНА — Нью-Йоркская ассоциация сердца, ^{99m}Tc -МИБИ — ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил.

По данным ПСМ, у пациентов с ХСН отмечались более выраженные дефекты перфузии миокарда, увеличение объема и снижение сократимости ЛЖ (табл. 2).

Кроме того, между группами пациентов с ХСН и сравнения были выявлены статистически значимые различия клиренса РФП из миокарда: в группе исследования отмечались более высокие значения скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ, чем в группе сравнения: 10,9 (8,49-13,8)% vs 3,98 (0,9-9,8)%, соответственно. Внутригрупповой анализ показал отсутствие статистически значимых различий скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ между пациентами с ХСН II и III ФК (рис. 2), хотя отмечалась явная тенденция к увеличению данного показателя у пациентов с ХСН III ФК: 13,4 (9,96-16,2)% vs 9,6 (7,5-12,5)%, $p=0,08$.

Далее была проведена оценка наличия взаимосвязи клиренса РФП из миокарда с выраженностью нарушения сократимости ЛЖ и показателями диссинхронии ЛЖ, в анализ была включена вся выборка пациентов. Были выявлены статистически значимые умеренные положительные корреляционные взаимосвязи скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ с конечно-диастолическим ($r=0,46$, $p<0,001$) и конечно-систолическим ($r=0,44$, $p<0,001$) объемами ЛЖ и умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь с ФВ ЛЖ ($r=-0,41$, $p<0,001$) (рис. 3).

Между скintiграфическими индексами механической диссинхронии ЛЖ и скоростью вымывания ^{99m}Tc -МИБИ также были выявлены статистически значимые умеренные корреляционные взаимосвязи: ширина ($r=0,412$, $p<0,001$), асимметрия ($r=-0,41$, $p<0,001$) и крутизна ($r=-0,44$, $p<0,001$) фазовой гистограммы (рис. 4), а также с индексами сократимости ЛЖ: МСН ($r=-0,37$, $p=0,003$), МСИ ($r=-0,34$, $p=0,009$), ССН/3 ($r=-0,39$, $p=0,002$), движение стенки

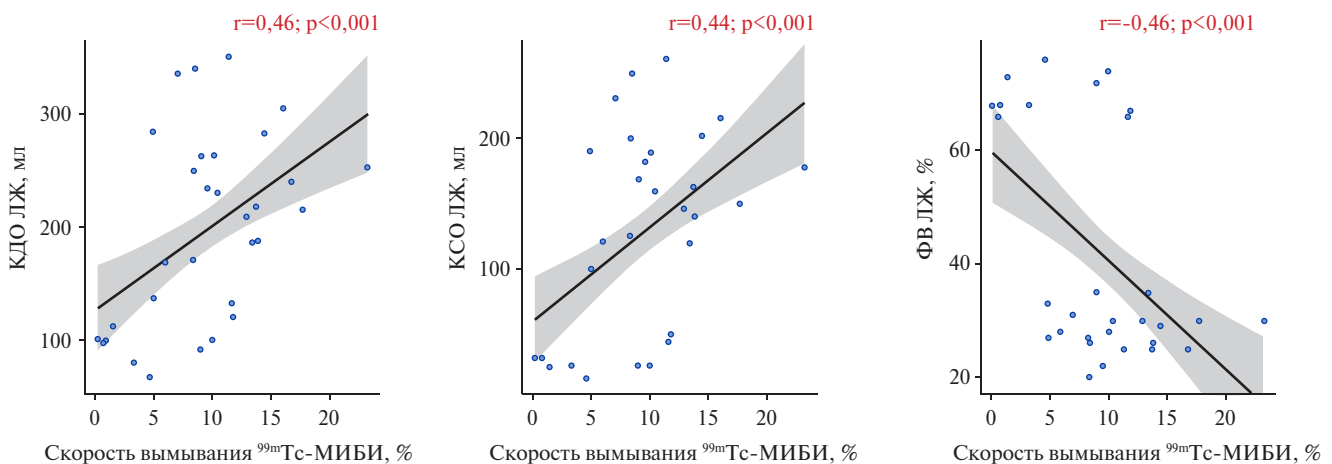


Рис. 3. Диаграммы рассеяния, демонстрирующие корреляционные взаимосвязи между показателями эхокардиографии и ПСМ.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, ^{99m}Tc -МИБИ — ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил.

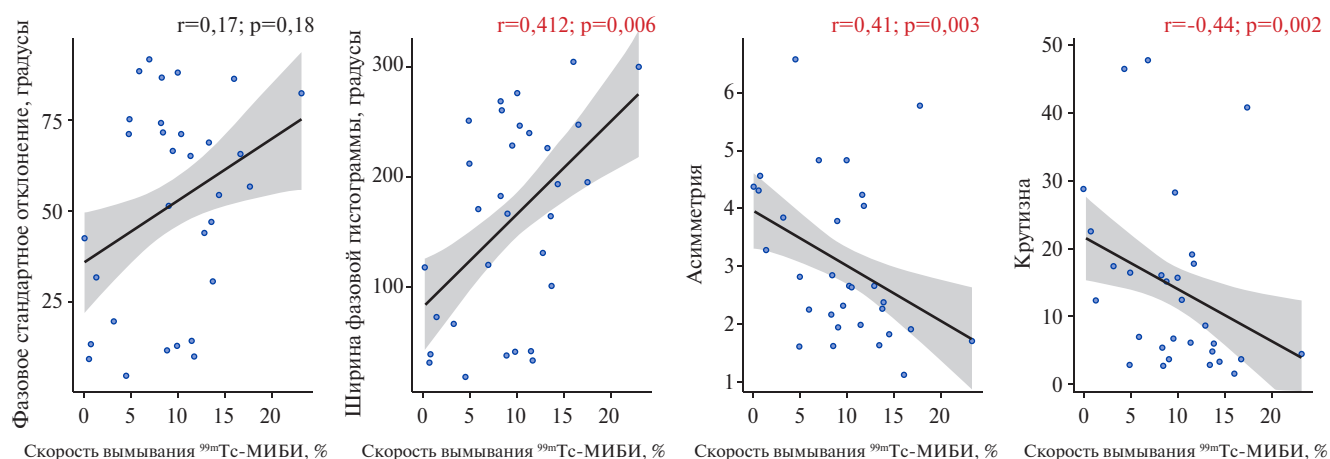


Рис. 4. Диаграммы рассеяния, демонстрирующие корреляционные взаимосвязи скintiграфических индексов механической диссинхронии и клиренса ^{99m}Tc -МИБИ.

Сокращение: ^{99m}Tc -МИБИ — ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил.

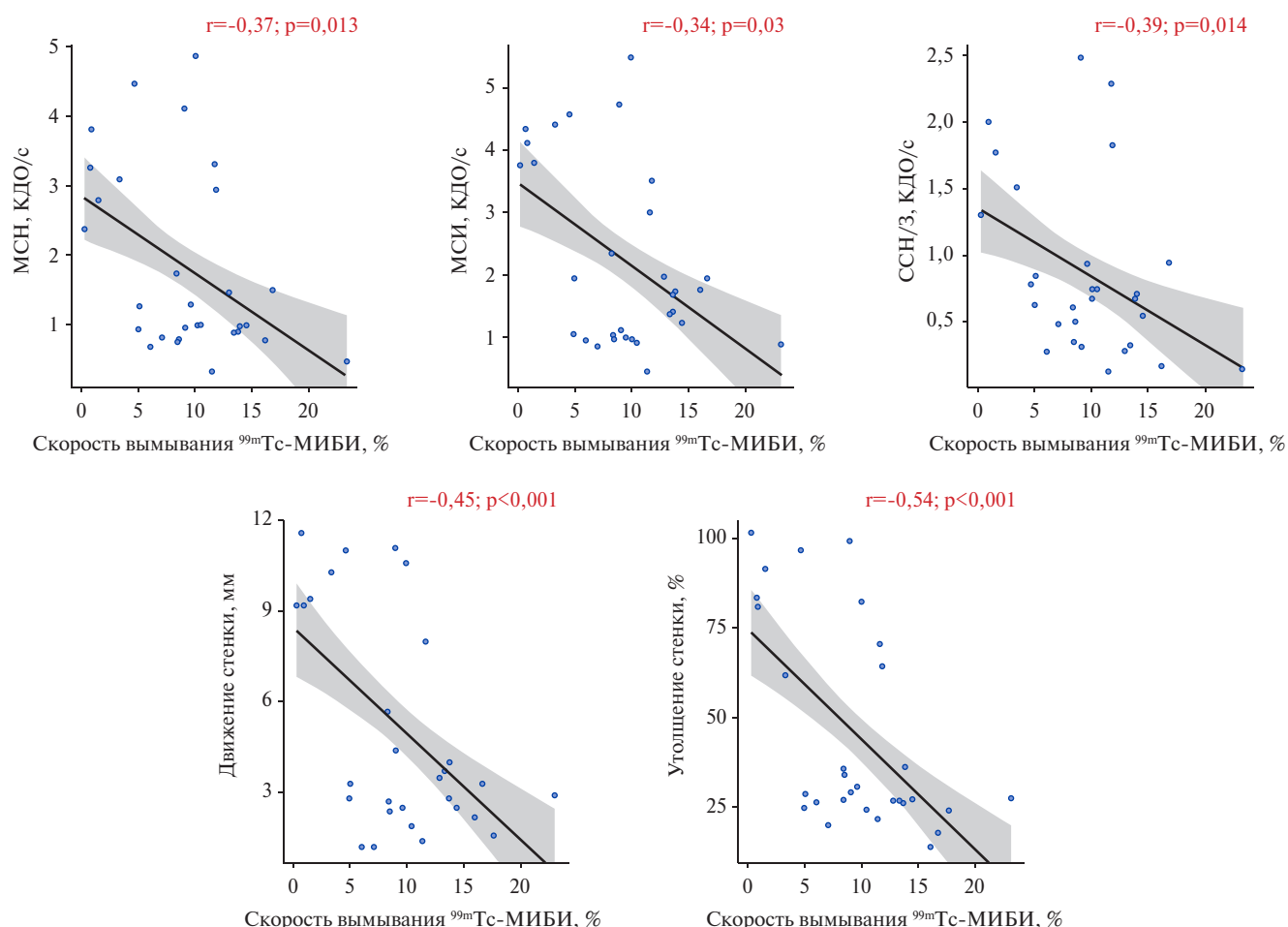


Рис. 5. Диаграммы рассеяния, демонстрирующие корреляционные взаимосвязи скintiграфических индексов сократимости и клиренса ^{99m}Tc -МИБИ.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, ССН/3 — средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы, ^{99m}Tc -МИБИ — ^{99m}Tc -метокси-изобутил-изонитрил.

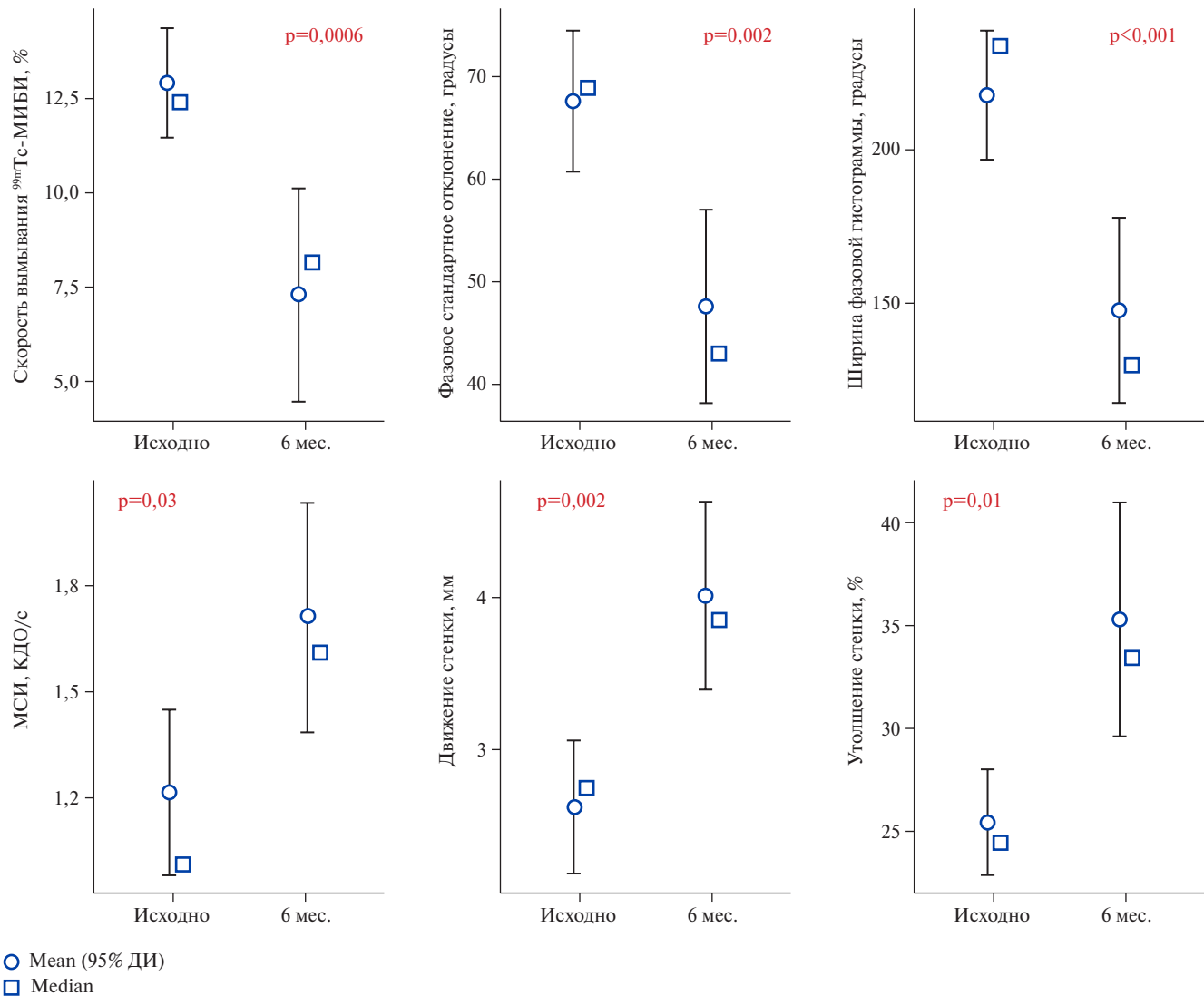


Рис. 6. Динамика скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ, диссинхронии и сократимости ЛЖ через 6 мес. после СРТ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КДО — конечно-диастолический объем, МСИ — максимальная скорость изгнания, ^{99m}Tc -МИБИ — ^{99m}Tc -метоксизобутил-изонитрил.

($r=-0,45$, $p=0,001$), утолщение стенки ($r=-0,54$, $p<0,001$) (рис. 5).

После скintiграфических обследований всем пациентам группы исследования была проведена СРТ. Контрольное исследование — 6 мес. после имплантации устройства, прошли 15 пациентов из 20. При оценке динамики скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ через 6 мес. было отмечено статистически значимое снижение данного показателя после операции: с 12,4 (10,3-14,9)% до 8,14 (3,37-8,88)%, $p=0,0006$. Выраженность механической диссинхронии через пол года после СРТ также статистически значимо снизилась: PSD с 68,7 (65,1-75) до 42,9 (27,6-65,1) градусов, $p=0,002$; HBW с 234 (195-247) до 129,5 (77-202) градусов, $p<0,001$ (рис. 6). Асимметрия и крутизна фазовой гистограммы после операции

статистически значимо не изменялись: 2,5 (1,99-2,8) — 2,69 (2,24-3,03), $p=0,43$ и 9,36 (5,8-15,7) — 8,1 (4,97-11,97), $p=0,93$, соответственно. Кроме того, отмечалось статистически значимое увеличение МСИ из ЛЖ: с 1,01 (0,96-1,72) до 1,61 (1,22-1,99) конечно-диастолический объем/с, $p=0,03$, движения и утолщения стенки ЛЖ: с 2,7 (1,75-3,3) по 3,8 (3,6-4,7) мм, $p=0,002$; с 24,4 (22,7-27,6) по 33,4 (26,3-45,5)%, $p=0,01$, соответственно. При этом МСН после СРТ не изменялась: 1 (0,9-1,26) — 1,14 (0,54-1,56) конечно-диастолический объем/с, $p=0,28$.

Обсуждение

По результатам исследования было установлено, что у пациентов с ХСН большая скорость вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда ассоциирована

с выраженностью нарушения сократимости и механической диссинхронии сердца. СРТ положительно влияет как на синхронность сокращения стенок ЛЖ, так и на функцию митохондрий, что подтверждается снижением клиренса РФП у пациентов, прошедших ресинхронизирующую терапию.

Механическая диссинхрония сердца при ХСН приводит к гетерогенности работы миокарда [7], при этом также происходят различные взаимосвязанные нарушения в кардиомиоцитах, включающие нарушение метаболизма жирных кислот, снижение активности дыхательной цепи, повышение образования активных форм кислорода и запуск апоптоза. Помимо этого, происходят изменения структуры митохондрий — разрыв митохондриальной мембраны, истончение матрикса, деструкция и снижение их количества. Эти изменения приводят к понижению энергообеспечения миокарда и сократительной дисфункции [8, 9].

Известно, что до 90% ^{99m}Tc -МИБИ после внутривенного введения диффундирует в миокард, где РФП на длительное время задерживается в митохондриях кардиомиоцитов, не подвергаясь дальнейшему перераспределению [10]. Для внутриклеточного связывания этого РФП и длительной его фиксации в клетке необходима целостность митохондриальной мембраны. Изменения структуры митохондрий кардиомиоцитов, характерные для ХСН, приводят к снижению фиксации РФП в клетке и ускорению его клиренса. Поэтому ускоренное его вымывание из сердца может являться признаком митохондриальной дисфункции [2, 11]. Это подтверждено в экспериментальных работах, где было показано, что в поврежденном миокарде снижается накопление индикатора, а скорость вымывания может быть маркером тяжести повреждения [12, 13].

В литературе представлено ограниченное количество исследований, в которых изучали клиренс ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда у пациентов с ХСН неишемического генеза. Продемонстрировано, что митохондриальная дисфункция, оцененная по скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ, взаимосвязана с прогрессированием ХСН, и ассоциирована с неблагоприятным долгосрочным прогнозом в этой группе пациентов [6, 14]. В нашем исследовании не было получено достоверных различий скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ у пациентов с ХСН II и III ФК (NYHA), однако отмечалась тенденция к увеличению данного показателя у пациентов с ХСН III ФК: 13,4 (9,96–16,2)% vs 9,6 (7,5–12,5)%, $p=0,08$.

Наличие взаимосвязей нарушения сократительной способности сердца и клиренса ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда ЛЖ было продемонстрировано в ряде исследований [6, 11, 15]. Результаты нашей работы согласуются с приведенными исследованиями. Доказано, что высокий клиренс ^{99m}Tc -МИБИ из мио-

карда взаимосвязан с увеличением объемов и снижением сократимости ЛЖ. Кроме того, в нашей работе впервые представлена ассоциация сцинтиграфического индекса, характеризующего митохондриальную дисфункцию, с выраженностью механической диссинхронии сердца. Выявлено, что у пациентов с ХСН с увеличением механической диссинхронии повышается клиренс РФП из миокарда ЛЖ.

Выявленная в нашей работе взаимосвязь клиренса ^{99m}Tc -МИБИ и выраженности механической диссинхронии у пациентов-кандидатов на СРТ, а также его снижение после оперативного вмешательства, позволяет предположить, что данный показатель может быть ассоциирован со степенью обратного ремоделирования сердца после ресинхронизирующей терапии, а митохондриальная дисфункция может быть одним из маркеров, используемых в качестве критериев для отбора пациентов на данное вмешательство. В нашем исследовании только у 2 из 15 пациентов, прошедших контрольную точку, не было отмечено улучшения клинического состояния и достижения общепринятых эхокардиографических критериев ответа на ресинхронизирующую терапию (снижение конечно-систолического объема ЛЖ на $\geq 15\%$ и увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$), поэтому невозможно оценить информативность изучаемых сцинтиграфических показателей в прогнозе СРТ. Необходимы дальнейшие исследования информативности данного маркера в прогнозе результатов СРТ.

Обращает на себя внимание то, что полученные нами средние значения скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ более низкие по сравнению с данными литературы. Вероятно, это связано с тем, что в нашей работе мы впервые использовали томографический подход для расчета средних значений накопления РФП в миокарде ЛЖ, тогда как в большинстве литературных источников для этого использовали планарные изображения.

Ограничением представленного исследования является то, что оно включало небольшую группу пациентов. Расширение выборки пациентов позволит определить прогностическую роль индекса скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ у пациентов с ХСН после СРТ. Кроме того, в нашем исследовании отсутствовала морфологическая оценка повреждения митохондрий для верификации сцинтиграфического метода оценки митохондриальной дисфункции.

Заключение

У пациентов с ХСН неишемической этиологии увеличение скорости вымывания ^{99m}Tc -МИБИ из миокарда ЛЖ ассоциировано с выраженностью нарушения сократимости и механической диссинхронии сердца. ПСМ с МИБИ может быть использована как неинвазивный метод оценки митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов. СРТ положительно

влияет как на синхронность сокращения стенок ЛЖ, так и на функцию митохондрий, что подтверждается снижением клиренса РФП у пациентов, прошедших ресинхронизирующую терапию. Необходимы дальнейшие исследования для определения прогностической эффективности скintiграфической оцен-

ки митохондриальной дисфункции у пациентов-кандидатов на СРТ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01086, <https://rscf.ru/project/23-75-01086/>.

Литература/References

- Garganeva AA, Bauer VA, Borel KN. The pandemic of the XXI century: chronic heart failure is the burden of the modern society. *Epidemiology (literature review)*. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2014;29(3):8-12. (In Russ.) Гарганеева А.А., Байер В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность — бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2014;29(3):8-12. doi:10.29001/2073-8552-2014-29-3-8-12.
- Gulya MO, Zavadovsky KV. 99mTc-MIBI washout rate as a marker of myocardial mitochondrial dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509-28. (In Russ.) Гуля М.О., Завадовский К.В. Скорость вымывания 99mTc-метокси-изобутил-изонитрила как маркер митохондриальной дисфункции миокарда: систематический обзор и метаанализ. *Digital Diagnostics*. 2023;4(4):509-28. doi:10.17816/DD568668.
- Shibayama J, Yuzuk TN, Cox J, et al. Metabolic remodeling in moderate synchronous versus dyssynchronous pacing-induced heart failure: integrated metabolomics and proteomics study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118974. doi:10.1371/journal.pone.0118974.
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168.
- Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm*. 2020;17:e220-e228. doi:10.1016/j.hrthm.2019.02.034.
- Matsuo S, Nakae I, Tsutamoto T, et al. A novel clinical indicator using Tc-99m sestamibi for evaluating cardiac mitochondrial function in patients with cardiomyopathies. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(2):215-20. doi:10.1016/j.nucclcard.2006.10.022.
- Kirk JA, Kass DA. Cellular and Molecular Aspects of Dyssynchrony and Resynchronization. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(4):585-97. doi:10.1016/j.ccep.2015.08.011.
- Lobanova OA, Golovanova NE, Gaikovaya LB. The role of mitochondrial dysfunction and disorders of energy metabolism in the pathogenesis of chronic heart failure. *Russian journal of physiology*. 2017;103(6):606-16. (In Russ.) Лобанова О.А., Голованова Н.Э., Гайковая Л.Б. Роль митохондриальной дисфункции и нарушений энергетического обмена в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017;103(6):606-16.
- Torreálba N, Aranguiz P, Alonso C, et al. Mitochondria in Structural and Functional Cardiac Remodeling. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:277-306. doi:10.1007/978-3-319-55330-6_15.
- Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S. Evaluation of Cardiac Mitochondrial Function by a Nuclear Imaging Technique using Technetium-99m-MIBI Uptake Kinetics. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2013;1(1):39-43. doi:10.7508/aojnmb.2013.01.008.
- Yamanaka M, Takao S, Otsuka H, et al. The Utility of a Combination of 99mTc-MIBI Wash-out Imaging and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Cardiomyopathy. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2021;7(1):8-16. doi:10.17996/anc.21-00124.
- Liu Z, Johnson G 3rd, Beju D, et al. Detection of myocardial viability in ischemic-reperfused rat hearts by Tc-99m sestamibi kinetics. *J Nucl Cardiol*. 2001;8(6):677-86. doi:10.1067/mnc.2001.117687.
- Kawamoto A, Kato T, Shioi T, et al. Measurement of technetium-99m sestamibi signals in rats administered a mitochondrial uncoupler and in a rat model of heart failure. *PLoS One*. 2015;10(1):e0117091. doi:10.1371/journal.pone.0117091.
- Kato T. Analysis of Cardiac Metabolic Remodeling in Heart Failure Using Nuclear Medicine and Its Application: Japanese Society of Nuclear Cardiology Award. *Ann Nucl Cardiol*. 2020;6(1):91-4. doi:10.17996/anc.20-00112.
- Masuda A, Yoshinaga K, Naya M, et al. Accelerated (99m)Tc-sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. *EJNMMI Res*. 2016;6(1):41. doi:10.1186/s13550-016-0196-5.

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?



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



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



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



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

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

Повышенный уровень ХС ЛНП выявлен – увеличение риска развития АССЗ

Уровень ХС ЛНП выше целевого – коррекция липидснижающей терапии

Уровень ХС ЛНП остается выше целевого – АССЗ прогрессирует

Достижение целевого уровня ХС ЛНП

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

Острое СССР

Артерия

Начало или интенсификация липидснижающей терапии – после развития СССР

Уровень ХС ЛНП выше целевого – коррекция липидснижающей терапии

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

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

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

Уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели трехлетней выживаемости у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью и внебольничной пневмонией

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Медведев И. Д., Толмачева А. В., Косарева А. В., Шведов И. И.

Цель. Оценить влияние внебольничной пневмонии (ВП) на уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели отдаленной выживаемости у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование включено 132 пациента (73 мужчины, 59 женщин), средний возраст — 72,3±12,1 лет, последовательно госпитализированных в УКБ № 4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с симптомами декомпенсации хронической сердечной недостаточности в период с марта 2018 по декабрь 2019гг. В основную группу включены 40 пациентов с клиническими и КТ-признаками ВП, в группу сравнения — 92 пациента без ее симптомов.

Результаты. Пациенты ХСН и ВП и ХСН без ВП были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести ХСН. ВП у большинства пациентов соответствовала критериям нетяжелой, средний балл по шкале CURB-65 = 1,55±0,73. Уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) пациентов ХСН с ВП (1188,9 [439; 2493] пг/мл) были незначимо выше, чем при ХСН без ВП (839,6 [413; 1900]) пг/мл ($p>0,05$). Аналогичная закономерность отмечена и для растворимого рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) (30,85 [12,8; 59,6] нг/мл vs 22,8 [15,2; 44,7] нг/мл, $p>0,05$). Уровень гаптоглобина у больных с ВП был значимо ниже — 732 [315; 1312] нг/л по сравнению с группой без ВП (1270 [902; 2022] нг/л), $p=0,0022$. Различий концентраций галектина-3, колекттина и гепсидина выявлено не было. Годичная летальность пациентов, перенесших ВП, составила 27,3%, без ВП — 7,2% ($p<0,001$), а трехлетняя — 44,9% и 21,4%, соответственно ($p=0,0004$). Повышенные уровни NT-proBNP и sST2, наряду с возрастом старше 75 лет и фракцией выброса левого желудочка <40%, являются дополнительными факторами неблагоприятного прогноза у больных ХСН и ВП.

Заключение. Наличие ВП у больных с ХСН не оказывает значимого влияния на показатели большинства кардиоспецифичных биомаркеров, но существенно ухудшает прогноз. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза у больных ХСН и ВП являются возраст старше 75 лет, фракция выброса левого желудочка <40%, повышенные значения NT-proBNP и sST2.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, внебольничная пневмония, биомаркеры, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

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

Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Драгомирецкая Н. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-6531-6255, Медведев И. Д.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-4210-2841, Толмачева А. В. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6319-4162, Косарева А. В. — студентка ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0009-0009-7957-742X, Шведов И. И. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9722-6097.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

medvedev_i_d@staff.sechenov.ru

ВП — внебольничная пневмония, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2, sST2 — растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 01.04.2024

Рецензия получена 10.04.2024

Принята к публикации 19.04.2024



Для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Медведев И. Д., Толмачева А. В., Косарева А. В., Шведов И. И. Уровни кардиоспецифичных биомаркеров и показатели трехлетней выживаемости у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью и внебольничной пневмонией. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5875. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5875. EDN PKVDGB

Levels of cardiac biomarkers and three-year survival rate in hospitalized patients with heart failure and community-acquired pneumonia

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Medvedev I. D., Tolmacheva A. V., Kosareva A. V., Shvedov I. I.

Aim. To evaluate the impact of community-acquired pneumonia (CAP) on the levels of cardiac biomarkers and long-term survival rate in patients with heart failure (HF).

Material and methods. The prospective observational single-center study included 132 patients (73 men, 59 women); mean age — 72,3±12,1 years, consecutively hospitalized at Clinical Hospital № 4 of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University with decompensated heart failure in the period from March 2018 to December 2019. The main (n=40) and comparison group (n=92) included patients with and without clinical and CT signs of CAP, respectively.

Results. Patients with HF and CAP and HF without CAP were comparable in sex, age, and severity of HF. CAP in most patients met the criteria for non-severe pneumonia (average CURB-65 score — 1,55±0,73). The levels of N-terminal pro-

brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with HF with CAP (1188,9 [439; 2493] pg/ml) were insignificantly higher than in patients with HF without CAP (839,6 [413; 1900]) pg/ml ($p>0,05$). A similar pattern was noted for the soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) (30,85 [12,8; 59,6] ng/ml vs 22,8 [15,2; 44,7] ng/ml, $p>0,05$). The haptoglobin level in patients with CAP was significantly lower (732 [315; 1312] ng/l), compared to the group without CAP (1270 [902; 2022] ng/l, $p=0,0022$). No differences in the concentrations of galectin-3, copeptin and hepcidin were detected.

The one-year mortality rate of patients who underwent CAP was 27,3%, and without CAP — 7,2% ($p<0,001$), while the three-year mortality rate was 44,9% and 21,4%, respectively ($p=0,0004$). Elevated levels of NT-proBNP and sST2, along with age

over 75 years and left ventricular ejection fraction <40%, are additional factors of poor prognosis in patients with HF and CAP.

Conclusion. CAP in patients with HF does not have a significant effect on most cardiac biomarkers, but significantly worsens the prognosis. Independent factors of unfavorable prognosis in patients with HF and CAP are age over 75 years, left ventricular ejection fraction <40%, increased NT-proBNP and sST2 levels.

Keywords: heart failure, community-acquired pneumonia, biomarkers, prognosis.

Relationships and Activities: none.

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

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Dragomiretskaya N.A. ORCID: 0000-0002-6531-6255, Medvedev I.D.* ORCID: 0000-0003-4210-2841,

Tolmacheva A.V. ORCID: 0000-0001-6319-4162, Kosareva A.V. ORCID: 0009-0009-7957-742X, Shvedov I.I. ORCID: 0000-0001-9722-6097.

*Corresponding author:
medvedev_i_d@staff.sechenov.ru

Received: 01.04.2024 **Revision Received:** 10.04.2024 **Accepted:** 19.04.2024

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Medvedev I.D., Tolmacheva A.V., Kosareva A.V., Shvedov I.I. Levels of cardiac biomarkers and three-year survival rate in hospitalized patients with heart failure and community-acquired pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5875. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5875. EDN PKVDGB

Ключевые моменты

- Внебольничная пневмония (ВП) является частой коморбидной патологией у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
- Наличие ВП у пациентов с ХСН не оказывает значимого влияния на показатели таких биомаркеров, как N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2), галектин-3, гепсидин, но сопровождается более низкими концентрациями гаптоглобина по сравнению с пациентами без ВП.
- ВП неблагоприятно влияет как на краткосрочный прогноз, увеличивая госпитальную смертность, так и на показатели трехлетней выживаемости у больных ХСН.
- Дополнительными факторами неблагоприятного прогноза у больных ХСН и пневмонией являются возраст старше 75 лет, фракция выброса левого желудочка <40%, повышенные уровни NT-proBNP и sST2.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это синдром, развивающийся в результате систолической или диастолической дисфункции, протекающий в условиях дисбаланса нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и задержкой жидкости в организме [1]. Для подтверждения диагноза ХСН, а также оценки ее прогноза, используются анамнестические, клинические и инструментальные данные и лабораторные биомаркеры [1, 2].

Внебольничная пневмония (ВП) является закономерным осложнением левожелудочковой ХСН и представляет актуальную клиническую проблему [1, 3-5]. По данным Всероссийского регистра ОРАКУЛ-РФ,

Key messages

- Community-acquired pneumonia (CAP) is a common comorbid pathology in hospitalized patients with heart failure (HF).
- CAP in patients with HF does not have a significant effect on such biomarkers as N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2), galectin-3, hepcidin, but is accompanied by lower concentrations haptoglobin compared to patients without CAP.
- CAP adversely affects both the short-term prognosis, increasing inhospital mortality, and three-year survival rates in patients with HF.
- Additional factors for poor prognosis in patients with HF and pneumonia are age over 75 years, left ventricular ejection fraction <40%, elevated NT-proBNP and sST2 levels.

в нашей стране более чем у 40% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности, диагностируется ВП [6]. В материалах Согласованной позиции экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения (2016), подчеркивается, что сочетание ХСН и пневмонии у одного пациента способствует затруднению в диагностике и лечении из-за изменения типичной клинической картины, а также ухудшает прогноз и повышает вероятность неблагоприятного исхода, по сравнению с каждой нозологией в отдельности [7]. Летальность при ВП у пациентов с ХСН достигает 21,5-27,4%, что соответствует V классу (максимально неблагоприятному) по шкале PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) [3, 4]. Кроме того, течение ВП нередко сопровождается нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно, у пожилых людей, при этом деком-

пенсация или первичная манифестация сердечной недостаточности выявляется значительно чаще по сравнению с другими нарушениями (аритмиями, инфарктом миокарда (ИМ), стенокардией) [1, 3–5].

Однако, помимо клинической проблемы в виде сложностей диагностики, лечения и неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН и ВП, при планировании клинических исследований можно столкнуться с рядом методологических трудностей. Как правило, при создании модели неинфекционного заболевания признаки инфекционного воспаления являются критерием исключения пациента из выборки. ВП у пациентов с декомпенсацией ХСН является частым осложнением и в связи с этим может стать критерием исключения больных из исследования, из-за потенциального риска искажения результатов, особенно, в отношении некоторых биологических маркеров ХСН, являющихся острофазными показателями. В результате чего значимый пул пациентов рискует быть исключенным из анализа.

Что и определило цель данного исследования: оценить влияние пневмонии на уровни кардиоспецифических биомаркеров и показатели отдаленной выживаемости у больных ХСН.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование включено 132 пациента (73 мужчины, 59 женщин), средний возраст — $72,3 \pm 12,1$ лет, последовательно госпитализированных в УКБ № 4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с симптомами декомпенсации ХСН в период с марта 2018 по декабрь 2019 гг. При включении пациентов в исследование использовались следующие критерии: наличие письменного информированного согласия, возраст не менее 18 лет, подтвержденный диагноз ХСН, установленный на основании анамнестических (сохранение симптомов не менее 6 мес.), клинических (оценка по шкале ШОКС не менее 7 баллов), лабораторных (N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл) и инструментальных (эхокардиография) данных в виде признаков систолической и/или диастолической дисфункции в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1]. Критериями исключения являлись отказ пациента от участия в исследовании, выявленные тяжелые сопутствующие заболевания, а именно — злокачественные образования (в т.ч. онкогематологические), острое или хроническое повреждение почек со снижением скорости клубочковой фильтрации ($\text{СКФ}_{\text{СКД-EPi}}$) <15 мл/мин/1,73 м²), анемия средней и тяжелой степени, острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих 6 мес., наличие воспалительных заболеваний иных органов и систем, в т.ч. системных и аутоиммунных, беременность и период лактации.

Исследование было выполнено в соответствии со всеми стандартами, установленными Хельсинкской декларацией, и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), было получено его одобрение локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России. Всеми пациентами подписано информированное согласие.

В дополнение к общеклиническому обследованию в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с ХСН пациентам была проведена компьютерная томография грудной клетки в спиральном режиме на томографе TOSHIBA Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с толщиной среза 1 мм и определены показатели NT-proBNP, гаптоглобина, гепсидина и рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2) методом иммуноферментного анализа. Забор крови для определения биомаркеров проводился в первые сутки госпитализации. Диагноз ВП базировался на совокупности клинических, лабораторных и рентгенологических данных (по независимому заключению минимум двух рентгенологов), согласно рекомендациям Российского респираторного общества [4]. Диагноз анемии устанавливался в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2011 г): по уровню гемоглобина <130 г/л, для женщин <120 г/л¹.

На основании наличия или отсутствия у пациентов клинических и рентгенологических признаков застойной пневмонии было сформировано 2 группы — основная группа (40 пациентов с признаками застойной пневмонии) и группа сравнения (92 пациента с ХСН без ВП). На основании эпидемиологического анамнеза, особенностей клинкорентгенологической картины и бактериологического исследования мокроты, во всех случаях пневмония расценивалась как бактериальная. В период стационарного лечения все пациенты с установленным диагнозом ВП получали антибактериальную терапию парентеральными препаратами.

Статистическая обработка результатов проводилась программами Statistica 12.0 и Medcalc 20.218. Для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное отклонение (σ); для переменных с ненормальным распределением — медиану, 25-й и 75-й перцентили — Me [Q25; Q75]. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью t-критерия. Статистически значимым для всех используемых параметров принималось значение $p < 0,05$. В качестве первичной точки рассматривалась смерть от всех причин. Анализ выживаемости проводился с помощью

¹ World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Geneva. 2011. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Пациенты с пневмонией, n=40	Пациенты без пневмонии, n=92	p
Возраст (лет) (M±σ)	70,59±10,71	74,2±12,7	0,281
Пол: М/Ж	29 (72,5%)/11 (28,5%)	44 (47,8%)/48 (52,2%)	0,028
ИМТ, кг/м ²	29,3 [25,7; 36,7]	31,3 [28,7; 34,7]	0,142
САД, мм рт.ст.	137,4 [120; 150]	134,4 [117,5; 150]	0,587
ДАД, мм рт.ст.	77,9 [70; 90]	78,6 [70; 90]	0,612
ЧСС, уд./мин	92 [81; 110]	80 [74; 90]	0,005
ФК NYHA, n (%)			0,422
III	30 (75%)	75 (81,5%)	
IV	10 (25%)	17 (18,5%)	
Асцит, n (%)	9 (22,5%)	13 (13,9%)	0,287
Шкала CURB-65, n (%)		—	
3 балла	3 (7,5%)		
2 балла	21 (55,2%)		
≤1 балл	16 (40%)		
Шкала CURB-65, баллы (M±σ)	1,55±0,73	—	
ГБ, n (%)	36 (90%)	89 (95,7%)	0,932
ОИМ в анамнезе, n (%)	25 (62,5%)	45 (48,9%)	0,155
НРС, n (%)	33 (82,5%)	57 (61,9%)	0,003
Из них ФП, n (%) всех НРС	30 (90%)	46 (80,7%)	
СД 2 типа, n (%)	10 (25%)	26 (28,3%)	0,124
БА, n (%)	1 (2,5%)	5 (5,3%)	0,396
ХОБЛ, n (%)	11 (27,5%)	33 (35,4%)	0,342
Анемия легкой степени, n (%)	9 (22,5%)	19 (20,4%)	0,816
ФВ ЛЖ, %	43 [38; 53,5]	48 [38; 56]	0,188
СДЛА, мм рт.ст.	48,5 [39,8; 61]	33 [21; 45]	0,0014
Лейкоциты, n×10 ⁹	7,65 [6,2; 9,9]	7,1 [5,7; 8,6]	0,122
Гемоглобин, г/л	137 [124; 152]	133 [124; 146]	0,329
СОЭ, мм/ч	20 [9; 26]	23 [12; 33]	0,914
СКФ _{СКД-EPi} , мл/мин/1,73 м ²	48 [39,5; 57,4]	53 [41; 65]	0,088

Сокращения: БА — бронхиальная астма, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, НРС — нарушения ритма сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ по СКД-EPi — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений.

метода Каплана-Майера, для сравнения двух кривых использовался logrank test. Для определения прогностических маркеров наступления конечной точки применялся однофакторный и многофакторный регрессионный логистический анализ.

Результаты

При сравнении клинико-антропометрических показателей пациентов в группах было выявлено, что пациенты изучаемых групп были сопоставимы по возрасту, значению индекса массы тела, этиологическим факторам и степени тяжести ХСН (табл. 1).

В группе с ХСН и ВП преобладали мужчины, без ВП — женщины. У большинства пациентов обеих групп в качестве этиологического фактора ХСН выступала гипертоническая болезнь в сочетании с ишемической болезнью сердца, в т.ч. с перенесенным ИМ в анамнезе. У пациентов с ВП значимо чаще диагно-

стировались различные нарушения сердечного ритма, включая фибрилляцию предсердий.

В качестве некардиальных коморбидных заболеваний в обеих группах с одинаковой частотой встречались сахарный диабет 2 типа, анемия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (табл. 1).

На момент поступления в стационар пациенты обеих групп характеризовались тяжелым течением ХСН в виде III-IV функционального класса NYHA и отеочного синдрома. У 21 пациента (9 в группе ВП и 13 в группе сравнения) имелись клинические и инструментальные признаки асцита и анасарки. В связи с явлениями декомпенсации ХСН пациентам проводилась коррекция получаемой на догоспитальном этапе терапии ХСН в виде увеличения доз петлевых диуретиков, в т.ч. с переходом на парентеральный путь введения, назначения или увеличения доз ан-

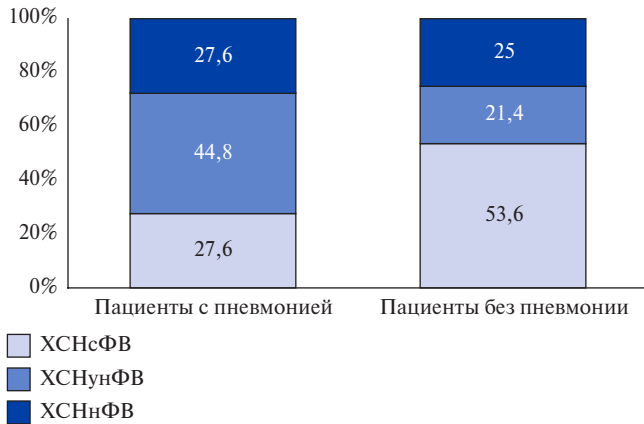


Рис. 1. Фенотипы ХСН по степени систолической дисфункции у больных с ХСН и ВП и ХСН без ВП.

Сокращения: ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно-сниженной фракцией выброса, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

тагонистов минералокортикоидных рецепторов, титрование доз бета-адреноблокаторов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Несмотря на отсутствие различий по степени тяжести ХСН и уровню фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии, в группах были выявлены различия в структуре фенотипов ХСН по ФВ. В основной группе преобладали пациенты с ХСН умеренно-сниженной ФВ, тогда как среди пациентов группы сравнения — ХСН с сохраненной ФВ (рис. 1). Доля больных с ФВ ЛЖ <40% в группах была сопоставимой.

ВП у большинства пациентов не соответствовала критериям тяжелой пневмонии, средний балл по шкале CURB-65 составил $1,55 \pm 0,73$. Лишь у 3 пациентов с ФВ ЛЖ <40% имелись признаки тяжелой ВП, потребовавшей их госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации. Несмотря на установленный диагноз ВП, результаты клинического анализа крови у пациентов обеих групп были сопоставимы и не имели значимых различий по уровню лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов.



Рис. 2. Структура пневмоний по локализации.

По данным рентгенологического исследования у подавляющего числа пациентов ВП была локализована в нижней доле правого или нижних долях обоих легких (рис. 2). Лишь у 1 пациента наблюдалось изолированное поражение нижней доли левого легкого.

Бактериологическое исследование мокроты позволило определить возбудителя и провести оценку антибиотикорезистентности у 10 (25%) пациентов. В посевах мокроты разных пациентов выявлялся рост *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, в подавляющем большинстве случаев наряду с патогенной определялась и условно патогенная флора. Столь низкий процент успешного бактериологического исследования можно объяснить отсутствием выделения мокроты частью пациентов, а также инициацией применения антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе.

При анализе уровня исследуемых биомаркеров не было выявлено значимых различий концентраций NT-proBNP, ST2, галектина-3 и гепсидина в группах пациентов с застойной пневмонией и без нее ($p > 0,05$) (табл. 2).

Уровень гаптоглобина у пациентов с ХСН и ВП отличался значимо более низкими показателями по

Таблица 2

Уровень биомаркеров у пациентов ХСН с ВП и без ВП

Параметр	Пациенты с пневмонией, n=40	Пациенты без пневмонии, n=92	p
NT-proBNP, пг/мл	1188,9 [439; 2493]	839,6 [413; 1900]	0,165
Галектин-3, нг/мл	9,6 [7,2; 13,9]	8,9 [6,1; 10,7]	0,103
Гаптоглобин, нг/мл	732 [315; 1312]	1270 [902; 2022]	0,0022
sST2, нг/мл	30,85 [12,8; 59,6]	22,8 [15,2; 44,7]	0,877
Гепсидин, нг/мл	28,8 [21,1; 42,9]	24,5 [18,3; 47,7]	0,828

Сокращения: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2.

сравнению с группой без пневмонии. Несмотря на то, что концентрация NT-proBNP и растворимого рецептора стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) имела тенденцию к более высоким значениям у больных с ВП, различия не достигли уровня значимости ($p>0,05$).

Госпитальная летальность составила 4 (10%) пациента в группе ВП и 3 (3,2%) в группе сравнения ($p<0,05$). Среди больных 1 группы в 3 случаях причиной смерти была тяжелая пневмония с прогрессирующим увеличением объема поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии и нарастающая дыхательная недостаточность. Одним умершим был один из трех пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии с индексом CURB-65 = 3 балла. Еще у 1 пациента с ВП и 3 пациентов без ВП смерть наступила от прогрессирующей декомпенсации ХСН с развитием полиорганной недостаточности.

Для определения влияния пневмонии на отдаленный прогноз методом logrank test был проведен анализ кривых Каплана-Майера, который показал, что годовая выживаемость пациентов, перенесших ВП, составила 72,4%, а без ВП — 92,8% ($p<0,001$), а трехлетняя — 55,1% и 78,6%, соответственно ($p=0,0004$) (рис. 3).

Всего за 3 года наблюдения первичной конечной точки достигло 38 пациентов: 18 из группы ВП и 20 из группы сравнения. Причинами смерти у 16 (42,1%) пациентов обеих групп были сердечно-сосудистые заболевания, из них у 11 (68,8%) — декомпенсация ХСН, у 4 пациентов — повторный ИМ и внезапная сердечная смерть, у 1 — тромбоз бедренной артерии с развитием влажной гангрены стопы. Некардиальные причины смерти были зарегистриро-

ваны у 22 (57,1%) пациентов, из них у 19 (86,4%) наблюдалось развитие пневмонии, в т.ч. ассоциированной с COVID-19, у 2 — онкологические заболевания, у 1 — желудочно-кишечное кровотечение.

На основании однофакторного регрессионного анализа установлено, что независимыми значимыми

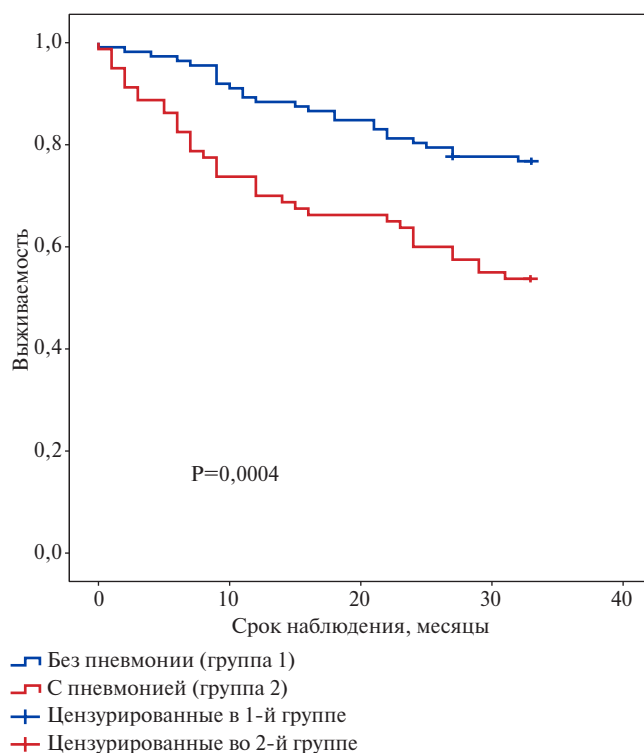


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана-Майера пациентов ХСН в зависимости от наличия пневмонии (для оценки различий использовался logrank test).

Таблица 3

Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении риска развития летального исхода

Факторы риска	ОР	95% ДИ	P
Возраст	1,024	0,999-1,049	0,060
Мужской пол	0,953	0,58-1,563	0,850
ИМТ	0,969	0,936-1,004	0,083
ФВ ЛЖ <40%	2,451	1,478-4,064	0,001
Пневмония	2,398	1,451-3,962	0,001
Анемия	1,633	0,926-2,882	0,090
СКФ _{СКД-ЕР}	0,991	0,975-1,007	0,246
NT-proBNP	1,0004	1,0002-1,0005	0,0001
sST2	1,009	1,003-1,015	0,003
Галектин-3	1,016	0,978-1,054	0,417
Гаптоглобин	1,000	1,000-1,000	0,740
Копептин	1,032	0,916-1,163	0,601
Гепсидин	1,000	1,000-1,000	0,270

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2.

Таблица 4

Результаты многофакторной регрессии Кокса в отношении риска развития летального исхода

	ОШ	95% ДИ		p
		Нижняя	Верхняя	
Возраст >75 лет	1,031	1,004	1,058	0,022
Внебольничная пневмония	2,250	1,359	3,724	0,002
ФВ ЛЖ <40%	2,781	1,635	4,728	0,0001
Анемия	1,509	0,852	2,673	0,158
СКФ _{СКД-EP1}	1,002	0,983	1,022	0,804

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса.

Таблица 5

Результаты многофакторной регрессии Кокса (модель с маркерами) в отношении риска развития летального исхода

Факторы риска	ОШ	95% ДИ		P
		Нижняя	Верхняя	
Пол, муж	2,590	0,867	7,733	0,088
Возраст	1,009	0,964	1,055	0,708
sST2	1,010	1,003	1,017	0,005
NT-proBNP	1,001	0,999	1,002	0,320

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sST2 — растворимый рецептор стимулирующего фактора роста, экспрессируемый геном 2.

предикторами развития летального исхода у больных ХСН являются: перенесенная внебольничная застойная пневмония, ФВ ЛЖ <40%, уровни NT-proBNP и ST2 (табл. 3).

В дальнейшем для проведения многофакторного регрессионного анализа было построено несколько прогностических моделей, которые включали как рутинные клинико-лабораторные показатели (табл. 4), так и биомаркеры, показавшие свою ценность по данным однофакторного анализа (табл. 5).

По данным многофакторного анализа факторами риска неблагоприятного исхода у больных ХСН являются возраст >75 лет (отношение шансов (ОШ) 1,031, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,004–1,058, $p=0,022$), ВП (ОШ 2,250, 95% ДИ: 1,359–3,724, $p=0,002$), ФВ ЛЖ <40% (ОШ 2,781, 95% ДИ: 1,635–4,728, $p=0,0001$) (табл. 5).

Добавление в модель исследуемых биомаркеров показало большую прогностическую значимость ST2 по сравнению с NT-proBNP в оценке риска неблагоприятного прогноза у больных ХСН и ВП (табл. 5).

Обсуждение

Основной целью нашего исследования было изучение влияния ВП на различные маркеры, применяемые для диагностики и прогнозирования ХСН, как относительно новые, так и включенные в клинические рекомендации [1].

На данный момент основными диагностическими и прогностическими маркерами ХСН принято считать натрийуретические пептиды, изучению которых посвящено множество исследований [2, 5, 8]. В нескольких ранее проведенных исследованиях по изучению влияния пневмонии на уровни натрийуретических пептидов были получены противоречивые результаты [9–11]. В ряде отечественных и зарубежных работ показана значимость NT-proBNP как маркера тяжести ВП и летальности от нее [9, 10]. В последние годы опубликован ряд исследований, доказавших ассоциацию повышенных концентраций NT-proBNP с неблагоприятными прогнозами при пневмониях, вызванных SARS-CoV2 [10, 11]. Следует отметить, что коронавирусная инфекция, в отличие от ВП бактериальной этиологии, является заболеванием с системным поражением различных органов и систем, в т.ч. сердечно-сосудистой, часто осложняется легочной гипертензией, тромбозом и тромбоэмболией легочных артерий [12]. В нашем исследовании медианные значения систолического давления в легочной артерии были значимо выше у пациентов 1 группы, что, вероятно, было обусловлено нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений в рамках имеющейся на момент обследования ВП.

Задачей нашего исследования являлась оценка значимости уровня NT-proBNP как маркера тяжести бактериальной пневмонии на фоне его хро-

нического повышения уровня, как маркера тяжести синергичного взаимодействия ВП и ХСН. Хотя в нашем исследовании не было обнаружено значимого влияния ВП на уровни NT-proBNP у больных с ранее установленным диагнозом ХСН, что сопоставимо с результатами Бобылева А. А. и др. (2019) и Калашниковой Н. М. (2023) [9, 11], по результатам однофакторного регрессионного анализа уровень NT-proBNP у больных с ХСН и ВП выступил в качестве значимого фактора долгосрочного неблагоприятного прогноза. При этом в многофакторной модели, включающей клиничко-анамнестические данные и показатели биомаркеров, прогностическая значимость NT-proBNP значительно уступала таковой sST2.

sST2 — относительно новый биомаркер, на уровень которого влияют воспаление, фиброз и миокардиальный стресс [13]. ST2 уже успел себя зарекомендовать как прогностический кардиобиомаркер и был включен в рекомендации АСА/АНА-2013 по аддитивной стратификации риска у пациентов с острой и хронической СН [14], но его активное изучение у коморбидных пациентов продолжается и в настоящее время. Результатами нашего исследования была подтверждена значимая негативная предикторная роль sST2 у больных с ХСН и пневмонией. Показательно, что sST2 зарекомендовал себя как фактор неблагоприятного прогноза и у больных с ХСН и пневмонией, ассоциированной с SARS-CoV2 [11].

Единственным из всех определяемых нами биологически активных веществ, концентрация которого значимо различалась в группах пациентов с ХСН с пневмонией и без нее, но не влияла на прогноз, стал гаптоглобин — один из белков острой фазы, основная функция которого заключается в связывании свободного гемоглобина и гема с целью снижения их токсичности, а также стимуляция макрофагов и регуляция баланса Т-хелперов [2]. К настоящему времени опубликовано очень ограниченное число клинических исследований, посвященных изучению патофизиологических эффектов гаптоглобина у больных ХСН, и результаты их неоднозначны [2, 13]. Анализ полученных данных позволяет предполагать, что при хроническом течении ХСН концентрация гаптоглобина, как и других провоспалительных белков, увеличивается в рамках "метаболического" воспаления, в то время как при острых состояниях (пневмония, ИМ, острая сердечная недостаточность и пр.) его уровень снижается вследствие возможного повышенного потребления [2, 8, 11, 13].

Хорошо известно, что пневмония у больных ХСН является одновременно следствием и дополнительным фактором декомпенсации ХСН [1], а также фактором неблагоприятного прогноза. В нашем исследовании риски летального исхода при наличии ВП у больного с ХСН увеличились в 2,4 раза, что совпадает с результатами зарубежных и отечественных исследований [4-6, 9]. Так, *post hoc* анализ клинических исследований PARADIGM-HF и PARAGON-HF показал, что ВП на фоне ХСН приводила к увеличению риска летального исхода в 3-4 раза [3, 5], а по результатам исследования "ОРАКУЛ-РФ" относительный риск смерти больных с ХСН и фибрилляцией предсердий увеличивался в 1,22 раза по сравнению с пациентами без пневмонии [6]. Обращает на себя внимание тот факт, что пневмония, перенесенная больными с ХСН, оказывает негативное влияние как на краткосрочный прогноз пациентов, увеличивая госпитальную летальность, так и на трехлетнюю выживаемость, что ранее было отмечено в исследовании Полякова Д. С. и др. (2016) [15].

Перспективность изучения данной темы заключается в разработке теоретической базы для персонализированной оценки рисков неблагоприятного прогноза у больных с ХСН и ВП.

Ограничениями исследования являются одноцентровый характер исследования, небольшое количество наблюдений, отсутствие данных о возбудителях ВП у большинства пациентов и невозможность оценки взаимосвязи между типами патогенных микроорганизмов с течением и исходами заболевания, а также с уровнями изучаемых биомаркеров.

Заключение

Наличие ВП не только сопровождается увеличением госпитальной смертности у больных ХСН, но и является независимым значимым фактором риска неблагоприятного отдаленного прогноза. Негативное влияние ВП на показатели выживаемости, наряду с низкой ФВ, сохранялось в течение 3 лет наблюдения.

Наличие ВП у пациентов с ХСН не оказывает значимого влияния на показатели таких биомаркеров, как NT-proBNP, ST2, галектин-3, гепсидин, однако повышенные уровни NT-proBNP и sST2, наряду с возрастом старше 75 лет и ФВ ЛЖ <40%, являются дополнительными факторами неблагоприятного прогноза у больных ХСН и пневмонией.

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

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Kozhevnikova MV, Belenkov Yu N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. Kardiologiya. 2021;61(5):4-16. (In Russ.) Кожевникова М. В., Беленков Ю. Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. Кардиология. 2021;61(5):4-16. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
- Shen L, Jhund PS, Anand IS, et al. Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2021;77(16):1961-73. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.001.
- Avdeev SN, Dekhnich AV, Zaytsev AA, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. Pulmonologiya. 2022;32(3):295-355. (In Russ.) Авдеев С. Н., Дехнич А. В., Зайцев А. А. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):295-355. doi:10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355.
- Mancini D, Gibson GT. Impact of Pneumonia in Heart Failure Patients. J Am Coll Cardiol. 2021;77(16):1974-6. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.010.
- Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL. Kardiologiya. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А. Г., Драгунов Д. О., Арутюнов Г. П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21.
- Chuchalin AG, Arutyunov GP, Sinopalnikov AI, et al. Expert consensus on treatment of pneumonia in patients with circulatory decompensation. Russian Heart Failure Journal. 2016;17(3):212-28. (In Russ.) Чучалин А. Г., Арутюнов Г. П., Синопальников А. И. и др. Согласованная позиция экспертов по лечению пневмонии у пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(3):212-28. doi:10.18087/rhfj.2016.3.2202.
- Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, et al. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(4):310-9. (In Russ.) Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Толмачева А. В. и др. Прогностическая значимость биомаркеров NTproBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4):310-9. doi:10.20996/10.20996/1819-6446-2023-2919. EDN: ZKXTXD.
- Bobylev AA, Rachina SA, Avdeev SN, Kozlov RS. Community-acquired pneumonia in patients with chronic heart failure: clinical manifestation and a diagnostic role of biomarkers. Pulmonology. 2019;29(4):391-402. (In Russ.) Бобылев А. А., Рачина С. А., Авдеев С. Н., Козлов Р. С. Внебольничная пневмония у лиц с хронической сердечной недостаточностью: особенности клинических проявлений и роль сыровоточных биомаркеров в диагностике. Пульмонология. 2019;29(4):391-402. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-4-391-402.
- Yoo J, Grewal P, Hotelling J, et al. Admission NT-proBNP and outcomes in patients without history of heart failure hospitalized with COVID-19. ESC Heart Fail. 2021;8(5):4278-87. doi:10.1002/ehf2.13548.
- Kalashnikova NM, Zaitsev DN, Govorin AV, et al. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 biomarkers in patients with post-myocardial infarction heart failure after a coronavirus infection. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(6):5216. (In Russ.) Калашникова Н. М., Зайцев Д. Н., Говорин А. В. и др. Прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP и sST2 у больных постинфарктной хронической сердечной недостаточностью, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Российский кардиологический журнал. 2023;28(6):5216. doi:10.15829/1560-4071-2023-5216.
- Podzolkov VI, Ishina TI, Medvedev ID, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction as predictors of severe coronavirus infection. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(7):5481. (In Russ.) Подзолков В. И., Ишина Т. И., Медведев И. Д. и др. Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка — предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7):5481. doi:10.15829/1560-4071-2023-5481.
- Grakova EV, Kopyeva KV, Teplyakov AT, et al. Role of fibrosis markers in assessing the risk of adverse cardiovascular events in patients with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):4753. (In Russ.) Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т. и др. Роль маркеров фиброза в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):4753. doi:10.15829/1560-4071-2022-4753.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FY, et al. Evaluation of the impact of community-acquired pneumonia on short-term and long-term prognosis in a patient with chronic decompensated heart failure. Ter Arkh. 2016;88(9):17-22. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю. и др. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Терапевтический архив. 2016;88(9):17-22. doi:10.17116/terarkh201688917-22.



Общая, возраст- и пол-специфичная смертность после выписки пациентов с сердечной недостаточностью: первое крупное когортное исследование реальной клинической практики в российской популяции

Соловьева А. Е.¹, Медведев А. Э.¹, Лубковский А. В.², Шмаков А. И.¹, Соловьев А. Е.¹, Ендубаева Г. В.¹, Горбачева Т. В.², Ваулина О. Ю.², Алексеев П. С.², Курилюк Ю. Е.³, Виллеваальде С. В.¹, Звартау Н. Э.¹, Шляхто Е. В.¹

Цель. Описать выживаемость после выписки у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью (СН) в общей группе и в зависимости от пола и возраста, используя электронные медицинские данные реальной клинической практики.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных регистра "Хроническая сердечная недостаточность" Санкт-Петербурга. Включали случаи госпитализации пациентов старше 18 лет с наличием кода в диагнозе I50.x согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра в период с 1 января 2019г по 31 декабря 2023г. Не включали случаи с острым инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, новой коронавирусной инфекцией, длительностью госпитализации >30 дней, летальным исходом в текущую госпитализацию.

Результаты. В исследование включено 73450 пациентов от 18 до 99 лет (средний возраст 73±12 лет), 59,1% женщины. За медиану наблюдения 388 дней 16212 (22,1%) пациентов умерло. Кумулятивная вероятность смерти в течение 1 года и 5 лет после выписки составила 16,3% и 48,9%. В каждый период времени показатель был выше у мужчин при стратификации по возрасту и при увеличении возраста.

Показатель смертности составил 15,3 (95% доверительный интервал: 15,1-15,6) случая на 100 пациенто-лет. Для всех подгрупп наибольшее значение показателя зарегистрировано в первый месяц после выписки (50,1 случая на 100 пациенто-лет), достигая максимума в подгруппе пациентов пожилого и старческого возраста (60,7 случаев на 100 пациенто-лет).

Заключение. В течение 1 года и 5 лет после выписки из стационара умирают 16,3% и 48,9% пациентов с СН, соответственно. Наиболее высокий риск смерти характерен в первый месяц после выписки, в особенности для пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, смертность, летальность, госпитализация, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПб ГБУЗ Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации, Москва, Россия.

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, Медведев А. Э. — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, специалист группы мониторинга специализированных региональных программ службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-3431-3462, Лубковский А. В. — инженер, ORCID: 0000-0002-4378-6264, Шмаков А. И. — клинический ординатор кафедры кардиологии факультета

послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0009-0008-9637-1004, Соловьев А. Е. — зав. отделом регионального взаимодействия службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-2378-9940, Ендубаева Г. В. — ведущий специалист, руководитель группы мониторинга специальных региональных программ службы по развитию регионального здравоохранения, Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8514-6436, Горбачева Т. В. — инженер-аналитик, ORCID: 0000-0003-1683-9313, Ваулина О. Ю. — начальник сектора развития и внедрения систем электронной медицинской карты, ORCID: 0009-0000-5674-8067, Алексеев П. С. — директор, ORCID: нет, Курилюк Ю. Е. — к.ю.н., магистр юриспруденции, доцент кафедры международного и публичного права Юридического факультета, ORCID: 0000-0002-9256-0878, Виллеваальде 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 факультетской терапии с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог в субъектах СЗФО, СКФО, ЮФО, ПФО, Херсонской и Запорожской областях, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительству Санкт-Петербурга, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anzhela.soloveva@yahoo.com

ДИ — доверительный интервал, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РБМТ — рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ЭМЗ — электронные медицинские записи, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 08.05.2024

Рецензия получена 27.05.2024

Принята к публикации 31.05.2024



Для цитирования: Соловьева А. Е., Медведев А. Э., Лубковский А. В., Шмаков А. И., Соловьев А. Е., Ендубаева Г. В., Горбачева Т. В., Ваулина О. Ю., Алексеев П. С., Курилюк Ю. Е., Виллеваальде С. В., Звартау Н. Э., Шляхто Е. В. Общая, возраст- и пол-специфичная смертность после выписки пациентов с сердечной недостаточностью: первое крупное когортное исследование реальной клинической практики в российской популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5940. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5940. EDN CTTQTF

Total, age- and sex-specific mortality after discharge of patients with heart failure: the first large-scale cohort real-world study on Russian population

Soloveva A. E.¹, Medvedev A. E.¹, Lubkovsky A. V.², Shmakov A. I.¹, Solovov A. E.¹, Endubaeva G. V.¹, Gorbacheva T. V.², Vaulina O. Yu.², Alekseev P. S.², Kurilyuk Yu. E.³, Villevalde S. V.¹, Zvartau N. E.¹, Shlyakhto E. V.¹

Aim. To assess total, age- and sex-specific survival rate after discharge of patients with heart failure (HF) using real-world electronic health data.

Material and methods. This retrospective analysis of data from the St. Petersburg Chronic Heart Failure Registry was performed. Hospitalizations of patients aged 18 years with a diagnosis code I50.x (International Classification of Diseases, 10th revision) were included in the period from January 1, 2019 to December 31, 2023. Cases with acute myocardial infarction, cerebrovascular accident, coronavirus disease 2019, hospitalization duration of >30 days, and death during the current hospitalization were not included.

Results. The study included 73450 patients aged 18 to 99 years (mean age, 73±12 years; women, 59,1%). During a median follow-up of 388 days, 16212 (22,1%) patients died. The cumulative death probability within one and five years after discharge was 16,3% and 48,9%. At each time period, the rate was higher in men when stratified by age and as age increased.

The mortality rate was 15,3 (95% confidence interval 15,1 to 15,6) per 100 patient-years. For all subgroups, the highest value was recorded in the first month after discharge (50,1 per 100 patient-years), reaching a maximum in the subgroup of elderly and senile patients (60,7 per 100 patient-years).

Conclusion. Within 1 year and 5 years after hospital discharge, 16,3% and 48,9% of patients with HF die, respectively. The highest death risk is typical in the first month after discharge, especially for elderly and senile patients.

Keywords: heart failure, mortality, hospitalization, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Medical Information and Analytical Center, St. Petersburg; ³Financial University under the Government of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Soloveva A. E.* ORCID: 0000-0002-0013-0660, Medvedev A. E. ORCID: 0000-0003-3431-3462, Lubkovsky A. V. ORCID: 0000-0002-4378-6264, Shmakov A. I. ORCID: 0009-0008-9637-1004, Solovov A. E. ORCID: 0000-0003-2378-9940, Endubaeva G. V. ORCID: 0000-0001-8514-6436, Gorbacheva T. V. ORCID: 0000-0003-1683-9313, Vaulina O. Yu. ORCID: 0009-0000-5674-8067, Alekseev P. S. ORCID: none, Kurilyuk Yu. E. ORCID: 0000-0002-9256-0878, 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:
anzhela.soloveva@yahoo.com

Received: 08.05.2024 **Revision Received:** 27.05.2024 **Accepted:** 31.05.2024

For citation: Soloveva A. E., Medvedev A. E., Lubkovsky A. V., Shmakov A. I., Solovov A. E., Endubaeva G. V., Gorbacheva T. V., Vaulina O. Yu., Alekseev P. S., Kurilyuk Yu. E., Villevalde S. V., Zvartau N. E., Shlyakhto E. V. Total, age- and sex-specific mortality after discharge of patients with heart failure: the first large-scale cohort real-world study on Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5940. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5940. EDN CTTQTF

Ключевые моменты

- На крупной когорте из 73450 пациентов с сердечной недостаточностью, госпитализированных в стационары Санкт-Петербурга в 2019-2023гг, проанализирована выживаемость в течение 5 лет после выписки.
- Вероятность смерти в течение года и пяти лет после выписки составила 16,3% и 48,9%.
- Наиболее высокий риск смерти выявлен в первый месяц после выписки, в особенности для пациентов пожилого и старческого возраста.

Сердечная недостаточность (СН) — состояние крайне высокого риска неблагоприятных событий и смерти [1]. С появлением новых методов лечения, продлевающих жизнь после постановки диагноза, отмечается улучшение выживаемости пациентов, но также и параллельный рост числа госпитализаций, связанных с СН [2, 3]. В Российской Федерации (РФ) и мире СН является одной из основных причин госпитализации взрослого населения, с чем связаны существенные расходы со стороны системы здравоохранения [3, 4]. Наряду с высокой частотой

Key messages

- Using a large cohort of 73450 patients with heart failure hospitalized in hospitals in St. Petersburg in 2019-2023, 5-year survival rate after discharge was analyzed.
- The death probability within one year and five years after discharge was 16,3% and 48,9%.
- The highest death risk was identified in the first month after discharge, especially for elderly and senile patients.

и экономическим бременем, эпизод декомпенсации СН ассоциируется со снижением качества жизни пациента и высоким риском неблагоприятных исходов как за время госпитализации, так и после выписки [5, 6].

Наличие госпитализации с декомпенсацией рассматривается как маркер риска, свидетельствующий об утяжелении течения СН и ухудшении прогноза [6], а предотвращение госпитализации представляет одну из основных целей лечения пациентов. Госпитализация с СН является неотъемлемым ком-

понентом первичной конечной точки современных крупных рандомизированных клинических исследований, во многие из которых включали не только амбулаторных, но и пациентов, стабилизированных после декомпенсации в стационаре. Действительно, ввиду большей частоты неблагоприятных событий абсолютный эффект от рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии (РБМТ) у госпитализированных пациентов с СН максимален [7]. В клинических рекомендациях подчеркивается важность организации "бесшовной" системы медицинской помощи с преемственностью госпитального и амбулаторного этапов лечения и обеспечением раннего визита в течение 1-2 нед. после выписки, что позволяет оптимизировать медикаментозную терапию, назначенную при выписке, снизить риск повторных госпитализаций и улучшить выживаемость пациентов [8]. Таким образом, исходы после эпизода госпитализации пациента с СН могут отражать эффективность организации медицинской помощи и использоваться как один из критериев качества. Исследования прогноза после выписки пациентов с СН, выполненные в РФ, немногочисленны [9, 10], а крупных популяционных исследований выживаемости на уровне целого региона ранее не проводилось.

Цель исследования: по данным реальной клинической практики в Санкт-Петербурге описать выживаемость после выписки у пациентов, госпитализированных с СН, в общей группе и в зависимости от пола и возраста.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ данных регистра "Хроническая сердечная недостаточность" Санкт-Петербурга. Регистр основан на региональной регистровой платформе, интегрирующей данные электронных медицинских записей (ЭМЗ) из 249 медицинских организаций и централизованной подсистемы государственной информационной системы Санкт-Петербурга в сфере здравоохранения "Учет медицинских свидетельств о рождении и смерти".

Отобраны случаи госпитализации пациентов старше 18 лет с наличием в диагнозе кода I50.x согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра. Сбор и деперсонализация данных осуществлялись сотрудниками Санкт-Петербургского медицинского информационно-аналитического центра, а обработанные данные передавались и анализировались в ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России. Из исследования исключали данные ЭМЗ с неуказанной датой выписки, острым инфарктом миокарда (ОИМ) (I21-I24), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) (I60-I64) и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (U07.1,

U07.2), летальным исходом в текущую госпитализацию. С учетом средней длительности госпитализации пациента с СН в РФ [9], случаи стационарного лечения >30 дней также были исключены из анализа по причине возможной погрешности со своевременным закрытием медицинских карт стационарного больного в медицинской информационной системе на начальном этапе сбора ЭМЗ и с целью исключения случаев, когда крайне высокая длительность госпитализации могла быть обусловлена другими факторами, не связанными с СН (например, психическим расстройством, неврологическими, инфекционными и другими осложнениями, паллиативной помощью).

Конечной точкой исследования была смерть от всех причин. Информацию о точной дате смерти получали из базы данных "Учет медицинских свидетельств о рождении и смерти".

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Согласия пациентов и одобрения локальным этическим комитетом не требовалось ввиду использования деперсонифицированных данных.

Статистическая обработка данных. Для описания средних величин и пропорций использовали методы описательной статистики. Кумулятивную вероятность выживания после выписки описывали с помощью метода Каплана-Мейера и выражали в %. Началом времени наблюдения считали дату выписки пациента из стационара, окончанием — дату смерти или последнего медицинского контакта. Представляли также вероятность смерти, которая рассчитывается как 100% минус вероятность выживания. Различия между группами сравнивали с помощью логрангового теста.

Показатель смертности рассчитывали на 100 пациенто-лет для всего периода наблюдения и для первых 1, 3 и 6 мес. и 1, 2, 3 и 5 лет после выписки (нарастающим итогом). Также оценивали смертность для отдельных временных промежутков после выписки 0-1, 1-2, 2-3, 3-6, 6-9, 9-12 мес., 1-2 и 2-3 лет, исключая умерших в течение предшествующего периода пациентов. Различия в уровне смертности в зависимости от времени после выписки оценивали методом регрессии Пуассона. Анализ выполняли для целой когорты и для подгрупп по полу и возрасту. Использовали классификацию возраста Всемирной организации здравоохранения, выделяли подгруппы пациентов молодого (18-44 лет) и среднего (45-59 лет) возраста, пожилых (60-74 года), пациентов старческого возраста (75-90 лет) и долгожители (старше 90 лет). Анализ данных проводился с помощью статистического программного обеспечения Stata, версия 18.0 (StataCorpLP, США). Значимым считали двухстороннее значение $p < 0,05$.

Таблица 1

Сопутствующие заболевания и состояния в исследуемой группе

Заболевание (состояние)	Коды МКБ-10	Частота, n (%)		
		Общая группа, n=73450	Женщины, n=43412	Мужчины, n=30037
Артериальная гипертензия	I10-I15	58787 (80,0)	36334 (83,7)	22452 (74,7)
Ожирение	E66	8046 (11,0)	5310 (12,2)	2736 (9,1)
Ишемическая болезнь сердца	I20-I25	59024 (80,4)	35408 (81,6)	23615 (78,6)
Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда	I25.2	10405 (14,2)	4599 (10,6)	5805 (19,3)
Кардиомиопатии	I42	2387 (3,2)	955 (2,2)	1432 (4,8)
Патология клапанов сердца	I34-I37	2616 (3,6)	1532 (3,5)	1084 (3,6)*
Хроническая ревматическая болезнь сердца	I05-I09	745 (1,0)	557 (1,3)	188 (0,6)
Инсульт в анамнезе	I60-I64	3948 (5,4)	2250 (5,2)	1698 (5,7)*
Фибрилляция или трепетание предсердий	I48	18895 (25,7)	11341 (26,1)	7554 (25,1)\$
Обструктивные болезни легких	J44-46	7880 (10,7)	4273 (9,8)	3607 (12,0)
Сахарный диабет	E10-14	17241 (23,5)	11164 (25,7)	6076 (20,2)
Хроническая болезнь почек 3-5 стадий	N18.3-N18.5	1612 (2,2)	921 (2,1)	691 (2,3)\$
Злокачественные новообразования	C00-C97	8594 (11,7)	5096 (11,7)	3498 (11,6)**
Перенесенная новая коронавирусная инфекция	U07.1, U07.2	17559 (23,9)	10527 (24,2)	7032 (23,4)**

Примечание: * — $p=0,57$, # — $p=0,005$, \$ — $p=0,003$, & — $p=0,1$, ** — $p=0,7$, ## — $p=0,009$; $p<0,001$ для остальных сравнений групп по полу.

Сокращение: МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Таблица 2

Вероятность наступления смерти в различные точки наблюдения в течение 5 лет после выписки в общей группе и подгруппах по полу и возрасту

Период после выписки	Вероятность наступления смерти (95% доверительный интервал), %					
	Общая группа	В зависимости от пола		В зависимости от возраста		
		Женщины	Мужчины	Молодой и средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст и долгожители
30 дней	4,1 (3,9-4,2)	4,3 (4,1-4,5)	3,7 (3,5-3,9)	2,5 (2,2-2,9)	3,3 (3,1-3,5)	4,9 (4,7-5,1)
60 дней	6,0 (5,8-6,2)	6,3 (6,1-6,6)	5,6 (5,3-5,9)	3,9 (3,5-4,4)	5,0 (4,8-5,3)	7,2 (6,9-7,4)
90 дней	7,7 (7,5-7,9)	8,0 (7,8-8,3)	7,2 (6,9-7,5)	5,1 (4,6-5,6)	6,4 (6,1-6,7)	9,1 (8,8-9,4)
180 дней	11,1 (10,9-11,4)	11,5 (11,2-11,8)	10,6 (10,2-11,0)	7,5 (6,9-8,1)	9,2 (8,8-9,6)	13,2 (12,8-13,5)
270 дней	13,9 (13,6-14,2)	14,2 (13,8-14,5)	13,5 (13,1-13,9)	9,7 (9,0-10,4)	11,6 (11,2-12,0)	16,3 (15,9-16,7)
1 год	16,3 (16,0-16,6)	16,4 (16,0-16,8)	16,2 (15,7-16,6)	11,5 (10,8-12,4)	13,6 (13,2-14,1)	19,1 (18,7-19,5)
2 года	25,7 (25,3-26,1)	25,5 (25,0-26,0)	26,0 (25,3-26,6)	17,8 (16,7-18,9)	21,2 (20,6-21,8)	30,1 (29,5-30,7)
3 года	33,1 (32,6-33,7)	33,0 (32,3-33,6)	33,4 (32,6-34,2)	22,3 (20,9-23,8)	26,7 (26,0-27,5)	38,9 (38,2-39,7)
4 года	40,1 (39,5-40,7)	39,8 (39,0-40,6)	40,5 (39,5-41,6)	27,6 (25,6-29,8)	31,7 (30,7-32,7)	46,8 (46,0-47,7)
5 лет	48,9 (47,5-50,3)	48,9 (47,1-50,8)	48,6 (46,7-50,6)	37,0 (31,2-43,5)	37,2 (35,3-39,2)	56,6 (54,8-58,4)

Результаты

За период с 1 января 2019г по 31 декабря 2023г зарегистрировано 157467 госпитализаций 120601 взрослого пациента с СН. Из отобранных для анализа первых госпитализаций были исключены случаи с диагностированными за время госпитализации ОИМ ($n=12369$, 10,3%), ОНМК ($n=6941$, 5,8%), COVID-19 ($n=12130$, 10,1%), внутрибольничным летальным исходом ($n=14310$, 11,9%), со сроком госпитализации >30 дней ($n=5156$, 4,3%), незакрытой датой выписки ($n=1528$, 1,3%) и отсутствием информации о дальнейших медицинских обращениях и исходах ($n=11489$, 9,5%).

В анализ включили 73450 пациентов от 18 до 99 лет (средний возраст 73 ± 12 лет), 59,1% женщины. Женщины были старше мужчин (средний возраст 77 ± 11 лет против 70 ± 12 лет, $p<0,001$). Частота сопутствующих состояний в общей популяции и в подгруппах по полу представлена в таблице 1.

За медиану наблюдения 388 (интерквартильный размах 133;772) дней 16212 (22,1%) пациентов умерло (рис. 1 А). С увеличением возраста наблюдалось увеличение риска смерти (log rank $p<0,001$) (рис. 1 Б). Выживаемость была сопоставима между мужчинами и женщинами (log rank $p=0,77$) (рис. 1 В), что определялось более молодым возрастом мужчин:

Таблица 3

**Вероятность наступления смерти в различные периоды
после выписки у мужчин и женщин при стратификации групп по возрасту**

Период после выписки	Вероятность наступления смерти (95% доверительный интервал), %					
	Молодой и средний возраст		Пожилкой возраст		Старческий возраст и долгожители	
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины
30 дней	2,5 (2,0-3,3)	2,5 (2,1-3,0)	3,3 (3,0-3,6)	3,4 (3,1-3,7)	4,9 (4,7-5,2)	4,8 (4,4-5,2)
60 дней	4,0 (3,2-4,9)	3,9 (3,4-4,4)	4,8 (4,5-5,2)	5,2 (4,8-5,6)	7,2 (6,9-7,5)	7,0 (6,5-7,5)
90 дней	5,6 (4,7-6,6)	4,8 (4,3-5,5)	6,1 (5,7-6,6)	6,6 (6,2-7,1)	9,2 (8,8-9,5)	9,1 (8,5-9,7)
180 дней	7,2 (6,2-8,4)	7,6 (6,8-8,3)	8,8 (8,3-9,3)	9,6 (9,1-10,2)	13,1 (12,7-13,6)	13,3 (12,7-14,0)
270 дней	9,1 (7,9-10,4)	10,0 (9,1-10,9)	10,9 (10,3-11,5)	12,3 (11,7-12,9)	16,1 (15,7-16,6)	16,8 (16,0-17,6)
1 год	9,9 (8,6-11,3)	12,2 (11,3-13,2)	12,6 (12,0-13,3)	14,6 (14,0-15,3)	18,7 (18,2-19,2)	20,0 (19,2-20,9)
2 года	14,6 (12,8-16,6)	19,0 (17,7-20,4)	18,8 (17,9-19,6)	23,6 (22,7-24,5)	29,3 (28,7-30,0)	32,1 (31,0-33,2)
3 года	18,7 (16,3-21,4)	23,7 (22,0-25,5)	23,3 (22,3-24,4)	30,0 (28,8-31,1)	38,0 (37,2-38,8)	41,5 (40,1-42,8)
4 года	24,5 (20,6-28,9)	28,9 (26,5-31,4)	26,9 (25,6-28,2)	36,2 (34,7-37,7)	45,8 (44,8-46,7)	49,6 (48,0-51,3)
5 лет	30,1 (23,0-38,8)	41,8 (31,7-53,8)	32,9 (29,6-36,4)	41,4 (39,2-43,6)	55,7 (53,5-58,0)	59,0 (56,1-61,9)

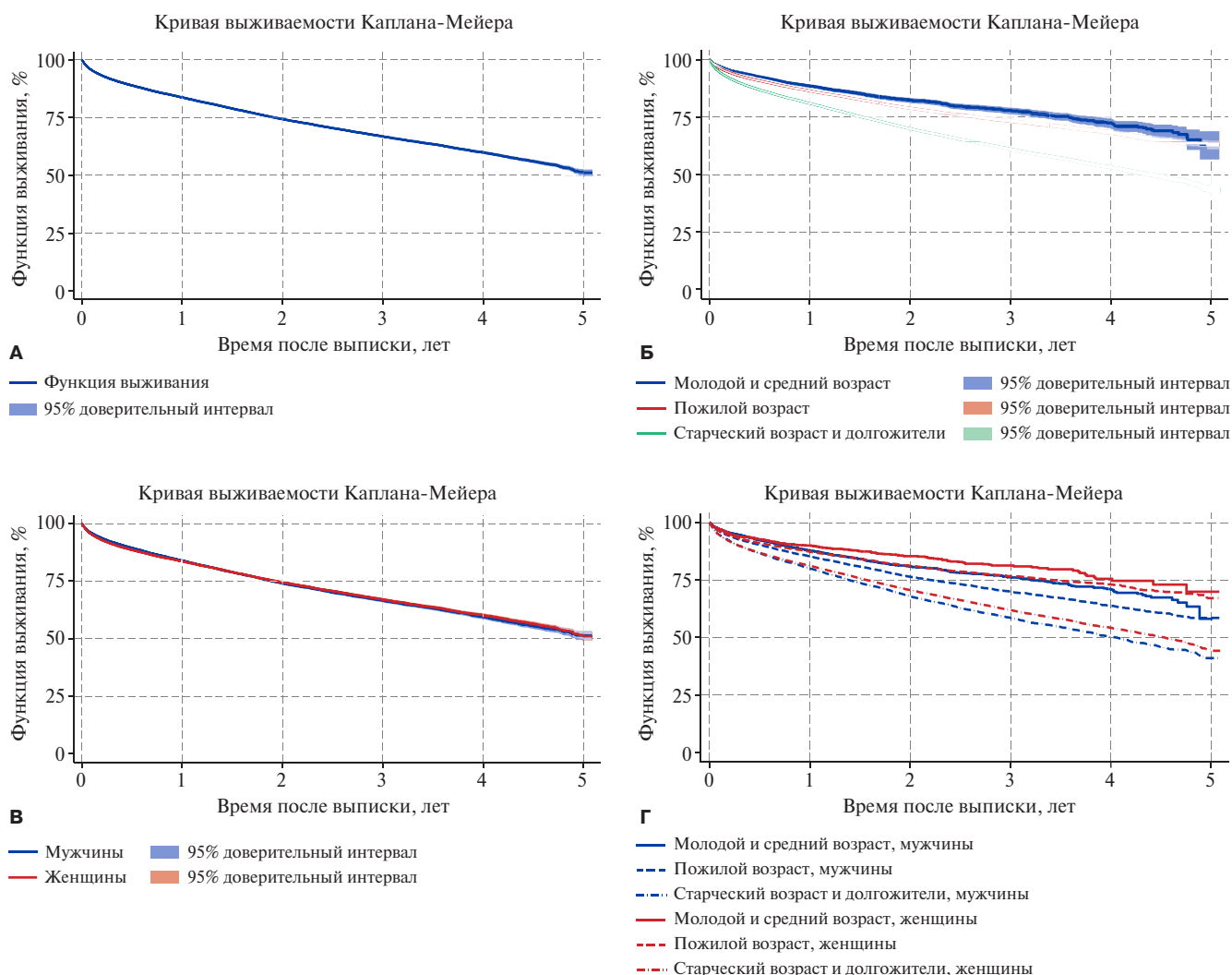


Рис. 1. Вероятность выживания в общей группе (А) и в зависимости от возраста (Б), пола (В), пола и возраста (Г).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

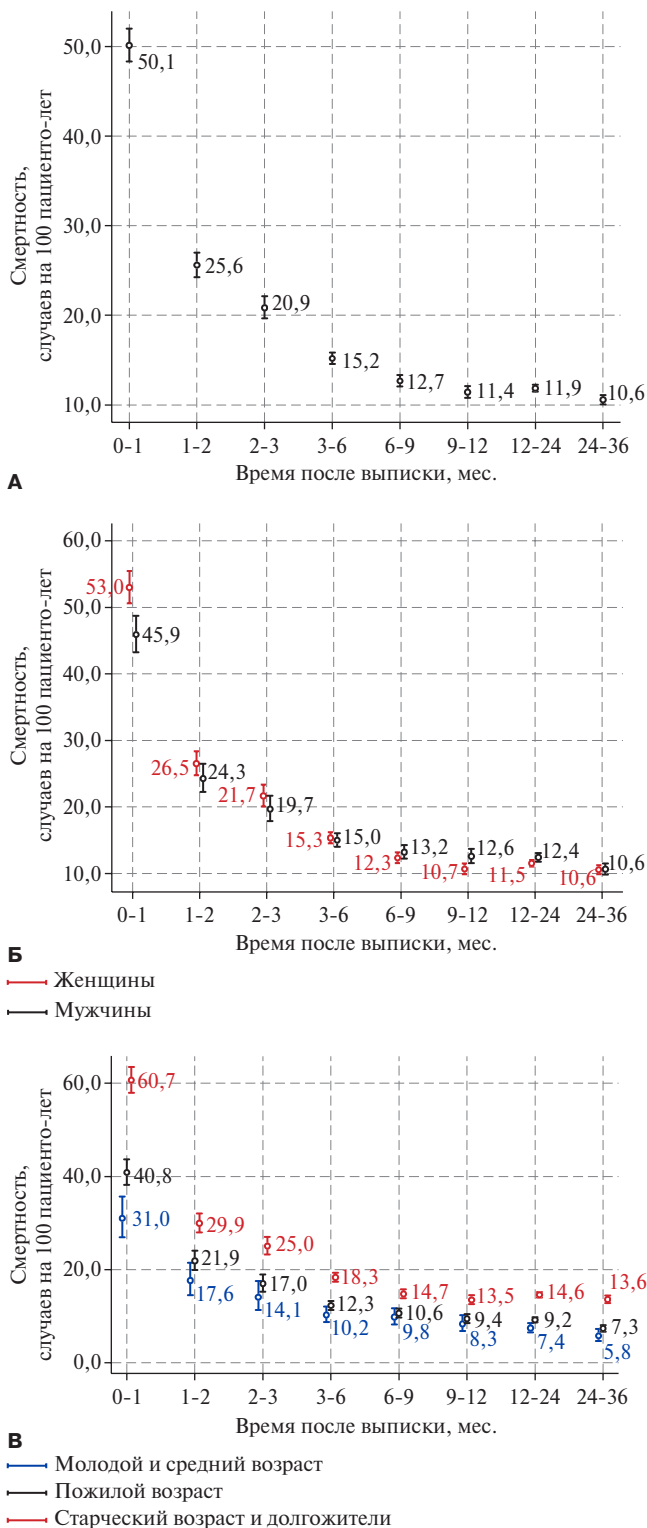


Рис. 2. Показатель смертности в зависимости от времени после выписки в общей группе (А), в зависимости от пола (Б) и возраста (В). Представлены средние значения и ДИ. $p < 0,001$ для тренда для всех групп.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

число (доля) пациентов молодого и среднего, пожилого, старческого возраста и долгожителей среди мужчин — 5669 (18,9%), 13801 (45,9%), 10567 (35,2%),

среди женщин — 2414 (5,6%), 13420 (30,9%), 27580 (63,5%), $p < 0,001$. При стратификации групп по возрасту выживаемость в течение периода наблюдения была выше у женщин по сравнению с мужчинами во всех возрастных группах: в молодом и среднем возрасте (69,9% vs 67,4%, log rank $p = 0,003$), в пожилом возрасте (70,3% vs 58,6%, log rank $p < 0,001$), в старческом возрасте и старше (46,6% vs 44,3%, log rank $p < 0,001$) (рис. 1 Г).

Вероятность смерти на определенный момент времени после выписки в общей группе и подгруппах по полу и возрасту представлена в таблицах 2 и 3. При стратификации по возрасту отдаленный прогноз после выписки у мужчин хуже, чем у женщин. В таблице 4 суммированы данные о вероятности смерти в зависимости от года поступления в стационар. Данные с расчетом выживаемости от момента госпитализации в стационар представлены в дополнительных материалах.

Показатель смертности за весь период наблюдения составил 15,3 (95% доверительный интервал (ДИ): 15,1-15,6) случая на 100 пациенто-лет. Показатель смертности в течение 1 мес. после выписки составил 50,1 (95% ДИ: 48,3-51,9) случая на 100 пациенто-лет, в течение 3 мес. — 32,8 (95% ДИ: 31,9-33,7), 6 мес. — 24,7 (95% ДИ: 24,1-25,3), в течение 1 года, 2, 3 и 5 лет наблюдения — 19,3 (95% ДИ: 18,9-19,7), 16,7 (95% ДИ: 16,4-16,9), 15,8 (95% ДИ: 15,5-16,0) и 15,3 (95% ДИ: 15,1-15,6) случая на 100 пациенто-лет, соответственно.

При анализе показателя смертности в различные временные промежутки в отдельности (без накопления) наибольшие значения зарегистрированы в первые месяцы после выписки как в общей группе, так и в подгруппах по полу и возрасту (рис. 2). Более неблагоприятный прогноз в период 2020-2021гг определялся главным образом за счет двукратного увеличения смертности в течение первого месяца после выписки из стационара (рис. 3).

Обсуждение

Ограничения доступных на сегодняшний день данных наблюдательных исследований выживаемости пациентов с СН, связанные с небольшим размером или нерепрезентативностью выборки, отбором или непоследовательным включением пациентов, неполными или неточными сведениями об исходах, подчеркивают значимость использования региональных ЭМЗ как основополагающих для формирования представления о текущем бремени заболевания и определения приоритетных направлений улучшения качества и повышения эффективности медицинской помощи. В представленном исследовании по данным реальной клинической практики впервые в РФ на крупной гетерогенной по половозрастному составу когорте пациентов с СН, перенесших эпизод госпи-

Таблица 4

Вероятность наступления смерти в зависимости от года поступления (95% ДИ), %

Период после выписки	2019	2020	2021	2022	2023
30 дней	3,3 (3,0-3,6)	6,0 (5,5-6,5)	6,3 (5,9-6,8)	3,3 (3,0-3,5)	3,2 (3,0-3,5)
60 дней	5,2 (4,8-5,6)	8,6 (7,9-9,2)	8,5 (8,0-9,0)	5,1 (4,8-5,4)	5,1 (4,8-5,4)
90 дней	7,0 (6,5-7,5)	10,6 (9,9-11,2)	10,0 (9,4-10,6)	6,6 (6,2-6,9)	6,7 (6,4-7,1)
180 дней	10,7 (10,2-11,3)	14,6 (13,8-15,4)	13,3 (12,7-13,9)	9,6 (9,2-10,0)	10,2 (9,7-10,7)
270 дней	14,0 (13,4-14,7)	17,3 (16,5-18,1)	15,8 (15,1-16,5)	12,0 (11,5-12,4)	13,5 (12,9-14,1)
1 год	17,0 (16,4-17,7)	19,9 (19,1-20,8)	17,8 (17,1-18,5)	14,0 (13,5-14,5)	16,6 (15,7-17,6)
2 года	28,7 (27,9-29,5)	27,5 (26,6-28,5)	25,2 (24,4-26,1)	25,3 (24,1-26,6)	—
3 года	36,5 (35,6-37,4)	33,5 (32,5-34,6)	35,2 (33,5-37,1)	—	—
4 года	42,9 (42,0-43,9)	41,5 (40,0-43,0)	—	—	—
5 лет	51,2 (49,8-52,7)	—	—	—	—

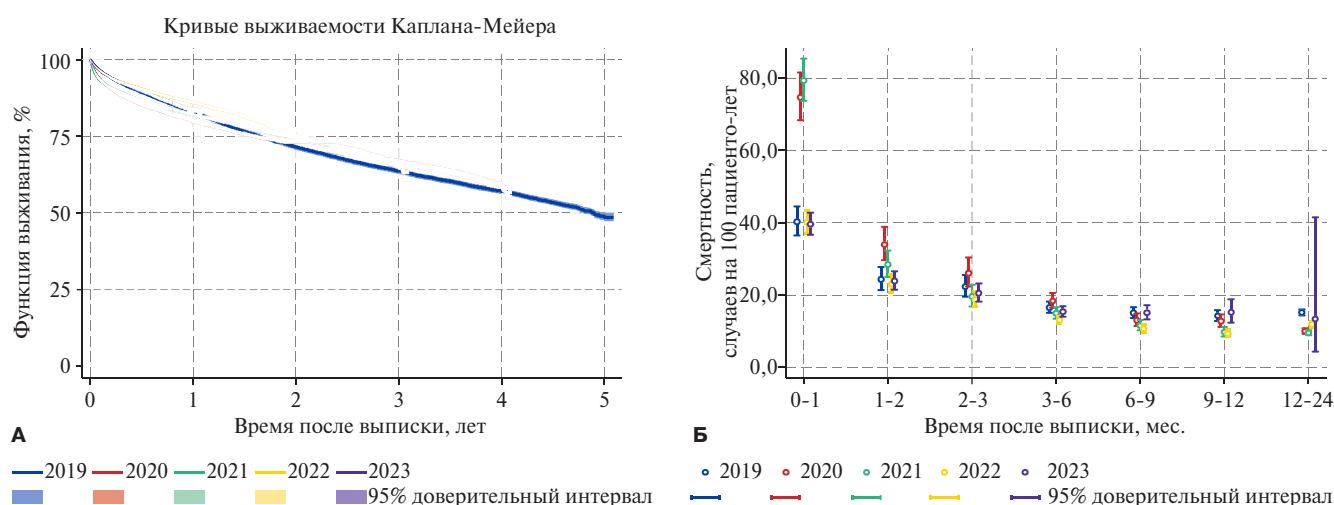


Рис. 3. (А) Кривые выживаемости в общей группе в зависимости от года поступления в стационар. Log rank $p < 0,001$ для следующих сравнений: 2019 vs 2021, 2022; 2020 vs 2022, 2023; 2021 vs 2022, 2023; 2022 vs 2023. Log rank $p = 0,059$ для 2019 vs 2020; $p = 0,3$ для 2019 vs 2023; $p = 0,1$ для 2020 vs 2021. **(Б)** Показатель смертности в течение разных периодов после выписки в зависимости от года госпитализации. Представлены средние значения и ДИ. $p < 0,001$ для тренда для всех периодов.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

тализации, проанализирована выживаемость после выписки. В течение 1 года и 5 лет вероятность смерти составила 16,3% и 48,9% и была выше у мужчин по сравнению с женщинами при стратификации по возрасту, и с увеличением возраста. Показатель смертности в течение 1 года и 5 лет составил 19,3 и 15,3 случаев на 100 пациенто-лет. Наиболее высокая смертность во всех анализируемых по полу и возрасту подгруппах наблюдалась в первый месяц после выписки.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении СН, усилия по созданию специализированных центров и обеспечению преемственности между уровнями и этапами организации медицинской помощи [11], прогноз пациентов с СН остается неблагоприятным. В представленном исследовании вероятность смерти в течение года составила 16,3%, что выше ранее полученных данных для когорты пациентов после декомпенсации СН в рутинной клинической практике в РФ (14,4%) [9] и сопоставимо с данны-

ми шведского регистра СН (годовая смертность 15,4–17,4% в зависимости от фракции выброса левого желудочка) [5]. В метаанализе 285 исследований с общей популяцией 15 млн пациентов с острой СН 30-дневная и годовая смертность после госпитализации с СН были выше (7% и 24%), чем в представленном исследовании, хотя нельзя исключить вклад случаев летального исхода за время госпитализации, которые из нашего исследования исключались [12]. В отдельных группах пациентов, в частности у пожилых, уровень смертности выше: в представленном исследовании — 19% в течение года, однако показатель может достигать 43% при тяжелой декомпенсации СН и высокой доле коморбидности [10]. В исследованиях других стран по оценке долгосрочного прогноза госпитализированных пациентов с СН годовая смертность в среднем составляла 15–30% и по сравнению с представленным исследованием в большинстве регионов была существенно выше — в стра-

нах Африки (34%), Индии (23%), Северной Америки (17,3% в течение 6 мес.), Австралии (25%), Дании (33%), Швеции и Великобритании (показатель 29,2 и 27,7 на 100 пациенто-лет), и ниже — в странах Азии (от 7,4 до 13%) и Среднего Востока (9%) [5, 12]. Аналогично, 5-летняя смертность была выше в датском (61,3%, 2008-2012гг) [13], австралийском (65,9%) [14] и американском регистрах (75%, 2005-2009гг) [15], чем в представленном исследовании (48,9%), что в большей степени согласуется с данными о выживаемости пациентов с хронической СН [5] и может быть связано как с анализом только выживших и стабилизированных после эпизода декомпенсации СН пациентов, так и с лучшей выживаемостью ввиду лучшей стабилизации состояния при более длительном стационарном лечении в РФ по сравнению с зарубежными странами. Действительно, при учете внутрибольничной летальности годовичная смертность госпитализированных пациентов с СН в представленном исследовании составляла 25%.

Аналогично предшествующим работам нами установлена более высокая смертность среди мужчин [14, 16] и с увеличением возраста. Возраст является универсальным предиктором риска и включен во многие прогностические шкалы при острой (EFFECT (Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment) [17], GWTG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure) [18]) и хронической (Seattle Heart Failure Model [19], MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) [20]) СН. Существует множество факторов, потенциально усложняющих ведение пациентов пожилого и старческого возраста и усугубляющих прогноз, в особенности наличие и выраженность синдрома старческой астении и высокий индекс коморбидности. Кроме того, пожилые пациенты реже включались в клинические исследования. Тем не менее препараты для лечения СН снижают риск смерти вне зависимости от пола и возраста. Более высокий риск неблагоприятных событий после выписки требует более тщательного внимания к группам риска и подчеркивает важность ведения пациентов в мультидисциплинарной команде, в т.ч. с включением врача-гериатра.

Ранее показано, что среди госпитализированных пациентов с СН наибольшие показатели смертности наблюдаются в первые месяцы после выписки, в связи с чем данный период условно обозначают как "уязвимый" [6]. В нашем исследовании показана высокая смертность в течение первых месяцев после выписки с последующим её снижением. Полученные результаты дополняют ранее полученные данные [21], показывая, что "уязвимость" характерна для всех пациентов с СН вне зависимости от пола, но наиболее высокий риск наблюдается у пациентов старческого возраста и долгожителей. Данная тенденция прослеживалась вне зависимости от года госпитализации.

Именно двукратный прирост смертности в течение первого месяца после выписки в период распространения пандемии COVID-19 (2020-2021гг) определил различия в прогнозе пациентов с СН в зависимости от года госпитализации. Повышение риска в раннем периоде после выписки может быть связано с несколькими факторами. Само ухудшение течения СН, приведшее к госпитализации, может быть маркером прогрессирования сердечной дисфункции. Зачастую наблюдаются тактические ошибки при ведении пациента в стационарных условиях в виде неназначения РБМТ [1, 22], что может быть связано как с недостаточной обеспеченностью данными препаратами, так и с зависящими от врача факторами — отсутствием знаний и опыта, погрешностью ввиду высокой нагрузки, а также зачастую мнимыми опасениями по поводу переносимости и безопасности назначения и титрования доз препаратов, особенно, в период ухудшения течения СН. Не последнее место среди причин высокой смертности в первые месяцы после госпитализации занимает плохая преемственность — несвоевременное направление на амбулаторный прием после выписки, нерегулярное наблюдение, а также прекращение титрования или отмена РБМТ.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что далеко не все пациенты с СН получают оптимальную медикаментозную терапию. В международном исследовании EVOLUTION HF (Utilization of Dapagliflozin and Other Guideline Directed Medical Therapies in Heart Failure Patients: A Multinational Observational Study Based on Secondary Data) электронных медицинских данных в Японии, Швеции, США и Великобритании наибольший процент использования квадротерапии через 3 мес. после выписки с СН был в Швеции и составлял всего 11,3% [22]. Во всероссийском амбулаторном исследовании Приоритет-ХСН охват квадротерапией пациентов с СН с низкой фракцией выброса был выше (24%) [23], однако чаще в РФ показатель неприемлемо низкий [24, 25]. Формирование междисциплинарных команд специалистов, многокомпонентные стратегии обучения и мотивации персонала и пациентов, в т.ч. с использованием цифровых технологий, могут улучшить качество медикаментозной терапии СН [26]. Эффективность и безопасность тактики ранней инициации в стационаре и быстрого достижения целевых доз в сочетании с тщательным наблюдением после выписки была доказана в исследовании STRONG-HF (Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure) — суммарная частота повторных госпитализаций с СН и смерти от всех причин в течение 180 дней наблюдения была значительно ниже в группе интенсивного ведения и составила 15,2%, по сравнению с 23,3% в группе стандартного подхода [27].

Хотя на сегодняшний день общенациональные исследования единичны, а прямое сравнение популяций разных стран и регионов невозможно ввиду различий в анализируемых выборках, используемых методах статистической обработки, особенностях организации медицинской помощи и системы здравоохранения в целом, полученные нами данные в совокупности подчеркивают сохраняющуюся значимость проблемы СН и важность своевременного внедрения научных достижений с доказанным влиянием на прогноз в реальную клиническую практику.

Ограничения исследования. Представленное исследование основано на данных о диагнозе СН (код I50.x) в ЭМЗ, объем которых не позволяет в полной мере оценить корректность диагноза в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, как и клинический статус пациентов, функциональный класс СН, медикаментозную терапию. Более низкий показатель смертности по сравнению с другими исследованиями может свидетельствовать как об отсутствии декомпенсации СН у части больных, так и об эффективной организации медицинской помощи пациентам с СН, что позволяет снизить годовую и 3-летнюю смертность до 4% [9] и 20% [28]. Валидационные зарубежные исследования свидетельствуют о валидности кода I50.x для госпитализированных пациентов с СН [29], а выполненный ранее анализ данных выписных эпикризов пациентов, включенных в регистр СН Санкт-Петербурга по критерию наличия кода I50.x в диагнозе, свидетельствует о высокой пропорции пациентов с признаками декомпенсации СН и частом назначении внутривенной диуретической терапии [30]. Исключение из исследования пациентов с острыми

состояниями, COVID-19 и длительностью госпитализации >30 дней делает анализируемую выборку не сплошной и может быть причиной систематической ошибки отбора, однако это требовалось для получения данных, более точно описывающих исходы, непосредственно связанные с наличием самой СН. Кроме того, учитывая объем и гетерогенность включенной когорты и наблюдение в медицинских учреждениях разного уровня, результаты нашего исследования могут быть экстраполированы на популяцию в целом. Представленное исследование проводилось в период пандемии и постпандемии COVID-19 и начальных этапов внедрения в практику новых классов лекарственных препаратов, снижающих смертность при СН (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов и ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2 типа), что могло повлиять на результаты.

Заключение

По данным реальной клинической практики 16,3% и 48,9% пациентов с СН подвержены риску смерти в течение 1 года и 5 лет после выписки из стационара. Наихудший прогноз характерен для первых месяцев после выписки и для пациентов пожилого и старческого возраста. Улучшение качества медицинской помощи в стационаре и преемственность медицинской помощи между стационарным и амбулаторным этапами могут улучшить прогноз пациентов с СН.

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

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
2. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *The Lancet*. 2018;391(10120):572-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
3. Salah HM, Khan Minhas AM, Khan MS, et al. Causes of Hospitalization in the United States between 2005-2018. *European Heart Journal Open*. 2021;1(1):oeab001. doi:10.1093/ehjopen/oeab001.
4. Soloveva AE, Endubaeva GV, Avdonina NG, et al. ICD-10 code-based definition of heart failure in Saint Petersburg electronic health records: prevalence, health care utilization and outcomes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4621. (In Russ.) Соловьева А.Е., Ендубаева Г.В., Авдонина Н.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга: распространенность, нагрузка на систему здравоохранения, исходы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4621. doi:10.15829/1560-4071-2021-4621.
5. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
6. Villevalde SV, Soloveva AE. Decompensated heart failure with reduced ejection fraction: overcoming barriers to improve prognosis in the "vulnerable" period after discharge. *Kardiologiya*. 2021;61(12):82-93. (In Russ.) Виллеальде С.В., Соловьева А.Е. Декомпенсация сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: преодоление барьеров для улучшения прогноза в "уязвимый" период после выписки. *Кардиология*. 2021;61(12):82-93. doi:10.18087/cardio.2021.12.n1860.
7. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(14):1302-10. doi:10.1016/j.jacc.2022.07.021.
8. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *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.
9. 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. *Kardiologiya*. 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.
10. Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. *Kardiologiya*. 2015;55(5):12-21. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология*. 2015;55(5):12-21.
11. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation

- into regional cardiovascular risk management systems. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3792. (In Russ.) Шляхто Е. В., Звартау Н. Э., Виллевалде С. В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792.
12. Kimmoun A, Takagi K, Gall E, et al.; METAHF Team. Temporal trends in mortality and readmission after acute heart failure: a systematic review and meta-regression in the past four decades. Eur J Heart Fail. 2021;23(3):420-31. doi:10.1002/ehf.2103.
 13. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, et al. Thirty-year trends in heart failure hospitalization and mortality rates and the prognostic impact of co-morbidity: a Danish nationwide cohort study. Eur J Heart Fail. 2016;18(5):490-9. doi:10.1002/ehf.486.
 14. Hariharaputhiran S, Peng Y, Ngo L, et al. Long-term survival and life expectancy following an acute heart failure hospitalization in Australia and New Zealand. Eur J Heart Fail. 2022;24(9):1519-28. doi:10.1002/ehf.2595.
 15. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2017;70(20):2476-86. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.074.
 16. Polyakov DS, Fomin IV, Vaisberg AR. Evaluation of long-term predictors in patients with acute decompensated heart failure depending on age: the results of the EPOCHA-D-CHF study. Clinical gerontology. 2019;(3-4):39-47. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. Оценка предикторов долгосрочного прогноза у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности в зависимости от возраста: результаты исследования ЭПОХА-Д-ХСН. Клиническая геронтология. 2019;(3-4):39-47. doi:10.26347/1607-2499201903-04039-047.
 17. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. J.A.M.A. 2003;290(19):2581-7.
 18. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. Treatment and risk in heart failure: Gaps in evidence or quality? Circulation: Cardiovasc. Quality Outcomes. 2010;3(3):309-15.
 19. 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.
 20. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. Eur. Heart J. 2013;34(19):1404-13.
 21. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2007;116(13):1482-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906.
 22. Bozkurt B, Savarese G, Adamsson Eryd S, et al. Mortality, Outcomes, Costs, and Use of Medicines Following a First Heart Failure Hospitalization: EVOLUTION HF. JACC Heart Fail. 2023;S2213-1779(23)00234-2. doi:10.1016/j.jchf.2023.04.017.
 23. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5593. (In Russ.) Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593. EDN: AMDHTV.
 24. Fomin IV, Polyakov DS, Vaisberg AR. 25 years of chronic heart failure treatment in clinical practice in the Russian Federation — are we doing everything right in 2022? Medical Almanac. 2022;(4):27-37. (In Russ.) Фомин И. В., Поляков Д. С., Вайсберг А. Р. 25 лет реальной клинической практики в лечении хронической сердечной недостаточности в РФ — все ли мы правильно делаем в 2022 году? Медицинский альманах. 2022;(4):27-37.
 25. Ageev FT, Blankova ZN, Svirida ON, et al. The first results of advanced medical care for chronic heart failure in different regions of the Russian Federation. Part II: Application of the main drugs for chronic heart failure and dynamics of hospitalizations. Russian Cardiology Bulletin. 2023;18(2):29-34. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Бланкова З. Н., Свирида О. Н. и др. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в различных регионах Российской Федерации. Часть II. Частота применения основных препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности и динамика количества госпитализаций. Кардиологический вестник. 2023;18(2):29-34. doi:10.17116/Cardiobulletin20231802129.
 26. Van Spall HGC, Fonarow GC, Mamas MA. Underutilization of Guideline-Directed Medical Therapy in Heart Failure: Can Digital Health Technologies PROMPT Change? J Am Coll Cardiol. 2022;79(22):2214-8. doi:10.1016/j.jacc.2022.03.351.
 27. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet. 2022;400(10367):1938-52. doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
 28. Sitnikova MY, Lysanikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. Kardiologia. 2018;58(S10):9-19. (In Russ.) Ситникова М. Ю., Ляникова Е. А., Юрченко А. В. и др. Результаты 3-х летней работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(S10):9-19. doi:10.18087/cardi.2483.
 29. Bates BA, Akhabue E, Nahass MM, et al. Validity of International Classification of Diseases (ICD)-10 Diagnosis Codes for Identification of Acute Heart Failure Hospitalization and Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction in a National Medicare Sample. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2023;16(2):e009078. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.122.009078.
 30. Endubaeva GV, Solovyova AE, Medvedev AE, et al. Compliance of the management of hospitalized patients with heart failure with the quality criteria for health care: data from the St. Petersburg registry. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4S):5621. (In Russ.) Ендубаева Г. В., Соловьева А. Е., Медведев А. Э. и др. Анализ соответствия ведения госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью критериям качества медицинской помощи: данные регистра Санкт-Петербурга. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4S):5621. doi:10.15829/1560-4071-2023-5621. EDN: BBAIJN.

Дополнительные материалы

Таблица ДМ1

**Вероятность наступления смерти в различные точки наблюдения
в течение 5 лет от даты госпитализации в общей группе и подгруппах по полу и возрасту**

Период после даты госпитализации	Вероятность наступления смерти, % (95% доверительный интервал)					
	Общая группа	В зависимости от пола		В зависимости от возраста		
		Женщины	Мужчины	Молодой и средний возраст	Пожилый возраст	Старческий возраст и долгожители
30 дней	13,4 (13,2-13,6)	13,9 (13,7-14,2)	12,7 (12,4-13,0)	11,2 (10,7-11,8)	10,3 (10,0-10,6)	16,2 (15,9-16,5)
60 дней	16,3 (16,0-16,5)	17,0 (16,7-17,3)	15,2 (14,8-15,5)	13,0 (12,4-13,6)	12,6 (12,2-12,9)	19,6 (19,3-19,9)
90 дней	18,0 (17,7-18,2)	18,8 (18,5-19,2)	16,7 (16,4-17,1)	14,3 (13,7-14,9)	14,0 (13,6-14,3)	21,6 (21,3-22,0)
180 дней	21,1 (20,8-21,3)	22,1 (21,7-22,4)	19,8 (19,4-20,1)	16,3 (15,7-17,0)	16,6 (16,3-17,0)	25,3 (24,9-25,7)
270 дней	23,5 (23,2-23,8)	24,4 (24,0-24,7)	22,2 (21,8-22,6)	18,3 (17,6-19,0)	18,7 (18,3-19,1)	28,0 (27,6-28,4)
1 год	25,6 (25,3-25,9)	26,4 (26,1-26,8)	24,4 (24,0-24,9)	19,8 (19,0-20,5)	20,5 (20,0-20,9)	30,4 (30,0-30,9)
2 года	33,3 (33,0-33,7)	34,0 (33,6-34,4)	32,4 (31,9-33,0)	24,7 (23,8-25,6)	26,8 (26,3-27,4)	39,5 (39,0-40,0)
3 года	39,7 (39,2-40,1)	40,3 (39,8-40,9)	38,8 (38,1-39,4)	28,4 (27,3-29,5)	31,6 (30,9-32,2)	47,1 (46,5-47,6)
4 года	45,8 (45,3-46,3)	46,3 (45,6-47,0)	45,1 (44,3-45,9)	32,7 (31,1-34,4)	36,2 (35,4-37,1)	53,9 (53,2-54,6)
5 лет	53,8 (52,7-54,9)	54,5 (53,1-55,9)	52,7 (51,0-54,4)	41,5 (36,6-46,8)	41,5 (39,8-43,1)	62,4 (61,1-63,8)

Примечание: данные представлены для всех госпитализированных пациентов, включая пациентов с неизвестной (незакрытой) датой выписки, ОИМ (I21-I24), ОНМК (I60-I64) и COVID-19 (U07.1, U07.2) в текущую госпитализацию, летальным исходом в течение срока госпитализации.

Сокращения: ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Таблица ДМ2

**Вероятность наступления смерти в различные точки наблюдения
в течение 5 лет от даты госпитализации в общей группе и подгруппах по полу и возрасту**

Период после даты госпитализации	Вероятность наступления смерти, % (95% доверительный интервал)					
	Общая группа	В зависимости от пола		В зависимости от возраста		
		Женщины	Мужчины	Молодой и средний возраст	Пожилый возраст	Старческий возраст и долгожители
30 дней	9,8 (9,5-10,0)	10,1 (9,9-10,4)	9,2 (8,9-9,5)	9,3 (8,7-9,9)	7,3 (7,0-7,7)	11,5 (11,2-11,8)
60 дней	12,0 (11,8-12,2)	12,5 (12,2-12,8)	11,2 (10,9-11,6)	10,6 (9,9-11,3)	9,2 (8,9-9,6)	14,2 (13,8-14,5)
90 дней	13,7 (13,5-14,0)	14,3 (14,0-14,6)	12,9 (12,5-13,2)	11,9 (11,2-12,6)	10,7 (10,3-11,1)	16,1 (15,8-16,5)
180 дней	17,1 (16,8-17,3)	17,7 (17,3-18,0)	16,2 (15,7-16,6)	14,2 (13,4-14,9)	13,5 (13,1-14,0)	20,0 (19,6-20,4)
270 дней	19,7 (19,4-20,0)	20,2 (19,8-20,6)	19,0 (18,5-19,4)	16,3 (15,5-17,2)	15,8 (15,3-16,2)	23,0 (22,6-23,4)
1 год	22,0 (21,7-22,3)	22,4 (22,0-22,8)	21,5 (21,0-21,9)	18,0 (17,2-18,9)	17,7 (17,3-18,2)	25,6 (25,2-26,1)
2 года	30,7 (30,3-31,1)	30,8 (30,3-31,3)	30,6 (30,0-31,2)	23,9 (22,8-25,0)	25,0 (24,4-25,6)	35,6 (35,1-36,2)
3 года	37,7 (37,2-38,2)	37,7 (37,1-38,3)	37,7 (36,9-38,5)	28,2 (26,8-29,6)	30,3 (29,5-31,0)	43,8 (43,2-44,5)
4 года	42,2 (43,6-44,8)	44,1 (43,3-44,8)	44,4 (43,5-45,4)	33,1 (31,2-35,2)	35,1 (34,1-36,0)	51,1 (50,4-51,9)
5 лет	52,3 (51,1-53,5)	52,4 (50,9-53,9)	52,2 (50,3-54,0)	42,3 (36,3-48,7)	40,4 (38,6-42,3)	59,9 (58,4-61,3)

Примечание: данные представлены для всех госпитализированных пациентов, за исключением пациентов с ОИМ (I21-I24), ОНМК (I60-I64) и COVID-19 (U07.1, U07.2) в текущую госпитализацию, сроком госпитализации более 30 дней.

Сокращения: ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.



Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL

Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. С., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

Цель. Изучить долгосрочное влияние комплексной терапии с добавлением усиленной наружной контрпульсации (УНКП) на толерантность к физической нагрузке, качество жизни, систолическую функцию сердца у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В открытом рандомизированном исследовании EXCEL (NCT05913778) 118 пациентов с верифицированной стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III функционального класса (ФК NYHA) со сниженной или промежуточной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), были рандомизированы в 1 группу (n=59) — оптимальная медикаментозная терапия и УНКП (35 ч, 2 курса в год) или 2 группу (n=59) — оптимальная медикаментозная терапия и УНКП (35 ч, 1 курс в год). Всем пациентам исходно, через 12, 24 и 36 мес. проводили тест с 6-минутной ходьбой (6МХТ), оценку клинического статуса, качества жизни (опросник MLHFQ), уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ и клинических исходов.

Результаты. В обеих группах отмечена стойкая положительная динамика ФК ХСН (средний ФК через 36 мес. снизился в 1 группе с 2,40 до 1,86 (p<0,001), а во 2 группе с 2,37 до 2,17 (p<0,001)) и клинического статуса пациентов. Выявлено значимое увеличение пройденного расстояния в 6МХТ в обеих группах — в 1 группе через 24 мес. прирост составил 59,4% (95% доверительный интервал (ДИ): 36,9-76,8), а во 2 группе — 34,3% (95% ДИ: 26,7-40,1). Доли пациентов с увеличением пройденного расстояния в 6МХТ >20% в 1 и 2 группах через 36 мес. составили 100% (n=59) и 79,7% (n=47) (p<0,001), соответственно. Отмечено статистически значимое снижение оценки по опроснику MLHFQ в 1 группе через 36 мес. — на 43,8% (95% ДИ: 40,5-47,1), а во 2 группе — на 30,0% (95% ДИ: 26,4-33,6); уменьшение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида, а также увеличение ФВ ЛЖ. В 1 группе летальных исходов не было, во 2 группе смертность составила 3,4%.

Заключение. За 36-мес. период исследования влияния УНКП у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, продемонстрировано стабильное улучшение толерантности к нагрузке, качества жизни, систолической функции сердца, более выраженные в группе с 2 курсами УНКП в год, а также снижение частоты возникновения неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: усиленная наружная контрпульсация, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, толерантность к нагрузке, качество жизни.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: clinicaltrials.gov (NCT05913778).

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Лишута А. С.* — к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-3391-0193, Слепова О. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1172-1116, Николаева Н. С. — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8907-8370, Привалова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6675-7557, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexey@lishuta.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, УНКП — усиленная наружная контрпульсация, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, EXCEL — Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpulsation, MLHFQ — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, 6МХТ — тест с 6-минутной ходьбой.

Рукопись получена 03.04.2024

Рецензия получена 10.04.2024

Принята к публикации 18.04.2024



Для цитирования: Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. С., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Долгосрочные эффекты усиленной наружной контрпульсации в ведении пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5886. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5886. EDN HHLTQK

Long-term effects of enhanced external counterpulsation in the management of patients with coronary artery disease complicated by heart failure: data from the EXCEL study

Lishuta A. S., Slepova O. A., Nikolaeva N. S., Privalova E. V., Belenkov Yu. N.

Aim. To study the long-term effect of complex therapy with enhanced external counterpulsation (EECP) on exercise tolerance, quality of life, and systolic cardiac function in patients with stable coronary artery disease (CAD) complicated by heart failure (HF).

Material and methods. Open randomized study EXCEL (NCT05913778) included 118 patients with verified stable CAD complicated by NYHA class II-III HF with reduced or mildly reduced ejection fraction (EF). The patients were randomized into group 1 (n=59) who received optimal therapy and EECP (35 hours, 2 courses per year) or group 2 (n=59), who received optimal drug therapy and EECP (35 hours, 1 course per year). All patients underwent a 6-minute walk test (6MWT) at baseline,

12, 24 and 36 months, the assessment of clinical status, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, LVEF and clinical outcomes.

Results. In both groups, we revealed an improvement of HF class (average HF class after 36 months decreased in the 1st group from 2,40 to 1,86 (p<0,001), and in the 2nd group from 2,37 to 2,17 (p<0,001)) and clinical status of patients. A significant increase in 6MWT distance after 24 months was revealed in both groups — in group 1 by 59,4% (95% confidence interval (CI) 36,9-76,8), and in group 2 — by 34,3% (95% CI 26,7-40,1). The proportions of patients with an increase in 6MWD distance >20% in groups 1 and 2 after 36 months were 100% (n=59) and 79,7% (n=47)

($p < 0,001$), respectively. There was a significant decrease in the MLHFQ score after 36 months in the 1st group by 43,8% (95% CI 40,5-47,1), and in the 2nd group by 30,0% (95% CI 26,4-33,6), NT-proBNP decrease, as well as an increase in LVEF. There were no deaths in group 1, while in group 2, mortality was 3,4%.

Conclusion. A 36-month follow-up of patients with CAD complicated by HF receiving EECP revealed stable improvements in exercise tolerance, quality of life, systolic cardiac function, more pronounced in the group with 2 courses of EECP per year, as well as a decrease in the incidence of adverse outcomes.

Keywords: enhanced external counterpulsation, coronary artery disease, heart failure, exercise tolerance, quality of life.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: clinicaltrials.gov (NCT05913778).

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

Lishuta A. S.* ORCID: 0000-0003-3391-0193, Slepova O. A. ORCID: 0000-0002-1172-1116, Nikolaeva N. S. ORCID: 0000-0001-8907-8370, Privalova E. V. ORCID: 0000-0001-6675-7557, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Corresponding author: alexey@lishuta.ru

Received: 03.04.2024 **Revision Received:** 10.04.2024 **Accepted:** 18.04.2024

For citation: Lishuta A. S., Slepova O. A., Nikolaeva N. S., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. Long-term effects of enhanced external counterpulsation in the management of patients with coronary artery disease complicated by heart failure: data from the EXCEL study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5886. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5886. EDN HHLTQK

Ключевые моменты

- Включение усиленной наружной контрпульсации (УНКП) в комплексную программу ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза позволяет добиться стабильного положительного влияния на их функциональный статус, толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни.
- Долгосрочное лечение УНКП пациентов с ХСН ишемического генеза приводит к стабильному уменьшению выраженности сердечной недостаточности, улучшению или сохранению систолической функции левого желудочка.
- Проведение ежегодно двух курсов УНКП по стандартному протоколу при лечении пациентов с ХСН ишемического генеза значимо превосходит по эффективности однократный курс.

В течение последних 20 лет сохраняется рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН), одной из основных причин формирования которой является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Несмотря на увеличение состава базисной терапии и охвата ею пациентов с ХСН, прогноз этих пациентов остается неблагоприятным — при ХСН I-II функционального класса (ФК) медиана времени дожития составляет 8,4 года, а при ХСН III-IV ФК — 3,8 года [1]. Ведение пациентов с ИБС, осложненной ХСН, должно включать комплексный подход, охватывающий медикаментозное и немедикаментозное лечение. Несмотря на доказанные преимущества немедикаментозного лечения, обеспечивающего до 30% эффекта лечебных мероприятий, существенная часть пациентов его не получает [2, 3].

Все это обуславливает актуальность поиска дополнительных методов лечения, одним из которых

Key messages

- The inclusion of enhanced external counterpulsation (EECP) in a comprehensive program for the management of patients with ischemic heart failure (HF) improves functional status, exercise tolerance and quality of life.
- Long-term EECP therapy in patients with ischemic HF leads to a stable reduction in the severity of HF, improvement or preservation of left ventricular systolic function.
- Two courses of EECP annually according to the standard protocol in the treatment of patients with ischemic HF is significantly more effective than a single course.

может быть усиленная наружная контрпульсация (УНКП), эффективность и безопасность которой продемонстрированы в ряде исследований [4, 5]. Большинство проводимых исследований эффективности УНКП имеет нерандомизированный характер, небольшие выборки и/или малую длительность наблюдения, что ограничивает внедрение их результатов в клиническую практику и требует проведения полноценных рандомизированных контролируемых исследований [6, 7].

Цель исследования: изучить долгосрочное влияние комплексной терапии с добавлением УНКП на толерантность к физической нагрузке, качество жизни и систолическую функцию сердца у пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН.

Материал и методы

Дизайн, критерии включения/невключения проспективного открытого рандомизированного исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpulsation; NCT05913778), а также характеристики пациентов были подробно изложены ранее [8, 9].

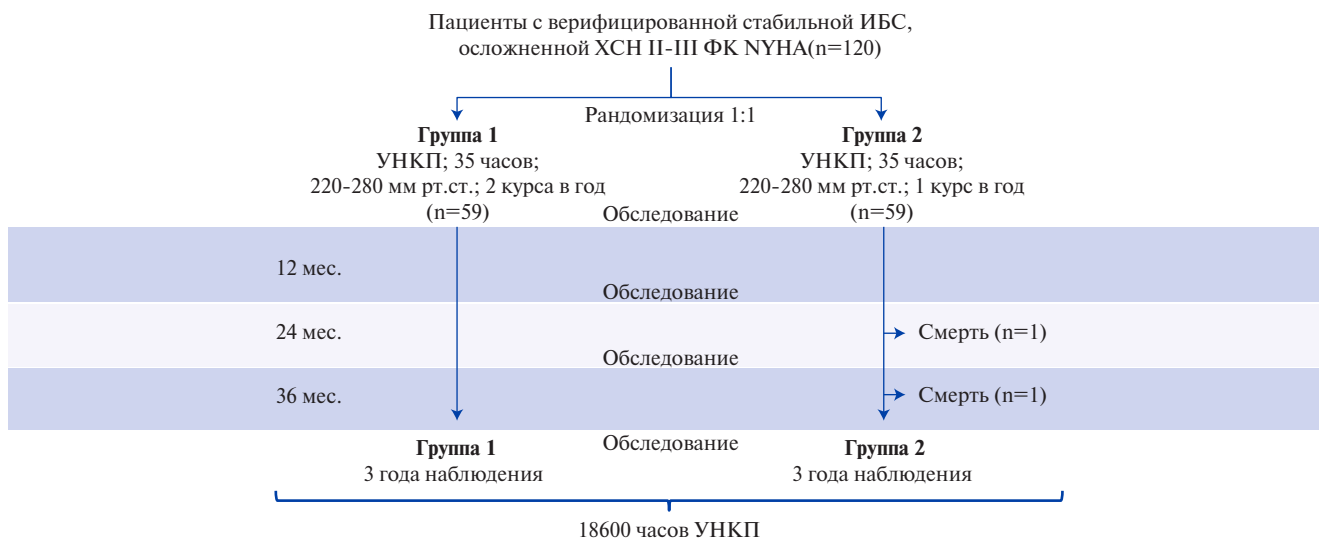


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, УНКП — усиленная наружная контрпульсация.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследовании EXCEL 118 пациентов с верифицированной стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ФК по классификации NYHA со сниженной или промежуточной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), были рандомизированы в две группы (рис. 1).

Пациентам 1 группы (n=59) дополнительно к оптимальной медикаментозной терапии проводили УНКП (35 ч по стандартному протоколу, 2 курса в год). Пациентам 2 группы (n=59) дополнительно к оптимальной медикаментозной терапии проводили УНКП (35 ч по стандартному протоколу, 1 курс в год).

Все пациенты, включенные в исследование, находились на амбулаторном наблюдении, получали оптимальную медикаментозную терапию по поводу ИБС, ХСН и сопутствующих заболеваний. Все пациенты принимали оптимальную медикаментозную терапию в подобранных дозах минимум 3 мес. до включения в исследование.

В данной публикации представлены результаты наблюдения пациентов в течение 36 мес. исследования.

Всем пациентам исходно, через 12, 24, 36 мес. проводились: оценка уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP); клинического статуса (Шкала оценки клинического состоя-

ния в модификации В. Ю. Мареева); толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой — 6МХТ); качества жизни (опросник Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire — MLHFQ); ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии; регистрация нежелательных побочных реакций во время процедур УНКП.

Первичной конечной точкой была доля пациентов с увеличением расстояния, проходимого по данным 6МХТ, по крайней мере на 20% по сравнению с исходным. Вторичные конечные точки включали возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых клинических исходов (инфаркт миокарда, реваскуляризация, инсульт, смерть), появление новых случаев фибрилляции предсердий, сахарного диабета, снижения функции почек (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации на уровне не <50% или снижение более чем на 30 мл/мин на 1,73 м² от рандомизации до <60 мл/мин на 1,73 м²), а также госпитализаций по поводу ХСН.

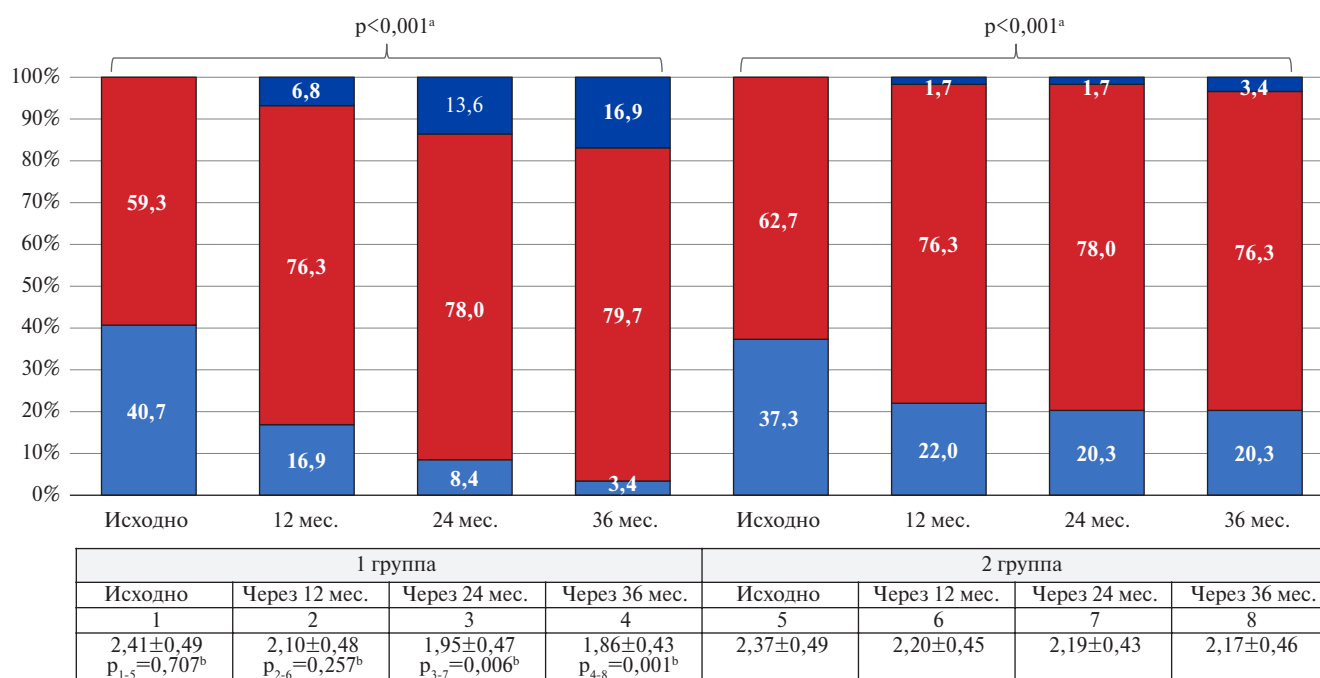
Статистическую обработку данных выполняли в программе SPSS Statistic 27 (IBM, США). Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах — Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Для сравнения групп применяли критерий U Манна-Уитни для количественных и качественных порядковых переменных и двусторонний точный тест Фишера для категориальных переменных. В целях оценки изменений показателей по сравнению с исходным уровнем (внутри каждой группы) применяли тест Вилкоксона для количественных и качественных порядковых переменных, критерий хи-квадрат МакНемара для категориальных переменных, критерий Фридмана для сравнения ≥3 связанных групп.

Таблица 1

Частота побочных эффектов за время исследования (36 мес.)

Побочный эффект	1 группа (n=59)	2 группа (n=59)	p
Эрекция во время процедур УНКП, n (%)	6 (10,2)	4 (6,8)	0,508
Ощущение утомления в течение нескольких часов после процедур, n (%)	24 (40,7)	13 (22,0)	0,029
Ощущение "жара", "ползания мурашек" в стопах, n (%)	12 (20,3)	5 (8,5)	0,066
Дискомфорт в голених во время процедур, n (%)	5 (8,5)	4 (6,8)	0,728

Сокращение: УНКП — усиленная наружная контрпульсация.



■ I ФК (NYHA)
■ II ФК (NYHA)
■ III ФК (NYHA)
■ IV ФК (NYHA)

Рис. 2. Динамика ФК ХСН в группах за время наблюдения.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ^a — критерий Фридмана, ^b — критерий Манна Уитни.

Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика изучаемых групп

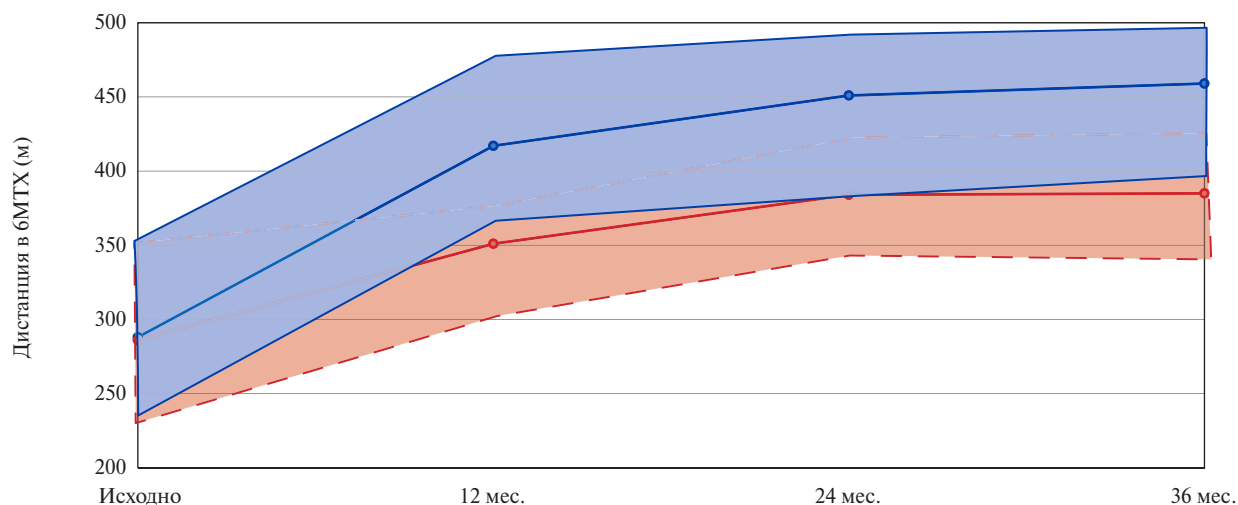
Пациенты 1 и 2 групп были сопоставимы по возрасту (64,8 [57,6; 71,2] vs 64,5 [57,0; 71,0] лет, $p=0,548$), полу (мужчин 81,4% vs 79,7%, $p=0,502$) и основным клинико-демографическим показателям.

За время наблюдения (36 мес.) пациенты исследуемых групп лечение УНКП переносили удовлетворительно. Частота побочных эффектов представлена в таблице 1. Все побочные эффекты носили временный характер и/или не повлияли на дальнейшее лечение УНКП.

Динамика изучаемых показателей

За время исследования (36 мес.) во обеих группах отмечалась стойкая положительная динамика ФК ХСН (рис. 2) — средний ФК через 36 мес. снизился в 1 группе с 2,40 исходно до 1,86, а во 2 группе с 2,37 до 2,17, соответственно (рис. 2).

При оценке динамики толерантности к нагрузке у пациентов группы УНКП увеличение пройденного расстояния по данным 6МХТ отмечено в обеих группах. Максимальный прирост проходимой в 6МХТ дистанции отмечен на первом году наблюдения — в 1 группе через 12 мес. — на 44,8% от исходного уровня (95% доверительный интервал (ДИ): 24,7-64,9), через 24 мес. — на 56,6% (+11,8%; 95% ДИ: 36,2-75,1), через 36 мес. — на 59,4% (+2,8%; 95%



	Исходно	12 мес.	24 мес.	36 мес.	P
Группа 1	288 [233; 352]	417 [368; 477]	451 [381; 491]	459 [396; 496]	0,001 ^a
Группа 2	286 [232; 354]	351 [302; 375]	384 [342; 421]	385 [338; 425]	0,020 ^a
p	0,303 ^b	0,013 ^b	0,011 ^b	0,001 ^b	

● Группа 1
● Группа 2

Рис. 3. Динамика проходимой дистанции по данным 6МХТ.

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль].

Сокращения: 6МХТ — тест с 6-минутной ходьбой, ^a — критерий Фридмана, ^b — критерий Манна Уитни.

Таблица 2

Динамика показателей качества жизни, ФВ ЛЖ и уровней NT-proBNP в изучаемых группах

Показатель		1 группа (n=59)	2 группа (n=59)	p
ШОКС, баллы	исходно	6,1 [5,7; 6,6]	6,1 [5,6; 6,5]	0,312
	через 12 мес.	4,7 [4,3; 5,1]	4,9 [4,7; 5,2]	0,078
	через 24 мес.	3,9 [3,7; 4,2]	4,8 [4,3; 5,1]	0,023
	через 36 мес.	3,8 [3,7; 4,2]	4,8 [4,2; 5,0]	0,011
	Р _{иск-24мес.}	0,006	0,033	
MLHFQ, баллы	исходно	60,1 [44,6; 69,3]	60,5 [43,8; 68,9]	0,208
	через 12 мес.	39,9 [32,1; 44,2]	47,4 [40,4; 52,3]	0,041
	через 24 мес.	35,8 [29,7; 39,1]	42,3 [37,2; 46,4]	0,015
	через 36 мес.	33,8 [28,6; 38,4]	42,4 [37,2; 46,0]	0,009
	Р _{иск-24мес.}	0,005	0,020	
ФВ ЛЖ, %	исходно	40,6 [34,6; 43,2]	41,3 [35,2; 44,1]	0,401
	через 12 мес.	47,1 [40,9; 51,6]	43,8 [38,6; 48,9]	0,020
	через 24 мес.	49,0 [43,2; 52,8]	44,6 [38,7; 49,1]	0,007
	через 36 мес.	49,2 [43,0; 52,7]	44,5 [38,9; 49,0]	0,006
	Р _{иск-24мес.}	0,003	0,021	
NT-proBNP, пг/мл	исходно	246 [167; 341]	240 [166; 332]	0,222
	через 12 мес.	122 [97; 161]	156 [120; 201]	0,011
	через 24 мес.	120 [94; 155]	154 [116; 208]	0,006
	через 36 мес.	120 [93; 148]	156 [116; 205]	0,007
	Р _{иск-24мес.}	<0,001	0,018	

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль].

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, MLHFQ — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, 6МХТ — тест с 6-минутной ходьбой.

Таблица 3

Частота вторичных конечных точек в изучаемых группах

Показатель	1 группа (n=59)			2 группа (n=59)			Р _{змес.}
	12 мес.	24 мес.	36 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.	
ИМ, n (%)	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,4)	3 (5,1)	4 (6,8)	0,171
ЧКВ/КШ, n (%)	1 (1,7)	2 (3,4)	3 (5,1)	3 (5,1)	5 (8,5)	7 (11,9)	0,187
Смерть, n (%)	0	0	0	0	1 (1,7)	2 (3,4)	—
Госпитализация по поводу ХСН, n (%)	1 (2,5)	3 (5,1)	6 (10,2)	2 (5,0)	6 (10,2)	11 (18,6)	0,189
Новые случаи ФП, n (%)	0	0	0	2 (5,0)	3 (5,1)	4 (6,8)	—
Новые случаи СД, n (%)	0	0	0	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,4)	—
Новые случаи снижения функции почек, n (%)	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)	1 (1,7)	1,000

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ДИ: 36,9-76,8), а во 2 группе — на 22,7% (95% ДИ: 17,2-28,2), 33,6% (+10,9%; 95% ДИ: 27,3-39,9) и 34,3% (+0,7%; 95% ДИ: 26,7-40,1), соответственно (рис. 3).

При оценке динамики качества жизни у пациентов группы УНКП отмечено статистически значимое ее улучшение по данным опросника MLHFQ (табл. 2). Через 12 мес. суммарная оценка по MLHFQ в 1 группе снизилась на 33,6% (95% ДИ: 29,8-37,4), через 24 мес. — на 40,5% (95% ДИ: 36,6-44,4), через 36 мес. — на 43,8% (95% ДИ: 40,5-47,1), а во 2 группе — на 21,7% (95% ДИ: 18,6-24,8), 30,1% (95% ДИ: 26,8-33,4) и 30,0 (95% ДИ: 26,4-33,6), соответственно.

Помимо этого, в 1 и 2 группах через 12 мес. отмечено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, сохранявшееся через 24 и 36 мес., а также статистически значимое снижение уровня NT-proBNP, сохранявшееся на протяжении всего исследования (табл. 2).

Первичные и вторичные конечные точки

Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния в 6МХТ >20% в 1 и 2 группах через 12 мес. составила 96,6% (n=57) и 71,1% (n=42) (p<0,001), через 24 мес. — 98,3% (n=58) и 77,9% (n=46) (p<0,001), через 36 мес. — 100% (n=59) и 79,7% (n=47) (p<0,001), соответственно.

Частота вторичных конечных точек в изучаемых группах представлена в таблице 3.

Обсуждение

В исследовании EXCEL, одном из первых отечественных рандомизированных исследований, продемонстрировано положительное влияние добавления УНКП к оптимальной медикаментозной терапии при долгосрочном лечении пациентов с ХСН ишемического генеза [8, 9]. Позитивная динамика проявилась в стабильном улучшении клинического и функционального статуса пациентов, увеличении толерантности к нагрузкам, систолической функции сердца и, как следствие, улучшении их качества

жизни. Данные изменения были значимо более выражены в группе с большим количеством процедур (2 курса в год по сравнению с 1 курсом в год).

Переносимость процедур УНКП за время наблюдения (36 мес.) была удовлетворительной. Зарегистрированные побочные эффекты не потребовали отмены лечения УНКП или изменения его режима. Тщательный отбор пациентов с исключением противопоказаний, соблюдение техники проведения процедур позволяют существенно улучшить переносимость лечения УНКП.

В обеих группах отмечена положительная динамика ФК ХСН (средний ФК снизился в 1 группе с 2,40 до 1,95 через 24 мес., а во 2 группе с 2,37 до 2,19, соответственно) и клинического статуса пациентов. Также в обеих группах выявлено значимое увеличение пройденного расстояния по данным 6МХТ, прирост ФВ ЛЖ, снижение уровня NT-proBNP и улучшение качества жизни (MLHFQ). При этом динамика изучаемых показателей в 1 группе была значимо более выражена по сравнению со 2 группой.

За период наблюдения в 1 группе летальных исходов не зарегистрировано, а во 2 группе смертность составила 3,4%. Хотя частота регистрируемых событий во 2 группе за 3 года была чаще чем в 1 группе, значимых различий между группами по каждому типу события получено не было.

Краткосрочная и среднесрочная эффективность лечения УНКП уже доказана в ранее проведенных исследованиях [4, 5, 10-12], однако при ведении пациентов с ХСН ишемического генеза более актуальным является оценка долгосрочных эффектов данного вида лечения. Нами не найдено аналогичных по дизайну исследований длительностью от 2-3 лет и более. В большинстве работ с подобными сроками (2-3 года) наблюдение пациентов осуществлялось после однократного курса УНКП (35 ч), а не при ежегодном ее применении.

Схожие долгосрочные исследования УНКП проводились с участием пациентов со стабильной ИБС,

в т.ч. осложненной ХСН, однако курс УНКП проводился только однократно [6, 13].

Так, в открытом нерандомизированном исследовании Ю.И. Бузиашвили и др. проведена оценка влияния УНКП у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС (n=45), в сравнении с пациентами, получавшими только фармакотерапию (n=26) [6]. Длительность наблюдения составила 3 года. Сразу после курса УНКП (35 ч) отмечено значимое снижение среднего ФК ХСН с 3,18 до 2,20 с последующим восстановлением до 2,84 к концу 3 года наблюдения. Однако на протяжении 3 лет наблюдения средний ФК ХСН в группе УНКП был значимо ниже, чем в группе контроля. Схожая динамика наблюдалась и в отношении результатов 6МХТ, ШОКС и уровня NT-proBNP. Авторы не выявили значимой динамики ФВ ЛЖ за время наблюдения, несмотря на некоторое ее увеличение в группе УНКП в первые 3 мес. Эффект УНКП по влиянию на эти показатели, зарегистрированный после 35-часового курса лечения, сохранялся около 3-6 мес. и затем постепенно уменьшался. За 3 года наблюдения в группе УНКП летальных исходов не зарегистрировано, в то время как в группе медикаментозного лечения смертность составила 23,1%.

В другое исследование, выполненное Soran O, et al., были включены 363 пациента с рефрактерной стенокардией и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, длительность наблюдения составила 2 года [13]. УНКП выполнялась по стандартному протоколу 1 раз в год, и только 20% пациентов имели повторный курс УНКП. После курса УНКП через 6 мес., 1 год и 2 года пациентов опрашивали по телефону или при посещении клиники. Основными неблагоприятными сердечными исходами считались совокупность смерти, инфаркта миокарда, чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования. Женщины реже мужчин завершали курс лечения (75% vs 82%). Качество жизни пациентов через 2 года оказалось значимо лучше, чем исходно, но несколько хуже, чем сразу после курса УНКП. Двухлетняя выживаемость составила 83%, выживаемость без основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — 70%, не имели госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний — 43% пациентов, а случаев декомпенсации ХСН — 81%.

Преимущества режима лечения из 2 курсов УНКП в год над 1 курсом в год скорее всего обусловлены сроками сохранения эффектов (до 3-6 мес.), что было продемонстрировано в ряде исследований [6, 11, 12]. Поэтому для достижения устойчивого эффекта УНКП целесообразно стремиться к проведению 2 курсов в год или выбору альтернативных протоколов [9].

В основе положительного влияния УНКП у пациентов с ХСН ишемического генеза могут лежать

гемодинамические (синхронное снижение систолического артериального давления и постнагрузки на сердце), сосудистые (улучшение напряжения сдвига с ростом вазодилатирующего эффекта и снижения периферического сопротивления) и тканевые (снижение индекса энергопотребления миокарда и его потребности в кислороде) эффекты [14-16]. Уменьшение ишемической потери кардиомиоцитов при ХСН на фоне лечения УНКП происходит также за счет гемодинамических (рост диастолического артериального давления на 26-157% и улучшение коронарной перфузии) сосудистых и тканевых (улучшение напряжения сдвига со стимуляцией ангиогенеза, секреции эндотелиоцитами вазоактивных веществ, торможением воспаления и окислительного стресса) эффектов [16]. Увеличение сократимости происходит за счет повышения уровня адреномедуллина плазмы, недостаток которого способствует фиброобразованию в миокарде, снижению ФВ ЛЖ с уменьшением числа митохондрий, мембранного потенциала и дыхательной функции кардиомиоцитов [17].

Ограничения исследования. Несмотря на достаточную мощность исследования, все же в подобных работах хотелось бы иметь большее количество участников из нескольких центров, что не всегда возможно из-за технических и организационных трудностей. За время проведения исследования (~7 лет) принимались новые клинические рекомендации по лечению ХСН и изменялась оптимальная медикаментозная терапия, что делает ее оценку несколько затруднительной.

Оценка толерантности к физической нагрузке проводилась с помощью доступных нам методов (6МХТ), а не "золотых стандартов" (кардиопульмональный нагрузочный тест), что также необходимо учитывать при интерпретации результатов.

Заключение

В исследовании EXCEL продемонстрировано стойкое положительное влияние УНКП у пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН, на толерантность к физической нагрузке, качество жизни, функциональные параметры сердца, которое зависело от времени экспозиции (количества) процедур УНКП. Расширение комплексной программы кардиореабилитации пациентов данной категории с добавлением УНКП может способствовать повышению ее эффективности, а также повысить приверженность пациентов лечебным и реабилитационным мероприятиям.

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

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 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.
2. Park LG, Schopfer DW, Zhang N, et al. Participation in Cardiac Rehabilitation Among Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2017;23(5):427-31. doi:10.1016/j.cardfail.2017.02.003.
3. Taylor RS, Dalal HM, Zwisler AD. Cardiac rehabilitation for heart failure: 'Cinderella' or evidence-based pillar of care? *Eur Heart J*. 2023;44(17):1511-8. doi:10.1093/eurheartj/ehad118.
4. Wu E, Desta L, Broström A, Mårtensson J. Effectiveness of Enhanced External Counterpulsation Treatment on Symptom Burden, Medication Profile, Physical Capacity, Cardiac Anxiety, and Health-Related Quality of Life in Patients With Refractory Angina Pectoris. *J Cardiovasc Nurs*. 2020;35(4):375-85. doi:10.1097/JCN.0000000000000638.
5. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1833-40. doi:10.1016/s0735-1097(99)00140-0.
6. Buziashvili YI, Matskeplishvili ST, Tugeeva EF, et al. The use of external counterpulsation in the complex treatment of patients with chronic heart failure. *CardioSomatics*. 2011;2(3):5-12. (In Russ.) Бузиашвили Ю. И., Мацкеплишвили С. Т., Тугеева Э. Ф. и др. Применение наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. *КардиоСоматика*. 2011;2(3):5-12.
7. Dolgikh OA, Volkov AN, Romanchuk SV, Shutemova EA. Experience in the use of enhanced external counterpulsation at the dispensary and polyclinic stage of rehabilitation of patients with refractory angina. *CardioSomatics*. 2015;6(2):26-9. (In Russ.) Долгих О. А., Волков А. Н., Романчук С. В., Шутимова Е. А. Опыт использования усиленной наружной контрпульсации на диспансерно-поликлиническом этапе реабилитации пациентов с рефрактерной стенокардией. *КардиоСоматика*. 2015;6(2):26-9.
8. Belenkov YuN, Lishuta AS, Slepova OA, et al. Possibilities of enhanced external counterpulsation in the rehabilitation of patients with stable coronary heart disease complicated by heart failure: data from the EXCEL study. *Kardiologiia*. 2024;64(1):14-24. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Лишута А. С., Слепова О. А. и др. Возможности усиленной наружной контрпульсации в реабилитации пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL. *Кардиология*. 2024;64(1):14-24. doi:10.18087/cardio.2024.1.n2615.
9. Lishuta AS, Slepova OA, Nikolaeva NA, et al. Effectiveness of enhanced external counterpulsation in patients with stable coronary artery disease complicated by heart failure, depending on different treatment regimens. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):35-45. (In Russ.) Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. А. и др. Эффективность различных режимов усиленной наружной контрпульсации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):35-45. doi:10.20996/1819-6446-2024-3004.
10. Gabrusenko SA, Malakhov VV, Kukharchuk VV. 15 years of experience in using the therapeutic method of enhanced external counterpulsation in patients with coronary heart disease and heart failure. *Eurasian Cardiological Journal*. 2019;(S2):157-8. (In Russ.) Габрусенко С. А., Малахов В. В., Кухарчук В. В. 15-летний опыт применения лечебного метода усиленной наружной контрпульсации у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2019;(S2):157-8.
11. Karaganov KS, Lishuta AS, Belenkov Yu N. The Use of Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(4):579-84. (In Russ.) Караганов К. С., Лишута А. С., Беленков Ю. Н. Использование метода усиленной наружной контрпульсации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(4):579-84. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-07.
12. Karaganov KS, Slepova OA, Lishuta AS, et al. Medium-term Effects of Enhanced External Counterpulsation in the Structural and Functional Parameters of Blood Vessels in Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):557-63. (In Russ.) Караганов К. С., Слепова О. А., Лишута А. С. и др. Среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):557-63. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-03.
13. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, et al. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (Report from the International EECP Patient Registry). *Am J Cardiol*. 2006;97:17-20. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.122.
14. Xu L, Cui M, Zhao W. The Effect of EECP on Ischemic Heart Failure: a Systematic Review. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(10):1291-8. doi:10.1007/s11886-023-01943-1.
15. Ramasamy S, Sushma N, Chokkalingam M, et al. Effect of enhanced external counterpulsation treatment on aortic blood pressure, arterial stiffness and ejection fraction in patients with coronary artery disease. *JCDR*. 2016;10(10):30-4. doi:10.7860/JCDR/2016/23122.8743.
16. Xu L, Chen X, Cui M, et al. The improvement of the shear stress and oscillatory shear index of coronary arteries during enhanced external counterpulsation in patients with coronary heart disease. *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230144. doi:10.1371/journal.pone.0230144.
17. Cui NQ, Sakurai T, Kamiyoshi A, et al. Adrenomedullin-RAMP2 and -RAMP3 systems regulate cardiac homeostasis during cardiovascular stress. *Endocrinology*. 2021;162(3):1-20. doi:10.1210/endo/bqab001.



Эффективность неона у больных хронической сердечной недостаточностью, получающих сакубитрил+валсартан. Субанализ исследования BYHEART

Терещенко С. Н., Сафиуллина А. А.

Цель. Изучить эффективность терапии экзогенным фосфокреатином (ЭФ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной и умеренно-сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), получающих сакубитрил+валсартан.

Материал и методы. В общероссийское проспективное наблюдательное исследование BYHEART всего было включено 842 пациента, которым был выполнен внутривенный курс лечения ЭФ. Для выполнения поставленной цели была выделена группа пациентов, которая получала сакубитрил+валсартан ($n=139$). До курса терапии ЭФ и после проводились следующие исследования: анкетирование по Миннесотскому опроснику качества жизни больных с ХСН (MHFLQ), оценка шкалы клинического состояния (ШОКС), трансторакальная эхокардиография с оценкой ФВ ЛЖ, тест 6-минутной ходьбы (6МТХ), определение N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Результаты. Из 139 пациентов, включенных в исследование, 69,06% ($n=96$) были мужского пола. Средний возраст составил $62,89 \pm 12,2$ лет. Из всей когорты больных ХСН 50 пациентов имели II функциональный класс (ФК) (35,97%), 80 — III ФК (57,56%), IV ФК — 9 (6,47%). На фоне проведенного курса инфузии ЭФ отмечено значимое улучшение качества жизни (с 67 ± 17 баллов до 49 ± 16 баллов, $p < 0,01$, дельта -16,7 баллов), снижением баллов ШОКС (с $7,7 \pm 2,8$ баллов до $5,6 \pm 2,1$ баллов, $p < 0,01$, дельта -2,2 баллов), увеличение дистанции 6МТХ (с 261 ± 85 м до 310 ± 74 м, $p < 0,01$, дельта 49 м), ФВ ЛЖ (с $38,5 \pm 7,01\%$ до $40,25 \pm 6,58\%$, $p < 0,01$, дельта 1,75%), снижение концентрации NT-proBNP (с 1000 [602; 1869] пг/мл до 832 [469; 1614] пг/мл, $p < 0,01$).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что адьювантная внутривенная митохондриальная терапия ЭФ у пациентов с ХСН, которые находятся на терапии сакубитрилом+валсартаном, ассоциирована с улучшением качества жизни, снижением баллов ШОКС, приростом дистанции, пройденной при 6МТХ, повышением ФВ ЛЖ и снижением концентрации NT-proBNP.

Ключевые слова: наблюдательное исследование, экзогенный фосфокреатин, сакубитрил+валсартан, хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, консорциум КАРДИОНИС, цифровая платформа Энроллме.ру.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании "Альфасигма Рус". Компания "Энроллме.ру" осуществляла

сбор и обработку данных исследования. Представители компании "Альфасигма Рус" не оказывали какого-либо влияния на анализ и интерпретацию данных. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Сафиуллина А. А.* — д.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-3483-4698.

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

АТФ — аденозинтрифосфат, ДИ — доверительный интервал, КМЦ — кардиомиоцит, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, ЭФ — экзогенный фосфокреатин, 6МТХ — тест 6-минутной ходьбы, MLHFQ — Миннесотский опросник, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 24.04.2024

Рецензия получена 01.05.2024

Принята к публикации 08.05.2024



Для цитирования: Терещенко С. Н., Сафиуллина А. А. Эффективность неона у больных хронической сердечной недостаточностью, получающих сакубитрил+валсартан. Субанализ исследования BYHEART. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5917. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5917. EDN JYCHKW

Effectiveness of neoton in patients with heart failure receiving sacubitril/valsartan. Sub-analysis of the BYHEART study

Tereshchenko S. N., Safiullina A. A.

Aim. To study the effectiveness of exogenous phosphocreatine (EP) therapy in patients with heart failure (HF) with reduced and mildly reduced ejection fraction (EF) receiving sacubitril/valsartan.

Material and methods. The nationwide prospective observational study BYHEART included a total of 842 patients who underwent intravenous EP therapy. To achieve this goal, a group of patients was identified that received sacubitril/valsartan ($n=139$). Before and after the EP course, the following methods were used: the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), Rating Scale of Clinical State, transthoracic echocardiography assessing left ventricular EF (LVEF), 6-minute walk test (6MWT), assessment of NT-proBNP level.

Results. Of the 139 patients included in the study, 69,06% ($n=96$) were male. The mean age was $62,89 \pm 12,2$ years. Of the entire cohort of patients with HF, 50 patients had class II (35,97%), 80 — class III (57,56%), 9 — class IV (6,47%). EP therapy led to a significant improvement in the quality of life (from 67 ± 17 to 49 ± 16 , $p < 0,01$, delta -6,7), a decrease in the Rating Scale of Clinical State score (from $7,7 \pm 2,8$

to $5,6 \pm 2,1$, $p < 0,01$, delta -2,2), an increase in 6MWT distance (from 261 ± 85 m to 310 ± 74 m, $p < 0,01$, delta 49 m), LVEF (from $38,5 \pm 7,01\%$ to $40,25 \pm 6,58\%$, $p < 0,01$, delta 1,75%), decreased NT-proBNP concentration (from 1000 [602; 1869] pg/ml to 832 [469; 1614] pg/ml, $p < 0,01$).

Conclusion. The results obtained demonstrate that adjuvant intravenous mitochondrial EP therapy in patients with HF receiving sacubitril/valsartan improves quality of life, decrease the Rating Scale of Clinical State score and NT-proBNP concentration, as well as increase 6MWT distance and LVEF.

Keywords: observational study, exogenous phosphocreatine, sacubitril/valsartan, heart failure, quality of life, CARDIONIS consortium, Enrollme.ru digital platform.

Relationships and Activities. The material was financially supported by the Alfagma Rus. The Enrollme.ru company collected and processed the research

data. Alfisigma Rus representatives did not have any influence on the data analysis and interpretation. In preparing the article, the authors maintained their independence of opinion.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Safiullina A. A.* ORCID: 0000-0003-3483-4698.

*Corresponding author: a_safiullina@mail.ru

Received: 24.04.2024 Revision Received: 01.05.2024 Accepted: 08.05.2024

For citation: Tereshchenko S. N., Safiullina A. A. Effectiveness of neoton in patients with heart failure receiving sacubitril/valsartan. Sub-analysis of the BYHEART study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5917. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5917. EDN JYCHKW

Ключевые моменты

- Назначение экзогенного фосфокреатина дополнительно к сакубитрилу+валсартану у пациентов с хронической сердечной недостаточностью улучшает клинико-функциональный статус, качество жизни, и ассоциировано с повышением фракции выброса левого желудочка.

Key messages

- Adjuvant exogenous phosphocreatine therapy in patients with heart failure receiving sacubitril/valsartan further improves clinical and functional status, quality of life and is associated with an increase in left ventricular ejection fraction.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной глобальной проблемой общественного здравоохранения, которой страдают >64 млн человек во всем мире [1]. Применение современных фармакологических методов лечения ХСН, направленных на блокирование нейрогормональной активации систем ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем, а также на процессы ремоделирования миокарда, привело к уменьшению количества госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, но смертность у данной категории больных остается высокой [2]. По данным крупного метаанализа, включающего 60 исследований с общим количеством 1,5 млн пациентов, выживаемость у пациентов с ХСН через 1, 2, 5 и 10 лет, соответственно, составила 95,7%, 72,6%, 56,7% и 34,9% [3]. Таким образом, с учетом вышеперечисленного возникает острая необходимость воздействия на иные патофизиологические механизмы и определения новых методов лечения. Ведущая роль в развитии ХСН на клеточном уровне принадлежит развитию энергетической дисфункции кардиомиоцита (КМЦ). В основе энергетической недостаточности при ХСН лежит повреждение митохондрий или митохондриальная дисфункция, т.к. митохондрии являются энергетическими станциями клетки. Энергетическая недостаточность представляет собой несоответствие между потребностью клетки в энергии и ограниченным количеством макроэнергетических субстратов (аденозинтрифосфат (АТФ)). В КМЦ митохондрии занимают примерно 30% пространства и локализируются в непосредственной близости к миофиламентам, и соединяются между собой хорошо развитой системой межмитохондриальных контактов [4]. Сердечная мышца — это ткань с высокой

степенью окисления, которая вырабатывает >90% своей энергии за счет митохондриального дыхания [5]. АТФ в здоровом сердце образуется в основном в результате окисления жиров (60–70%) и глюкозы (30–40%), хотя небольшой вклад в этот процесс вносят лактат, кетоны и аминокислоты [5]. В здоровом миокарде почти все (95%) образование АТФ происходит в результате окислительного фосфорилирования в митохондриях, а оставшаяся часть образуется в результате гликолиза и образования гуанозинтрифосфата в митохондриях в цикле Кребса [6]. При ишемии нарушается адекватный синтез АТФ, снижается его внутриклеточная концентрация, нарушается гомеостаз между окислением глюкозы и жирных кислот, и КМЦ переходит с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз в митохондриях. Переключение на анаэробные метаболические пути приводит к истощению запасов АТФ в КМЦ, т.к. АТФ превращается в аденозиндифосфат и аденозинмонофосфат с ограниченной возможностью рефосфорилирования [6]. Поддержание митохондриальной функции имеет решающее значение для КМЦ с высокими требованиями к обеспечению энергией. Адьювантная митохондриальная терапия на основе неотона дополнительно к оптимальному медикаментозному лечению сердечной недостаточности (СН) может стать современным альтернативным подходом для предотвращения митохондриальной недостаточности и улучшения энергетического метаболизма в КМЦ в условиях ишемического повреждения и ХСН любой этиологии. Неотон ("Альфасигма Рус", Италия) — это лекарственное средство на основе экзогенного фосфокреатина (ЭФ), зарегистрированное в Российской Федерации. Ранее нами были опубликованы результаты исследования BYHEART,

которые продемонстрировали положительное влияние курса терапии неотоном у пациентов с ХСН на качество жизни, обратное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), функциональный класс (ФК) ХСН, концентрацию N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов с ХСН в зависимости от фракции выброса (ФВ) ЛЖ (низкой или умеренно-сниженной) и дозы препарата в анализируемых подгруппах [7-10].

В настоящее время согласно современным европейским и национальным рекомендациям пациентам с ХСН и низкой ФВ назначается квадротерапия, включающая в себя: блокаторы РААС, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. В качестве блокаторов РААС назначаются ангиотензиновые рецепторы и неприлизина ингибитор, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Эта группа включает препарат сакубитрил+валсартан. Сакубитрил+валсартан (зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат Юперо) является современным препаратом для лечения пациентов с ХСН с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН.

Целью настоящего исследования явилось оценить эффективность адьювантного применения неотона у пациентов с ХСН, получающих в качестве блокатора РААС сакубитрил+валсартан.

Материал и методы

В российское многоцентровое проспективное наблюдательное исследование BUHEART всего было включено 842 пациента из 126 центров в 34 городах Российской Федерации. Данное исследование было проведено в соответствии с требованиями Good Clinical Practice (надлежащая клиническая практика) и на основании протокола, одобренного Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований, и при консультативной поддержке научного консорциума "КАРДИОНИС", организованного ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России.

Уведомление об инициации настоящего исследования, критерии включения, подробная характеристика материала и методов, промежуточные и основные результаты были опубликованы ранее [9-12].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и соответствовали следующим критериям включения: мужчины или женщины старше 18 лет, диагностированная ХСН II-IV ФК (с подтверждением в ходе скрининга: ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии $<50\%$); показатели теста 6-минутной ходьбы (6MTX) <425 м, оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) ХСН. В зави-

симости от состояния пациента врач-исследователь назначал лечение ЭФ в соответствии с инструкцией по его медицинскому применению.

В настоящей статье представлены результаты субанализа оценки влияния инфузии ЭФ у пациентов, получающих сакубитрил валсартан ($n=139$). Важно отметить, что все пациенты, включенные в исследование, находились длительное время на подобранной ОМТ ХСН (в т.ч. сакубитрил+валсартан) и были в стабильном состоянии на момент включения.

Субанализ выполнен на основании 2 визитов: 1 визит включения, 2 визит после завершения курса (2-6 нед. после визита 1). Всем пациентам во время проводимых визитов врач-исследователь регистрировал демографические данные, сведения о состоянии (симптомы ХСН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС)), качество жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ), показатели 6MTX, NT-proBNP и ФВ ЛЖ.

Статистическая обработка данных. Для сбора и обработки данных исследования применялась система управления клиническими и наблюдательными исследованиями SaaS-типа "Энроллми.ру" (проект Сколково, Россия). Описательная статистика представлена в виде среднего значения (М) и 95% доверительного интервала (ДИ) через дефис (95% ДИ 5%-95%) и в виде медианы (Md) и квартилей (Q 25%-75%). Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Вилкоксона для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Числовое значение вероятности (p) $<0,05$ (двухсторонняя проверка значимости, все значения p округлены до трех знаков после запятой) демонстрировало статистическую значимость различий.

Результаты

В настоящем субанализе российского многоцентрового проспективного наблюдательного исследования BUHEART выполнена оценка влияния инфузии ЭФ на параметры клинко-функционального статуса, качества жизни, концентрации NT-proBNP, ФВ ЛЖ у пациентов, которые находились на ОМТ, включающей в себя в качестве блокатора РААС сакубитрил+валсартан.

Из 139 пациентов, включенных в исследование, 69,06% ($n=96$) были мужского пола. Средний возраст составил $62,89 \pm 12,2$ лет. Из всей когорты больных ХСН 50 пациентов имели II ФК (35,97%), 80 — III ФК (57,56%), IV ФК — 9 (6,47%).

Изменение показателей клинко-функционального статуса и качества жизни на фоне инфузии ЭФ

По результатам 6MTX на фоне проведенного инфузионного лечения ЭФ отмечалось значимое улучшение функционального статуса пациентов. По сравнению



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ



15 ЛЕТ ВМЕСТЕ
С ВАМИ

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

ООО «Альфасигма Рус»,
115054, г. Москва, Павелецкая площадь,
д. 2, стр. 2, этаж 10. Тел.: +7 (495) 150-01-23.
E-mail: info.ru@alfasigma.com

НЕОТОН

фосфокреатин

ТАРГЕТНАЯ МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ¹

- По данным метаанализа, уменьшал общую летальность у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, перенесших кардио-хирургические операции²
- Предупреждал развитие осложнений острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности³
- Входит в клинические рекомендации⁴

Информация о препарате НЕОТОН. Регистрационный номер: П N014030/01. Международное непатентованное название (МНН): фосфокреатин. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. **Фармакокинетика.** После однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1–3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. **Показания к применению.** Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5–10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Способ применения и дозы.** ТОЛЬКО ВНУТРИВЕННО (капельно или в виде быстрой инфузии). **Побочное действие.** Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). **Передозировка.** В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. **Производитель:** Альфасигма С.н.А., Via E. Fermi 1, 65020 Anzano (Pescara), Italy.

1. Qaed E. et al. Phosphocreatine Improves Cardiac Dysfunction by Normalizing Mitochondrial Respiratory Function through JAK2/STAT3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Nov 30;2019:6521218. doi: 10.1155/2019/6521218. PMID: 31885809; PMCID: PMC6914882. 2. Landoni Giovanni, Zangrillo Alberto, Lomivorotov Vladimir V., Likhvantsev Valery, Ma Jun, De Simone Francesco and Fominitsky Evgeny. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2016; 1–10. Advance Access published June 17, 2016. 3. Strumia E., Pelliccia F. & D'Ambrosio G. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Adv Therapy*. 2012; 29:99. 4. Заболотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е. и др. Периперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 3: 5–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology.20200315>.

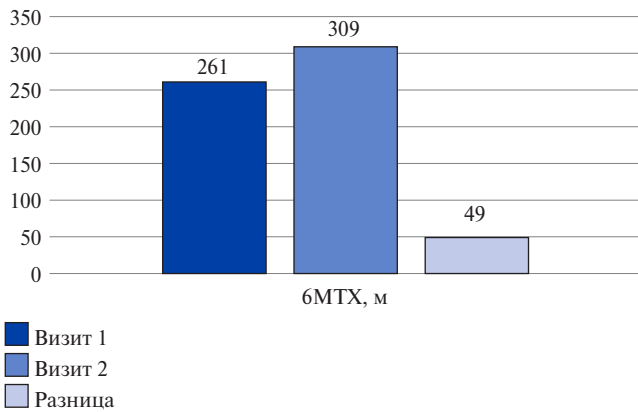


Рис. 1. Динамика 6MTX у пациентов после инфузии ЭФ.
Сокращение: 6MTX — тест 6-минутной ходьбы.

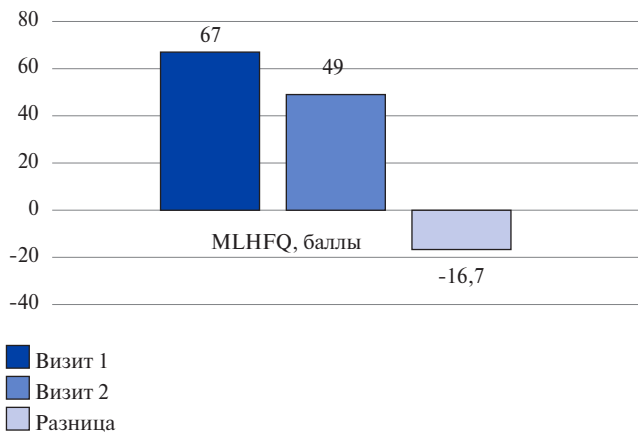


Рис. 2. Динамика качества жизни у пациентов после инфузии ЭФ.
Сокращение: MLHFQ — Миннесотский опросник.

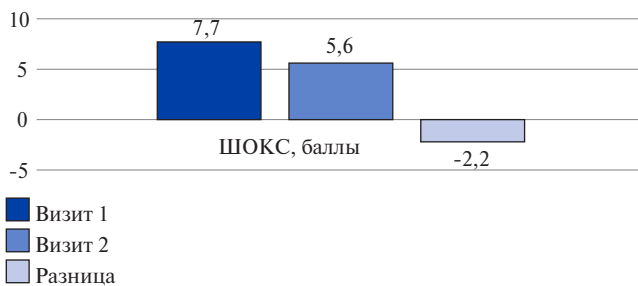


Рис. 3. Динамика ШОКС у пациентов после инфузии ЭФ.
Сокращение: ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

с исходными данными дистанция 6MTX с 261 ± 85 м значительно увеличилась до 310 ± 74 м, $p < 0,01$. Прирост пройденной дистанции на В2 составил 49 м (рис. 1).

На фоне проведенного курса инфузии ЭФ отмечено статистически значимое улучшение качества жизни пациентов согласно MLHFQ (с 67 ± 17 баллов до 49 ± 16 баллов, $p < 0,01$, дельта -16,7 баллов). На рисунке 2 представлена динамика качества жизни и ди-

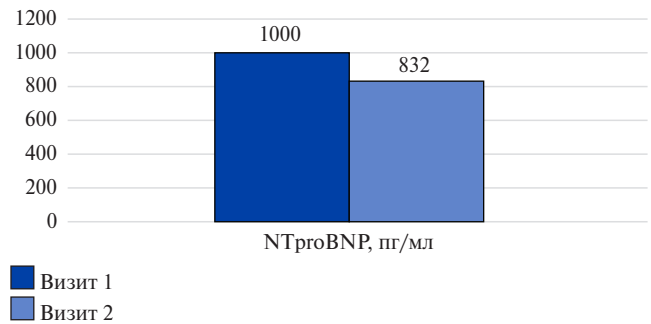


Рис. 4. Динамика концентрации NT-proBNP после инфузии ЭФ.
Сокращение: NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

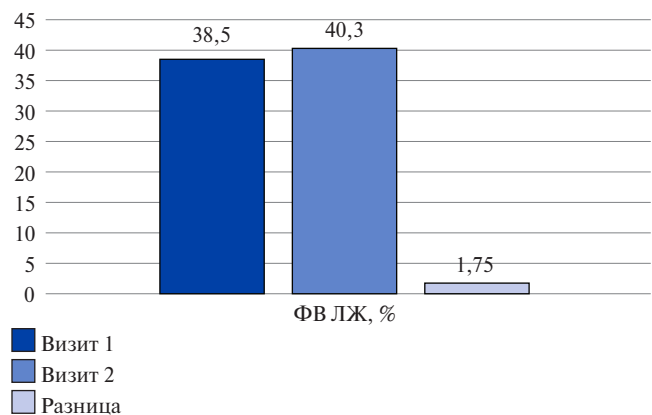


Рис. 5. Динамика ФВ ЛЖ у пациентов после инфузии ЭФ.
Сокращение: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

намика разницы суммарного индекса MLHFQ у пациентов (рис. 2).

Согласно данным ШОКС у пациентов после инфузии ЭФ отмечалась статистически значимая динамика уменьшения баллов изучаемой шкалы к визиту 2 (с $7,7 \pm 2,8$ баллов до $5,6 \pm 2,1$ баллов, $p < 0,01$, дельта -2,2 баллов). Результаты представлены на рисунке 3.

Изменение концентрации NT-proBNP на фоне инфузии ЭФ

Медиана концентрации NT-proBNP исходно до инфузии ЭФ составила 1000 [602; 1869] пг/мл, на 2 визите после инфузии фосфокреатина отмечалось снижение маркера СН и значение его составило 832 [469; 1614] пг/мл, что было статистически значимым по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$) (рис. 4).

Улучшение систолической функции миокарда ЛЖ на фоне инфузии ЭФ

Средняя ФВ ЛЖ пациентов на визите 1 составляла $38,5 \pm 7,01\%$. При оценке ФВ ЛЖ на визите 2 отмечалась значимая положительная динамика в виде прироста ФВ ЛЖ до $40,25 \pm 6,58\%$; дельта +1,75%; $p < 0,01$ (рис. 5).

Обсуждение

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных изучению ЭФ в качестве адъювантного препарата у пациентов с ХСН, было доказано его влияние на улучшение качества жизни, клинический статус, снижение концентрации маркеров ХСН (BNP, NT-proBNP), повышение ФВ ЛЖ и уменьшение размеров камер ЛЖ [11–15]. По результатам опубликованного в 2022 г. метаанализа эффективности адъювантного применения ЭФ при лечении ХСН также было показано значимое улучшение ФВ ЛЖ, снижение уровня BNP и клиническая эффективность препарата [16].

Особенностью нашей работы является то, что мы провели субанализ оценки влияния адъювантного применения ЭФ в группе пациентов, принимающих сакубитрил+валсартан. Дополнительное внутривенное назначение инфузии ЭФ к приему ОМТ, включающей сакубитрил+валсартан, ассоциировано с улучшениями качества жизни, баллов ШОКС, дистанции, пройденной при 6МТХ и ФВ ЛЖ и снижением концентрации NT-proBNP. Полученные нами данные согласуются с результатами рандомизированного клинического исследования, в котором изучалась эффективность применения сакубитрил+валсартан в сочетании с инфузией ЭФ у пациентов с ХСН (n=87). В группе лечения (n=43) по сравнению с контрольной группой (n=44) через 8 нед. было зарегистрировано значимое улучшение систолической функции ЛЖ, повышение толерантности к физическим нагрузкам и снижение уровней биомаркеров ХСН — NT-proBNP и H-FABP (белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа) [14].

В рандомизированном клиническом исследовании PARADIGM-HF сакубитрил+валсартан по сравнению

с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента — эналаприлом значительно улучшает сократимость ЛЖ, симптомы СН и снижает риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [17]. Метаанализ клинических исследований у пациентов с ХСН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ показал, что сакубитрил+валсартан улучшает качество жизни данных пациентов [18]. Таким образом, эффективность сакубитрил+валсартана у пациентов с ХСН установлена в крупных исследованиях и метаанализах, при этом в нашей работе было показано, что дополнительное назначение ЭФ за счет иного механизма действия позволило улучшить клиническое состояние у пациентов с ХСН.

Заключение

Адьювантная митохондриальная терапия на основе ЭФ у пациентов с ХСН, согласно результатам исследования BYHEART, позволит существенно улучшить клинико-функциональный статус, качество жизни и обратное ремоделирование миокарда ЛЖ у такой сложной когорты больных, в т.ч. у пациентов, получающих в качестве блокатора РААС сакубитрил+валсартан.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании "Альфасигма Рус". Компания "Энролли.ру" осуществляла сбор и обработку данных исследования. Представители компании "Альфасигма Рус" не оказывали какого-либо влияния на анализ и интерпретацию данных. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Литература/References

- James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. (2018) 392(10159):1789–858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476–86. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.074.
- Jones NR, Roalke AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1306–25. doi:10.1002/ehfj.1594.
- Uspenskaya YuA, Malinovskaya NA, Salmina AB. Intercellular transport of mitochondria: molecular mechanisms and role in maintaining energy homeostasis in tissues. *Cytology*. 2021;63(6):513–30. (In Russ.) Успенская Ю.А., Малиновская Н.А., Салмина А.Б. Межклеточный транспорт митохондрий: молекулярные механизмы и роль в поддержании энергетического гомеостаза в тканях. *Цитология*. 2021;63(6):513–30. doi:10.31857/S0041377121060110.
- Li A, Gao M, Jiang W, et al. Mitochondrial Dynamics in Adult Cardiomyocytes and Heart Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:584800. doi:10.3389/fcell.2020.584800.
- Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res*. 2021;128(10):1487–513. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318241.
- Tereshchenko SN, Cheremisina IA, Safiullina AA. The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):517–23. (In Russ.) Терещенко С.Н., Черемисина И.А., Сафиуллина А.А. Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного исследования BYHEART. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):517–23. doi:10.26442/00403660.2022.04.201450.
- Tereshchenko SN, Perepech NB, Cheremisina IA, et al. Interim Results of the BYHEART Observational Study: Exogenous Phosphocreatine Effect on the Quality of life of Patients with Chronic Heart Failure. *Kardiologiya*. 2021;61(7):22–7. (In Russ.) Терещенко С.Н., Перепеч Н.Б., Черемисина И.А. и др. Промежуточные результаты наблюдательного исследования BYHEART: влияние экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(7):22–7. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1649.
- Tereshchenko SN, Perepech NB, Cheremisina IA. BYHEART observational trial of assessing exogenous phosphocreatine influence on the quality of life in patients with congestive heart failure. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(2):168–70. (In Russ.) Терещенко С.Н., Перепеч Н.Б., Черемисина И.А. Наблюдательное исследование BYHEART по оценке влияния экзогенного фосфокреатина на качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(2):168–70. doi:10.17116/kardio202013021168.
- Tereshchenko SN, Cheremisina IA, Safiullina AA. Effectiveness of neoton in patients with chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Sub-analysis of the BYHEART study. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5276. (In Russ.) Терещенко С.Н., Черемисина И.А., Сафиуллина А.А. Эффективность неотона у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка. *Субанализ исследования BYHEART*. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5276. doi:10.15829/1560-4071-2022-5276.
- Mikhin VP, Nikolenko TA, Gromnatskiy NI. The Efficacy of Creatine Phosphate as Part of Complex Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and History of ST-elevation

- Myocardial Infarction. Medical Matter. 2020;(1):64-70. (In Russ.) Михин В.П., Николенко Т.А., Громнацкий Н.И. Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Лечебное дело. 2020;(1):64-70. doi:10.24411/2071-5315-2020-12194.
12. Peng W. Clinical effect of sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. Chinese Medicine. 2013;8(9). doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.013.09.004.
13. Simakov AA, Poliaeva LV, Riazanova EI. Optimization of treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2014;7(5):20-3. (In Russ.) Симаков А.А., Поляева Л.В., Рязанова Е.И. Пути оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(5):20-3.
14. Jing Z. Efficacy of sacubitril valsartan combined with sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. Chinese Journal of Practical Medicine. 2020;47(18). doi:10.3760/cma.j.cn115689-20200604-02804.
15. Li XH, Xing YQ, Zhang X, et al. Clinical efficacy of exogenous phosphocreatine in the treatment of elderly patients with chronic heart failure and its impact on heart failure markers. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease. 2020;28(6):42-6.
16. Mazin PV, Khafizyanova RF, Mazin VP, Krasnova VV. Meta-analysis of the effectiveness of adjuvant use of phosphocreatin in the treatment of chronic heart failure. Vyatka Medical Bulletin. 2022;4(76):92-9. (In Russ.) Мазин П.В., Хафизьянова Р.Ф., Мазин В.П., Краснова В.В. Мета-анализ эффективности адъювантного применения фосфокреатина при лечении хронической сердечной недостаточности. Вятский медицинский вестник. 2022;4(76):92-9. doi:10.24412/2220-7880-2022-4-92-99.
17. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
18. Huang Y, Wu X, Li X, et al. Effect on the Quality of Life of Patients with Heart Failure and Reduced/Preserved Ejection Fraction Using Sacubitril/Valsartan. Arq Bras Cardiol. 2023;120(8):e20220611. doi:10.36660/abc.20220611.



Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклисирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении

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

Цель. Оценить эффективность PCSK9-таргетной терапии (инклисиран, алирокумаб и эволокумаб) у больных, страдающих атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и не достигших целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на базисной терапии (статины в максимально переносимых дозах и/или эзетимиб).

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

Результаты. Представлены данные по достижению первичной и вторичных конечных точек к 12 мес. наблюдательного исследования. Исследуемые группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. При анализе липидснижающего эффекта инклисирана у обследуемых больных АССЗ было установлено достоверное снижение уровня ХС ЛНП с $2,53 \pm 0,7$ ммоль/л исходно до $1,29 \pm 0,5$ ммоль/л (на 49%), $p=0,0002$; целевое значение ХС ЛНП $< 1,4$ ммоль/л достигли 73,9% обследуемых. Анализ липидснижающего эффекта алирокумаба/эволокумаба показал достоверное снижение уровня ХС ЛНП с $2,4 \pm 0,9$ ммоль/л до $1,32 \pm 0,7$ ммоль/л (на 45%), $p < 0,0001$.

Заключение. Финальные результаты наблюдательного исследования согласуются с промежуточными данными и свидетельствуют не только о возможности достижения целевых значений ХС ЛНП на ранних этапах комбинированной терапии с применением PCSK9-таргетных препаратов, но их удержании при благоприятном профиле переносимости и безопасности.

Ключевые слова: атеросклероз, инклисиран, ингибиторы PCSK9.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ ГКБ им. И. В. Давыдовского, Москва; ²ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ), Москва;

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

Сапина А. И.* — к.м.н., зав. отделением кардиологии, зав. ОМО по кардиологии, ORCID: 0009-0006-5858-8902, Варламова Ю. Ю. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2925-3450, Папырина М. Г. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0003-2724-8284, Безымянный А. С. — директор, ORCID: 0000-0002-3685-9111, Кордзая Е. Л. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9146-7463, Васильева Е. Ю. — д.м.н., президент, профессор, главный внештатный кардиолог г. Москвы, ORCID: 0000-0002-6310-7636.

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

АГ — артериальная гипертензия, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЦУ — целевой уровень

Рукопись получена 08.05.2024

Рецензия получена 29.05.2024

Принята к публикации 06.06.2024



Для цитирования: Сапина А. И., Варламова Ю. Ю., Папырина М. Г., Безымянный А. С., Кордзая Е. Л., Васильева Е. Ю. Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклисирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5943. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5943. EDN SYQHR

Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare

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

Aim. To evaluate the effectiveness of PCSK9-targeted therapy (inclisiran, alirocumab, and evolocumab) in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and who did not achieve the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level on basic therapy (statins in maximum tolerated doses and/or ezetimibe).

Material and methods. This observational study included 50 patients receiving the inclisiran and 30 patients of the control group with ASCVD treated with PCSK9 inhibitors (alirocumab, n=1; evolocumab, n=29). In all participants, we assessed medical history data and initially performed electrocardiography, echocardiography, Doppler ultrasound of extracranial and lower limb arteries, and laboratory tests (complete blood count, biochemical and lipid profile). Three Moscow public health facilities took part in the study.

Results. Data on achievement of primary and secondary endpoints by the 12th month are presented. The study groups were comparable in basic clinical

characteristics. In inclisiran group, a significant decrease in LDL-C level was found from $2,53 \pm 0,7$ mmol/l initially to $1,29 \pm 0,5$ mmol/l (by 49%), $p=0,0002$; the target LDL-C $< 1,4$ mmol/l was achieved by 73,9% of the subjects. Alirocumab/evolocumab showed significant lipid-lowering effect with a LDL-C decrease from $2,4 \pm 0,9$ mmol/l to $1,32 \pm 0,7$ mmol/l (by 45%), $p < 0,0001$.

Conclusion. The final results are consistent with the intermediate data and indicate not only the possibility of early achievement of target LDL-C levels in PCSK9-targeted combination therapy, but their maintenance with a favorable tolerability and safety profile.

Keywords: atherosclerosis, inclisiran, PCSK9 inhibitors.

Relationships and Activities: none.

¹I. V. Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; ²Research Institute for Healthcare and Medical Management, Moscow; ³Diagnostic Clinical Center № 1, Moscow; ⁴City Clinic № 46, Moscow; ⁵Directorate for coordination of healthcare organization activities of the Moscow Department of Health, Moscow; ⁶Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia.

Sapina A. I.* ORCID: 0009-0006-5858-8902, Varlamova Yu. Yu. ORCID: 0000-0003-2925-3450, Papyrina M. G. ORCID: 0009-0003-2724-8284, Bezmyanny A. S. ORCID: 0000-0002-3685-9111, Kordzaya E. L. ORCID: 0000-0001-9146-7463, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636.

*Corresponding author:
omo.gkb23@mail.ru

Received: 08.05.2024 Revision Received: 29.05.2024 Accepted: 06.06.2024

For citation: Sapina A. I., Varlamova Yu. Yu., Papyrina M. G., Bezmyanny A. S., Kordzaya E. L., Vasilyeva E. Yu. Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5943. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5943. EDN SIYQHR

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) широко распространены и являются одной из основных причин смертности в Российской Федерации [1]. Повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) — ключевой модифицируемый фактор риска для пациентов с данной патологией и доказанная терапевтическая мишень [2].

В действующих зарубежных и отечественных клинических рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена приняты более низкие целевые уровни (ЦУ) ХС ЛНП [3–5]. Значительная доля пациентов с очень высоким и экстремальным сердечно-сосудистым риском (ССР) не достигает их, поэтому в последние годы повышенное внимание уделено интенсификации лечения с применением PCSK9-таргетных препаратов в составе комбинированной гиполипидемической терапии (ГЛТ) [2].

В 2022г новый представитель PCSK9-таргетной терапии инклисиран — малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота, был одобрен Минздравом России для лечения первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии¹.

В современной системе здравоохранения особенно ценными для клинициста являются результаты исследований реальной клинической практики, которые призваны подтвердить и дополнить данные рандомизированных клинических исследований о потенциальной пользе или рисках применения лекарственного препарата [6]. В связи с этим актуальной является оценка эффективности применения PCSK9-таргетной терапии у больных АССЗ в клинической практике здравоохранения г. Москвы.

Цель данного исследования — оценка эффективности PCSK9-таргетной терапии (инклисиран, эволокумаб и алирокумаб) у больных, страдающих АССЗ: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда (ИМ) любой локализации, нестабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование, стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей и недостижени-

ем ЦУ ХС ЛНП. Промежуточные результаты, полученные через 3 мес. от начала исследования, были опубликованы ранее [7]. Публикация сосредоточена на финальных результатах исследования.

Материал и методы

Дизайн исследования. В соответствии с критериями включения (описаны ранее [7]) в исследование было включено 80 пациентов: 50 человек — в группу терапии инклисираном, 30 человек — в группу терапии ингибиторами PCSK9 (алирокумаб, n=1; эволокумаб, n=29). Длительность наблюдения составила 12 мес. (начало 21 ноября 2022г). Инклисиран вводился в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата подкожно в дозе 284 мг после первичного осмотра и обследования пациента (визит 1), далее — через 3 мес. (визит 2), следующая инъекция проводилась через 6 мес. (визит 3). Препараты из контрольной группы алирокумаб и эволокумаб вводились согласно общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению 1 раз в 2 нед., подкожно в дозах, соответственно, 150 и 140 мг, на протяжении всего периода наблюдения.

У пациентов исходно анализировались анамнестические данные, проводились инструментальная и лабораторная диагностика (подробнее описаны ранее [7]). Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмма с определением уровня ХС ЛНП, определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, гликированного гемоглобина, липопротеина (а), Апо (В) проводились исходно и через 12 мес. Контроль уровня общего холестерина (ОХС) и ХС ЛНП, а также уровня трансаминаз и креатинфосфокиназы дополнительно осуществлялся через 3 и 9 мес. (перед запланированными инъекциями инклисирана).

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

1) ГБУ здравоохранения г. Москвы "Городская поликлиника № 46 Департамента здравоохранения г. Москвы";

2) ГБУ здравоохранения г. Москвы "Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы";

¹ Общая характеристика лекарственного препарата Сибрава РУ ЛП-№ (000689)-(РГ-РУ) от 30.06.2023.

Таблица 1

Достижение ЦУ ХС ЛНП в разных подгруппах пациентов, получавших инклисиран, к 12 мес. исследования

Подгруппа	Частота достижения уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (%)	Частота достижения уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (%)
ИМ в анамнезе (n=30)	70	90
Отсутствие ИМ в анамнезе (n=16)	80	80
С ЧКВ (n=37)	81	94,5
Без ЧКВ (n=9)	44,4	55,5
С АКШ (n=9)	66,6	88,8
Без АКШ (n=37)	75,6	86,4
С атеросклерозом АНК (n=6)	50	100
Без атеросклероза АНК (n=40)	77,5	87,5
С СД 2 (n=9)	66,7	77,8
Без СД 2 (n=37)	75,7	92

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АНК — артерии нижних конечностей, ИМ — инфаркт миокарда, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

3) ГБУ здравоохранения г. Москвы "Городская клиническая больница им И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы".

Конечные точки

Первичная:

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

Вторичные:

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

— достижение ЦУ ХС ЛНП;

— % изменения уровня ОХС, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), ХС не ЛВП к 365 дню (12 мес.);

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

Статистический анализ проводили в программе Statistica 13. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средней (М) и стандартного отклонения (SD). Оценка динамики уровня ХС ЛНП/ОХС проводилась с помощью Т критерия Вилкоксона. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$.

Данное исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия.

Результаты

Исходные характеристики пациентов

При анализе клинических характеристик исследуемых групп терапии установлено, что они были со-

поставимы по возрасту, исходным уровням ОХС и ХС ЛНП. Статистически значимых различий в доле пациентов с коморбидностями, перенесёнными событиями (сахарный диабет (СД), состояние после ИМ, ЧКВ, аортокоронарное шунтирование, верифицированный атеросклероз брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей) и видом ГЛТ в анамнезе (статины, эзетимиб и комбинированная терапия) в группах сравнения не было. Подробнее клиническая характеристика участников исследования представлена в первой публикации данного исследования [7]. Согласно критерию исключения — несоблюдение пациентом условий участия в наблюдательном исследовании, включая нарушение им рекомендаций лечащего врача, периодичности посещения лечащего врача, — 4 пациента в группе инклисирана и 6 пациентов в группе контроля были исключены из анализа.

Динамика показателей ОХС и ХС ЛНП на фоне терапии

При анализе эффектов терапии к 12 мес. исследования было обнаружено, что в группе инклисирана ($n=46$) уровень ОХС снизился с $4,4\pm 1,1$ ммоль/л исходно до $3,1\pm 0,8$ ммоль/л (на 29,5%), $p<0,0001$, а уровень ХС ЛНП — с $2,53\pm 0,7$ ммоль/л исходно до $1,29\pm 0,5$ ммоль/л (на 49%), $p=0,0002$, что согласуется с результатами промежуточного анализа данных 3 мес. и может свидетельствовать о стойкости эффекта ГЛТ. В группе инклисирана ЦУ ХС ЛНП <1,4 ммоль/л достигли 73,9%, <1,8 ммоль/л — 86,7% пациентов. Причём у 90% пациентов, достигших ЦУ ХС ЛНП к 3 мес., эффект сохранялся после второй инъекции инклисирана. Показатель достижения ЦУ в отдельных подгруппах представлен в таблице 1.

В группе инклисирана к 3 мес. 7 человек не достигли ЦУ ХС ЛНП. Из них к 12 мес. ЦУ достигли 4 человека, по одному пациенту отсутствовала информация, а в двух случаях наблюдалось сохранение повышенного уровня ХС ЛНП и к 12 мес.: в первом случае —

Таблица 2

Достижение ЦУ ХС ЛНП в разных подгруппах пациентов, получавших ингибиторы PCSK9, к 12 мес. исследования

Подгруппа	Частота достижения уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (%)	Частота достижения уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (%)
ИМ в анамнезе (n=14)	64,2	85,7
Отсутствие ИМ в анамнезе (n=10)	66,6	77,7
С ЧКВ (n=4)	60	80
Без ЧКВ (n=8)	75	87,5
С АКШ (n=4)	75	100
Без АКШ (n=20)	60	75
С атеросклерозом АНК (n=15)	60	80
Без атеросклероза АНК (n=9)	66,7	88,9
С СД 2 (n=4)	75	100
Без СД 2 (n=20)	60	85

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АНК — артерии нижних конечностей, ИМ — инфаркт миокарда, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

1,8 и 1,8 ммоль/л, во втором — 2,14 и 2,21 ммоль/л, соответственно, к 3 и 12 мес. В первом случае пациент с артериальной гипертензией (АГ) в анамнезе получал базисную терапию только эзетимибом, во втором — пациент получал комбинированную ГЛТ (статины + эзетимиб) и характеризовался наличием АГ, СД 2 типа, ИМ с ЧКВ в анамнезе.

Доля пациентов в группе инклисирана, не достигших ЦУ ХС ЛНП к 12 мес. (средний уровень ХС ЛНП 2,3 ммоль/л), составила 12% (6 человек). У всех пациентов была диагностирована АГ и выявлен атеросклероз брахиоцефальных артерий, 3 пациента перенесли ИМ и операции реваскуляризации, 2 пациента страдали СД 2 типа. Комбинированную ГЛТ (статины + эзетимиб) получали 4 из 6 человек.

В группе инклисирана 41 человек получал терапию статинами, из них — 39 в комбинации с эзетимибом. Из 41 человека ЦУ ХС ЛНП <1,8 ммоль/л к 3 мес. достигли 37, к 12 мес. — 35 человек (у 2 информация не была доступна). Были выявлены слабые, но статистически значимые корреляции достижения ЦУ ХС ЛНП к 3 мес. с применением статинов и эзетимиба ($r=0,45$, $p=0,003$ и $r=0,39$, $p=0,01$, соответственно). Снижение уровня ХС ЛНП после первой инъекции инклисирана к 3 мес. взаимосвязано с последующим достижением ЦУ ХС ЛНП <1,8 ммоль/л к 12 мес. ($r=-0,42$, $p=0,004$), иными словами, чем ниже уровень ХС ЛНП был к 3 мес., тем более вероятно было достижение ЦУ ХС ЛНП к 12 мес. С достижением ЦУ ХС ЛНП к 12 мес. коррелировала еще одна характеристика — наличие ЧКВ в анамнезе у пациента ($r=0,38$, $p=0,01$).

В группе ингибиторов PCSK9 (n=24) уровень ОХС снизился с $4,34 \pm 1,4$ ммоль/л до $2,9 \pm 0,9$ ммоль/л (на 33%), $p<0,0001$, а уровень ХС ЛНП — с $2,4 \pm 0,9$ ммоль/л до $1,32 \pm 0,7$ ммоль/л (на 45%), $p<0,0001$. Липидснижающий эффект сохранялся на протяжении всего

исследования. ЦУ ХС ЛНП <1,4 ммоль/л достигли 62,5%, <1,8 ммоль/л — 79,1% пациентов. Показатели достижения ЦУ ХС ЛНП в отдельных подгруппах представлены в таблице 2.

Субанализ данных достижения ЦУ ХС ЛНП как в группе инклисирана, так и в группе ингибиторов PCSK9 показал численно более высокие результаты у пациентов после ИМ, ЧКВ, аортокоронарного шунтирования, что, вероятно, связано с большей приверженностью лечению, чем у пациентов без этих событий и вмешательств.

Терапия препаратом инклисиран переносилась хорошо. Новых сигналов по безопасности выявлено не было.

Обсуждение

Существует последовательная и предсказуемая взаимосвязь между снижением уровня ХС ЛНП и улучшением сердечно-сосудистых исходов, установленная на протяжении десятилетий в ходе клинических исследований терапии статинами и эзетимибом, а также более поздними данными с инъекционными препаратами ГЛТ [3-5]. Так, метаанализ данных 26 рандомизированных исследований показал, что снижение уровня ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л (38,7 мг/дл) через 1 год² после рандомизации связано с уменьшением относительного риска основных сосудистых событий на 22%³ [8].

Согласно многонациональному наблюдательно-му исследованию SANTORINI в условиях реальной клинической практики 80% пациентов с АССЗ и дислипидемией высокого и очень высокого ССР не достигают ЦУ ХС ЛНП, рекомендованных ESC/EAS [9].

² После 1-й и трехмесячной дозы.

³ Определяется как коронарная смерть, нефатальный ИМ, процедуры коронарной или другой артериальной реваскуляризации или инсульт.

В общеевропейском наблюдательном исследовании DA VINCI комбинированная терапия была связана с более высоким уровнем достижения цели. Так, среди пациентов, принимавших ингибиторы PCSK9 в сочетании с любым препаратом ГЛТ, достижение цели составило 58% (95% доверительный интервал: 39-76). Монотерапия статинами высокой интенсивности позволила достичь ЦУ ХС ЛНП <1,4 ммоль/л лишь 22% (95% доверительный интервал: 19-25) пациентов очень высокого риска ЕОК/ЕОА 2019 [10].

Это может быть связано, с одной стороны, с исходно высокими уровнями ХС ЛНП, с которыми статины просто не справляются, с другой — с низкой приверженностью лечению в связи с необходимостью пожизненного приема высоких доз статинов.

Таким образом, существует потребность в высокоэффективной и безопасной нестатиновой ГЛТ с удобным режимом применения, которая приведет к повышению приверженности терапии и улучшению контроля уровня ХС ЛНП [2].

Проведенные генетические и популяционные исследования свидетельствуют о том, что блокада синтеза фермента гидролазы PCSK9, который образуется преимущественно в гепатоцитах и играет важную роль в регуляции уровня ХС ЛНП, является эффективным способом коррекции дислипидемии и может снизить вероятность сердечно-сосудистых событий, включая фатальные [2].

Инклизирин первый зарегистрированный препарат гиполипидемической терапии, относящийся к классу малых интерферирующих РНК; специфически связываясь с матричной РНК, отвечающей за синтез белка PCSK9, эффективно снижает его концентрацию. Это приводит к уменьшению разрушения рецепторов к ХС ЛНП в гепатоцитах и как следствие повышению его захвата из плазмы крови [2].

Результаты представленного наблюдательного исследования в системе московского здравоохранения согласуются с данными эффективности и безопасности инклизирана в крупных международных рандомизированных клинических исследованиях.

Так, в двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях III фазы (ORION-9, ORION-10 и ORION-11) в группе инклизирана снижение уровня ХС ЛНП составило ~50% по сравнению с плацебо как после инициальной инъекции, так и после инъекции через 3 мес. и далее 1 раз в 6 мес. в течение 18 мес. [11, 12].

Результаты исследований реальной клинической практики по использованию инклизирана в ряде стран мира также сопоставимы с данными, полученными в ходе представленного наблюдательного исследования. Так, в британском исследовании 2024г [13] был проанализирован ответ на терапию препаратом инклизирин в стандартной дозе в комбинации со статинами у 102 пациентов с АССЗ, не достигших

ЦУ ХС ЛНП на базисной терапии. Через 87 дней перед 2-й инъекцией инклизирана наблюдалось значительное снижение уровня ХС ЛНП в среднем на 2,00 ммоль/л (SD=0,79; $p<0,0001$), что соответствовало 61,7% от исходного. ЦУ ХС ЛНП <1,8 ммоль/л уже после 1-й инъекции инклизирана удалось достичь у 79,4% пациентов, <1,4 ммоль/л — у 65,7%. Никаких существенных побочных реакций в течение оцениваемого периода отмечено не было.

В исследовании VICTORION-INITIATE (2024) стратегия более раннего назначения инклизирана (сразу при недостижении ХС ЛНП <1,8 ммоль/л на терапии статинами в максимально переносимых дозах) приводила к устойчивому снижению уровня ХС ЛНП по сравнению с традиционной ГЛТ к 330 дню -60% vs -7%, соответственно, и достижению ЦУ ХС ЛНП у большинства пациентов (<1,8 ммоль/л у 81,8% vs 22,2%; <1,4 ммоль/л у 71,6% vs 8,9%, $p<0,001$) [14].

Влияние инклизирана на исходы сердечно-сосудистых заболеваний изучается в исследованиях ORION-4, VictORION-1-Prevent и VictORION-2-Prevent⁴. Однако уже получены результаты симуляционного исследования на уровне системы здравоохранения, которое оценивало динамику ССР на протяжении 10 лет по модели SMART: снижение абсолютного ССР при применении инклизирана составило 7%, а относительного — 28% [15].

Инклизирин благодаря удобному режиму дозирования (3 подкожных инъекции в первый год и 2 — во второй и последующие годы) [7] может способствовать высокой приверженности лечению, что особенно актуально у коморбидных, составляющих большинство пациентов высокого и очень высокого ССР.

В ретроспективном наблюдательном исследовании KOMODO 6-мес. приверженности пациентов, впервые начавших лечение инклизирин, эволокумабом или алирокумабом, было показано, что доля пациентов с полной приверженностью к эволокумабу составила 49%, алирокумабу — 51%, а инклизирину — 70% ($p<0,05$) [16].

В результате доказанной эффективности и безопасности инклизирин включен в клинические рекомендации по лечению дислипидемии во многих странах мира, включая Российскую Федерацию [3-5].

Важной особенностью инклизирана является его влияние на липопротеин (а), что было убедительно доказано в исследованиях ORION 10, 11. Повышенный уровень липопротеина (а) является наследственным, независимым и значимым фактором риска развития АССЗ, который необходимо определять в первую очередь у пациентов после ИМ, ишемического инсульта и с атеросклерозом периферических артерий [17]. Результаты влияния инклизирана на уровень липо-

⁴ NCT03705234. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03705234>; NCT05739383. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05739383>; NCT05030428. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030428>.

протеина (а) в рамках проведенного нами исследования будут представлены в последующей публикации.

Заключение

Финальные результаты наблюдательного исследования согласуются с промежуточными данными и свидетельствуют о возможности достижения ЦУ ХС ЛНП на ранних этапах комбинированной терапии с применением PCSK9-таргетных препаратов, и их удержании при благоприятном профиле переносимости и безопасности. Полученные данные сопоставимы с данными мирового опыта использования PCSK9-таргетной терапии.

При изучении факторов, потенциально взаимосвязанных с ответом на терапию инклисираном, по-

видимому, ключевыми являются применение "базисной" ГЛТ и профиль коморбидности пациентов.

Применение PCSK9-таргетной терапии (инклисиран, алирокумаб или эволокумаб) у пациентов с АССЗ в клинической практике московского здравоохранения позволило достичь указанных в российских клинических рекомендациях "Нарушения липидного обмена" [3] ЦУ ХС ЛНП, что создает предпосылки для дальнейшего внедрения высокоинтенсивной липидснижающей терапии в клиническую практику.

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

Литература/References

1. Polyakova EA, Lapin SV, Mazing AV, et al. Inclisiran use in clinical practice in patients with dyslipidemia: first results. *RMJ*. 2023;(9):18-29. (In Russ.) Полякова Е.А., Лапин С.В., Мазинг А.В. и др. Первые результаты применения инклисирана в клинической практике у пациентов с дислипидемией. *РМЖ*. 2023;(9):18-29.
2. Voevoda MI, Gurevich VS, Ezhov MV, et al. Inclisiran — a new era in lipid-lowering therapy. *Kardiologiya*. 2022;62(6):57-62. (In Russ.) Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В. и др. Инклисиран — новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология*. 2022;62(6):57-62. doi:10.18087/cardio.2022.6.n2115.
3. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN: YVZOWJ.
4. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci*. 2021;17(6):1447-1547. doi:10.5114/aoms/141941.
5. Alsayed N, Almahmeed W, Alnouri F, et al. Consensus clinical recommendations for the management of plasma lipid disorders in the Middle East: 2021 update. *Atherosclerosis*. 2022;343:28-50. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.022.
6. Kolbin AS, Niyazov RR, Kalinichenko VV, et al. Use of realworld data for drug development. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clin Pharmacol Ther*. 2023;32(4):16-23. (In Russ.) Колбин А.С., Ниязов Р.Р., Калинин В.В. и др. Применение данных реальной клинической практики с позиции клинической фармакологии при разработке лекарственных средств. *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;32(4):16-23. doi:10.32756/0869-5490-2023-4-16-23.
7. Sapina AI, Varlamova YuYu, Papyrina MG, et al. Observational study of inclisiran effectiveness in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5687. (In Russ.) Сапина А.И., Варламова Ю.Ю., Папырина М.Г. и др. Наблюдательное исследование эффективности лекарственного препарата инклисиран в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5687. doi:10.15829/1560-4071-2023-5687. EDN: QVNYVO.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
9. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: The multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;29:100624. doi:10.1016/j.lanep.2023.100624.
10. Ray KK, Molemans B, Schoonenet WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European journal of preventive cardiology*. 2021;28(11):1279-89. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.
11. Raal JF, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *NEJM*. 2020;382:1520-30.
12. Ray KK, Phill M, Scot Wright R, et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *NEJM*. 2020;382:1507-19.
13. Deane C, Donaldson MP, Meskauskienet A, et al. Retrospective Evaluation of LDL-C Levels Following First Treatment With Inclisiran as Part of Secondary Prevention ASCVD Risk Reduction in a Real-World Primary Care Setting. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2024;15. doi:10.1177/21501319241236339.
14. Koren M, Rodriguez F, East C, et al. An "Inclisiran First" Strategy vs Usual Care in Patients with Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(20):1939-52. doi:10.1016/j.jacc.2024.03.382.
15. Ray KK, Gunn LH, Conde LG, et al. Estimating potential cardiovascular health benefits of improved population level control of LDL cholesterol through a twice-yearly siRNA-based approach: A simulation study of a health-system level intervention. *Atherosclerosis*. 2024;391:117472. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117472.
16. Niu C, Parlapalli A, Neenan J, et al. Abstract 12945: Six-Month Adherence Among Early Inclisiran Initiators vs. Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. *Circulation*. 2023;148:A12945. doi:10.1161/circ.148.suppl_1.12945.
17. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, et al. Inclisiran, Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein (a). *Pharmaceuticals*. 2023;16(4):577. doi:10.3390/ph16040577.

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

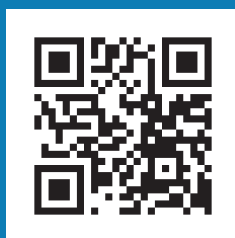
АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт

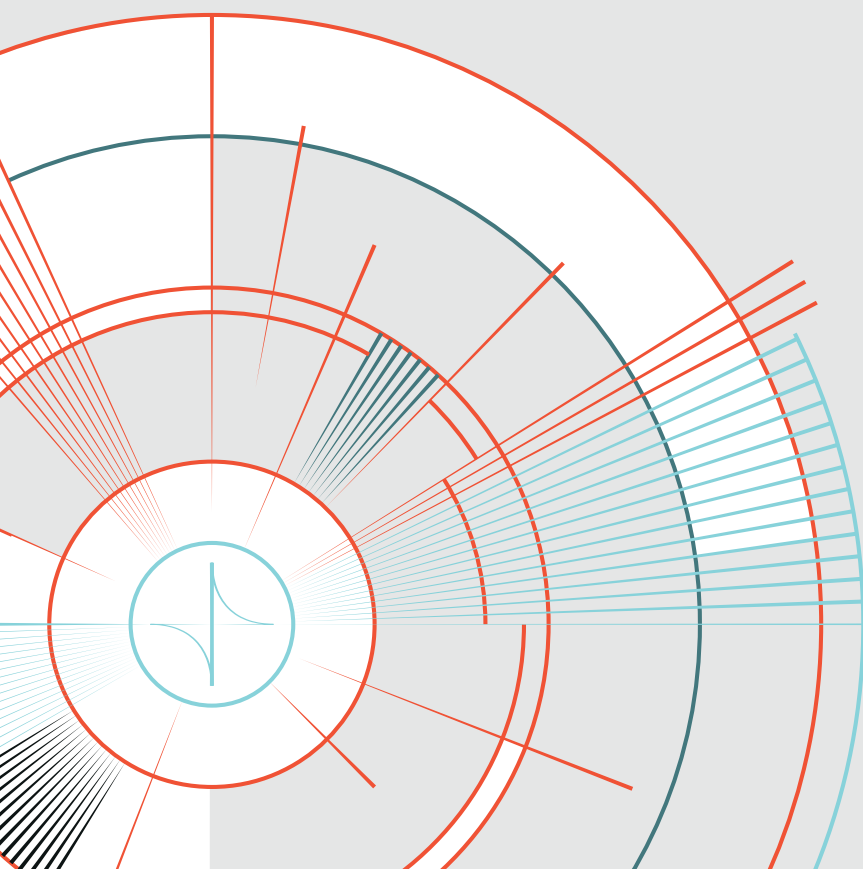


Российское
кардиологическое
общество

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

26–28 СЕНТЯБРЯ 2024 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, Д. 64
(КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЭКСПОФОРУМ»)



www.scardio.ru