

Ассоциации повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и хронической сердечной недостаточности и их вклад в выживаемость в российской популяции среднего возраста. По данным исследования ЭССЕ-РФ

Шальнова С. А.¹, Куценко В. А.^{1,2}, Якушин С. С.³, Капустина А. В.¹, Евстифеева С. Е.¹,
Баланова Ю. А.¹, Имаева А. Э.¹, Муромцева Г. А.¹, Кузякина С. О.¹, Редько А. Н.⁴,
Викторова И. А.⁵, Прищепа Н. Н.⁶, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; ³ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России. Рязань; ⁴ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Краснодар; ⁵ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск; ⁶ГБУЗ Республики Карелия "Государственная поликлиника № 1", Республиканский центр общественного здоровья. Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

Цель. Изучить ассоциации повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) и их вклад в выживаемость населения среднего возраста РФ.

Материал и методы. В анализ включали уровни артериального давления и частоты сердечных сокращений, антропометрические показатели и результаты биохимических лабораторных тестов. МНУП определяли на автоанализаторе Architect i2000sr (Abbot Diagnostics, USA) с использованием реактивов той же фирмы. ХСН диагностировали по мягким критериям, близким к критериям исследования ЭПОХА-ХСН: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), слабость, одышка. Анализ выживаемости проводили для 5037 человек из выборки ЭССЕ-РФ2 (Рязанская и Омская области, республика Карелия, Краснодарский край). В анализе использовали комбинированную точку (143 случая) — смерть от ССЗ плюс нефатальный инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения. Время наблюдения составило, в среднем, 3,82 [3,65-3,86] лет.

Результаты. Распространенность ХСН в выборке населения ЭССЕ-РФ2 35-64 лет составила по нашим критериям 7,9%, треть участников были мужчины (35,9%), средний возраст популяции: 45 [34; 55] лет, что статистически значимо ниже, чем возраст больных: 56 [50; 61] лет. Почти 100% больных с ХСН нашей выборки в этом возрасте этиологически были связаны с артериальной гипертензией (АГ) (94,1%), что более чем в 2 раза выше, чем в популяции. Треть ХСН обусловлена ишемической болезнью сердца, что в 4 раза выше, чем в популяции. Аналогично распространенность острого нарушения мозгового кровообращения и сахарного диабета превышает их распространенность в популяции. Частота выявления

повышенного МНУП (>35 пг/мл) составила в популяции 11,9%, а в выборке ХСН — 24,5%. Выявлен независимый значимый вклад МНУП >100 пг/мл, который можно охарактеризовать как наиболее мощный маркер, ассоциированный с ХСН, относительный риск составил 3,21 [1,75-5,39]. Кривые Каплана-Мейера свидетельствуют о более высокой выживаемости участников без ХСН и повышенного уровня МНУП (>35 пг/мл) в сравнении с остальными группами. Достоверных различий между кривыми с ХСН и повышенным МНУП не выявлено, тогда как больные ХСН в сочетании с повышенным уровнем МНУП имеют достоверно самую низкую выживаемость. Анализ при помощи модели Кокса свидетельствует, что больные только с ХСН или только с повышенным МНУП умирают в ~2 раза чаще тех, у кого нет этих признаков. Повышение МНУП одновременно с наличием ХСН обладает накопительным эффектом: лица, имеющие и высокий МНУП, и ХСН, умирают в 5 раз чаще, по сравнению с теми, кто вообще не имеет этих нарушений, и в ~2 раза чаще тех, кто имеет лишь один признак.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышенный уровень МНУП является прогностически неблагоприятным фактором на популяционном уровне. Хотя концентрацию МНУП в крови рекомендуется измерять у лиц с подозрением на ССЗ, по нашему мнению, необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований достаточного объема для оценки потенциальной возможности использования МНУП у лиц, имеющих факторы риска. Это может улучшить диагностику и, соответственно, лечение и прогноз ХСН.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность, выживаемость, популяция, исследование ЭССЕ-РФ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

[Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Куценко В. А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант, кафедра теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — д.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Кузякина С. О. — лаборант лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2369-7392, Редько А. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины; проректор по научно-исследовательской работе, ORCID: 0000-0002-3454-1599, Викторова И. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Министерства здравоохранения Омской области, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Прищепа Н. Н. — и.о. главного врача, ORCID: 0000-0002-3101-7708, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Отношения и деятельность. Проспективная часть исследования выполнена в рамках государственного задания на 2020-2022гг № АААА-А20-120013090086-0 ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва "Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп в некоторых регионах Российской Федерации. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование)". Биохимические анализы выполнены при финансовой поддержке компании ЭББОТ (Abbot Diagnostics), США.

Поступила 20/03-2023

Рецензия получена 29/03-2023

Принята к публикации 11/05-2023



Для цитирования: Шальнова С.А., Куценко В.А., Якушин С.С., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Кузякина С.О., Редько А.Н., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., Драпкина О.М. Ассоциации повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и хронической сердечной недостаточности и их вклад в выживаемость в российской популяции среднего возраста. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3553. doi:10.15829/1728-8800-2023-3553. EDN ELVQQG

Associations of elevated levels of brain natriuretic peptide and heart failure and their contribution to survival in the Russian middle-aged population: data from the ESSE-RF study

Shalnova S. A.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Yakushin S. S.³, Kapustina A. V.¹, Evstifeeva S. E.¹, Balanova Yu. A.¹, Imaeva A. E.¹, Muromtseva G. A.¹, Kuzyakina S. O.¹, Redko A. N.⁴, Viktorova I. A.⁵, Prishchepa N. N.⁶, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow;

³I. P. Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan; ⁴Kuban State Medical University. Krasnodar; ⁵Omsk State Medical University. Omsk;

⁶State Polyclinic № 1 Republican Center for Public Health. Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia

Aim. To study the associations of elevated brain natriuretic peptide (BNP) and heart failure (HF) and their contribution to the survival of the middle-aged population.

Material and methods. The analysis included blood pressure levels and heart rate, anthropometric parameters and biochemical tests. BNP was determined on an Architect i2000sr analyzer (Abbot Diagnostics, USA). HF was diagnosed according to criteria close to the EPOCH-CHF study criteria: cardiovascular disease (CVD), weakness, shortness of breath. Survival analysis was performed for 5037 people from the ESSE-RF2 sample (Ryazan and Omsk regions, the Republic of Karelia, Krasnodar Territory). The analysis used a composite endpoint (n=143) of CVD death plus non-fatal myocardial infarction or cerebrovascular accident. The follow-up time was, on average, 3,82 [3,65-3,86] years.

Results. The prevalence of HF in the ESSE-RF2 sample aged 35-64 years was 7,9% according to our criteria, while a third of the participants were men (35,9%). The average age of the population was 45 [34; 55] years, which is significantly lower than the age of patients: 56 [50; 61] years. Almost 100% of patients with HF in our sample at this age were etiologically associated with hypertension (HTN) (94,1%), which is more than 2 times higher than in the population. A third of HF is due to coronary artery disease, which is 4 times higher than in the population. Similarly, the prevalence of cerebrovascular accident and diabetes exceeds their prevalence in the population. The detection rate of elevated BNP (>35 pg/ml) was 11,9% in the population, and 24,5% in the HF sample. An independent significant contribution of BNP >100 pg/ml was revealed, which can be characterized as the most powerful marker associated with HF. The relative risk was 3,21 [1,75-5,39]. Kaplan-Meier curves show higher survival of participants without HF and elevated BNP levels (>35 pg/ml) compared to other groups. There were no significant differences between the curves with HF and elevated BNP, while patients with HF in combination with an elevated BNP had a significantly lower survival rate. Analysis using Cox models indicates that patients with only HF or only with elevated BNP die ~2 times more often than those who do not have these signs. An increase in BNP along with HF has a cumulative effect: individuals with both high

BNP and HF die 5 times more often than those who do not have these disorders at all, and ~2 times more often than those who have only one sign.

Conclusion. The obtained results indicate that an elevated level of BNP is a prognostically unfavorable factor at the population level. Although blood BNP levels are recommended to be measured in individuals with suspected CVD, we believe sufficient randomized controlled trials are needed to evaluate the potential use of BNP in individuals with risk factors. This can improve the diagnosis and, accordingly, the treatment and prognosis of HF.

Keywords: brain natriuretic peptide, heart failure, survival, population, ESSE-RF study.

Relationships and Activities. The prospective phase of the study was carried out as part of the state assignment for 2020-2022 № АААА-А20-120013090086-0 of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow) "NCD risk factors, their significance for the health prognosis of the population of various age groups in certain regions of the Russian Federation. Evaluation of the impact on morbidity and mortality (population study)". Biochemical analyzes were financially supported by Abbot Diagnostics, USA.

Shalnova S. A.* ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Kuzyakina S. O. ORCID: 0000-0003-2369-7392, Redko A. N. ORCID: 0000-0002-3454-1599, Viktorova I. A. ORCID: 0000-0001-8728-2722, Prishchepa N. N. ORCID: 0000-0002-3101-7708, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
svetlanashalnova@yandex.ru

Received: 20/03-2023

Revision Received: 29/03-2023

Accepted: 11/05-2023

For citation: Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Yakushin S. S., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Muromtseva G. A.,

Kuzyakina S. O., Redko A. N., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Drapkina O. M. Associations of elevated levels of brain natriuretic peptide and heart failure and their contribution to survival in the Russian middle-aged population: data from the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3553. doi:10.15829/1728-8800-2023-3553. EDN ELVQQG

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭПОХА-ХСН — масштабное эпидемиологическое исследование по изучению распространенности ХСН, ее этиологических причин, клинических симптомов и эффективности лечения на популяционном уровне "Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской Частии России", ЭССЕ-РФ2 — многоцентровое наблюдательное исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Второе исследование".

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Распространенность хронической сердечной недостаточности среди взрослого населения России выше, чем в странах Европы и Америки.
- Ведущей причиной сердечной недостаточности являются артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые показано, что в России ~100% взрослых больных с сердечной недостаточностью имеют артериальную гипертензию, треть страдает ишемической болезнью сердца.
- Лица с хронической сердечной недостаточностью и уровнем мозгового натрийуретического пептида >35 пг/мл имеют самую низкую выживаемость по сравнению с другими больными.
- В исследовании ЭССЕ-РФ показано, что повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида является прогностически неблагоприятным фактором на популяционном уровне.

Key messages

What is already known about the subject?

- The prevalence of heart failure among the Russian adult population is higher than in Europe and America.
- The leading cause of heart failure is hypertension and coronary heart disease.

What might this study add?

- For the first time it has been shown that in Russia ~100% of adult patients with heart failure have hypertension, while a third has coronary artery disease.
- Individuals with heart failure and brain natriuretic peptide levels >35 pg/ml have the lowest survival rate compared to other patients.
- The ESSE-RF study showed that an elevated level of brain natriuretic peptide is an unfavorable prognostic factor at the population level.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) — это клинический синдром, вызванный структурными и функциональными нарушениями сердца, приводящими к нарушению наполнения желудочков и/или выброса крови. СН остается широко распространенным осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с высоким риском смерти в течение года, особенно у пожилых людей: коэффициент смертности у пациентов с хронической СН (ХСН) за 1 год составляет 7,2%, а частота госпитализации за 1 год — 31,9% [1]. Распространенность, частота новых случаев и выживаемость пациентов с СН широко варьирует в разных странах, что зачастую может отражать различные протоколы проводимых исследований и разные критерии диагностики [2]. В развитых странах СН поражает ~2% взрослого населения, при этом ежегодная заболеваемость составляет 5-10 на 1 тыс. человек [3]. Gavina C, et al. (2022) в наблюдательном исследовании, включавшем 126636 пациентов (средний возраст 52,2±18,3 лет), отобранных

случайно на базе медицинского центра на севере Португалии, показали, что распространенность СН составила 2,1% [4].

Эпидемиология СН стала предметом интереса исследователей несколько позднее, чем другие ССЗ. Лишь в 1997г стали говорить о новой эпидемии [5]. Основанием для этого послужил драматический рост госпитализаций по поводу СН. В то же время исследования убедительно продемонстрировали, что с середины 20-го века заболеваемость ХСН не увеличилась, а увеличение числа госпитализаций было связано с улучшением выживаемости после постановки диагноза СН. Это привело к увеличению числа больных с ХСН, являющихся кандидатами для повторных госпитализаций [6, 7]. Тем не менее, в 2017г СН была определена как глобальная пандемия, охватившая 64,3 млн человек, страдающих ХСН в мире [8].

Определение ХСН, на наш взгляд, достаточно субъективно и отражает внутреннюю неоднородность СН [9]. Критерии ХСН были разработаны

на основе данных, полученных во Фремингемском исследовании. Впервые они были опубликованы в 1971г MacKee PA, et al. [10]. В России в исследовании ЭПОХА-ХСН (масштабное эпидемиологическое исследование по изучению распространенности ХСН, ее этиологических причин, клинических симптомов и эффективности лечения на популяционном уровне "Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России") использовались более субъективные критерии в сопровождении ССЗ, согласно которым распространенность ХСН в 2017г составила 8,5% [11, 12].

Ожидается, что распространенность ХСН будет расти, благодаря улучшению выживаемости больных ишемической болезнью сердца (ИБС), использованию более эффективных методов лечения и увеличению доли пожилых людей.

Эпидемиологические характеристики включают оценку распространенности, частоты новых случаев или первичную заболеваемость, исходы и, в последнее время, стоимостные показатели, поскольку их рост тяжелым финансовым бременем ложится на плечи системы здравоохранения, вследствие увеличения прямых затрат на помощь больным с ХСН. Heidenreich PA, et al. [13] (2012) провели анализ динамики прямых и непрямых затрат при оказании помощи пациентам с основными ССЗ за 20 лет с 2010 по 2030гг. Авторы показали увеличение прямых финансовых затрат на ХСН на 25%, тогда как распространенность ее среди других ССЗ была наименьшей (3,3%). Увеличение непрямых затрат составило 80%, что также явилось наибольшим показателем среди изучаемых ССЗ (ИБС, артериальная гипертензия (АГ), инсульт) [13]. Одним из главных биомаркеров ХСН является уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) [9]. Однако в эпидемиологических исследованиях в России оценка его прогностического значения в популяции не проводилась, в связи с чем изучение этого нового направления представляется перспективным.

Цель настоящего анализа — изучить ассоциации повышенного уровня МНУП и ХСН и их вклад в выживаемость населения среднего возраста РФ.

Материал и методы

Материалом многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Второе исследование) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 35-64 лет из 4 регионов РФ, обследованные в 2017г (Рязанская и Омская области, республика Карелия, Краснодарский край).

Исследование ЭССЕ-РФ выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Незави-

сими Этическими Комитетами ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и центров-соисполнителей.

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование составил ~80%.

В исследовании использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений [14]. Обследуемые опрашивались по стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик. Вопросник, построенный по модульному типу, содержит социально-демографические данные (пол, возраст, образование, уровень дохода); данные о статусе курения и потребления алкоголя, отношении к здоровью, анамнез заболеваний.

В настоящий анализ были включены уровни артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, антропометрические показатели; результаты биохимических лабораторных тестов. Дополнительно в биобразцах, хранящихся в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России при -70°C с 2017г, были определены концентрации МНУП. Уровень МНУП измеряли с ноября по декабрь 2020г в образцах плазмы крови, используя реактивы фирмы Abbott на автоматизированном анализаторе iArchitect 2000sr (Abbott, Abbot Park IL). Анализировались следующие факторы риска (ФР) ССЗ: АГ при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии; уровень общего холестерина (ХС) ≥ 5 ммоль/л; ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) $> 3,0$ ммоль/л; ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,2$ ммоль/л у женщин; ХС, не входящего в состав ЛВП (ХС неЛВП) $> 3,37$ ммоль/л; триглицериды $> 1,7$ ммоль/л; глюкоза плазмы крови натощак $> 6,1$ ммоль/л; ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²); абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин). Уровень МНУП ≥ 35 пг/мл считался повышенным. СН определялась по мягким критериям: ССЗ, слабость, одышка [11, 12].

В общий анализ включено 5055 человек, в т.ч. 2220 мужчин и 2835 женщин в возрасте 35-64 лет.

В проспективном когортном наблюдении один раз в два года с помощью прямого и непрямого контакта собирались конечные точки (КТ). В первую очередь устанавливали жизненный статус участника, затем причины смерти и новые несмертельные случаи ССЗ. Данные по смертности получали из регионального регистра с закодированными причинами смерти по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Заболеваемость проверялась и уточнялась по историям болезни и в Фонде обязательного медицинского страхования. Анализ выживаемости проведен для 5037 человек из выборки ЭССЕ-РФ2. В анализе использовалась комбинированная КТ — смерть от ССЗ плюс нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Время наблюдения составило, в среднем, 3,82 [3,65-3,86] лет.

Статистический анализ проведен при помощи среды R 4.1. В зависимости от типа распределения для непрерывных параметров приведены среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медиана и интерквартильный размах [Me (Q25; Q75)]. Качественные показатели опи-

Таблица 1

Ассоциации ХСН и ФР

ФР	Анализ с поправкой на регион, пол и возраст	Многофакторный анализ [#]
	ОШ (ДИ)	ОШ (ДИ)
Возраст (+5 лет)	—	1,46 (1,35-1,58)*
Пол	—	0,66 (0,51-0,86)*
Курит сейчас (%)	1,1 (0,81-1,47)	1,11 (0,81-1,52)
АГ (%)	13,18 (8,69-21,07)*	—
ЧСС 80+ (%)	1,44 (1,13-1,83)*	1,21 (0,93-1,56)*
Абдоминальное ожирение 102/88 (%)	2,56 (2,03-3,23)*	1,43 (1,04-1,95)*
Ожирение (%)	2,56 (2,06-3,19)*	1,62 (1,21-2,18)*
Сахарный диабет/глюкоза ммоль/л	1,98 (1,57-2,5)*	1,12 (0,8-1,56)
Общий ХС $\geq 5,0$ ммоль/л	0,8 (0,64-1,01)	0,84 (0,65-1,08)
ХС ЛВП $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л	1,92 (1,48-2,47)*	1,34 (1,01-1,79)*
Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л	1,76 (1,43-2,18)*	1,32 (1,03-1,69)*
ИМ (%)	4,62 (3,09-6,84)*	—
ОНМК (%)	2 (1,22-3,16)*	—
HADS-A 8+ (%)	1,98 (1,59-2,46)*	1,51 (1,17-1,96)
HADS-D 8+ (%)	2,24 (1,79-2,79)*	1,59 (1,22-2,07)*
PSS >21 (%)	2,15 (1,66-2,78)*	1,58 (1,17-2,12)*
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин	1,61 (0,92-2,7)	0,95 (0,51-1,69)
С-реактивный белок $\geq 3,0$ мг/л	1,93 (1,57-2,39)*	1,44 (1,14-1,82)*
МНУП >35 пг/мл	1,34 (1,04-1,72)*	1,25 (0,95-1,63)
МНУП >100 ^{##} пг/мл	3,24 (1,92-5,32)*	3,18 (1,79-5,5)*

Примечание: * — $p < 0,05$. [#] — многофакторный анализ был проведен с поправкой на регион, пол, возраст и ФР. В модель включены все ФР из таблицы, за исключением АГ, ИМ и ОНМК, так как последние участвуют в определении СН. ^{##} — уровень МНУП >100 включен в отдельную многофакторную модель, без показателя "уровень МНУП >35". АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ЧСС 80+ — частота сердечных сокращений 80 уд./мин и более, ХС ЛВП — ХС липопротеинов высокой плотности, HADS-A и HADS-D — Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), PSS — Perceived Stress Scale (шкала воспринимаемого стресса).

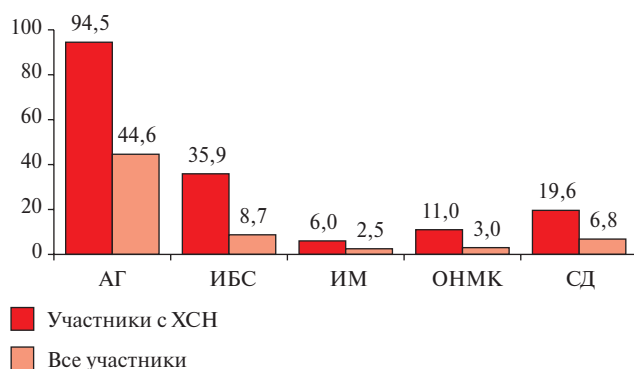


Рис. 1 Частота сопутствующих заболеваний у больных с ХСН и в популяции.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

саны относительными частотами в процентах. Оценка ассоциации между ХСН и ФР проведена при помощи логистической регрессии. Оценка ассоциации между ХСН, повышенным уровнем МНУП и наступлением КТ проведена при помощи модели пропорциональных рисков

Кокса. Во все модели регрессии включена поправка на регион. Кривые выживаемости построены методом Каплана-Мейера. Уровень статистической значимости принят $p < 0,05$.

Биохимические анализы выполнены при финансовой поддержке компании ЭББОТ (Abbott Diagnostics), США.

Результаты

Стандартизированная распространенность ХСН в выборке населения ЭССЕ-РФ2 35-64 лет составила по нашим критериям 7,9%, треть участников составили мужчины (31,4%). Участники без СН были, в среднем, на 6 лет моложе участников с СН ($p < 0,001$). Согласно критериям, определение СН должно включать наличие ССЗ. На рисунке 1 представлены данные по распространенности различных ССЗ в выборке ЭССЕ-РФ2 и у лиц с ХСН.

По данным настоящего исследования (российской представительной выборки из 4 регионов) ~100% больных с ХСН в этом возрасте сопровождаются наличием АГ (94,5%), что в 1,75 раз выше, чем в популяции, треть пациентов с ХСН имели ИБС, и это в 3,39 раза выше, чем в популяции. Частота

Таблица 2

Оценка риска возникновения комбинированной КТ в зависимости от наличия ХСН, повышенного уровня МНУП и их сочетаний с поправкой на пол, возраст и регион

Группы пациентов	ОР	95% ДИ	n	Число комбинированных событий на 100 человеко-лет
Нет ХСН, МНУП <35 пг/мл	1	—	3994	0,57
ХСН, МНУП <35 пг/мл	2,38	1,39-4,07	307	1,62
Нет ХСН, МНУП ≥35 пг/мл	1,78	1,15-2,75	648	1,33
ХСН, МНУП ≥35 пг/мл	5,35	3,0-9,53	106	4,36

Примечание: ДИ — доверительный интервал, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ОР — отношение рисков, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

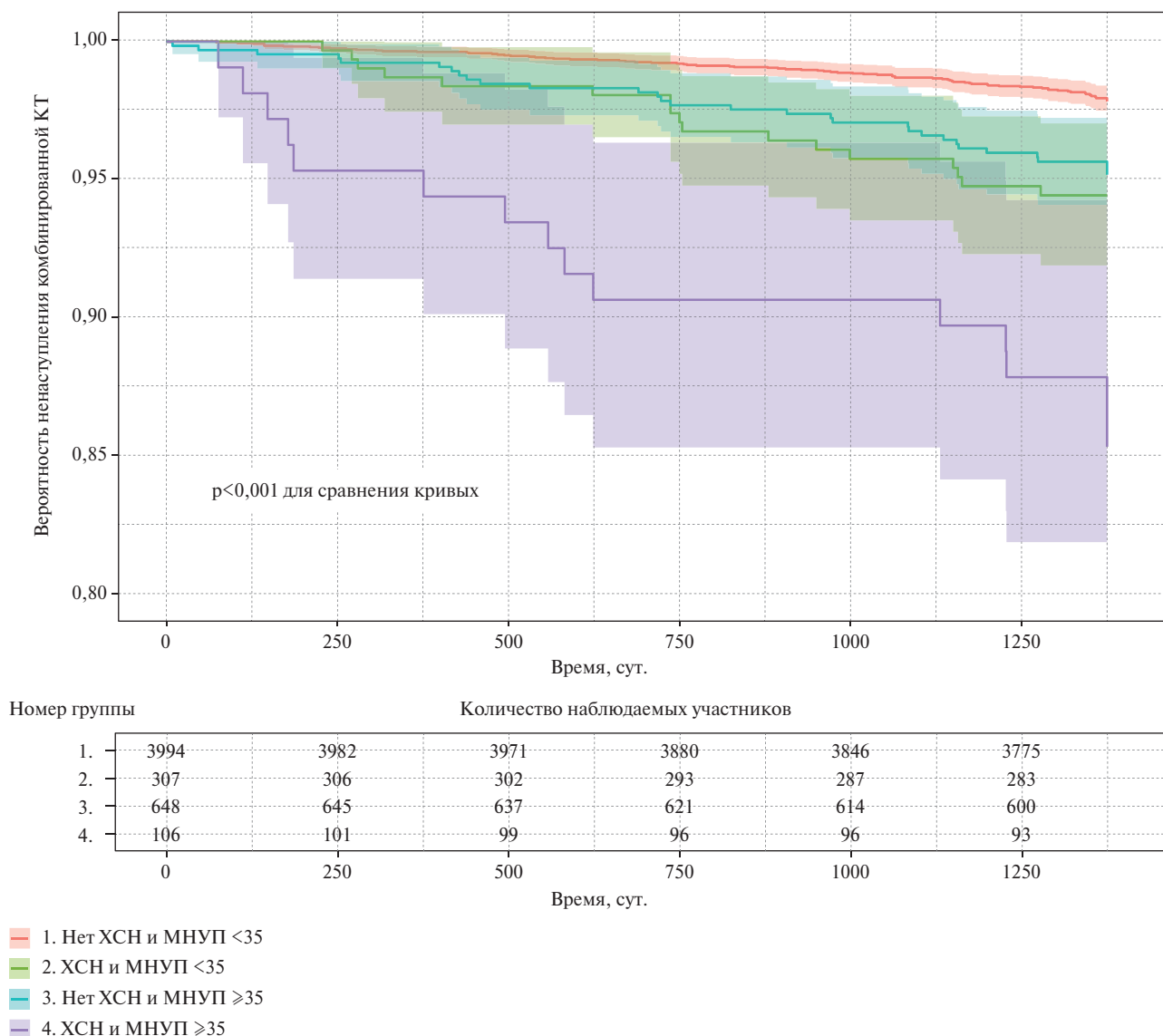


Рис. 2 Вероятность наступления комбинированной КТ у участников с и без ХСН в зависимости от наличия повышенного уровня МНУП. Примечание: комбинированная КТ (смерть от ССЗ и нефатальный ИМ и мозговой инсульт). Доверительные интервалы для кривых Каплана-Мейера представлены заштрихованными областями. КТ — конечная точка, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ОР — отношение рисков, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ОНМК и сахарного диабета при ХСН превышают их распространенность в популяции более чем в 3,5 и 2,5 раза, соответственно.

Ассоциации ХСН и ФР, оцененные с поправкой на пол и возраст, свидетельствуют, что наличие ХСН связано с большинством ФР (таблица 1).

При использовании многофакторного анализа не все факторы сохранили свою связь с ХСН. Остались значимыми показатели ожирения, сниженный уровень ХС ЛВП и повышенные уровни триглицеридов и С-реактивного белка. Следует отметить и независимый значимый вклад психологических детерминант и МНУП ≥ 100 пг/мл, последний можно охарактеризовать как наиболее мощный маркер, ассоциированный с СН. Стандартизированные распространенности МНУП >35 пг/мл и 100 пг/мл составили 15 и 1,6%, соответственно.

Для оценки опасности ХСН и вклада ассоциированного с ней МНУП был проведен анализ дожития пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ХСН и уровня МНУП (рисунок 2). Кривые Каплана-Мейера свидетельствуют о более высокой выживаемости участников без ХСН и повышенного уровня МНУП в сравнении с остальными группами. Достоверных различий между кривыми с ХСН и с повышенным МНУП не выявлено, тогда как больные с ХСН в сочетании с повышенным уровнем МНУП имеют самую низкую выживаемость по сравнению с остальными группами ($p < 0,001$).

Анализ при помощи моделей Кокса свидетельствует, что у больных только с ХСН или только с повышенным МНУП, комбинированная КТ возникает в ~ 2 раза чаще, чем у лиц, не имеющих этих признаков (таблица 2). Повышение уровня МНУП одновременно с наличием ХСН имеет накопительный эффект: у больных, имеющих и высокий МНУП, и ХСН, комбинированная КТ возникает в 5 раз чаще по сравнению с лицами, вообще не имеющими этих нарушений, и в ~ 2 раза чаще, чем у лиц, имеющих лишь один признак.

Обсуждение

Распространенность ХСН в настоящем исследовании составила 7,9%, что во многом соответствует данным исследования ЭПОХА-ХСН, полученным в этом же году (8,2%) [12]. Критерии ХСН, которые мы использовали в анализе, близки к критериям, обозначенным в исследовании ЭПОХА-ХСН [11, 12]. Вместе с тем, и 7,9, и 8,2% значительно превышают уровень ХСН во взрослой популяции стран Европы и Америки, который составляет 1-3% [3]. Это различие может быть связано с несколькими причинами, например, с диагностикой ХСН в России, что нашло свое отражение в частоте ХСН в регистре Кларифай в России (77,5%) по сравнению с другими странами [15].

В большинстве развитых стран ведущей причиной СН являются АГ и ИБС. Roger VL, в своей работе представила данные о том, что частота АГ и ИБС, как причины СН, составляет 83 и 54%, соответственно [16]. Роль АГ, как этиологического фактора СН, подкрепляется данными о том,

что лечение АГ снижает заболеваемость СН [17]. В России первое место среди причин ХСН занимает АГ: как в настоящем исследовании, так и в исследовании ЭПОХА-ХСН распространенность АГ среди больных с ХСН в 2017г составляла 95 и 94%, соответственно [11, 12]. Размышляя над ситуацией с этиологией ХСН, стоит отметить, что, как минимум, 70% неэффективно леченных больных АГ имеют риск смерти выше, чем лица с нормальным АД и, следовательно, в случае неадекватного лечения АГ имеют перспективу потенциального развития ХСН.

В представленном исследовании ИБС выявлялась у 35,9% больных ХСН vs 8,7% в популяции. ИМ в популяции ЭССЕ-РФ2 выявлялся в три раза реже, чем в исследовании ЭПОХА-ХСН, поскольку наша популяция существенно моложе. По данным Bragazzi NL, et al., которые в 2021г представили полный систематический анализ бремени и основных причин СН в 195 странах и территориях с 1990 по 2017гг, среди всех причин СН наибольшую долю в стандартизированном по возрасту показателе распространенности СН в 2017г составила ИБС (26,5%), за которой следуют АГ (26,2%) и хроническая обструктивная болезнь легких (23,4%) [18]. Обращает на себя внимание разница между распространенностью АГ в России и в мире. Таким образом, в исследовании установлена существенная зависимость между ХСН и МНУП, уровень которого при значениях >35 пг/мл в сочетании с ХСН способствует ухудшению прогноза в 2 раза по сравнению с наличием только ХСН или только МНУП >35 пг/мл. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышенный МНУП является прогностически неблагоприятным фактором в популяции. Однако подтверждение целесообразности масштабного определения этого показателя при наличии только ФР требует результатов рандомизированного контролируемого исследования достаточного объема.

Ограничение исследования. Исследование ЭССЕ-РФ не было посвящено ХСН. Однако в структуру опроса были включены анамнестические данные и симптомы СН, близкие к критериям исследования ЭПОХА-ХСН, и в биохимические анализы было включено определение МНУП, что позволило оценить влияние этого показателя на прогноз как у лиц с ХСН, так и без этого заболевания.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышенный уровень МНУП является прогностически неблагоприятным фактором не только на индивидуальном, но и на популяционном уровне. Уровень МНУП рекомендуется определять у пациентов с подозрением на ССЗ; что же до лиц, имеющих ФР, необходимо проведение крупных рандо-

мизированных контролируемых исследований для получения уверенных результатов целесообразности измерения МНУП у этих пациентов. Это может улучшить диагностику и, соответственно, лечение и прогноз, а также позволит заблаговременно планировать потребность в соответствующих профилактических и лечебных мероприятиях.

Отношения и деятельность. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Проспективная часть исследования выполнена

в рамках государственного задания на 2020-2022 гг. № АААА-А20-120013090086-0 ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва "Факторы риска ХНИЗ, их значение для прогноза здоровья населения различных возрастных групп в некоторых регионах Российской Федерации. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование)". Биохимические анализы выполнены при финансовой поддержке компании ЭББОТ (Abbot Diagnostics), США.

Литература/References

- Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. JAMA. 2020;324(5):488-504. doi:10.1001/jama.2020.10262.
- Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. Heart. 2022;108:1351-60. doi:10.1136/heartjnl-2021-320131.
- Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2022;118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
- Gavina C, Carvalho DS, Valente F, et al. 20 Years of Real-World Data to Estimate the Prevalence of Heart Failure and Its Subtypes in an Unselected Population of Integrated Care Units. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(5):149. doi:10.3390/jcdd9050149.
- Braunwald E. Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engl J Med. 1997;337:1360-9. doi:10.1056/NEJM199711063371906.
- Levy D, Kenchiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 2002;347:1397-402. doi:10.1056/NEJMoa020265.
- Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. JAMA. 2004;292:344-50. doi:10.1001/jama.292.3.344.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 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;392:1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- 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.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med. 1971;285:1441-6. doi:10.1056/NEJM197112232852601.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- 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.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(8):933-44. doi:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
- Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific and the organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF), rationale and study design. Profilakticheskaya Medicina. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шлякхто Е. В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ), обоснование и дизайн исследования. Профилактическая Медицина. 2013;16(6):25-34.
- Shalnova SA, Oganov RG, Steg PhG, Ford I. Participants of Clarify registry. Coronary artery disease in Russia. Today's reality evidenced by international Clarify registry. Kardiologiia. 2013;8(53):28-33. (In Russ.) Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Стэг Ф. Г., Форд Й. от имени участников регистра CLARIFY. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013;53(8):28-33.
- Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. Circ Res. 2021;128(10):1421-34. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
- Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013;61:131-42. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.011.
- 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.