

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCOPUS 1,4

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 5, 2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество
Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.
(Свидетельство ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, DOAJ
Российский индекс научного цитирования (ядро),
RSCI (Russian Science Citation Index)

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

Правила публикации авторских материалов
и архив номеров: <http://cardiovascular.elpub.ru>

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

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Звёздкина В. Ю.
Морозова Е. Ю.

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 13.06.2023

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 22 5'2023

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

Бернс С. А. (Москва, Россия)
Горшков А. Ю. (Москва, Россия)
Киселев А. Р. (Москва, Россия)
Мареев Ю. В. (Москва, Россия)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Шепель Р. Н. (Москва, Россия)
Явелов И. С. (Москва, Россия)

Авксентьева М. В. (Москва)
Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галевич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Редько М. В. (Краснодар)
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.
Рыжов Е. А.
Рыжова Е. В.

Адрес редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru, Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силица-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

**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 (RSCI)**

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

Instructions for authors:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<http://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

**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**

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
Kleschenegov A. S.

Design, desktop publishing
Zvezdkina V. Yu.
Morozova E. Yu.

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.22 5'2023

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia)
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia)

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

Svetlana A. Berns (Moscow, Russia)
Alexandr Yu. Gorshkov (Moscow, Russia)
Anton R. Kiselev (Moscow, Russia)
Yuri V. Mareev (Moscow, Russia)
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)
Ruslan N. Shepel (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

Professional education

Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)
Ryzhov E. A. (Moscow, Russia)
Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Address: Petroverigskiy per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

Publisher: Silicea-Poligraf, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru



online

RUSSIA PREVENT 2023: КАРДИОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню сердца



Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации;
- Диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний;
- Неотложные состояния в кардиологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях сердечно-сосудистой системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в кардиологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



05 октября 2023 года

III МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ШКОЛЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

Прием заявок для участия с докладом заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия

Срок подачи тезисов в рамках Форума заканчивается за 2 месяца до начала мероприятия



Формат участия -
дистанционный

Основные направления конференции:

- Личность лидера в становлении научной школы;
- Роль научно-образовательной среды в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Научно-педагогические школы в подготовке научных и научно-педагогических кадров – опыт, проблемы, перспективы;
- Международное сотрудничество: лучшие практики в подготовке врачей-терапевтов;
- Аккредитация специалистов - новые векторы в профессиональном развитии врачей-терапевтов;
- Интеграция науки и образования;
- Качество подготовки врачей-терапевтов: критерии и технологии оценки;
- Индивидуальные образовательные траектории в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Профилактическая деятельность – приоритет в охране здоровья граждан;
- Симуляционные технологии в формировании компетенций врача-терапевта;
- Педагогика в подготовке ординаторов и аспирантов;
- Подготовка врачей-терапевтов – взгляд на проблему практикующих врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



Информация
о мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru



online

RUSSIA PREVENT 2023: НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с инсультом



Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с
докладом заканчивается за 2
месяца до начала мероприятия

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний нервной системы в Российской Федерации;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями нервной системы;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний нервной системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний;
- Неотложные состояния в неврологии – тактика врача ПМСП;
- Реабилитация при заболеваниях нервной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями нервной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями нервной системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в неврологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



14
НОЯБРЯ
2023

online

RUSSIA PREVENT 2023: ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с
докладом заканчивается за 2
месяца до начала мероприятия



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний эндокринной системы в Российской Федерации. Регистры в эндокринологии;
- Диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями эндокринной системы;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями эндокринной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике следующих заболеваний/состояний эндокринной системы и их осложнений;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями эндокринной системы и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний эндокринной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в эндокринологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в эндокринологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях эндокринной системы в условиях ПМСП.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



22
НОЯБРЯ
2023

online

RUSSIA PREVENT 2023: ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
против хронической обструктивной
болезни легких



Формат участия -
дистанционный



Прием заявок для участия с
докладом заканчивается за 2
месяца до начала мероприятия



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний органов дыхания в Российской Федерации. Регистры в пульмонологии;
- Диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями органов дыхания;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний органов дыхания;
- Особенности профилактики заболеваний органов дыхания в условиях риска распространения COVID-19 и особенности ведения пациентов с заболеваниями органов дыхания после перенесенной COVID-инфекции;
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике заболеваний/состояний органов дыхания и их осложнений;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями органов дыхания и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний дыхательной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в пульмонологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в пульмонологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях дыхательной системы в условиях ПМСП.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.



III Международная научно-практическая конференция

«Огановские чтения»

8 декабря 2023 года



Формат участия -
очный и дистанционный

08 декабря 2023 г. накануне 86-летия академика РАН Рафаэля Гегамовича Оганова, первого директора ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, состоится III Международная научно-практическая конференция «Огановские чтения» в память о выдающемся ученом.

Мероприятие включено в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2023 год.

Основные темы мероприятия:

- Хронические неинфекционные заболевания в амбулаторной практике
- Диспансеризация и диспансерное наблюдение
- Коморбидная патология в амбулаторной практике
- Профилактика, диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов
- Паллиативная помощь в амбулаторных условиях
- Новые технологии в амбулаторной практике врача
- Смежные специальности (неврология, гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, эндокринология, офтальмология, оториноларингология, и др.)
- Общественное здоровье, профилактика и реабилитация в практике врача ПМСП
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Клинические рекомендации (протоколы) при оказании ПМСП населению



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

**Прием заявок для участия с докладом
заканчивается за 2 месяца до начала
мероприятия**

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Ишемическая болезнь сердца

Самородская И. В., Бубнова М. Г., Акулова О. А.,
Остроушко Н. И., Драпкина О. М.

Показатели смертности от острых форм
ишемической болезни сердца и внезапной
сердечной смерти в регионах Российской
Федерации в 2019–2021 годах

Кокожева М. А., Куценко В. А., Марданов Б. У.,
Ахундова Х. Р., Мамедов М. Н.

Комплексный анализ клинико-инструментальных
параметров коронарного кровотока у больных
острыми формами ишемической болезни сердца
на фоне сахарного диабета 2 типа

Захарьян Е. А.

Взаимосвязь уровня ростового фактора
дифференцировки 15 с лабораторными
и клинико-функциональными показателями
пациентов с ишемической болезнью сердца

COVID-19 и болезни системы кровообращения

Олейников В. Э., Авдеева И. В., Полежаева К. Н.,
Павленко К. И., Борисова Н. А., Хромова А. А.,
Кулюцин А. В.

Структурно-функциональные свойства артерий
у лиц, перенесших новую коронавирусную
инфекцию

Аритмии сердца

Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М.,
Базаева Е. В.

Новая шкала оценки вероятности тромбоза левого
предсердия и его ушка перед катетерной аблацией
или кардиоверсией у больных с неклапанной
фибрилляцией или трепетанием предсердий

Калемберг Е. Н., Давтян К. В., Благова О. В.,
Брутян А. А., Злобина П. Д., Харлап М. С.

Изучение значимости морфологических
и лабораторных маркеров в предсказании
эффективности криобаллонной изоляции устьев
легочных вен при фибрилляции предсердий

Сердечно-сосудистый риск

Драпкина О. М., Шальнова С. А., Концевая А. В.,
Куценко В. А., Капустина А. В., Баланова Ю. А.,
Евстифеева С. Е., Иванова А. А., Имаева А. Э.,
Макогон Н. В., Метельская В. А., Муромцева Г. А.,
Филичкина Е. М., Яровая Е. Б.

Прогностическая значимость тропонина I
в оценке сердечно-сосудистого риска в российской
популяции. По результатам многоцентровых
исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В.,
Муромцева Г. А., Драпкина О. М.

Сравнение тридцатилетнего выживания
в популяциях России и Соединенных Штатов
Америки

Contents

Address to the readers

Original articles

Ischemic heart disease

Samorodskaya I. V., Bubnova M. G., Akulova O. A.,
Ostroushko N. I., Drapkina O. M.

Mortality rates of acute types of coronary artery disease
and sudden cardiac death in the Russian regions
in 2019–2021

Kokozheva M. A., Kutsenko V. A., Mardanov B. U.,
Akhundova H. R., Mamedov M. N.

Comprehensive analysis of clinical and paraclinical
parameters of coronary blood flow in patients
with acute types of coronary artery disease
and type 2 diabetes

Zakharyan E. A.

Interrelation of growth/differentiation factor-15 level
with laboratory and clinical and functional parameters
of patients with coronary artery disease

COVID-19 and diseases of the circulatory system

Oleinikov V. E., Avdeeva I. V., Polezhaeva K. N.,
Pavlenko K. I., Borisova N. A., Khromova A. A.,
Kulyutsin A. V.

Structural and functional properties of arteries
in COVID-19 survivors

Heart arrhythmias

Zaigraev I. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M.,
Bazaeva E. V.

Novel scale for predicting thrombosis of the left
atrium and its appendage before catheter ablation
or cardioversion in patients with nonvalvular atrial
fibrillation or atrial flutter

Kalemberg E. N., Davtyan K. V., Blagova O. V.,
Brutyan A. A., Zlobina P. D., Kharlap M. S.

Value of morphological and laboratory markers
in predicting the effectiveness of cryoballoon
pulmonary vein isolation in atrial fibrillation

Cardiovascular risk factors

Drapkina O. M., Shalnova S. A., Kontsevaya A. V.,
Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Balanova Yu. A.,
Evstifeeva S. E., Ivanova A. A., Imaeva A. E.,
Makogon N. V., Metelskaya V. A., Muromtseva G. A.,
Filichkina E. M., Yarovaya E. B.

Prognostic significance of troponin I in assessing
cardiovascular risk in the Russian population.
Data from ESSE-RF1 and ESSE-RF2 multicenter
studies

Vilkov V. G., Shalnova S. A., Kapustina A. V.,
Muromtseva G. A., Drapkina O. M.

Comparison of thirty-year survival in the populations
of Russia and the United States of America

Методы исследования

Иванова А. А., Джиоева О. Н., Лавренова Е. А.,
Рогожкина Е. А., Драпкина О. М.

Сложные вопросы диагностики сердечной
недостаточности с сохраненной фракцией
выброса: фокус на эхокардиографические
исследования

Методы лечения

Илов Н. Н., Бойцов С. А., Кривошеев Ю. С.,
Нечепуренко А. А.

Сердечная ресинхронизирующая терапия:
потенциал для модификации аритмического риска

Обзор литературы

Яфарова А. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф.,
Драпкина О. М.

Современные представления о роли
галаанинергической системы в патогенезе
сердечной недостаточности и ремоделирования
миокарда

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Лопатина М. В., Усова Е. В., Концевая А. В.,
Ипатов П. В., Драпкина О. М.

"Женщина — модель здоровья": федеральный
проект по повышению грамотности населения
в вопросах здоровья

Methods of research

79

Ivanova A. A., Dzhioeva O. N., Lavrenova E. A.,
Rogozhkina E. A., Drapkina O. M.

Diagnostic challenges of heart failure with preserved
ejection fraction: focus on echocardiography

Methods of treatment

86

Ilov N. N., Boitsov S. A., Krivosheev Yu. S.,
Nechepurenko A. A.

Cardiac resynchronization therapy: potential
for arrhythmic risk modification

Literature review

93

Yafarova A. A., Kiselev A. R., Sheptulina A. F.,
Drapkina O. M.

Modern ideas about the role of the galaninergetic system
in the pathogenesis of heart failure and myocardial
remodeling

Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases

102

Lopatina M. V., Oussova E. V., Kontsevaya A. V.,
Ipatov P. V., Drapkina O. M.

"Woman — Health Model": Federal Project for health
literacy promotion

Уважаемые читатели,

состояние здоровья населения — значимый социально-экономический ресурс и основа национальной безопасности страны. Укрепление общественного здоровья населения РФ определяет необходимость реализации эффективных мер в этой области. В ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России был разработан проект **"Женщина — модель здоровья"** при поддержке Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) и Евразийского Женского форума при Совете Федерации Федерального Собрания Российской Федерации. Цель проекта — повышение грамотности женщин в возрасте ≥ 18 лет в вопросах здоровья, направленное на формирование здорового образа жизни и здоровых привычек, обучение навыкам коммуникации с окружающими о здоровье в доступной форме и вовлечение их своим примером. В номере представлены основные положения реализации проекта.

Самородская И. В. и соавт. изучили региональную вариабельность стандартизованного коэффициента смертности от острых форм ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти в допандемийный период и во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 (CoRoNa Virus Disease 2019). Выявлены концептуальные проблемы в установлении этих заболеваний в качестве первоначальной причины смерти.

Еще в одном исследовании лиц, перенесших COVID-19, *Олейниковым В. Э. и соавт.* отмечается повышение артериальной ригидности и развитие эндотелиальной дисфункции и высказывается предположение, что COVID-19 способен инициировать процесс раннего сосудистого старения.

Продолжается публикация результатов исследования ЭССЕ-РФ: оценена способность высокочувствительного тропонина I прогнозировать сердечно-сосудистый риск среди россиян трудоспособного возраста. Впервые в России проведена валидация схемы реклассификации риска, вычисленного по SCORE, путем добавления в модель тропонина I. Рассчитан индекс реклассификации риска (NRI) для жесткой и комбинированной конечных точек. Показано, что у мужчин NRI для жесткой конечной точки выше, чем у женщин. Высокий уровень тропонина I — независимый предиктор инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

Приятного чтения,
Главный редактор,
д.м.н., профессор, академик РАН
Драпкина Оксана Михайловна



Опрос специалистов инструментальной диагностики в РФ, проведенный *Ивановой А. А. и соавт.*, показал, что в рутинной практике далеко не всегда измеряются эхокардиологические маркеры, необходимые для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Существует потребность в разработке модифицированных российских диагностических алгоритмов, доступных для применения врачом любой специальности.

Новая шкала оценки вероятности тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий представлена *Заиграевым И. А. и соавт.* Добавление двух факторов риска к шкале CHA₂DS₂-VASc-RAF: выявление симптомов, связанных с аритмией, и снижение общей ФВ левого желудочка (ЛЖ) позволяет несколько повысить чувствительность, специфичность, предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов.

По результатам исследования *Илова Н. Н. и соавт.*, увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии ассоциируется со снижением риска возникновения желудочковых тахикардий. Антиаритмический эффект сердечной ресинхронизирующей терапии проявляется при приросте ФВ ЛЖ $>35\%$.

Показатели смертности от острых форм ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти в регионах Российской Федерации в 2019-2021 годах

Самородская И. В.¹, Бубнова М. Г.¹, Акулова О. А.², Остроушко Н. И.³, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУ "Курганский областной кардиологический диспансер". Курган; ³ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России. Воронеж, Россия

Цель. Сравнение стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от острых форм (ОФ) ишемической болезни сердца (ИБС) и внезапной сердечной смерти (ВСС) с оценкой их региональной вариативности в Российской Федерации (РФ) в 2019-2021 гг.

Материал и методы. Данные Росстата о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах за 2019-2021 гг. в 82 субъектах РФ от ОФ ИБС и ВСС на основе "Краткой номенклатуры причин смерти Росстата" (КНПСР) — отдельной строкой учитываются следующие коды Международной классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10): I21.0-9 (острый первичный) инфаркт миокарда (ИМ), I22.0-9 (повторный ИМ), I20, I24.1-9 (другие формы острой ИБС), I46.1 (ВСС). СКС рассчитывались на основе Европейского стандарта на 100 тыс. населения. Вычислялись среднерегиональные значения СКС ($M \pm SD$), коэффициенты вариации (Cv), непараметрический Т-критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони (значимыми считались различия при $p < 0,05$).

Результаты. Среднерегиональные значения СКС от суммы причин — ОФ ИБС и ВСС за 2019, 2020 и 2021 гг. значимо не изменились и составили: $52,3 \pm 33,72$, $53,84 \pm 36,17$, $53,58 \pm 34,55$, соответственно. Ежегодный прирост среднерегионального СКС за этот период отмечался от острого ИМ — $23,59 \pm 11,01$, $24,85 \pm 10,92$, $25,73 \pm 11,38$, и других ОФ ИБС — $19,47 \pm 26,17$, $19,78 \pm 27,45$; $20,54 \pm 26,79$, соответственно в 2019, 2020 и 2021 гг. Значимое снижение СКС произошло только от повторного ИМ: с $7,19 \pm 5,38$ до $6,97 \pm 5,97$ за 2019-2020 гг. ($p = 0,048$) и до $4,99 \pm 4,25$ в 2021 г. ($p = 0,023$ к 2020 г.). В 18 субъектах РФ отмечалось ежегодное снижение СКС, а в остальных — разнонаправленная динамика. Прирост СКС от острого ИМ имел место в 23 субъектах

РФ с минимальным Cv в 2020 г. и 2021 г. (44%). Максимальный Cv для ВСС регистрировался в 2021 г. (169%).

Заключение. Смертность от ОФ ИБС и ВСС за 2019-2021 гг. в РФ характеризовалась стабильным уровнем и высокой региональной вариативностью. Актуальной остается проблема совершенствования критериев установления ОФ ИБС и ВСС в качестве первоначальной причины смерти в случае отсутствия или недостаточности информации для применения универсальных критериев ИМ.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стандартизованный коэффициент смертности, острые формы ишемической болезни сердца, первоначальная причина смерти.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/03-2023

Рецензия получена 10/04-2023

Принята к публикации 02/05-2023



Для цитирования: Самородская И. В., Бубнова М. Г., Акулова О. А., Остроушко Н. И., Драпкина О. М. Показатели смертности от острых форм ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти в регионах Российской Федерации в 2019-2021 годах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3557. doi:10.15829/1728-8800-2023-3557. EDN ZDOYLT

Mortality rates of acute types of coronary artery disease and sudden cardiac death in the Russian regions in 2019-2021

Samorodskaya I. V.¹, Bubnova M. G.¹, Akulova O. A.², Ostroushko N. I.³, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Kurgan Regional Cardiology Dispensary. Kurgan;

³N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Aim. To compare standardized mortality rates (SMR) from acute types of coronary artery disease (CAD) and sudden cardiac death (SCD) with an assessment of their regional variability in the Russian Federation in 2019-2021.

Material and methods. Rosstat data on the average annual population and the number of deaths in one-year age groups for 2019-2021 in 82

Russian subjects from acute types of CAD and SCD were analyzed using following ICD-10 codes: I21.0-9 (acute primary) myocardial infarction (MI), I22.0-9 (recurrent MI), I20, I24.1-9 (other forms of acute coronary artery disease), I46.1 (SCD). SMR was calculated based on the European standard per 100,000 population. Average regional SMR values ($M \pm SD$), coefficients of variation (CV), nonparametric Wilcoxon

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: samor2000@yandex.ru

[Самородская И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Бубнова М. Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Акулова О. А. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-4302-258X, Остроушко Н. И. — к.м.н., доцент кафедры управления в здравоохранении, ORCID: 0000-0002-2667-4180, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6581-4521].

T-test with Bonferroni adjustment were calculated (differences were considered significant at $p < 0,05$).

Results. The average regional values of SMR from the sum of causes (acute types of CAD and SCD for 2019, 2020 and 2021) did not change significantly and amounted to $52,3 \pm 33,72$; $53,84 \pm 36,17$; $53,58 \pm 34,55$, respectively. The annual increase in the average regional SMR for this period was noted from acute MI — $23,59 \pm 11,01$; $24,85 \pm 10,92$; $25,73 \pm 11,38$, and other OF CAD — $19,47 \pm 26,17$, $19,78 \pm 27,45$; $20,54 \pm 26,79$, respectively, in 2019, 2020 and 2021. A significant decrease in SMR occurred only from recurrent MI: from $7,19 \pm 5,38$ to $6,97 \pm 5,97$ in 2019-2020 ($p = 0,048$) and to $4,99 \pm 4,25$ in 2021 ($p = 0,023$ to 2020). In 18 constituent entities of the Russian Federation, an annual decrease in SMR was noted, and in the rest — multidirectional changes. The increase in SMR from acute MI took place in 23 subjects of the Russian Federation with a minimum CV in 2020 and 2021 (44%). The maximum CV for SMD was recorded in 2021 (169%).

Conclusion. Mortality from acute types of CAD and SMD for 2019-2021 in the Russian Federation was characterized by a stable level and high regional variability. The problem of improving the criteria for establishing acute types of CAD and SMD as the initial cause of death remains relevant in the absence or insufficiency of data for universal criteria for MI.

Keywords: sudden cardiac death, coronary artery disease, myocardial infarction, standardized mortality rate, acute coronary artery disease, underlying cause of death.

Relationships and Activities: none.

Samorodskaya I.V.* ORCID: 0000-0001-9320-1503, Bubnova M.G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Akulova O.A. ORCID: 0000-0002-4302-258X, Ostroushko N.I. ORCID: 0000-0002-2667-4180, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0001-6581-4521.

*Corresponding author: samor2000@yandex.ru

Received: 24/03-2023

Revision Received: 10/04-2023

Accepted: 02/05-2023

For citation: Samorodskaya I.V., Bubnova M.G., Akulova O.A., Ostroushko N.I., Drapkina O.M. Mortality rates of acute types of coronary artery disease and sudden cardiac death in the Russian regions in 2019-2021. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3557. doi:10.15829/1728-8800-2023-3557. EDN ZDOYLT

ВКС — внезапная коронарная смерть, ВОС — венозная остановка сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНПСР — "Краткая номенклатура причин смерти Росстата", МКБ-10 — Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра, МСС — медицинское свидетельство о смерти, ОФ — острые формы, ППС — первоначальная причина смерти, РФ — Российская Федерация, СКС — стандартизованный коэффициент смертности, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), CV — коэффициенты вариации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Внезапная сердечная смерть (ВСС) отражает механизм наступления смерти и редко является ее первоначальной причиной. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — наиболее частая нозологическая причина ВСС.

Что добавляют результаты исследования?

- Значительная региональная вариабельность стандартизованного коэффициента смертности от острых форм ИБС и ВСС как в период отсутствия, так и наличия пандемии COVID-19 указывает на концептуальные проблемы установления острых форм ИБС и ВСС в качестве первоначальной причиной смерти.

Key messages

What is already known about the subject?

- Sudden cardiac death (SCD) reflects the mechanism of death and is rarely initial cause. Coronary artery disease (CAD) is the most common nosological cause of SCD.

What might this study add?

- Significant regional variability in the standardized mortality rate for acute CAD and SCD, both with/without COVID-19 pandemic, points to conceptual problems in establishing acute CAD and SCD as the underlying cause of death.

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС), согласно Классификации ишемической болезни сердца (ИБС) от 2020г, рассматривается как групповое понятие, которое отражает факт внезапного, непредвиденного и не связанного с травмой летального исхода и соответствует коду I46.1 в Международной классификации болезней и проблем, связанных

со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10)¹. В большинстве случаев ВСС расценивается как тяжелое осложнение ряда сердечно-сосудистых заболеваний [1].

¹ Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца. https://scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf.

Таблица 1

Показатели смертности (СКС) на 100 тыс. населения
от ОФ ИБС и ВСС в РФ в 2019-2021гг

Наименование причины (в соответствии с КНПСР)	Код в МКБ-10	Среднерегиональный СКС для группы (M±SD)			p		Средний СКС за 2019-2021гг (M±SD)
		2019г	2020г	2021г	2019-2020гг	2020-2021гг	
Острый ИМ	I21.0-I21.9	23,59±11,01	24,85±10,92	25,73±11,38	0,468	0,044	24,72±11,1
Другие формы острой ИБС	I20, I24.1-9	19,47±26,17	19,78±27,45	20,54±26,79	0,084	0,025	19,93±26,7
Повторный ИМ	I22.0-I22.9	7,19±5,38	6,97±5,97	4,99±4,25	0,048	0,023	6,38±5,32
ВСС, так описанная	I46.1	2,05±3,02	2,23±3,53	2,33±3,95	0,149	0,105	2,2±3,51
Все ОФ ИБС + ВСС	I21.0-9, I20, I24.1-9, I22.0-9, I46.1	52,30±33,72	53,84±36,17	53,58±34,55	0,975	0,996	53,24±34,69

Примечание: р — уровень значимости различий в сравниваемые периоды. ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНПСР — "Краткая номенклатура причин смерти Росстата", МКБ-10 — Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра, ОФ — острые формы, СКС — стандартизованный коэффициент смертности.

ИБС, включая острый инфаркт миокарда (ИМ), — наиболее распространенная причина ВСС [2, 3]. Однако связь между ИБС и ВСС не является линейной [4]. Например, в Японии, известной своими низкими показателями заболеваемости и смертности, ИБС является причиной ВСС только в 25-50%, а в Центральной Азии, Океании и Восточной Европе показатели смертности от ВСС, связанной с ИБС, более высокие [5]. В возрасте до 40 лет наиболее частая причина ВСС — это наследственные заболевания сердца [1].

Ежегодно во всем мире внезапно умирает не <3 млн человек, из них в Европе ~350 тыс. человек [6], в США — до 450 тыс. человек [1]. В 2017г ВСС в качестве первичной или непосредственной причины смерти фигурировала в 13,5% свидетельств о смерти (379133 случаев из 2813503 смертей). Это позволяет предположить, что в США 1 человек из каждых 7,4 умер на фоне ВСС [7].

С началом пандемии COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019г) появились публикации об увеличении частоты ВСС как вне стационара, так и в больничных условиях [8]. Во Франции было зарегистрировано двукратное увеличение внебольничной остановки сердца (ВОС) [9], в Италии рост ВОС составил 58% [10]. В ходе исследования, проведенного в Филадельфии (США), было выявлено 1,3% случаев ВОС среди 700 пациентов, госпитализированных с COVID-19 [11]. Показатели смертности от острых форм (ОФ) ИБС и ВСС за период 2019-2021гг, отмеченный пиками заболеваемости COVID-19, несомненно, нуждаются в оценке и анализе для выяснения причинно-следственной связи между COVID-19 и смертностью от ВСС и ОФ ИБС в субъектах Российской Федерации (РФ). Сегодня нельзя исключить, что случаи смерти с указанием кода I46.1 ("Внезапная сердечная смерть, так описанная") могут быть связаны с ОФ ИБС.

Цель настоящего исследования — сравнение стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от ОФ ИБС и ВСС с оценкой их региональной вариативности в РФ за период с 2019 по 2021гг.

Материал и методы

По запросу ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России были получены данные Росстата о среднегодовой численности населения и числе умерших по форме С51 "Смерти по полу и однолетним возрастным группам" на основе "Краткой номенклатуры причин смерти Росстата" (КНПСР) в 2019-2021гг по 82 субъектам РФ. Согласно КНПСР, отдельной строкой учитываются следующие коды МКБ-10: I21.0-9 (острый первичный) ИМ, I22.0-9 (повторный ИМ), I20, I24.1-9 (другие формы острой ИБС), I46.1 (ВСС). Выполнен анализ показателей смертности (СКС от острого (первичного) ИМ, повторного ИМ, "других форм острой ИБС", ВСС и суммы причин от всех ОФ ИБС и ВСС (суммы кодов I21-I22, I20, I24.1-9 и I46.1). СКС рассчитывались с помощью программного обеспечения (номер государственной регистрации программы для ЭВМ 216661114) с использованием Европейского стандарта населения (European Standard Population) методом прямой стандартизации на 100 тыс. населения. По каждой из причин (групп причин) смерти вычислялись среднерегиональные значения СКС (M), среднеквадратические отклонения (SD), максимальные и минимальные СКС, определялись коэффициенты вариации (Cv). Для оценки сравнений среднерегиональных СКС использовался непараметрический Т-критерий Вилкоксона, в качестве способа преодоления проблемы множественных (множественных) сравнений средних применялась поправка Бонферрони. Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Statistica 6.0, Microsoft Excel.

Результаты

В РФ с 2019 по 2021гг среднее значение СКС от суммы всех причин, включающей ОФ ИБС и ВСС, значимо не изменилось ($p > 0,05$) (таблица 1). При

Таблица 2

Максимальные и минимальные показатели смертности (СКС)
на 100 тыс. населения от ОФ ИБС и ВСС и С_в в РФ в 2019-2021гг

Наименование причины (в соответствии с КНПСР)	Код в МКБ-10	Показатель	Годы		
			2019г	2020г	2021г
Острый ИМ	I21.0-I21.9	Min СКС	6,4	6,1	5,14
		Max СКС	76,84	54,7	57,38
		C _в	47%	44%	44%
Другие формы острой ИБС	I20, I24.1-9	Min СКС	0,74	0,63	0
		Max СКС	169,16	170,36	166,0
		C _в	134%	139%	130%
Повторный ИМ	I22.0-I22.9	Min СКС	0	0,22	0
		Max СКС	23,16	27,46	19,14
		C _в	75%	86%	85%
ВСС, так описанная	I46.1	Min СКС	0	0	0
		Max СКС	13,72	18,16	22,25
		C _в	133%	158%	169%

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНПСР — "Краткая номенклатура причин смерти Росстата", МКБ-10 — Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра.

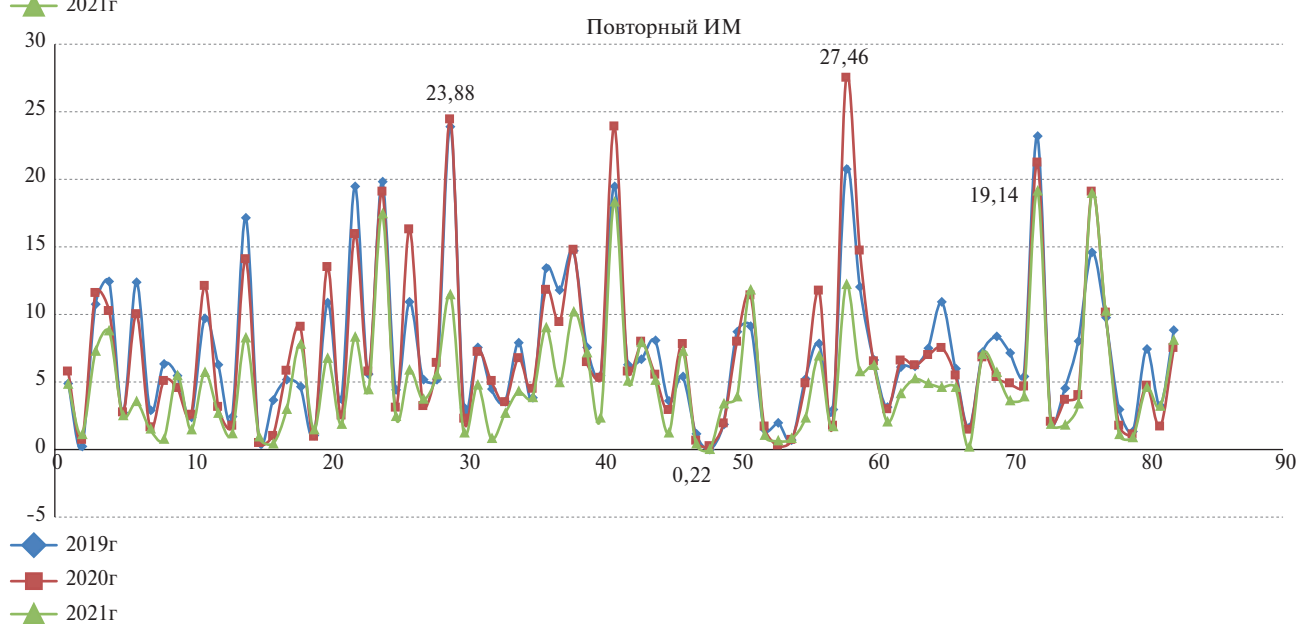
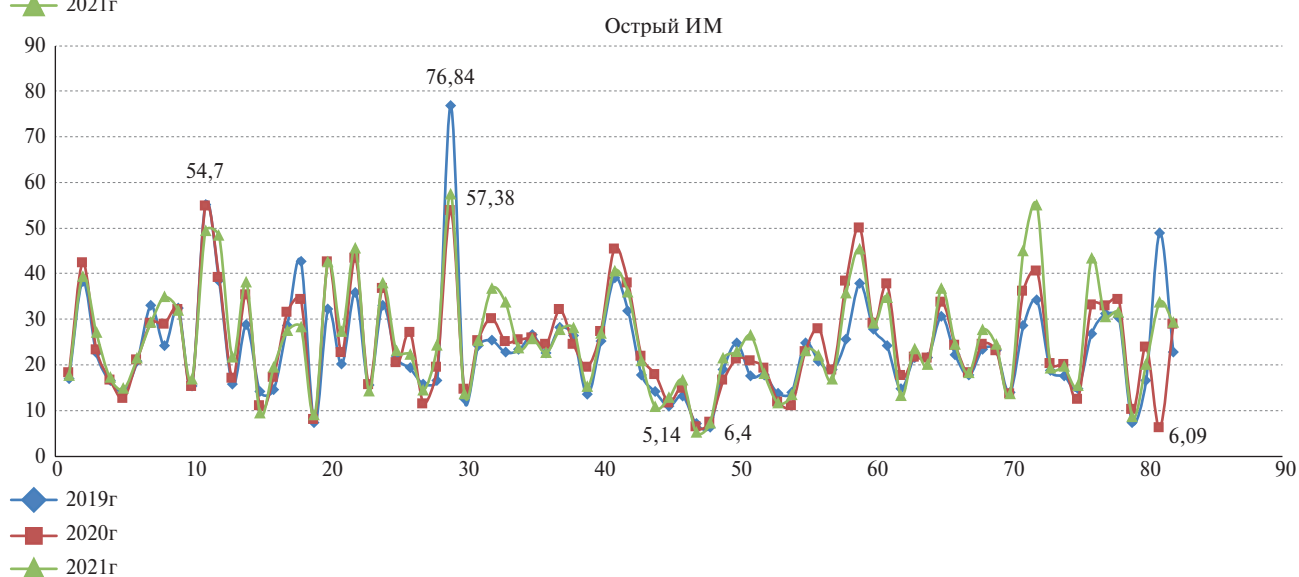
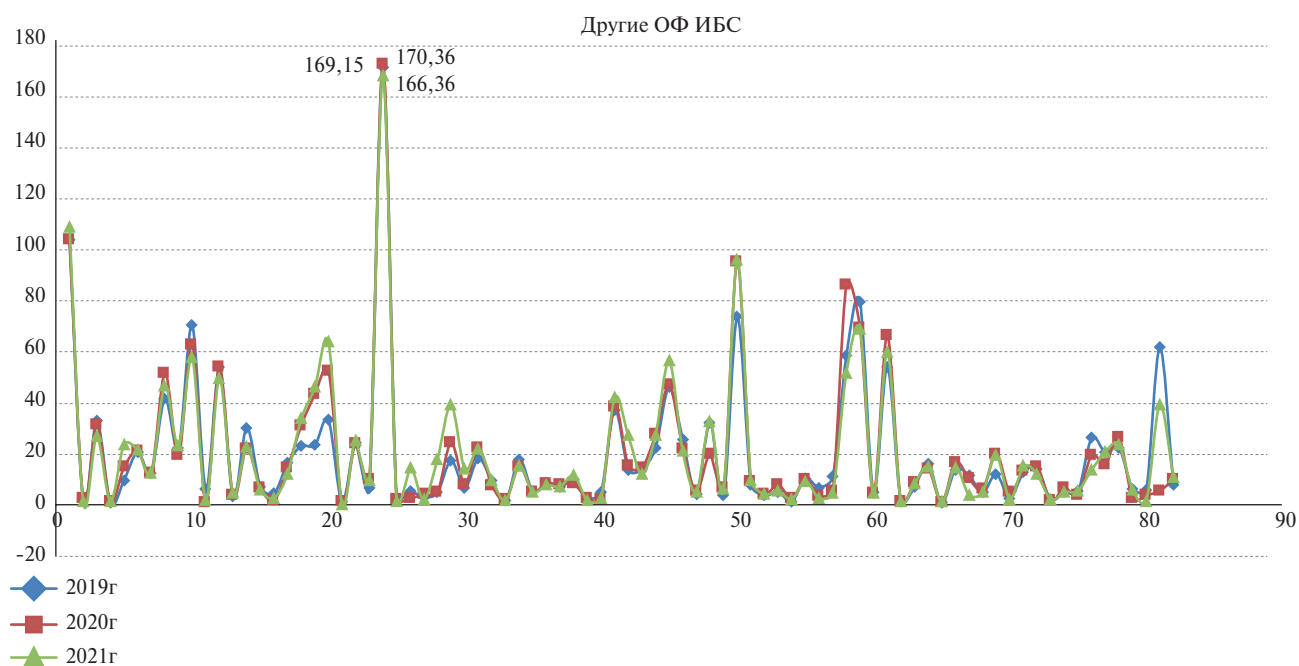
этом в 23 субъектах РФ был зарегистрирован прирост СКС от суммы всех причин в анализируемые годы (в 2019-2020гг и 2020-2021гг), тогда как в 18 субъектах РФ, напротив, наблюдалось снижение этого показателя за данный период. В остальных субъектах РФ фиксировалась разнонаправленная динамика СКС от суммы всех причин.

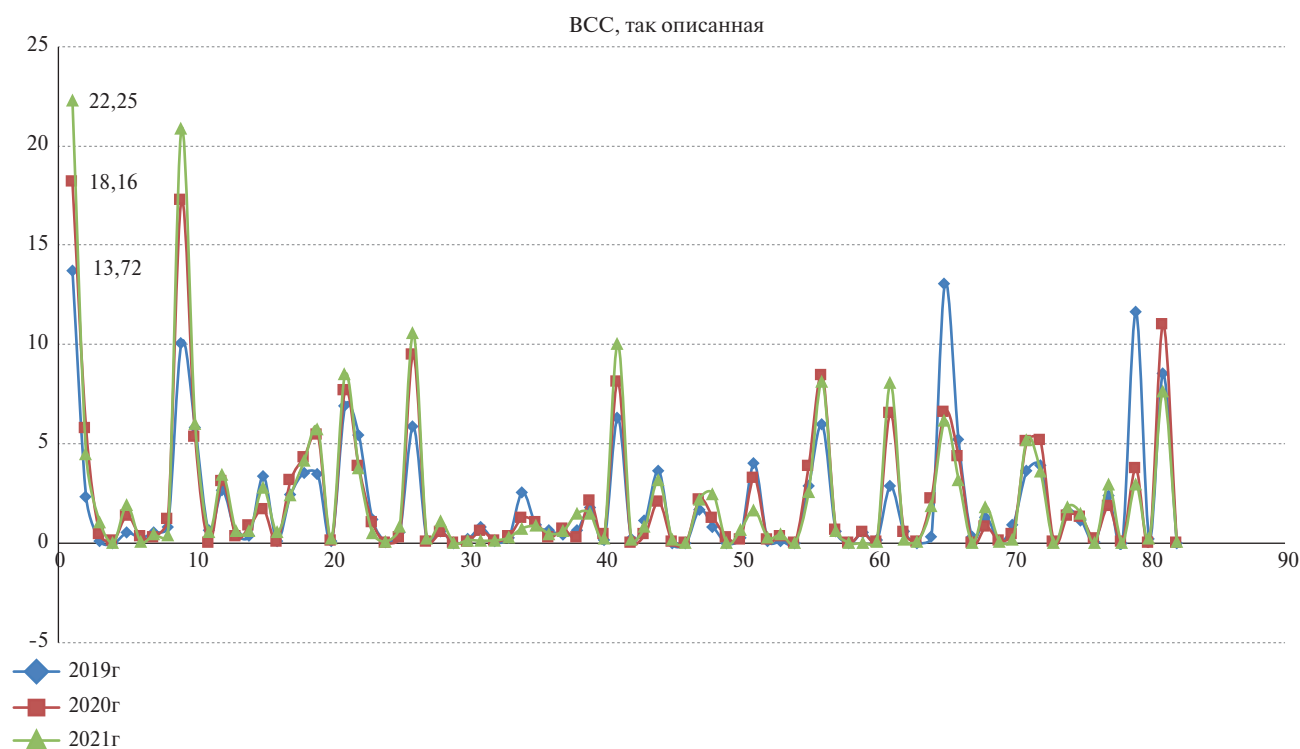
В период 2020-2021гг в РФ регистрировался небольшой, но достоверный подъем СКС от острого ИМ ($p=0,044$) и других форм острой ИБС ($p=0,025$). Среднее значение СКС от ВСС за период 2019-2021гг в РФ не изменилось. Установлено ежегодное снижение среднероссийского СКС от повторного ИМ как за период 2019-2020гг ($p=0,048$), так и за период 2020-2021гг ($p=0,023$). Стабильное снижение СКС от повторного ИМ за весь период (2019-2021гг) отмечалось в 42 субъектах РФ, а за период с 2020 по 2021гг — в 67 субъектах РФ.

Уровни СКС от суммы всех причин (ОФ ИБС и ВСС) в субъектах РФ были зарегистрированы в широком диапазоне от минимальных до максимальных значений (таблица 2). При этом минимальные значения СКС как от ОФ ИБС, так и от ВСС не имели существенной динамики в 2019-2021гг в субъектах РФ. В противоположность этому, максимальные значения СКС в субъектах РФ демонстрировали заметные колебания. Максимальные значения СКС от острого ИМ на 100 тыс. населения были наивысшими в 2019г и 2021г в Магаданской области — 76,84 и 57,38, соответственно, а в 2020г в Еврейской автономной области — 54,7 (рисунок 1). Коэффициент вариации (C_v) при остром ИМ составил в 2019г — 47%, в 2020г — 44% и в 2021г — 44% (таблица 2).

Наивысший из максимальных СКС от повторного ИМ регистрировался в 2020г в Республике Тыва — 27,46 на 100 тыс. населения, что на 16% превышало максимальный уровень 2019г (23,16 — Магаданская область) и на 30% — уровень 2021г (19,14 — Томская область). C_v при повторном ИМ имел значения в 2019г — 75%, в 2020г — 86% и в 2021г — 85%. За анализируемые годы между субъектами РФ заметной оказалась вариабельность СКС от других форм острой ИБС (рисунок 1). При этом максимальные уровни СКС (на 100 тыс. населения) регистрировались в Красноярском крае: в 2019г — 169,16, в 2020г — 170,36 и в 2021г — 166,0; C_v был 134, 139 и 130%, соответственно.

Рекордные значения C_v СКС регистрировались от ВСС (133 — 158 — 169%) с ростом показателей C_v на 25% в период 2019-2020гг и на 11% в период 2020-2021гг (таблица 2). Минимальные СКС от ВСС ежегодно (в 2019, 2020 и 2021гг) фиксировались на нулевой отметке в 10 субъектах РФ, из них безусловными лидерами явились 4 региона: Магаданская область, Республики Бурятия, Мордовия и Тува. В 5 регионах РФ (Алтайском крае, Астраханской области, Республике Калмыкия и Ярославской области) СКС от ВСС с нулевым значением повторялись дважды: в 2019г и 2021г, а в Севастополе в 2020г и 2021г. Не регистрировались случаи ВСС в 2019г в Республике Башкортостан и Челябинской области, в 2020г в Еврейской автономной области, Псковской области, Чувашской Республике, Красноярском крае, а в 2021г в Республике Хакасия, Ульяновской и Тульской областях. Наибольшие из максимальных значений СКС от ВСС в 2019-2020гг выросли на 24% в Сахалинской





1	Алтайский край	29	Магаданская область	57	Республика Татарстан
2	Амурская область	30	Москва	58	Республика Тыва
3	Архангельская область	31	Московская область	59	Республика Хакасия
4	Астраханская область	32	Мурманская область	60	Ростовская область
5	Белгородская область	33	Нижегородская область	61	Рязанская область
6	Брянская область	34	Новгородская область	62	Самарская область
7	Владимирская область	35	Новосибирская область	63	Санкт-Петербург
8	Волгоградская область	36	Омская область	64	Саратовская область
9	Вологодская область	37	Оренбургская область	65	Сахалинская область
10	Воронежская область	38	Орловская область	66	Свердловская область
11	Еврейская автономная область	39	Пензенская область	67	Севастополь
12	Забайкальский край	40	Пермский край	68	Смоленская область
13	Ивановская область	41	Приморский край	69	Ставропольский край
14	Иркутская область	42	Псковская область	70	Тамбовская область
15	Кабардино-Балкарская Республика	43	Республика Адыгея	71	Тверская область
16	Калининградская область	44	Республика Алтай	72	Томская область
17	Калужская область	45	Республика Башкортостан	73	Тульская область
18	Камчатская область	46	Республика Бурятия	74	Тюменская область
19	Карачаево-Черкесская Республика	47	Республика Дагестан	75	Удмуртская Республика
20	Кемеровская область	48	Республика Ингушетия	76	Ульяновская область
21	Кировская область	49	Республика Калмыкия	77	Хабаровский край
22	Костромская область	50	Республика Карелия	78	Челябинская область
23	Краснодарский край	51	Республика Коми	79	Чеченская Республика
24	Красноярский край	52	Республика Крым	80	Чувашская Республика — Чувашия
25	Курганская область	53	Республика Марий Эл	81	Чукотский автономный округ
26	Курская область	54	Республика Мордовия	82	Ярославская область
27	Ленинградская область	55	Республика Саха (Якутия)		
28	Липецкая область	56	Республика Северная Осетия — Алания		

Рис. 1 Региональная вариабельность СКС от ОФ ИБС (острый ИМ, повторный ИМ и другие ОФ ИБС) и ВСС на 100 тыс. населения в РФ в 2019–2021гг.

Примечание: каждая точка представляет собой один региональный СКС от причины, обозначенной в названии диаграммы, с цветом, соответствующим определенному году (всего 3 цвета). Линии, соединяющие точки, определяют тренд вариабельности СКС в определенном году (в соответствии с цветом для каждого года наблюдения). Ось Y — СКС на 100 тыс. населения, Ось X — субъекты РФ согласно порядковому номеру в таблице Росстата. ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОФ — острые формы. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 3

Субъекты РФ с максимальными отклонениями от среднероссийских показателей долей (в %) в структуре суммарной смертности от острого ИМ, повторного ИМ, других форм острой ИБС и ВСС в 2019-2021гг

Наименование ППС (согласно КНПСР)	Код в МКБ-10	Субъект РФ с показателем, превышающим среднероссийский	Доля ППС (%), в указанном году наблюдения		
			2019г	2020г	2021г
Острый ИМ	I21.0-I21.9	Амурская область	90	82	85
		Владимирская область	68	67	67
		Еврейская автономная область	77	81	86
		Ивановская область	72	75	78
		Калининградская область	64	86	85
		Кировская область	63	66	72
		Курганская область	74	79	84
		Ленинградская область	65	62	72
		Мурманская область	65	71	78
		Нижегородская область	81	81	89
		Новосибирская область	73	71	73
		Пермский край	70	78	84
		Республика Калмыкия	78	66	69
		Республика Крым	78	77	77
		Республика Мордовия	87	78	82
		Ростовская область	71	72	73
		Тульская область	82	85	83
		Чувашская Республика — Чувашия	56	74	77
Другие формы острой ИБС	I20, I24.1-9	Алтайский край	82	71	71
		Воронежская область	75	73	70
		Карачаево-Черкесская Республика	66	75	74
		Красноярский край	76	75	75
		Республика Башкортостан	76	76	80
		Республика Ингушетия	81	69	77
		Республика Карелия	68	76	78
		Рязанская область	64	58	57
Повторный ИМ	I22.0-I22.9	Астраханская область	42	36	32
		Омская область	30	26	23
		Орловская область	29	31	20
		Пензенская область	30	21	28
		Республика Коми	24	26	24
		Самарская область	27	25	22
		Томская область	31	26	21
		Ульяновская область	22	27	25
ВСС, так описанная	I46.1	Вологодская область	14	24	26
		Кабардино-Балкарская Республика	13	9	15
		Карачаево-Черкесская Республика	10	10	9
		Кировская область	22	23	23
		Курская область	14	17	20
		Республика Дагестан	12	15	17
		Республика Северная Осетия — Алания	14	16	21
		Сахалинская область	24	14	13
		Чеченская Республика	44	22	16
		Чукотский автономный округ	7	46	9

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНПСР — "Краткая номенклатура причин смерти Росстата", МКБ-10 — Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра, ППС — первоначальная причина смерти, РФ — Российская Федерация.

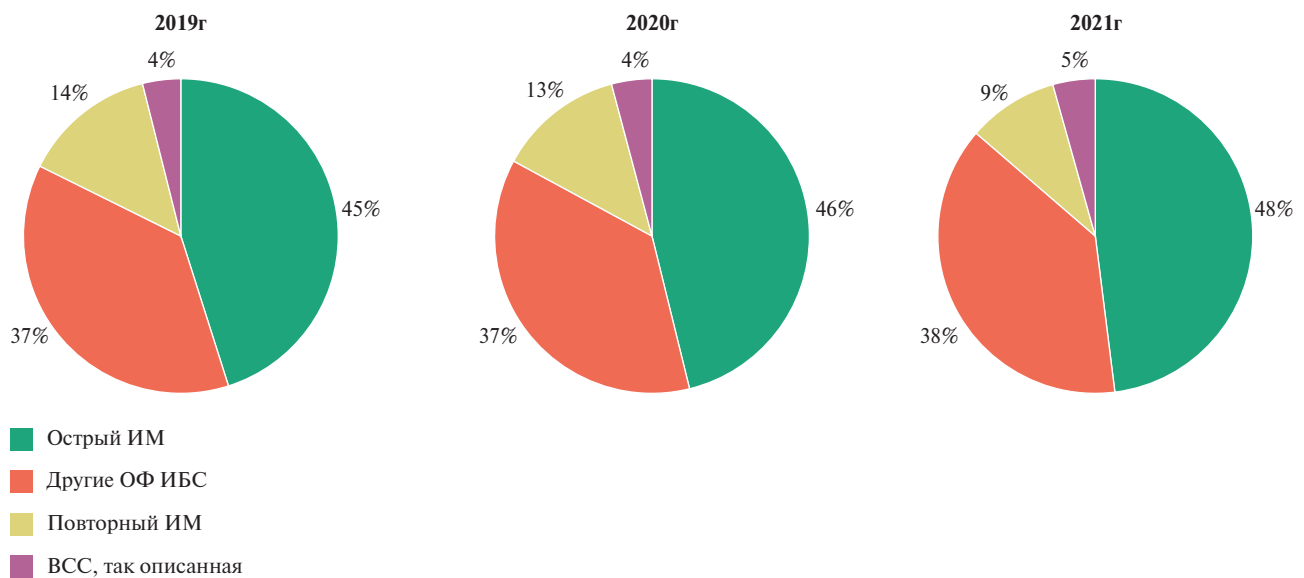


Рис. 2 Структура смертности от ОФ ИБС и ВСС в РФ за период с 2019 по 2021гг.

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОФ — острые формы.

области (до 13,72) и Алтайском крае (до 18,16), в 2020–2021гг на 18% в Алтайском крае (до 22,25).

Следует отметить, что, несмотря на региональную вариабельность и пандемию COVID-19, структура смертности от ОФ ИБС и ВСС в 2019–2021гг в РФ была достаточно стабильной (рисунок 2). За анализируемый период ведущей причиной смерти среди всех ОФ ИБС являлся острый ИМ, на него приходилось от 45 до 48%, далее — другие формы острой ИБС — 37–38%, повторный ИМ — 9–14%, ВСС — 4–5%.

На уровне отдельных субъектов РФ фиксировались весомые отклонения от среднероссийских значений и существенные колебания в структуре соотношений долей первоначальных причин смерти (ППС) от ОФ ИБС и ВСС. Выделяются субъекты РФ с максимальными отклонениями (на >50%) от среднероссийских значений величины долей каждой из ОФ ИБС и доли ВСС от суммарной смертности от ОФ ИБС и ВСС в каждом году наблюдения (2019–2021гг) (таблица 3). Например, ведущей ППС в Амурской области является острый ИМ, на его долю приходится 90, 80 и 85% в 2019, 2020 и 2021гг от всех ОФ ИБС и ВСС включительно. Подобная картина наблюдалась еще в 17 субъектах РФ. В Алтайском крае, напротив, большая часть смертей выпала на "другие формы острой ИБС" — 82, 71, 71% в соответствии с годами наблюдения — 2019, 2020, 2021гг. Более чем в 3 раза превышение доли смертей от "других форм острой ИБС" над среднероссийским показателем в анализируемые годы выявлялось еще в 7 субъектах РФ (Воронежской и Рязанской областях, Красноярском крае, Республиках Карачаево-Черкессия, Башкортостан, Ингушетия, Карелия). Превышение

доли повторного ИМ в >2 раза над среднероссийским показателем зарегистрировано в 2019г в 5 областях (Астраханская, Омская, Орловская, Пензенская и Томская), в последующие годы в отмеченных областях выявленная тенденция сохранилась с небольшими отклонениями от первоначальных значений 2019г. Максимальный вклад ВСС в структуру суммарной смертности от всех ОФ ИБС и ВСС отмечен в Чукотском автономном округе (46% в 2020г), в Чеченской Республике (44% в 2019г), в Вологодской области (14, 24, 26%, соответственно, в 2019, 2020, 2021гг), в Кировской области (22, 23, 23%, соответственно, в 2019, 2020, 2021гг).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о значительной межрегиональной вариабельности показателей смертности от анализируемых причин, выделенных Росстатом в отдельные строки учета. Количественные данные не могут дать ответа на вопрос о причинах такого явления. В предыдущих статьях и мы, и другие авторы уже указывали на вероятную большую значимость такого фактора, как разные подходы к определению ППС [12]. Несмотря на рекомендации о необходимости использовать универсальные критерии диагностики ИМ, нет уверенности в том, что при заполнении медицинского свидетельства о смерти (МСС) используются именно эти критерии. С нашей точки зрения, это связано не столько с недостаточной квалификацией врачей, сколько с недостаточно четкими критериями для ряда смертельных исходов. Так, по данным Timonin S, et al. (2021) в России ИМ зарегистрирован в качестве основной (первоначальной) причины смерти только в 12% МСС с кодами

группы ИБС, в то время как в Норвегии — в 63% МСС [13]. Эти данные подтверждают, что специалисты, заполняющие МСС, по-разному интерпретируют критерии смерти от ИМ. По мнению Timonin S, et al. (2021) в России, вероятно, имеет место низкий процент кодирования случаев смерти как ИМ при отсутствии подтверждающих "универсальных" критериев, а в Норвегии, напротив, высок процент случаев указания ИМ в качестве ППС без "необходимых критериев", особенно, при наступлении смерти вне больницы. Авторы ставят вопрос: достаточны ли усилия групп экспертов по разработке формализованных критериев причины смерти в случае внезапной смерти для того, чтобы сопоставлять показатели смертности от отдельных причин на основании данных МСС по странам. Универсальные критерии ИМ разработаны для улучшения алгоритмов диагностики и лечения при подозрении на ИМ, но в них нет правил установления диагноза ИМ (или других ОФ ИБС с кодами группы I24 или ВСС) в случае смерти пациента и отсутствии необходимого диагностического "набора" (электрокардиограммы, биомаркеров). Вероятно, что это одна из причин несопоставимости показателей смертности от ИМ и других форм острой ИБС (код I24.8). В 2021г в 15 субъектах РФ СКС от других форм острой ИБС был выше, чем СКС от ИМ.

Вопрос критериев установления ИМ в качестве ППС был особенно актуальным в период пандемии COVID-19. Можно предположить, что специалисты, заполняющие МСС, не всегда были уверены в том, что являлось ППС — COVID-19 или острый ИМ. В настоящем исследовании выявлено значительное снижение среднерегionalного СКС от повторного ИМ при значительно меньших колебаниях СКС от острого ИМ. Вероятно, это явилось следствием расхождения экспертных мнений в вопросе о том, какие именно случаи следует учитывать как повторный ИМ (в соответствии с правилами МКБ-10 или традиционными подходами к определению "повторности" ИМ) а какие — как некроз миокарда, обусловленный или усугубленный COVID-19 [12, 14].

Такие же сложности возникают при установлении в качестве ППС диагноза ВСС, несмотря на то, что в согласованной экспертной позиции в Классификации ИБС 2020г проведена градация между терминами "Внезапная сердечная смерть" и "Внезапная коронарная смерть" (ВКС) и раскрыта сущность каждой дефиниции¹. ВСС (код I46.1) — это неспецифическое понятие, не рекомендуемое для использования в диагнозе (необходима диагностика нозологической причины смерти), а ВКС (код I24.8) — самостоятельная нозологическая единица (заболевание), входящая в группу ИБС и не имеющая ограничений для регистрации в диагнозе. Да-

лее в документе подчеркнуто, что "важно не допускать ошибок при формулировании диагноза ВКС, чтобы исключить возможность его последующего неверного кодирования и статистической "потери" данного случая как острой ИБС"¹. Однако в практике врача подобные рекомендации не всегда осуществимы из-за невозможности четко определить нозологию, "ответственную" за ВСС. Особенно это касается пожилых пациентов с высоким индексом коморбидности, когда трудно установить основное заболевание и фатальную цепь событий, ставших непосредственной причиной смерти. Даже при проведении патологоанатомического исследования не сразу и не всегда можно однозначно трактовать те или иные изменения как так называемую ППС. Сложности при определении нозологической причины смерти возникают и в случаях ВСС у молодых пациентов, не имеющих медицинских историй болезни, или имеющих крайне неинформативные записи в медицинских картах, или когда нет доступа к медицинской документации, если место смерти наступило в другом регионе. В таких случаях крайне полезен опыт других стран по созданию многоуровневых электронных систем регистрации ППС с автоматизированным вводом данных всех имеющихся заболеваний, согласно МКБ-10, и поиском информации о причине смерти. Такие системы обеспечивают несколько уровней контроля в поиске ППС и при неопределенных условиях из дочерних автоматизированных систем предоставляются дополнительные сведения по условиям и деталям смерти². В электронной системе более высокого ранга происходит обработка всей информации и формирование наиболее приемлемого кода ППС.

До настоящего времени концепция внезапной и неожиданной смерти не имеет единых критериев не только в Российских рекомендациях, но также многообразно трактуется и в зарубежных классификациях и исследованиях¹ [15]. Markwerth P, et al. (2021) выделяют ВСС и две группы причин смерти от нее: смерть от заболеваний коронарных артерий и причины, не связанные с коронарной болезнью сердца [6]. ВСС (код I46.1) потенциально включает в себя ВКС (код I24.8) и при статистических расчетах поглощает дополнительный пул смертей от ИБС. Авторы также признают, что критерии ВСС до сих пор в разных исследованиях и медицинских сообществах различаются, а само применение понятия "ВСС" проблематично, поскольку многие случаи ВСС происходят за пределами больниц, и нет достоверной информации ни о появлении симптомов, ни о времени смерти. Таким образом,

² Flagg LA, Anderson RN. Unsuitable Underlying Causes of Death for Assessing the Quality of Cause-of-death Reporting. National Vital Statistics Reports. 2021;69(14). <https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr69/nvsr69-14-508.pdf>. (11 January 2021).

все данные о числе случаев ВСС — это весьма условная информация о неожиданных смертях, которая в МСС трактуется довольно свободно в размытых границах неопределенности.

ВСС в США определяется Американской кардиологической ассоциацией (АНА — American Heart Association) как "внезапная и неожиданная смерть, наступившая в течение часа после появления симптомов или наступившая у пациентов, умерших в течение 24 ч после бессимптомного течения, предположительно вследствие сердечной аритмии или гемодинамической катастрофы" [16]. В данном определении констатация факта ВСС уже несет в себе трудности практического характера, поскольку диагноз ВСС предусматривает полное знание о состоянии здоровья умершего, однако последний может на какой-то период времени перед своей смертью выйти из поля зрения лечащего врача либо ничего не сообщать врачу о появлении у себя новых симптомов. Вместе с тем, ВСС часто происходит дома и без свидетелей, что делает проблематичным соблюдение временного критерия при постановке диагноза и интерпретацию последних прижизненных симптомов.

Это обстоятельство учтено и нашло свое отражение в Клинических рекомендациях Минздрава России 2020г "Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть" [15]. В них указано: "если смерть произошла без свидетелей, о ВСС говорят в том случае, если погибший находился в удовлетворительном состоянии за 24 часа до смерти". В этих же Рекомендациях говорится о применении термина ВСС в случаях, "если внезапная смерть возникла у субъекта с известным при жизни врожденным или приобретенным потенциально фатальным заболеванием сердца, или патология сердечно-сосудистой системы была выявлена на аутопсии и могла быть причиной смерти, или, если очевидные экстракардиальные причины смерти по данным аутопсии не выявлены и нарушение ритма служит наиболее вероятной причиной смерти" [15]. В данных рекомендациях есть раздел 1.4. "Особенности кодирования

заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по МКБ-10", в котором перечислены коды нарушений ритма (I46-I49.9), согласно МКБ-10, но не обозначен алгоритм выбора кода при заполнении МСС в случае ВСС (иными словами, не прописаны "правила" указания кода пациента I46.1 в качестве ППС или непосредственной причины смерти) [15]. Совершенно очевидно, что, если следовать критериям ВСС, указанным в рекомендациях, то при всех случаях внезапных смертей на фоне любой кардиальной патологии, включая ИБС, следует использовать код I46.1. Это было бы логично с точки зрения организации медицинской помощи, поскольку в настоящее время никто точно не знает количество таких смертей.

Таким образом, в настоящее время требуется согласование критериев ИМ, как ППС, в случае смерти, наступившей до момента обращения за медицинской помощью/отсутствия результатов обследований и признаков ИМ, в случае проведения патологоанатомического исследования, правил выбора кодов I24.8-9 (в качестве ППС и их отличий от ВСС и ИМ при отсутствии универсальных критериев ИМ), ВСС и ее места при оформлении МСС. Эти согласованные критерии должны иметь статус рекомендаций Минздрава России для того, чтобы обеспечить адекватность статистического учета и оптимизацию организации медицинской помощи.

Заключение

Смертность от острых форм ИБС и ВСС в 2019-2021гг в РФ характеризуется высокой региональной вариабельностью и стабильным уровнем, за исключением достоверного снижения показателей смертности от повторного ИМ. Важной остается необходимость совершенствования критериев установления ОФ ИБС и ВСС в качестве ППС в случае отсутствия или недостаточности информации для применения универсальных критериев ИМ.

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

Литература/References

1. Semsarian C, Ingles J. Molecular autopsy in victims of inherited arrhythmias. *J Arrhythm.* 2016;32:359-65. doi:10.1016/j.joa.2015.09.010.
2. Kumar A, Avishay DM, Jones CR, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(1):147-58. doi:10.31083/j.rcm.2021.01.207.
3. Feng YT, Feng XF. Sudden cardiac death in patients with myocardial infarction: 1.5 primary prevention. *Rev Cardiovasc Med.* 2021;22(3):807-16. doi:10.31083/j.rcm.2203087.
4. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation.* 2012;125:1043-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846.
5. Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):6-14. doi:10.1016/j.hlc.2018.08.026.
6. Markwerth P, Bajanowski T, Tzimas I, Dettmeyer R. Sudden cardiac death-update. *Int J Legal Med.* 2021;135(2):483-95. doi:10.1007/s00414-020-02481-z.
7. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(9):e139-596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.

8. Yadav R, Bansal R, Budakoty S, Barwad P. COVID-19 and sudden cardiac death: A new potential risk. *Indian Heart J.* 2020;72(5):333-6. doi:10.1016/j.ihj.2020.10.001.
9. Marijon E, Karam N, Jost D, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Publ Health.* 2020;S2468-2667(20)30117-1. doi:10.1016/S2468-2667(20)301171.
10. Baldi E, Sechi GM, Mare C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med.* 2020;383:496-8. doi:10.1056/NEJMc2010418.
11. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439-44. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
12. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Yavelov IS, et al. Regional differences in cardiac mortality rates in Russia: the role of statistical features. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):2928. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Явелов И.С., и др. Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(7):2928. doi:10.15829/1728-8800-2021-2928.
13. Timonin S, Shkolnikov V, Andreev E, et al. Evidence of large systematic differences between countries in assigning ischaemic heart disease deaths to myocardial infarction: the contrasting examples of Russia and Norway. *Int J Epidemiol.* 2021;50(6):2082-90. doi:10.1093/ije/dyab188.
14. Rules of the formulation of the diagnosis, the choice and coding on МКБ-10 of causes of death. A Guide for Doctors. Ed. by Klevno VA, Zayratyants OV. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. p.656. (In Russ.) Правила формулировки судебно-медицинского и патологоанатомического диагнозов, выбора и кодирования причин смерти по МКБ-10: Руководство для врачей / под ред. Клевно В.А., Зайратьянца О.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023.с.656. ISBN: 978-5-9704-7112-8.
15. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминуший Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
16. Al-Khatib S, Stevenson W, Ackerman M, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(14):e91-220. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.054.

Комплексный анализ клинико-инструментальных параметров коронарного кровотока у больных острыми формами ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2 типа

Кокожева М. А., Куценко В. А., Марданов Б. У., Ахундова Х. Р., Мамедов М. Н.

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

Цель. Изучить особенности клинико-инструментальных параметров и поражения коронарного русла у больных с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследование включены 102 больных обоих полов с острыми формами ИБС. Больные анализировались в двух группах: первую (средний возраст $56,6 \pm 0,96$ лет, мужчин/женщин 34/16) составили 50 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и СД 2 типа, вторую (средний возраст $58,7 \pm 1,01$ лет, мужчины/женщины 37/15) — 52 пациента без СД. Наряду с оценкой поведенческих и биологических факторов риска ССЗ анализировались клинико-гемодинамические показатели, результаты коронароангиографии.

Результаты. В группе лиц с ОКС и СД продолжительность СД составила $5,6 \pm 3,7$ лет. Коморбидность соматических заболеваний была зарегистрирована у 74% в первой группе, и у 53,8% во второй. По данным эхокардиографии в группе лиц с ОКС и СД фракция выброса левого желудочка оказалась ниже, а среднее давление в легочной артерии выше по сравнению с группой без СД. Стенозы дистальной трети коронарной артерии у пациентов с СД встречались в 78% случаев, а у пациентов без СД — в 42%, различия оказались статистически значимы ($p < 0,001$). Диффузное поражение коронарных артерий также преобладало в первой группе и составляло 58%, а во второй — 27%. Расчет суммарного риска по анатомической шкале SYNTAX Score продемонстрировал более высокое значение у больных СД по сравнению с группой лиц без СД — 29,2 и 22%, соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. У пациентов с ОКС и СД выявлено превалирование случаев легочной гипертензии и систолической дисфункции миокарда левого желудочка. Особенности коронарного русла у больных СД с ОКС явились преимущественно дистальный тип поражения, а также повышение риска осложнений процедур ангиопластики, оцениваемой с помощью шкалы SYNTAX Score.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, острый коронарный синдром, атеросклероз коронарных артерий, стенозы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/06-2022

Рецензия получена 11/09-2022

Принята к публикации 02/05-2023



Для цитирования: Кокожева М. А., Куценко В. А., Марданов Б. У., Ахундова Х. Р., Мамедов М. Н. Комплексный анализ клинико-инструментальных параметров коронарного кровотока у больных острыми формами ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3338. doi:10.15829/1728-8800-2023-3338. EDN EIAWIA

Comprehensive analysis of clinical and paraclinical parameters of coronary blood flow in patients with acute types of coronary artery disease and type 2 diabetes

Kokozheva M. A., Kutsenko V. A., Mardanov B. U., Akhundova H. R., Mamedov M. N.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study clinical and paraclinical parameters and lesions of the coronary bed in patients with acute types of coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included 102 patients of both sexes with acute CAD. Patients were analyzed in two following groups: the first (mean age, $56,6 \pm 0,96$ years, men/women 34/16) consisted of 50 patients with acute coronary syndrome (ACS) and type 2 diabetes, the second (mean age, $58,7 \pm 1,01$ years, men/women 37/15) — 52 patients without T2D. Along with the assessment of behavioral and biological risk

factors for CVD, clinical and hemodynamic parameters and the results of coronary angiography were analyzed.

Results. In patients with ACS and T2D, the duration of T2D was $5,6 \pm 3,7$ years. Somatic comorbidities were registered in 74% in the first group, and in 53,8% in the second. According to echocardiography, in the group of people with ACS and T2D, the left ventricular ejection fraction was lower, and the mean pulmonary artery pressure was higher compared to the group without T2D. Stenosis of the distal coronary artery third in patients with T2D occurred in 78% of cases,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmamedov@mail.ru

[Кокожева М. А. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2211-8160, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-8820-9436, Ахундова Х. Р. — соискатель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-6707-5128, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049].

and in patients without T2D — in 42%; the differences were significant ($p < 0,001$). Diffuse CAD also prevailed in the first group and amounted to 58%, and in the second — 27%. The SYNTAX score was higher in patients with T2D compared with the group of people without T2D — 29,2 and 22%, respectively ($p < 0,001$).

Conclusion. In patients with ACS and T2D, the prevalence of pulmonary hypertension and left ventricular systolic dysfunction was revealed. The features of the coronary flow in patients with T2D with ACS were predominantly the distal type of lesion, as well as an increased risk of angioplasty complications, assessed using the SYNTAX score.

Keywords: coronary artery disease, diabetes, acute coronary syndrome, coronary atherosclerosis, stenosis.

Relationships and Activities: none.

Kokozheva M. A. ORCID: 0000-0002-2211-8160, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Mardanov B. U. ORCID: 0000-0002-8820-9436,

Akhundova H. R. ORCID: 0000-0001-6707-5128, Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049.

*Corresponding author:
mmamedov@mail.ru

Received: 26/06-2022

Revision Received: 11/09-2022

Accepted: 02/05-2023

For citation: Kokozheva M. A., Kutsenko V. A., Mardanov B. U., Akhundova H. R., Mamedov M. N. Comprehensive analysis of clinical and paraclinical parameters of coronary blood flow in patients with acute types of coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3338. doi:10.15829/1728-8800-2023-3338. EDN EIAWIA

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОТ — окружность талии, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография(-мма), ЭхоКГ — эхокардиография, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Течение ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа характеризуется высоким риском осложнений и смерти.
- Разработаны и широко внедрены современные методы лечения больных с острым коронарным синдромом и СД, в т.ч. хирургические.

Что добавляют результаты исследования?

- Комплексный анализ особенностей клинико-гемодинамических показателей и результатов коронароангиографии позволит оценить тяжесть состояния больных с острыми формами ишемической болезни сердца на фоне СД, также осуществить выбор метода реваскуляризации.
- Полученные результаты вносят вклад в совершенствование методов вторичной профилактики данной категории больных, включая строгий контроль проводимой терапии.

Key messages

What is already known about the subject?

- The course of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes (T2D) is characterized by a high risk of complications and death.
- Modern methods of treatment of patients with acute coronary syndrome and T2D, including surgical ones, have been developed and widely implemented.

What might this study add?

- A comprehensive analysis of clinical and hemodynamic parameters and the results of coronary angiography will make it possible to assess the severity of the condition of patients with acute coronary artery disease against the background of diabetes, as well as choosing the method of revascularization.
- The results obtained contribute to the improvement of secondary prevention for this category of patients, including strict control of the therapy.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одним из основных заболеваний, влияющих на быстрое прогрессирование атеросклероза крупных артерий и развитие макрососудистых осложнений [1]. Согласно данным проспективных исследований, при СД 2 типа риск развития инфаркта миокарда в 4-5 раз выше по сравнению с лицами без СД [2]. Клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с СД 2 типа составляет ~21%. При этом выявлено, что частота СД среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) варьирует от 25 до 30% [3, 4].

Результаты исследований, посвященных изучению клинических особенностей ОКС на фоне СД, доказывают наличие взаимосвязи между течением и исходом острых форм ИБС, а также выраженностью гипергликемии [5]. Субанализ исследования UKPDS, проведенный Davis TE, et al., показал значимо высокий показатель смертности больных при наличии СД сравнительно с пациентами без гипергликемии [6].

Очевидно, что высокий риск осложнений и летальных исходов среди пациентов с ОКС и СД обусловлен множеством факторов. Среди них немало важную значимость имеют поражение различных органов-мишеней, функциональное состояние

миокарда, структурно-анатомические изменения магистральных сосудов, в частности коронарных артерий (КА) [7]. В литературе отдельные аспекты упомянутых выше изменений изучены [8], однако отсутствует комплексный анализ клинико-инструментальных исследований, характеризующих состояние миокарда и КА.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей клинической картины и поражения коронарного русла у больных острыми формами ИБС на фоне СД 2 типа.

Материал и методы

В исследование включены 102 больных острыми формами ИБС обоих полов (инфаркт миокарда без подъема ST, нестабильная стенокардия), госпитализированных в кардиологические отделения НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. В зависимости от гликемического статуса больные были распределены на две группы: первую (средний возраст $56,6 \pm 0,96$ лет, мужчины/женщины — 34/16) составили 50 пациентов с ОКС и СД 2 типа, вторую группу — 52 пациента без СД (средний возраст $58,7 \pm 1,01$ лет, мужчины/женщины — 37/15).

Критерии не включения: возраст <35 и >75 лет; СД 1 типа; бронхиальная астма и хронические обструктивные заболевания легких с дыхательной недостаточностью I–III ст.; заболевания системы кровотока и коллагенозы; онкологические заболевания; эндогенные психические заболевания; участие в любом другом исследовании в течение 30 сут. перед отбором.

Стандартный опрос/анкетирование

В исследовании применялась анкета, включающая следующие пункты: социально-демографические показатели, статус курения и употребления алкоголя, физическая активность и питание, сведения о наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям и СД, давность СД и ИБС, анамнез по состоянию основных систем и органов, перенесенным заболеваниям, наличию хронических заболеваний, учет приема лекарственных препаратов и климактерический статус для женщин. Анкеты заполнялись врачом.

Антропометрические показатели

Измеряли рост, массу тела, окружность талии (ОТ), производили расчет индекса массы тела (ИМТ). ОТ измеряли в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости). ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали, как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах по формуле: $ИМТ = m/p^2$, где m — масса (кг), p — рост (m^2).

Артериальное давление (АД) измеряли стандартным аускультативным методом по Н. С. Короткову, неинвазивным тонометром на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха в спокойном положении. Цифры АД фиксировались двукратно с интервалом в 2–3 мин, в анкету заносили среднее значение на основании двух измерений. Производили подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин с внесением результата в анкету.

Электрокардиография (ЭКГ) в покое

У всех больных регистрировали ЭКГ в 12 общепринятых отведениях с помощью аппарата Schiller AT-10

plus (Швейцария). Холтеровское мониторирование ЭКГ (качественная и количественная оценка нарушений ритма и проводимости, динамики сегмента ST) проводилась с помощью носимых мониторов Schiller MT — 101 (Швейцария) и "Союз-ДМС" (Россия).

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование

ЭхоКГ исследование проводилось трансторакальным доступом при помощи ультразвукового аппарата Samsung NM70A (Южная Корея) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах. В М-режиме измерения проводились через парастернальный доступ по оси левого желудочка (ЛЖ) в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method. Определялись линейные и объемные параметры, оценивалась систолическая и диастолическая функции ЛЖ.

С целью определения степени и распространенности атеросклеротического поражения КА и выбора оптимальной тактики лечения пациентам с ОКС выполняли селективную коронароангиографию на ангиографической установке "Allura Xper FD20" (Phillips, Нидерланды) под местной анестезией (20 мл 0,5% раствора новокаина) по методу M Judkins с введением катетера путем чрескожной пункции бедренной артерии по S Seldinger, либо через A. radialis справа.

Анализировали локализацию и гемодинамическую значимость стенозов, тяжесть атеросклеротического поражения КА. Ангиографическая классификация сужений выполнялась в соответствии с рекомендациями ACC/ANA (American College of Cardiology/American Heart Association, Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца). Атеросклеротическое поражение КА расценивалось как диффузное при протяженном поражении (≥ 30 мм) артерии, имеющее несколько суженных участков ($\geq 50\%$ — стеноз), разделенных относительно здоровыми участками. С целью стратификации риска чрескожных коронарных вмешательств и оценки анатомической сложности поражений коронарного русла у больных ИБС и СД использовалась шкала SYNTAX Score (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) [9]. Согласно данной шкале, в зависимости от типа и характера поражения коронарного русла все пациенты подразделяются на 3 группы: группу низкого риска с SYNTAX Score до 22 баллов; группу среднего риска с SYNTAX Score 23–32 балла; группу высокого риска — SYNTAX Score >32 баллов.

Все пациенты подписали информированное согласие для участия в наблюдательном исследовании. Протокол одобрен локальным этическим комитетом.

Статистический анализ

Ввод данных в региональном исследовательском центре проводился в системе ACCESS MS OFFICE. Статистический анализ выполнен при помощи статистического пакета SAS (Statistical Analysis System), а также среды анализа данных R 4.1.2. Распределение считалось близким к нормальному, если отсутствовала асимметричность и мультимодальность гистограммы распределения. Для оценки достоверности различий между двумя группами в случае близости параметра к нормальному распределению использовался t-критерий Стьюдента, в противном случае — критерий Манна-Уитни. Значимость различий качественных показателей определялась с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Данные

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ОКС

Параметры	ОКС и СД, n=50, (M±m)	ОКС без СД, n=52, (M±m)	p
Пол, мужчины/женщины	34/16	37/15	
Возраст, лет	56,6±0,96	58,7±1,01	0,14
Курит, n (%)	20 (40)	29 (56)	0,11
— мужчины	16	23	0,20
— женщины	4	6	0,695
Злоупотребление алкоголем, n (%)	11 (22)	14 (27)	0,58
— мужчины, n	9	11	0,76
— женщины, n	2	3	0,87
АГ, n (%)	45 (90%)	39 (75%)	0,068
Давность АГ, лет	9,8±0,4	10,4±0,5	0,35
Масса тела, кг	84,5±1,07	81,9±1,12	0,097
ИМТ	29,6±0,48	28,1±0,29	0,008
ОТ, см	101,1±0,8	96,6±0,84	0,0003
— мужчины	101,3±1,4	97,3±1,1	0,026
— женщины	98,8±0,86	95,6±0,94	0,014
Давность СД, лет	5,6±3,7	—	
Пациенты на постоянной ССТ, n (%)	32 (64%)	—	
Количество коморбидных состояний, n всего, из них:	37	28	0,041
1	3	5	0,71
2	5	6	1,0
3	4	3	0,71
4	7	5	0,55
5	13	5	0,038
≥6	5	4	0,73

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ИМТ — индекс массы тела, ОКС — острый коронарный синдром, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, ССТ — сахароснижающая терапия.

Таблица 2

Клинико-гемодинамические и ЭКГ показатели больных обеих групп

Показатель	ОКС + СД, n=50, (M±m)	ОКС без СД, n=52, (M±m)	p
САД, мм рт.ст.	129±2,5	122,7±2,2	0,006
ДАД, мм рт.ст.	80,5±1,5	77,6±1,6	0,19
ЧСС, уд./мин	86,2±2,4	81,4±2,2	0,14
ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, n (%)	33 (50%)	28 (54%)	0,29
Фибрилляция предсердий, n (%)	16 (32%)	10 (19%)	0,21
Нарушения проводимости (блокады ножек п. Гиса, АВ блокада I ст., бессимптомные, транзиторные СА блокады), n (%)	36 (72%)	15 (29%)	0,0001
ЛП, мм	37,6±0,39	36,9±0,43	0,23
КДР ЛЖ, мм	55,4±0,9	53,8±1,1	0,27
ФВ ЛЖ, %	44,6±0,48	48,6±0,43	0,0001
Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	35,1±1,6	29,8±1,3	0,011
Е/А	0,98±0,08	1,1±0,09	0,32

Примечание: АВ — атриовентрикулярная, ДАД — диастолическое АД, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛА — легочная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, СА — синоатриальная, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография(-мма), Е/А — отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий.

представлены в виде средних (M) значений и ошибок среднего (m). Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

По половозрастному составу пациенты с ОКС и без СД оказались сопоставимы. В обеих группах

преобладали мужчины, составившие две трети от общего количества пациентов (таблица 1).

В первой группе о табакокурении заявили 40%, в группе лиц без СД частота курения составила 56%. Злоупотребление алкоголем было выявлено у каждого пятого пациента в группе лиц с наличием ОКС и СД, в группе без СД — у каждого четвертого.

Таблица 3

Поражения артерий и их ветвей по результатам коронароангиографии больных с ОКС

Параметры	ОКС + СД, n=50	ОКС без СД, n=52	p
Стеноз ствола ЛКА гемодинамически значимый, n больных (%)	2 (4%)	3 (5,8%)	1,0
Стеноз ПМЖВ, n больных (%)	11 (22%)	12 (24%)	1,0
Стеноз ОВ, n больных (%)	9 (18%)	11 (22%)	0,80
Стеноз ПКА, n больных (%)	14 (28%)	8 (16%)	0,15
Среднее количество пораженных артерий	1,9±0,08	2,08±0,09	0,16

Примечание: ЛКА — левая КА, ОВ — огибающая ветвь, ОКС — острый коронарный синдром, ПКА — правая КА, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, СД — сахарный диабет.

Таблица 4

Характер и локализация атеросклеротического поражения КА по результатам коронароангиографии больных с ОКС

Параметры	ОКС + СД, n=50	ОКС без СД, n=52	p
Стенозы проксимальной трети, n	32	36	0,72
Стенозы средней трети, n	28	31	0,87
Стенозы дистальной трети, n	78	42	<0,001
Стенозы устья, n	24	26	0,99
Диффузное поражение коронарных артерий, n больных (%)	29 (58%)	14 (27%)	0,002
Окклюзии хронические, n больных (%)	5 (10%)	2 (3,8%)	0,26

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет.

По частоте вредных привычек группы достоверно не различались.

В обеих группах средние показатели ИМТ соответствуют избыточной массе тела (25,0-29,9 кг/м²), а по ОТ — абдоминальному ожирению (ОТ >94 см для мужчин и >80 см для женщин). В группе лиц с ОКС и СД эти значения оказались достоверно выше, чем у лиц без СД ($p<0,008$ и $p<0,0003$, соответственно).

В группе лиц с ОКС и СД продолжительность СД составила $5,6\pm3,7$ лет, сахароснижающие препараты на постоянной основе принимают 64% пациентов. Анализ наличия дополнительных соматических заболеваний продемонстрировал, что гипертоническая болезнь является наиболее часто встречаемым заболеванием в обеих группах: 90 и 75%, соответственно. Коморбидность соматических заболеваний была зарегистрирована у 74% в первой группе и у 53,8% в группе без СД ($p<0,05$).

Анализ клинико-гемодинамических показателей и параметров ЭКГ в покое (таблица 2) продемонстрировал, что группы различаются по среднему значению систолического АД, тогда как диастолическое АД в обеих группах было сопоставимым. ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ выявлены у каждого второго пациента в обеих группах. Нарушение проводимости и фибрилляция предсердий в первой группе выявлялись 1,5-2 раза чаще, статистически значимое различие было обнаружено по нарушению проводимости ($p<0,0001$). По данным ЭхоКГ в группе лиц с ОКС и СД фракция выброса ЛЖ

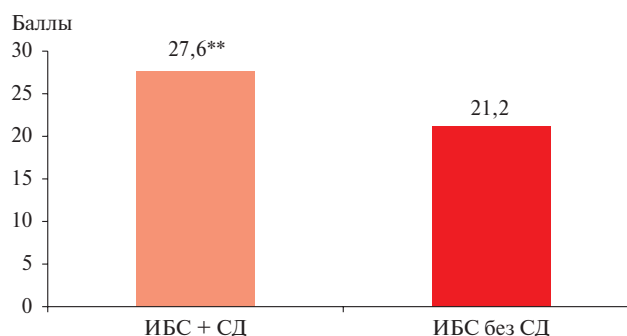


Рис. 1 Сравнение групп больных с острыми формами ИБС по анатомической шкале риска SYNTAX Score.

Примечание: ** $p<0,001$ — достоверность различий между группами.

оказалась достоверно ниже, а среднее давление в легочной артерии выше по сравнению с группой без СД. Остальные показатели функционального состояния миокарда оказались сопоставимыми в обеих группах.

По результатам коронарографии группы больных с ОКС с наличием или отсутствием СД 2 типа по частоте поражений ствола левой КА и передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) были сопоставимы (таблица 3). При этом поражение ПМЖВ было выявлено у каждого пятого пациента с СД и у каждого четвертого без СД. Стеноз огибающей ветви также выявляли у каждого пятого пациента в обеих группах. Стеноз правой КА у лиц с ОКС и СД выявляли на 50% чаще по сравнению с группой без СД (28 и 16%, соответственно), однако различия не

достигли статистической значимости. В среднем, в обеих группах отмечалось поражение ≥ 2 артерий, и их частота в группах оказалась сопоставимой.

Одной из задач исследования было изучение локализации поражений коронарного русла (таблица 4). Стенозы дистальной трети КА у пациентов с СД встречались в 78% случаев, а у пациентов без СД в 42% ($p < 0,001$). Диффузное поражение КА также преобладало в первой группе и составляло 58%, а во второй — 27% ($p < 0,002$). Хронические окклюзии КА у пациентов в обеих группах выявлялись до 10% случаев. Стенозы проксимальной и средней трети сосудов в обеих группах выявляли у каждого третьего пациента, тогда как стенозы устья КА обнаружены у каждого четвертого пациента. Между группами статистически значимых различий не выявлено.

Согласно задачам исследования рассчитывался суммарный риск осложнений ЧКВ с помощью анатомической шкалы SYNTAX Score. Больные ОКС и СД характеризовались более выраженной анатомической сложностью поражения коронарного русла, а также высоким риском проведения процедур чрескожных коронарных вмешательств (рисунок 1).

Обсуждение

Сравнительный анализ групп больных ОКС с и без СД позволяет определить широкий спектр клинико-гемодинамических показателей. Учет выявленных различий может быть использован для оптимизации тактики лечения и профилактических мероприятий у лиц с СД и острыми формами ИБС.

Превалирование лиц мужского пола среди обследованных пациентов соответствует общераспространенной эпидемиологической особенности ИБС. Вместе с тем показано, что женский пол при СД не является защитным фактором в отношении раннего начала ИБС в отличие от общей популяции [10]. Генетическая предрасположенность к СД 2 типа также связана с высоким риском тяжелой ИБС [11].

Взаимосвязь между ИМТ и гликемическим статусом в различных регионах мира имеет некоторые особенности [12]. В исследовании с включением 3576 азиатов и 46048 европейцев с ОКС было выявлено, что лица европеоидной расы с СД имели более высокие значения ИМТ, чем лица без СД. В то же время азиаты с СД и ОКС оказались менее склонны к ожирению, несмотря на это риск их смерти или повторных ишемических событий не был ниже [13]. В настоящем исследовании, пациенты с ОКС и СД имели сравнительно высокие показатели абдоминального ожирения по сравнению с пациентами без СД.

Известно, что гипергликемия и гиперинсулинемия способствуют прогрессированию дисфунк-

ции миокарда ЛЖ. При этом отмечается как снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, так и нарушение его диастолической функции. Продemonстрировано, что развитие систолической и диастолической дисфункции при ИБС и СД связано не только с атеросклерозом КА, но также с развитием фиброза и специфического поражения миокарда [14]. В Польском национальном регистре ОКС была оценена 12- и 36-месячная смертность у пациентов с инфарктом миокарда с СД и без СД. Самая высокая 36-месячная летальность (46,6%) была в группе больных СД и сниженной фракцией выброса (ФВ) $< 40\%$. Многофакторный анализ показал, что СД и низкая ФВ являются независимыми факторами риска 36-месячной смертности, увеличивая риск смерти на 35% для СД и на 30% для снижения ФВ на каждые 5%. Более высокая смертность наблюдалась у пожилых пациентов, курильщиков и пациентов с ИБС до индексной госпитализации [15]. В настоящем исследовании ФВ ЛЖ у лиц с сочетанием ОКС и СД была достоверно ниже по сравнению с пациентами без СД, что свидетельствует о систолической дисфункции и сердечной недостаточности.

Представляют интерес особенности структурно-анатомического поражения коронарного русла у больных с ОКС и СД [16]. В исследовании по изучению параметров виртуальной гистологии, полученных с помощью внутрисосудистого ультразвука при СД и без СД с ОКС было продемонстрировано, что пациенты с СД имели особенности высокого риска в составе бляшки КА, такие как более крупное некротическое ядро, которое является маркером уязвимости бляшки [17]. В то же время, в исследовании с участием 1414 пациентов с ОКС, по крайней мере, с одним стенозом крупных эпикардиальных сосудов $> 50\%$ тяжесть ИБС определялась количеством пораженных КА [18]. В настоящем исследовании частота поражения артерий и их ветвей по результатам коронароангиографии в обеих группах больных с ОКС вне зависимости от гликемического статуса была сопоставима. В обеих группах наибольшее поражение отмечалось в ПМЖВ и огибающей ветви. Однако обращает на себя внимание то, что по локализации атеросклеротического поражения КА пациенты с ОКС и СД отличаются от второй группы. В частности, отмечено поражение дистальных сегментов и преобладание диффузных изменений, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [19]. Очевидно, что это связано с нарушениями метаболизма липидов и микроциркуляции при хронической гипергликемии. Причем, это наблюдается как у больных с острыми, так и хроническими формами ИБС [20, 21]. В совокупности вышеперечисленные нарушения отражаются в увеличении анатомической сложно-

сти поражений коронарного русла, определенных по шкале SYNTAX Score. По классификации обе группы имеют средний риск осложнений ЧКВ, при этом больные СД по градации находятся в пограничном диапазоне между средним и высоким риском, что и влияет на тактику внутрикоронарного вмешательства [22, 23]. Согласно последним европейским рекомендациям, у пациентов с СД и многососудистым поражением КА необходим комплексный междисциплинарный подход к реваскуляризации миокарда, учитывающий тяжесть поражения коронарного русла, общее состояние больного, наличие сопутствующих осложнений СД [16, 24]. У больных с ОКС без подъема сегмента ST ранняя инвазивная стратегия лечения обладает преимуществом перед консервативной тактикой лечения [25].

Ограничения исследования. Комплексная оценка клинко-инструментальных исследований у лиц с ОКС и СД проведена на небольшой когорте пациентов.

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, et al. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(2):110-16. doi:10.2174/1570161117666190405165151.
3. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):83. doi:10.1186/s12933-018-0728-6.
4. Babes EE, Bustea C, Tapan Behl T, et al. Acute coronary syndromes in diabetic patients, outcome, revascularization, and antithrombotic therapy. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022;148:112772. doi:10.1016/j.biopha.2022.112772.
5. Alekseeva MA, Asymbekov EU. Acute coronary syndrome in diabetes mellitus. Clinical physiology of blood circulation. 2018;15(3):162-8. (In Russ.) Алексеева М.А., Асымбекова Э.У. Острый коронарный синдром при сахарном диабете. Клиническая физиология кровообращения. 2018;15(3):162-8. doi:10.24022/1814-6910-2018-15-3-162-168.
6. Davis TE, Coleman RL, Holman RR, et al. Prognostic Significance of Silent Myocardial Infarction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2013;127:980-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000908.
7. Patsouras A, Farmaki P, Garmpi A, et al. Screening and Risk Assessment of Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: An Updated Review. In Vivo. 2019;33(4):1039-49. doi:10.21873/invivo.11572.
8. Kianoush S, Al Rifai M, Whelton SP, et al. Stratifying cardiovascular risk in diabetes: The role of diabetes-related

Заключение

Таким образом, в ходе исследования у больных ОКС и СД выявлен ряд клинко-гемодинамических нарушений и особенностей поражения коронарного русла. У лиц с ОКС и СД по сравнению с пациентами с нормальным углеводным статусом регистрировались более высокие значения систолического АД, превалирование случаев легочной гипертензии и систолической дисфункции миокарда ЛЖ. При этом у больных ОКС и СД изменения коронарного русла характеризовались преимущественно дистальным типом поражения, сопровождающимся повышением риска осложнений процедур ангиопластики, оцениваемой с помощью шкалы SYNTAX.

В дальнейшем требуется проведение многоцентровых проспективных исследований для разработки тактики ведения пациентов с ОКС и СД.

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

- clinical characteristics and imaging. J Diabetes Complications. 2016;30(7):1408-15. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.04.021.
9. Bundhun PK, Yanamala CM, Huang F. Percutaneous Coronary Intervention, Coronary Artery Bypass Surgery and the SYNTAX score: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2017;7:43801. doi:10.1038/srep43801.
10. Shalnova SA, Drapkina OM. Significance of the ESSE-RF study for the development of prevention in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2602. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2602. doi:10.15829/1728-8800-2020-2602.
11. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by Dedov II, Shestakova MV. Mayorova AY. 9th edition (updated). Moscow: 2019. p. 212. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М.: 2019. 212 с. doi:10.14341/DM221S1.
12. Ferreira JP, Rossignol P, Bakris G, et al. Body weight changes in patients with type 2 diabetes and a recent acute coronary syndrome: an analysis from the EXAMINE trial. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):187. doi:10.1186/s12933-021-01382-8.
13. Shehab A, Bhagavathula AS, Al-Rasadi K, et al. Diabetes and Mortality in Acute Coronary Syndrome: Findings from the Gulf COAST Registry. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(1):68-76. doi:10.2174/1570161116666181024094337.
14. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. Circ Res. 2018;122(4):624-38. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
15. Niedziela JT, Hiczkiewicz J, Kleinrok A, et al. Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) annual 2018 report. Kardiologia Pol. 2020;78(3):243-6. doi:10.33963/KP.15189.
16. Drapkina OM, Mamedov MN, Rudenko BA. Atlas of Angiography in Patients with Diabetes. Moscow: 2022. p. 210. (In Russ.)

- Драпкина О. М., Мамедов М. Н., Руденко Б. А. Атлас ангиографических картин у больных сахарным диабетом. М.: 2022. 210 с. ISBN: 978-5-6047282-0-8.
17. Tavares CA, Rassi CH, Fahel MG, et al. Relationship between glycemic control and coronary artery disease severity, prevalence and plaque characteristics by computed tomography coronary angiography in asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(10):1577-85. doi:10.1007/s10554-016-0942-9.
18. Zheng Q, Jiang J, Huo Y, Chen D. Genetic predisposition to type 2 diabetes is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):131. doi:10.1186/s12933-019-0930-1.
19. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
20. Mardanov BU, Kokozheva MA, Shukurov FB, et al. Features of clinical and hemodynamic parameters and coronary blood flow in patients with chronic coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4639. (In Russ.) Марданов Б. У., Кокожева М. А., Шукуров Ф. Б. и др. Особенности клинико-гемодинамических параметров и коронарного кровотока больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4639. doi:10.15829/1560-4071-2021-4639.
21. Kokozheva MA, Mardanov BU, Poddubskaya EA, et al. Evaluation of structural and functional parameters of the myocardium in patients with chronic coronary heart disease and various glycemic status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3077. (In Russ.) Кокожева М. А., Марданов Б. У., Поддубская Е. А. и др. Оценка структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и различным гликемическим статусом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3077. doi:10.15829/1728-8800-2021-3077.
22. Kundu A, Sardar P, O'Day K, et al. SYNTAX Score and Outcomes of Coronary Revascularization in Diabetic Patients. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(5):28. doi:10.1007/s11886-018-0971-1.
23. Golukhova EZ, Kuznetsova EV. Myocardial revascularization in patients with IHD in combination with type 2 diabetes mellitus: an overview of modern techniques. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(5):406-13. (In Russ.) Голухова Е. З., Кузнецова Е. В. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий. *Сахарный диабет*. 2016;19(5):406-13. doi:10.14341/DM8031.
24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
25. 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. doi:10.1016/j.cjca.2019.03.010.

Взаимосвязь уровня ростового фактора дифференцировки 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

Захарьян Е. А.

Институт "Медицинская академия им. С.И. Георгиевского" ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского". Симферополь, Россия

Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) представляет собой циркулирующий белок, который связан с различными патологическими состояниями.

Цель. Изучение связи уровня GDF-15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Всем пациентам с ИБС были выполнены общеклиническое обследование, коронароангиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, эхокардиография, определение уровня GDF-15 (нг/мл) и матричной металлопротеиназы 9 (нг/мл) в сыворотке крови. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения "Statistica 10.0".

Результаты. В исследование включены 88 человек (55 мужчин и 33 женщины), из них 78 — пациенты с установленным диагнозом ИБС, 10 — здоровые добровольцы (группа контроля). В группе больных ИБС медиана уровня GDF-15 составила 4,98 нг/мл [3,15; 8,24], в группе контроля — 1,95 нг/мл [0,01; 2,45]. Обнаружена ассоциация концентрации GDF-15 с возрастом пациентов ($r=0,44$; $p<0,001$). Отмечена прямая корреляционная связь между уровнем GDF-15 и толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,33$; $p<0,05$), стадией сердечной недостаточности согласно классификации Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко ($r=0,23$; $p<0,05$), концентрацией матричной металлопротеиназы 9 ($r=0,24$; $p<0,05$), толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($r=0,28$; $p<0,05$), количеством коронарных артерий, потребовавших реваскуляризации при аортокоронарном шунтировании ($r=0,52$; $p<0,05$), а также наличием мультифокального атероскле-

роза ($r=0,23$; $p<0,05$). У пациентов с признаками атеросклеротического поражения 2 или 3 сосудистых бассейнов уровень GDF-15 был статистически значимо выше показателей пациентов с поражением только коронарных артерий ($p<0,05$).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют значение GDF-15 как потенциального маркера атеросклеротических изменений сосудистого русла, выраженности гипертрофии миокарда и тяжести сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность. Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053>.

Поступила 10/03-2023

Рецензия получена 05/04-2023

Принята к публикации 23/05-2023



Для цитирования: Захарьян Е. А. Взаимосвязь уровня ростового фактора дифференцировки 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3549. doi:10.15829/1728-8800-2023-3549. EDN XTIBWI

Interrelation of growth/differentiation factor-15 level with laboratory and clinical and functional parameters of patients with coronary artery disease

Zakharyan E. A.

S. I. Georgievsky Medical Academy, V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Russia

Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a circulating protein that is associated with various pathological conditions.

Aim. To study the relationship between the level of GDF-15 and laboratory, clinical and functional parameters of patients with coronary artery disease (CAD).

Material and methods. All patients with coronary artery disease underwent a general clinical examination, coronary angiography, extracranial artery ultrasound examination, echocardiography, determination of the serum level of GDF-15 (ng/ml) and matrix metallopro-

teinase 9 (ng/ml). Statistical processing of the obtained results was carried out using the Statistica 10.0 software.

Results. The study included 88 people (55 men and 33 women), 78 of whom were patients with an established diagnosis of CAD and 10 were healthy volunteers (control group). In the group of CAD patients, the median level of GDF-15 was 4,98 ng/ml [3,15; 8,24], while in the control group — 1,95 ng/ml [0,01; 2,45]. An association of GDF-15 concentration with the age of patients was found ($r=0,44$; $p<0,001$). There was a direct correlation between the level of GDF-15 and interventricular septal

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: locren@yandex.ru

[Захарьян Е. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1, ORCID: 0000-0002-7384-9705].

thickness ($r=0,33$; $p<0,05$), heart failure stage (Strazhesko-Vasilenko classification) ($r=0,23$; $p<0,05$), the concentration of matrix metalloproteinase 9 ($r=0,24$; $p<0,05$), carotid intima-media thickness ($r=0,28$; $p<0,05$), the number of coronary arteries that required revascularization during coronary artery bypass grafting ($r=0,52$; $p<0,05$), and multifocal atherosclerosis ($r=0,23$; $p<0,05$). In patients with atherosclerotic lesions in 2 or 3 vascular beds, the level of GDF-15 was significantly higher than in patients with CAD ($p<0,05$).

Conclusion. The results obtained demonstrate the value of GDF-15 as a potential marker of atherosclerotic vascular changes, the severity of myocardial hypertrophy, and the severity of heart failure.

Keywords: growth differentiation factor 15 (GDF-15), atherosclerosis, coronary artery disease.

Relationships and Activities. Source of funding: the research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053>.

Zakharyan E. A. ORCID: 0000-0002-7384-9705.

Corresponding author:
locren@yandex.ru

Received: 10/03-2023

Revision Received: 05/04-2023

Accepted: 23/05-2023

For citation: Zakharyan E. A. Interrelation of growth/differentiation factor-15 level with laboratory and clinical and functional parameters of patients with coronary artery disease *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3549. doi:10.15829/1728-8800-2023-3549. EDN XTIBWI

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММП9 — матриксная металлопротеиназа 9, МФА — мультифокальный атеросклероз, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография(-ческое), GDF-15 — growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15), ИЛ — интерлейкин, TGF- β — transforming growth factor beta (трансформирующий фактор роста бета), TNF- α — tumor necrosis factor alpha (фактор некроза опухоли альфа — ФНО- α).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) представляет собой циркулирующий белок, который связан с различными патологическими состояниями.
- Экспрессия GDF-15 связана с ответом на повреждающие стимулы, например, перегрузку давлением, метаболический стресс и ишемию.
- В миокарде GDF-15 участвует в миокардиальном ремоделировании и фиброзе.

Что добавляют результаты исследования?

- Изучение связи GDF-15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза, тяжести сердечной недостаточности и процессов ремоделирования миокарда может создать перспективы в поиске новых мишеней в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца.

Key messages

What is already known about the subject?

- Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a circulating protein that is associated with various pathological conditions.
- GDF-15 expression is associated with the response to noxious stimuli such as pressure overload, metabolic stress and ischemia.
- In the myocardium, GDF-15 is involved in myocardial remodeling and fibrosis.

What might this study add?

- The study of the relationship of GDF-15 with laboratory and clinical and functional parameters of patients with coronary artery disease, depending on the severity of coronary atherosclerosis, the severity of heart failure and myocardial remodeling, can create prospects in the search for new therapeutic targets in patients with coronary artery disease.

Введение

По результатам исследований сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), сохраняют главенствующую позицию среди причин смертности в индустриально развитых странах [1, 2]. Атерогенез связан с явлениями субклинического воспаления, иммунологическими проявлениями, стимуляцией прокоагуляционного и фибринолитического процессов, что, безусловно, диктует необходимость дальнейшего поиска лабораторных биомаркеров для оценки риска возникновения, тяжести течения

и прогноза заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [2, 3].

Одним из активно обсуждаемых сегодня лабораторных показателей является ростовой фактор дифференцировки 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15). Данные известного Фремингемского исследования, в котором у 2680 пациентов изучалась роль лабораторных показателей, продемонстрировали, что GDF-15 был маркером, показавшим статистически значимую ассоциативную связь со всеми неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [2].

Известно, что экспрессия GDF-15 связана с ответом на повреждающие стимулы, такие как перегрузка давлением, метаболический стресс и ишемия тканей. В миокарде GDF-15 участвует в процессах миокардиального ремоделирования и фиброза [2-5].

Широкий ряд научных работ посвящен изучению роли GDF-15 как фактора риска смерти от всех причин [2], а также в зависимости от возраста больного [6], наличия сердечной недостаточности [7], различных форм ИБС [8, 9], фибрилляции предсердий [3], легочной и системной артериальной гипертензии [10, 11], сахарного диабета и ожирения [12], воспалительных процессов [13], поражения почек [14], онкологических заболеваний с оценкой эффективности противоопухолевой терапии и развитием кардиотоксичности [15] и т.д.

Цель работы — изучение связи уровня GDF-15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ИБС.

Материал и методы

Работа представляет собой клиническое наблюдательное исследование. Критерием включения больных было наличие ИБС, подтвержденное анамнезом и/или коронарографией. Критериями не включения были: перенесенные <6 нед. назад инфаркт миокарда либо острое нарушение мозгового кровообращения, любое острое воспалительное заболевание, хроническая болезнь почек ≥III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²), потребность в гемодиализе или перитонеальном диализе, сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина >11% или уровень глюкозы в течение суток ≥11,0 ммоль/л), гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы, беременность или период кормления.

В исследование включены 88 человек (55 мужчин и 33 женщины), из них 78 — пациенты с установленным диагнозом ИБС, 10 — здоровые добровольцы (группа контроля). Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Проведенное исследование было одобрено этическим комитетом учреждения (протокол № 5 от 19.05.2022). Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам с ИБС была выполнена коронароангиография с использованием радиального или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на ангиографической установке "General Electric Optima IGS 330".

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили с помощью ультразвукового сканера "Samsung Acusonix A30" методом двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата.

В литературе под термином "мультифокальный атеросклероз" (МФА) понимают гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких магистральных сосудистых бассейнов, таких как брахиоцефальный и бассейн артерий нижних конечностей, а также наличие утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий. Известно, что МФА зачастую определяет тяжесть состояния пациентов и дальнейший прогноз [16]. В настоящем исследовании толщина комплекса интима-медиа, наличие и количество атеросклеротических бляшек, степень стеноза сонных артерий исследовались с помощью дуплексного ультразвукового сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Для определения уровня GDF-15 и матриксной металлопротеиназы 9 (ММП9) забор венозной крови проводился натощак до проведения коронарографии; кровь в вакуумной пробирке была выдержана при комнатной температуре 30 мин, после центрифугирования в течение 15 мин при 2500 об./мин сыворотку крови алиquotировали для дальнейшего замораживания (при -70° С). Использовали микропланшетный фотометр Multiskan FC Thermo Fisher Scientific (США), автоматический микропланшетный вошер W600 Sinnova (Китай), термошейкер для планшетов PST-60HL Biosan (Латвия). Уровень GDF-15 (нг/мл) в сыворотке крови определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитического набора "ELISA Kit for Growth Differentiation Factor 15 (GDF15)" (CloudClone Corp., Китай). Уровень ММП9 (нг/мл) определяли в сыворотке крови прямым иммуноферментным методом с использованием набора для количественного определения "Quantikine Human MMP-9 (total) Immunoassay" (R&D Systems, США) согласно инструкции производителя.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения "Statistica 10.0". Для данных, выраженных в дихотомической шкале, в качестве описательных статистик использовали абсолютные и относительные частоты. Для данных, представленных в порядковой или количественной шкалах, в качестве описательных статистик использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по каким-либо параметрам использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, с описанием среднего возраста, наличия сахарного диабета, артериальной гипертензии, стенокардии, значением фракции выброса левого желудочка, функционального класса и стадии сердечной недостаточности, а также наличием инфаркта миокарда в анамнезе, представлена в таблице 1.

Выявлен более высокий уровень GDF-15 в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). В группе больных ИБС медиана уровня

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС

Показатель	Пациенты с ИБС (n=78)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	39 (50)
Сахарный диабет, n (%)	20 (25,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	75 (96,2)
МЖП (Ме [Q25; Q75]), см	1,20 [1,01; 1,30]
Стенокардия, n (%)	56 (71,8%)
ФВ ЛЖ (Ме [Q25; Q75]), %	55,0 [48; 62]
ФК ХСН по NYHA (Ме [Q25; Q75])	3,0 [3; 3]
I стадия ХСН, n (%)	9 (11,5)
IIA стадия ХСН, n (%)	67 (85,9)
IIБ стадия ХСН, n (%)	2 (2,6)
Возраст (Ме [Q25; Q75]), годы	64 [56; 69]
ЧСС (Ме [Q25; Q75]), уд./мин	65 [55; 74]
ТИМ сонных артерий (Ме [Q25; Q75]), см	0,9 [0,8; 1,0]
МФА, n (%)	19 (24,4)
GDF-15 (Ме [Q25; Q75]), нг/мл	4,98 [3,15; 8,24]

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МФА — мультифокальный атеросклероз, ТИМ — толщина комплекса интимы-медиа, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, GDF-15 — growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15), NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

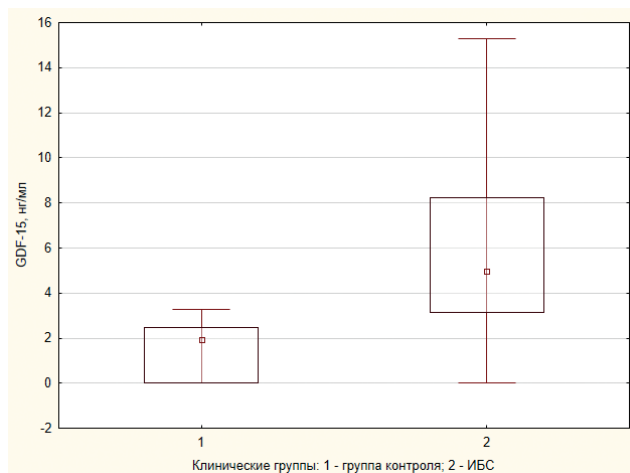


Рис. 1 Уровень GDF-15 в группе контроля и пациентов с ИБС ($p < 0,001$).

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, GDF-15 — growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15).

GDF-15 составила 4,98 нг/мл [3,15; 8,24], в то время как в группе контроля — 1,95 нг/мл [0,01; 2,45] (рисунки 1).

Отмечена ассоциация показателей GDF-15 с возрастом пациентов ($r = 0,44$; $p < 0,001$).

Продemonстрирована обратная корреляционная связь между значениями частоты сердечных со-

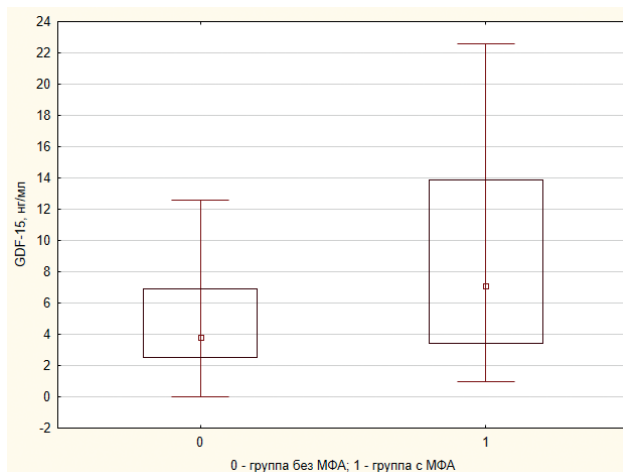


Рис. 2 Уровень GDF-15 в группе пациентов с МФА и без МФА ($p < 0,05$).

Примечание: МФА — мультифокальный атеросклероз, GDF-15 — growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15).

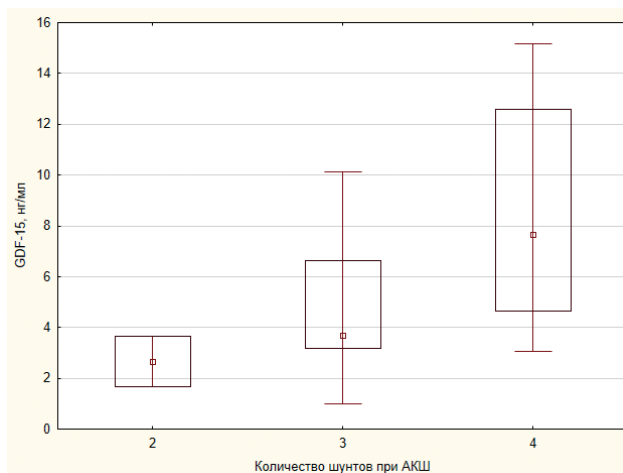


Рис. 3 Уровень GDF-15 в зависимости от количества шунтируемых коронарных артерий при АКШ ($p < 0,05$).

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, GDF-15 — growth differentiation factor 15 (ростовой фактор дифференцировки 15).

кращений пациентов и уровнем GDF-15 ($r = -0,28$; $p < 0,05$).

По данным ЭхоКГ выявлена прямая корреляционная связь между толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) и показателем GDF-15 ($r = 0,33$; $p < 0,05$).

При обследовании пациентов, отмечена прямая корреляционная связь между показателем стадии сердечной недостаточности согласно классификации Н. Д. Стражеско — В. Х. Василенко и уровнем GDF-15 ($r = 0,23$; $p < 0,05$).

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем GDF-15 и значениями MMP9 ($r = 0,24$; $p < 0,05$).

Отмечена прямая корреляционная связь между значениями GDF-15 и наличием МФА ($r=0,23$; $p<0,05$), а также достоверность различий показателей GDF-15 между группой пациентов с МФА и пациентов с поражением только коронарных артерий ($p<0,05$). У пациентов с МФА (24,4% пациентов с ИБС) медиана уровня GDF-15 составила 7,11 нг/мл [3,43; 13,89], что статистически значимо выше показателей GDF-15 у пациентов без МФА, у которых медиана данного маркера равнялась 3,85 нг/мл [2,51; 6,91] (рисунок 2).

Также по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий продемонстрирована прямая корреляционная связь между значением GDF-15 и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($r=0,28$; $p<0,05$).

Среди 78 пациентов с ИБС 18 (23,1%) были госпитализированы для планового проведения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). У данной группы больных отмечена положительная умеренная значимая корреляция между уровнем GDF-15 и количеством коронарных артерий, потребовавших реваскуляризации ($r=0,52$; $p<0,05$). При этом медиана уровня GDF-15 у пациентов, перенесших АКШ двух коронарных артерий составила 2,67 нг/мл [1,67; 3,67], трех — 3,68 нг/мл [3,19; 6,62], четырех — 7,69 нг/мл [4,63; 12,59] (рисунок 3).

Обсуждение

Ростовой фактор дифференцировки 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) впервые был описан Bootcov MR, et al. (1997) как макрофагальный ингибиторный цитокин-1 (macrophage-ingibitory cytokine 1, MIC-1) [17], принадлежащий к семейству трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β) [18].

В физиологических условиях GDF-15 в наибольшей степени экспрессирован в плаценте, умеренно — в простате, в низкой концентрации — в мозге, толстом кишечнике, желудке, печени, желчном пузыре, поджелудочной железе, мочевом пузыре, почках и эндометрии [7, 19]. В условиях стресс-индукции кардиомиоциты, адипоциты, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов также способны к экспрессии GDF-15. Цыганкова П. Г. и др. (2018) указывают на то, что TGF- β рецепторы активируются GDF-15 и, тем самым, активируют SMAD-путь: индуцируют апоптоз и ангиогенез, оказывают антипролиферативный и иммуносупрессивный эффекты, а также подавляют хемотаксис в нейтрофилах [19]. Будучи стресс-индуцированным белком, GDF-15 экспрессируется в ответ на различные цитокины и факторы роста, такие как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha, ФНО- α), ангиотензин II, колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), TGF- β и опухолевый

супрессорный белок p53 [18]. Экспрессия GDF-15 усиливается в кардиомиоцитах после ишемии, реперфузии, перегрузки давлением и механического растяжения [9, 18].

Было установлено, что GDF-15 играет существенную роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии [18]. Риск возникновения ССЗ при 4-летнем наблюдении зависел от исходной концентрации GDF-15 в плазме крови и значительно возрастал при его повышении [11]. Более того, содержание GDF-15 в плазме оказалось более точным предиктором риска ССЗ, в т.ч. с летальным исходом, чем другие лабораторные и клинические маркеры [6]. В дальнейшем было показано ухудшение прогноза ССЗ, независимо от причин возникновения, по мере нарастания значений GDF-15 в плазме [20].

Несмотря на многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов, нами не были обнаружены работы, посвященные изучению роли GDF-15 у пациентов с хроническими формами ИБС.

Выявленные нами более высокие концентрации GDF-15 в группах пациентов с хроническими формами ИБС в сравнении с группой контроля ($p<0,001$), как и наличие прямой зависимости между значениями GDF-15 и количеством коронарных артерий, потребовавших реваскуляризации при проведении АКШ (рисунки 1, 3), согласуется с данными, полученными рядом авторов при изучении больных с острыми формами ИБС (острым коронарным синдромом, инфарктом миокарда [6, 8, 9, 18, 20-22]) и фибрилляцией предсердий [23]. Кривошеева Е. Н. и др. (2021) у пациентов с фибрилляцией предсердий продемонстрировали связь уровня GDF-15 с распространенностью атеросклеротического процесса с более высокими значениями маркера среди пациентов с 3-сосудистым поражением коронарного русла в сравнении с изолированными стенозами коронарных артерий [23].

Традиционно GDF-15, наравне с Эотаксином-1 (C-C motif chemokine ligand 11, CCL11) и адгезивной молекулой JAM-A (Junctional Adhesion Molecule-A), относят к классу так называемых "белков старости" [11, 24, 25]. В настоящем исследовании у пациентов с ИБС обнаружена ассоциация уровня GDF-15 с возрастом пациентов ($r=0,44$; $p<0,001$). В работе Гизатулиной Т. П. и др. (2020) при обследовании пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий наиболее значимым и независимым предиктором уровня GDF-15 оказался именно возраст [24]. Имеются литературные данные, свидетельствующие о диагностической значимости GDF-15 для выявления митохондриальной дисфункции как одного из признаков старения, связанного с генезом различных возрастных изменений и патологических состояний [19].

В настоящем исследовании была обнаружена прямая корреляционная связь между толщи-

ной межжелудочковой перегородки (МЖП) как показателем гипертрофии ЛЖ и уровнем GDF-15 ($r=0,33$; $p<0,05$) в крови. Гипертрофия ЛЖ является доказанным фактором риска неблагоприятных исходов как в общей популяции, так и среди больных с ССЗ [3, 7, 24-26]. По данным Stahrenberg R, et al, повышение уровня GDF-15 коррелировало с ЭхоКГ показателями диастолической дисфункции ЛЖ, индексом объема левого предсердия и индексом массы миокарда ЛЖ [27]. Гизатулиной Т. П. и др. (2020) при изучении связи уровня GDF-15 со структурным ремоделированием ЛЖ было выявлено повышение уровня данного маркера у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ [24]. Схожие результаты получены в исследовании PIVUS (2009), в котором была обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем GDF-15 и выраженностью процессов ремоделирования миокарда и гипертрофии ЛЖ [6]. Однако Kempf T, et al. [28] отмечают антигипертрофическое и антиремоделирующее действия GDF-15. Аналогичным образом в работе Сабирзяновой А.А. и др. (2020) отмечены более высокие показатели концентрации GDF-15 у пациентов без гипертрофии МЖП [21]. Также было обнаружено, что GDF-15 подавляет вызванную норэпинефрином гипертрофию миокарда за счет подавления трансактивации рецептора EGF после стимуляции норэпинефрином. Вероятно, описываемая двойственность роли GDF-15 в ремоделировании сердца обусловлена как его антигипертрофическим эффектом при посредничестве Smad2/3-пути, так и возможным прогипертрофическим — при активации SMAD1-пути [18]. Тема на данный момент остается открытой для обсуждения и требует проведения дальнейших исследований.

Продолжая описание процессов ремоделирования сердца, необходимо отметить выявленную у больных ИБС прямую корреляционную связь между уровнем GDF-15 и значениями MMP9 ($r=0,24$; $p<0,05$). По данным Kou H, et al. (2018), у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, с гипертрофией ЛЖ, были обнаружены более высокие значения циркулирующих GDF-15, ИЛ-6 и MMP9, чем у пациентов без гипертрофии и здоровых лиц контрольной группы ($p<0,001$). Кроме того, GDF-15 положительно коррелировал с уровнями ИЛ-6 и MMP9 в плазме крови [29]. В работе американских исследователей Nair N и Gongora EB (2018), у пациентов с дилатационной кардиомиопатией также выявлена прямая корреляционная связь MMP9 с GDF-15 [30].

Продemonстрированная в настоящей работе (рисунок 2) прямая корреляционная связь между наличием МФА и уровнем GDF-15 ($r=0,23$; $p<0,05$), а также статистически значимо большие значения данного биомаркера у пациентов с МФА в сравнении с пациентами с поражением только ко-

ронарных артерий, согласуется с результатами, полученными Федоткиной Ю.А. и др. (2022), которые показали связь уровня GDF-15 с вероятностью развития прогноз-определяющих событий в течение года наблюдения у больных с атеросклеротическим поражением 2-3 сосудистых бассейнов [16].

В последние годы предметом для активного обсуждения является изучение роли GDF-15 при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Необходимо отметить большой спектр исследований, в которых оценивали влияние данного биологического маркера в связи с другими биохимическими показателями, сократительной способностью ЛЖ и параметрами диастолической дисфункции, функциональным классом и стадией ХСН, эффективностью проводимой лекарственной и ресинхронизирующей терапии, развитием будущих сердечно-сосудистых событий, риском госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, вероятностью наступления летальных исходов [6, 7, 14, 18, 21, 24-26, 31]. По данным Драпкиной О.М. и др. (2014) выявлена прямая корреляционная связь уровня GDF-15 со стадией ХСН по классификации Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко в группах ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса ЛЖ, что в свою очередь, согласуется с результатами, полученными в представленном исследовании у больных с ИБС [31].

Заключение

Несмотря на значительное количество научных данных о процессе атерогенеза, механизмы, способствующие его развитию и прогрессированию, продолжают оставаться предметом активных дискуссий. Именно поэтому поиск новых биологических маркеров стратификации риска для пациентов с ИБС актуален и сегодня. Возможности современных технологий позволяют не только находить и изучать роль новых лабораторных параметров, но и совершенствовать терапевтические подходы к данной категории пациентов. Неоспоримым преимуществом GDF-15 является его стабильность в динамике и легкость внедрения в практику. Проведенное исследование по изучению связи уровня данного биохимического показателя с лабораторным и клинико-функциональным статусом пациентов с ИБС демонстрирует роль GDF-15 как потенциального биомаркера ассоциированных с возрастом атеросклеротических изменений сосудистого русла, выраженности гипертрофии миокарда и тяжести сердечной недостаточности, что может создать перспективы в поиске новых мишеней в лечении ССЗ.

Отношения и деятельность. Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053>.

Литература/References

1. Drapkina OM, Samorodskaya IV. Dynamics of regional mortality rates from cardiac causes in Russia 2019-2020. *Kardiologiya*. 2022;62(10):16-25. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В. Динамика региональных показателей смертности от кардиологических причин в России в 2019-2020гг. *Кардиология*. 2022;62(10):16-25. doi:10.18087/cardio.2022.10.n1926.
2. Xanthakis V, Enserro D, Murabito J, et al. Ideal Cardiovascular Health Associations with Biomarkers and Subclinical Disease and Impact on Incidence of Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2014;130(19):1676-83. doi:10.1161/circulationaha.114.009273.
3. Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. Association of the level of growth differentiation factor 15 (GDF-15) with the severity of left atrial fibrosis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2020;60(9):22-9. (In Russ.) Гизатулина Т.П., Мартянова Л.У., Петелина Т.И. и др. Ассоциация уровня росто-вого фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(9):22-9. doi:10.18087/cardio.2020.9.n1144.
4. Wesseling M, de Poel JHC, de Jager SCA. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1488-501. doi:10.1002/ehf2.12728.
5. Rochette L, Dogon G, Zeller M, et al. GDF15 and Cardiac Cells: Current Concepts and New Insights. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8889. doi:10.3390/ijms22168889.
6. Lind L, Wallentin L, Kempf T, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J*. 2009;30:2346-53. doi:10.1093/eurheartj/ehp261.
7. Alieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) as a biological marker in heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;69(1):14-23. (In Russ.) Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;69(1):14-23. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.
8. Wang J, Wei L, Yang X, et al. Roles of Growth Differentiation Factor 15 in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(17):1-10. doi:10.1161/JAHA.119.012826.
9. Galyavich AS, Sabirzyanova AA, Baleeva LV, et al. The role of growth differentiation factor-15 in assessing the prognosis of patients after uncomplicated myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2023;63(2):40-5. (In Russ.) Галявич А.С., Сабирзянова А.А., Балеева Л.В., Галеева З.М. Роль фактора дифференцировки роста-15 в оценке прогноза пациентов после неосложненного инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2023;63(2):40-5. doi:10.18087/cardio.2023.2.n2152.
10. Hickey PM, Lawrie A, Condliffe R. Circulating Protein Biomarkers in Systemic Sclerosis Related Pulmonary Arterial Hypertension: A Review of Published Data. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:1-7. doi:10.3389/fmed.2018.00175.
11. Kuznik BI, Guseva ES, Davydov SO, et al. The effects of the "youth protein" GDF11 and "aging proteins" ccL11, GDF15, JAM-A on cardiohemodynamics in women with essential hypertension. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(5):527-39. (In Russ.) Кузник Б.И., Гусева Е.С., Давыдов С.О. и др. Влияние "белка молодости" GDF11 и "белков старости" CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(5):527-39. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-527-539.
12. Eddy AC, Trask AJ. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;57:11-8. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.11.002.
13. Luan HH, Wang A, Hilliard BK, et al. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance. *Cell*. 2019;178(5):1231-44. doi:10.1016/j.cell.2019.07.033.
14. Han X, Zhang S, Chen Z, et al. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2020;510:298-310. doi:10.1016/j.cca.2020.07.040.
15. Shalenkova MA, Ivanov AV, Klimkin PF. Prospects of using the marker of systemic inflammation GDF-15 in cardiology. *Cardiology: news, opinions, training*. 2019;20(1):51-9. (In Russ.) Шаленкова М.А., Иванов А.В., Климин П.Ф. Перспективы использования маркера системного воспаления GDF-15 в кардиологии. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;20(1):51-9. doi:10.24411/2309-1908-2019-11006.
16. Fedotkina YuA, Komarov AL, Dobrovolsky AB, et al. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2022;12(2):64-78. (In Russ.) Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Добровольский А.Б. и др. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):64-78. doi:10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78.
17. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. *PNAS*. 1997;94(21):11514-9. doi:10.1073/pnas.94.21.11514.
18. May BM, Pimentel M, Zimmerman LI, et al. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):494-500. doi:10.36660/abc.20200426.
19. Tsygankova PG, Itkis YuS, Krylova TD, Zakharova EYu. Efficiency of new plasma biomarkers FGF-21, GDF-15 in differential diagnostic of mitochondrial diseases. *Medical Genetics*. 2018;17(5):13-8. (In Russ.) Цыганкова П.Г., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д., Захарова Е.Ю. Эффективность новых плазменных биомаркеров FGF-21 и GDF-15 в дифференциальной диагностике митохондриальных заболеваний. *Медицинская генетика*. 2018;17(5):13-8. doi:10.25557/2073-7998.2018.05.13-18.
20. Xorolecz EV, Shlyk SV, Xaisheva LA. Markers of prognosis of heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;76(4):56-61. (In Russ.) Хоролец Е.В., Шлык С.В., Хаишева Л.А. Маркеры прогноза сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;76(4):56-61. doi:10.19163/1994-9480-2020-4(76)-56-61.
21. Sabirzyanova AA, Galyavich AS, Baleeva LV, et al. Level of the growth differentiation factor-15 in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya*. 2020;60(11):42-8. (In Russ.) Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В. и др. Фактор дифференцировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2020;60(11):42-8. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1251.

22. Xorolecz EV, Shlyk SV, Bychkova OI. Age-related aspects of acute myocardial infarction. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):31-5. (In Russ.) Хоролец Е. В., Шлык С. В., Бычкова О. И. Возрастные аспекты острого инфаркта миокарда. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):31-5. doi:10.26442/20751753.2019.1180087.
23. Krivosheeva EN, Kropacheva ES, Dobrovolsky AB, et al. Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4457. (In Russ.) Кривошеева Е. Н., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б. и др. Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4457. doi:10.15829/1560-4071-2021-4457.
24. Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. Growth differentiation factor 15 as an integral marker of the clinical and functional status of a patient with non-valvular atrial fibrillation. *Bulletin of Arrhythmology*. 2020;27(3):25-33. (In Russ.) Гизатулина Т. П., Мартянова Л. У., Петелина Т. И. и др. Ростовой фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):25-33. doi:10.35336/VA-2020-3-25-33.
25. Serezhina EK, Obrezan AG. New biomarkers of injury, inflammation and remodeling in the differential diagnosis of heart failure types. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3914. (In Russ.) Серезина Е. К., Обрезан А. Н. Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3914. doi:10.15829/1560-4071-2021-3914.
26. Hijazi Z, Verdecchia P, Oldgren J, et al. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE-LY Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e010107. doi:10.1161/JAHA.118.010107.
27. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:1309-16. doi:10.1093/eurjhf/hfq151.
28. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor- β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 2006;98(3):351-60. doi:10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.
29. Kou H, Jin X, Gao D, et al. Association between growth differentiation factor 15 and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients and healthy adults. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(1):8-15. doi:10.1080/10641963.2016.1273948.
30. Nair N, Gongora E. Correlations of GDF-15 with sST2, MMPs, and worsening functional capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: Can we gain new insights into the pathophysiology? *J Circ Biomark*. 2018;7:1-8. doi:10.1177/1849454417751735.
31. Drapkina OM, Palatkina LO. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317-21. (In Russ.) Драпкина О. М., Палаткина Л. О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):317-21. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-3-317-321.

Структурно-функциональные свойства артерий у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Олейников В. Э., Авдеева И. В., Полежаева К. Н., Павленко К. И., Борисова Н. А., Хромова А. А., Кулюцин А. В.

ФГБОУ ВО "Пензенский государственный университет". Пенза, Россия

Цель. Изучение структурно-функциональных свойств артерий различного калибра у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVirus Disease-2019).

Материал и методы. Включено 113 человек: 45 человек, которые обследованы до начала пандемии COVID-19, здоровые лица, перенесшие COVID-19 (n=44), 24 больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с COVID-19 в анамнезе. У включенных в исследование лиц определяли параметры биохимического анализа крови, оценивали артерии каротидного бассейна с применением технологии высокочастотного сигнала RF, проводили апplanationную тонометрию, объемную сфигмографию, пробу с постокклюзионной реактивной гиперемией.

Результаты. По результатам исследования артерий каротидного бассейна технологией высокочастотного сигнала RF зарегистрированы достоверные различия между группами здоровых лиц (с анамнезом COVID-19 и без такового) и больных АГ, перенесших COVID-19. Согласно данным апplanationной тонометрии у пациентов с АГ и COVID-19 в анамнезе давление в аорте и каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны существенно превышали аналогичные показатели в когортах лиц без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам объемной сфигмографии в группе пациентов после перенесенной COVID-19 выявлены признаки раннего сосудистого старения, причем максимальные значения этих показателей зарегистрированы в группе пациентов с АГ.

Заключение. Полученные в ходе настоящего исследования результаты позволяют констатировать у лиц, перенесших COVID-19, увеличение жесткости артериальной стенки, что можно расценивать как признак раннего сосудистого старения.

Ключевые слова: COVID-19, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны, эндотелиальная дисфункция, раннее сосудистое старение.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-75-00059.

Поступила 22/02-2023

Рецензия получена 05/03-2023

Принята к публикации 24/04-2023



Для цитирования: Олейников В. Э., Авдеева И. В., Полежаева К. Н., Павленко К. И., Борисова Н. А., Хромова А. А., Кулюцин А. В. Структурно-функциональные свойства артерий у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3541. doi:10.15829/1728-8800-2023-3541. EDN SJDZPG

Structural and functional properties of arteries in COVID-19 survivors

Oleinikov V. E., Avdeeva I. V., Polezhaeva K. N., Pavlenko K. I., Borisova N. A., Khromova A. A., Kulyutsin A. V.
Penza State University. Penza, Russia

Aim. The study of the structural and functional properties of arteries in patients after a coronavirus disease 2019.

Material and methods. The study included 113 people: 45 people who were examined before the start of the COVID-19 pandemic, healthy individuals who had COVID-19 (n=44), 24 patients with hypertension (HTN) in combination with prior COVID-19. In the individuals included in the study, the blood tests were performed, while the carotid arteries were evaluated using high-RF signal technology, applanation tonometry, volume sphygmography, and a test with post-occlusive reactive hyperemia were performed.

Results. According to the study of carotid arteries, significant differences were registered between groups of healthy individuals (with and without a history of COVID-19) and HTN patients after

COVID-19. According to the applanation tonometry in patients with hypertension and COVID-19 in history, aortic pressure and carotid-femoral pulse wave velocity significantly exceeded those in cohorts of individuals without cardiovascular diseases. According to the results of volume sphygmography in the group of patients after COVID-19, signs of early vascular aging were revealed, and the maximum values of these indicators were recorded in the group of hypertensive patients.

Conclusion. The results obtained in the course of this study make it possible to state an increase in the arterial stiffness in people after COVID-19, which can be regarded as a sign of early vascular aging.

Keywords: COVID-19, arterial stiffness, pulse wave velocity, endothelial dysfunction, early vascular aging.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: v.oleynikof@gmail.com

[Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Авдеева И. В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0003-4266-5900, Полежаева К. Н. — аспирант 3 года обучения кафедры, ORCID: 0000-0002-4227-4638, Павленко К. И. — аспирант 2 года обучения кафедры, ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-9409-3484, Борисова Н. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-8218-9457, Хромова А. А. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-7239-6620, Кулюцин А. В. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0002-2988-5530].

Relationships and Activities. The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation № 22-75-00059.

Received: 22/02-2023

Revision Received: 05/03-2023

Accepted: 24/04-2023

Oleinikov V.E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Avdeeva I.V. ORCID: 0000-0003-4266-5900, Polezhaeva K.N. ORCID: 0000-0002-4227-4638, Pavlenko K.I. ORCID: 0000-0002-9409-3484, Borisova N.A. ORCID: 0000-0001-8218-9457, Khromova A.A. ORCID: 0000-0001-7239-6620, Kulyutsin A.V. ORCID: 0000-0002-2988-5530.

For citation: Oleinikov V.E., Avdeeva I.V., Polezhaeva K.N., Pavlenko K.I., Borisova N.A., Khromova A.A., Kulyutsin A.V. Structural and functional properties of arteries in COVID-19 survivors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3541. doi:10.15829/1728-8800-2023-3541. EDN SJDPZG

*Corresponding author: v.oleynikov@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИРе — индекс реактивности, кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НКИ — новая коронавирусная инфекция, ОСА — общие сонные артерии, ПА — плечевая артерия, ПДАо — пульсовое давление в аорте, ПЗВД — потоковзависимая вазодилатация, РСС — раннее сосудистое старение, САД — систолическое АД, СДАо — систолическое давление в аорте, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, АИх — индекс аугментации, СС — коэффициент поперечной податливости, COVID-19 — CoronaVirus Disease-2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г), DC — коэффициент поперечной растяжимости, L-/CAVI₁ — сердечно-лодыженный сосудистый индекс справа и слева, locPWV — локальная СРПВ в сонной артерии, PWV — СРПВ в аорте, R/L-PWV — СРПВ в артериях преимущественно эластического типа справа и слева, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Поражение сердечно-сосудистой системы занимает одно из центральных мест при COVID-19 (COroNaVirus Disease-2019).

Что добавляют результаты исследования?

- У лиц, перенесших COVID-19, отмечается повышение артериальной ригидности и развитие эндотелиальной дисфункции.
- По результатам неинвазивного исследования сосудистого русла можно предположить, что COVID-19 способен инициировать процесс раннего сосудистого старения.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiovascular involvement is one of the central places in COVID-19.

What might this study add?

- In people after a COVID-19, there is an increase in arterial stiffness and the development of endothelial dysfunction.
- Non-invasive vascular examination showed that COVID-19 is able to initiate early vascular aging.

Введение

Для определения изменений сосудистой стенки, отражающих несоответствие показателей для человека данного возраста и пола, еще в начале XXI века Nilsson PM (2008) обозначил проблему раннего сосудистого старения (РСС) (Early vascular aging), при котором происходят структурно-функциональные изменения стенки сосудов, что проявляется повышением жесткости артерий [1, 2]. Новым аспектом изучения РСС является поиск причин, которые способны ускорять развитие данного состояния. Предполагается, что одним из таких факторов может служить влияние новой коронавирусной инфекции (COVID-19, COroNaVirus Disease-2019) на сосудистую стенку.

Объявленная в марте 2020г пандемия COVID-19 серьезно вмешалась в функционирование системы здравоохранения всего мира. Сегодня хорошо известно, что COVID-19 является мультисистемным заболеванием, инициирующим развитие не только респираторных нарушений, но и сопровождающееся множеством внелегочных проявлений.

Уже в конце 2020г появились первые упоминания о новом медицинском термине "постковид-

ный синдром" (post-COVID-19 syndrome) [3]. Более 30% лиц, перенесших COVID-19, столкнулись с этим синдромом, причем продолжительность отклонений могла варьировать от 12 нед. до 6 мес. [4]. Одним из наиболее серьезных последствий перенесенной инфекции является поражение сердечно-сосудистой системы, в инициации которого участвуют разнообразные механизмы. Большое значение в патогенезе имеют дисбаланс в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, чрезмерное и неконтролируемое высвобождение цитокинов с развитием цитокинового шторма, вирус-индуцированный миокардит в результате прямого действия severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) на миокардиальные клетки, гипоксия в результате острого респираторного дистресс-синдрома, приводящая к повреждению кардиомиоцитов, эндотелиит, тромбоз вследствие активации прокоагулянтного звена гемостаза¹.

¹ Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17. 14.12.2022г.

В последнее время появились дополнительные данные, подтверждающие, что эндотелиальным клеткам принадлежит множество ролей в патогенезе COVID-19 [5]. Являясь мишенью, которая может быть непосредственно повреждена SARS-CoV-2, эндотелиоциты одновременно продуцируют большое количество медиаторов, вовлеченных в воспалительные и тромботические каскады. Поскольку эндотелий — это активный паракринный, эндокринный и аутокринный орган, его изменения, проявляющиеся в т.ч. артериальной ригидностью, являются важным звеном в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая атеросклероз, артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность [6].

В связи с этим закономерен повышенный интерес к поиску и изучению неинвазивных маркеров, изменяющихся после перенесенной COVID-19. Первые исследования свидетельствовали об увеличении плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и каротидно-феморальной СРПВ (кфСРПВ) у пациентов, перенесших COVID-19 [7]. Европейское общество кардиологов подтверждает необходимость тщательного наблюдения и дальнейших исследований для изучения потенциальных терапевтических и прогностических последствий эндотелиита, вызванного инфицированием SARS-CoV-2, и рекомендует оценку жесткости артерий в качестве маркера исходов COVID-19 и мониторинга лечения [8].

Цель настоящего исследования — изучение структурно-функциональных свойств артерий различного калибра у пациентов после перенесенной COVID-19.

Материал и методы

На базе кафедры "Терапия" проведено одноцентровое открытое сравнительное исследование в параллельных группах, в которое было включено 113 человек в возрасте 30–70 лет. Протокол исследования был составлен в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрен комитетом по этике Пензенского государственного университета. Все лица, включаемые в исследование, подписывали информированное добровольное согласие.

Здоровые добровольцы, составившие группу 1 (n=45), средний возраст 51 (43; 59) год, были обследованы до начала пандемии COVID-19 в 2018–2019 гг. Критерии включения: отсутствие сердечно-сосудистой и иной патологии по результатам физического осмотра, лабораторного и инструментального обследования; отсутствие регулярного приема каких-либо препаратов; нормальные значения артериального давления (АД).

Здоровые лица, перенесшие COVID-19, составили группу 2 (n=44), средний возраст 47,9±9,1 лет. Критерии включения в исследование были аналогичны таковым в группе 1. Однако обязательным условием было наличие диагноза COVID-19, подтвержденного методом полимеразной цепной реакции давностью до 3 мес.

Группа 3 (n=24) — больные АГ в сочетании с COVID-19 в анамнезе (средний возраст 48,8±7,2 лет); у 9 пациентов АГ была диагностирована впервые. Критерии включения: уровень систолического АД (САД) от 140 до 179 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) от 90 до 109 мм рт.ст., длительность АГ не >5 лет или впервые выявленная АГ, дислипидемия, диагноз COVID-19, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции в течение последних 6 мес. Критерии не включения: уровень САД/ДАД >180 и/или 110 мм рт.ст., симптоматическая гипертензия, наличие сахарного диабета, требующего коррекции инсулином, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса. Включение пациентов в исследование осуществляли после 10-дневного отмычного периода, во время которого был возможен прием короткодействующих антигипертензивных препаратов (по требованию).

Первоначально всем лицам, включенным в исследование, проводили биохимический анализ крови с помощью прибора OLYMPUS AU400 ("OLYMPUS CORPORATION", Япония). Анализировали уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП) и уровень глюкозы венозной крови.

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий (ОСА) проводили на сканере MyLab 90 ("Esaote", Италия) с применением технологии высокочастотного сигнала RF. Определяли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ), индекс жесткости β , коэффициенты поперечной растяжимости (DC) и поперечной податливости (CC), локальную СРПВ в ОСА (locPWV) и индекс аугментации (Aix).

Методом апplanationной тонометрии (SphygmoCor "AtCorMedical", Австралия) оценивали показатели центрального давления: систолическое давление в аорте (CDAo), пульсовое давление в аорте (ПДАo), а также кфСРПВ.

СРПВ в аорте (PWV) и артериях преимущественно эластического типа справа и слева (R/L-PWV), а также сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (L-/CAVI₁) определяли методом объёмной сфигмографии на аппарате VS-1000 ("Fukuda Denshi", Япония).

Всем обследуемым оценивали функцию эндотелия методом потоковзависимой вазодилатации (ПЗВД) в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией на аппарате MyLab 90 ("Esaote", Италия). Регистрировали диаметр плечевой артерии (ПА) и скорость кровотока в ПА. На плечо, выше места визуализации, накладывали манжету сфигмоманометра и создавали в ней давление, на 50 мм рт.ст. превышающее САД. Прекращение кровотока по ПА на 4 мин отслеживали по цветному доплеровскому картированию потока. После завершения пробы в ответ на реактивную гиперемию расширение ПА <10% указывало на эндотелиальную дисфункцию. По индексу реактивности (ИРе) определяли положительный прирост скорости кровотока: >1,1 — положительная реакция; 0,9–1,1 — отрицательная и <0,9 — парадоксальная реакции.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензионной версии программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Параметрические данные были отражены в виде $M \pm SD$, непараметрические — Me (Q25; Q75). При параметрическом характере распределения использовался критерий Стьюдента; при непара-

Таблица 1

Характеристика сравниваемых групп (n=113)

Параметр	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=44)	Группа 3 (n=24)	p
Возраст, лет	51 (43; 59)	47,9±9,2	48,8±7,2	p ₁₋₂ =0,097 p ₁₋₃ =0,481 p ₂₋₃ =0,657
Рост, см	170,8±10,3	167 (161; 172)	170,3±8,3	p ₁₋₂ =0,051 p ₁₋₃ =0,836 p ₂₋₃ =0,102
Мужчины, n (%)	26 (57,8)	6 (13,6)	16 (66,7)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,645 p ₂₋₃ =0,001
Женщины, n (%)	19 (42,2)	38 (86,4)	8 (33,3)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,645 p ₂₋₃ =0,001
ИМТ, кг/м ²	25,3±1,8	25,9±4,3	30,3±3,7	p ₁₋₂ =0,371 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
Отягощенная наследственность, n (%)	8 (17,8)	25 (56,8)	10 (41,7)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,063 p ₂₋₃ =0,888
САД, мм рт.ст.	120 (115; 125)	120 (112,5; 125)	152,9±8,5	p ₁₋₂ =0,876 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ДАД, мм рт.ст.	80 (70; 80)	77,5 (70; 80)	96±5,9	p ₁₋₂ =0,915 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
Общий ХС, ммоль/л	5 (4,3; 5,4)	4,9±0,6	5,9±1,1	p ₁₋₂ =0,713 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,8±0,3	1,6±0,3	1,2±0,3	p ₁₋₂ =0,007 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5±0,5	2,8 (2,5; 3,3)	3,7±0,9	p ₁₋₂ =0,284 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,5)	0,9 (0,7; 1,3)	2,1 (1,5; 2,9)	p ₁₋₂ =0,128 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,4	5,1±0,5	5,6±1,1	p ₁₋₂ =0,075 p ₁₋₃ =0,059 p ₂₋₃ =0,005

Примечание: ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое АД, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

метрическом распределении связанных групп применяли параметр Вилкоксона, для несвязанных групп — критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками применяли коэффициент корреляции Спирмена. При $R \leq 0,3$ корреляцию считали слабой, при $0,3 < R < 0,7$ — умеренной и при $R \geq 0,7$ — сильной.

Сбор, анализ и интерпретацию данных проводили за счет средств гранта Российского научного фонда № 22-75-00059.

Результаты

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, росту. Отмечается неравномерное распре-

деление обследуемых по гендерному составу. Курящие лица присутствовали только в группе больных АГ — 5 (20,8%) человек. Лица с отягощенной наследственностью имелись во всех группах. Зарегистрированы достоверные отличия между группами лиц без анамнеза ССЗ (группы 1 и 2) и группой 3 по индексу массы тела, уровням САД и ДАД (таблица 1).

Значения общего ХС, ХС ЛНП и ТГ достоверно различались между группами 1, 2 и группой 3 ($p_{1,2-3} = 0,001$), причем эти показатели были выше у лиц с АГ, перенесших COVID-19. Прослеживается значимое различие по уровню ХС ЛВП в группах сравнения ($p_{1-2} = 0,007$, $p_{1,2-3} = 0,001$), хотя значения

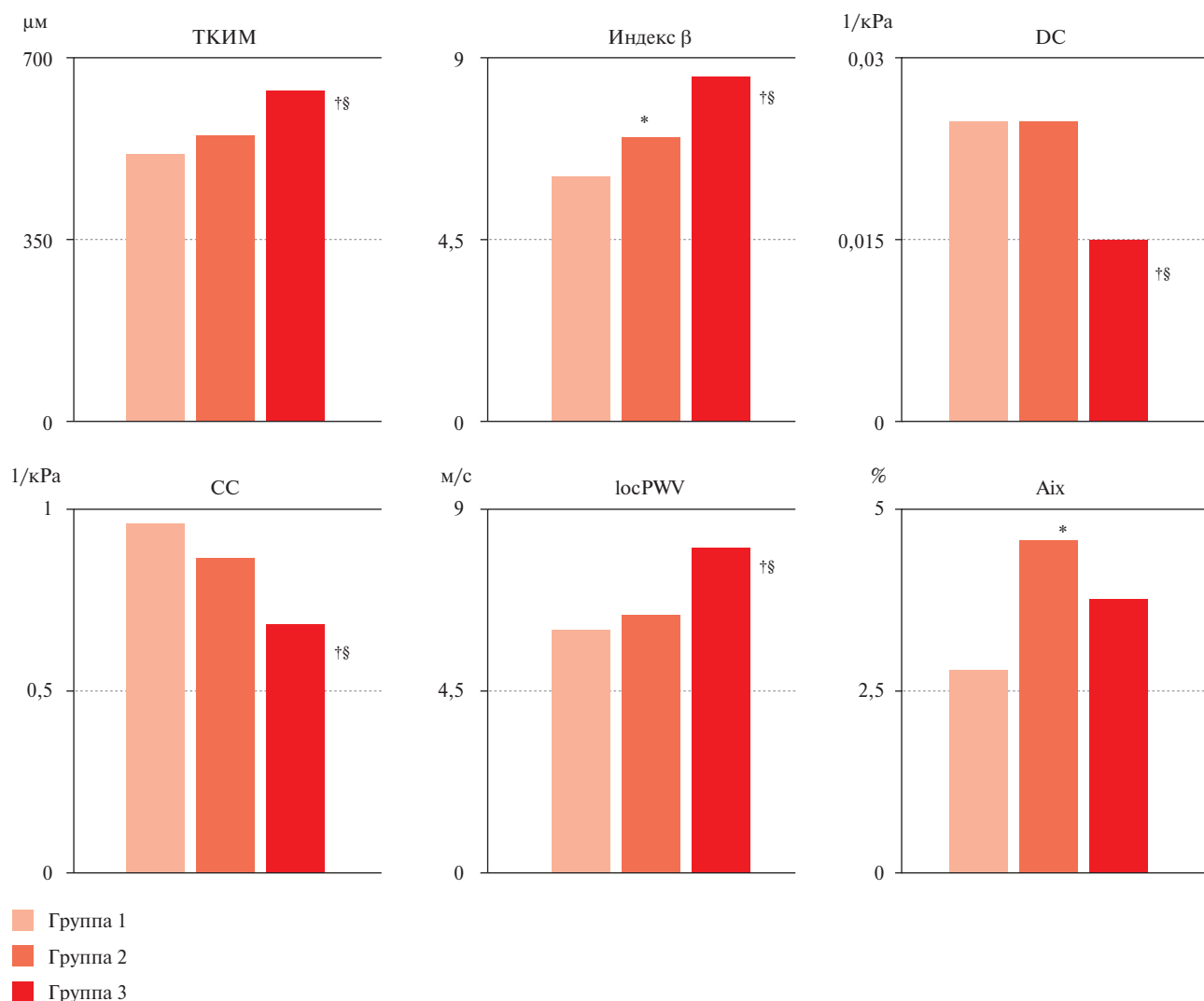


Рис. 1 Показатели, полученные по данным ультразвукового исследования ОСА технологией RF.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 2; † — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 3; § — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 2 и 3. ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, Aix — индекс аугментации, DC — коэффициент поперечной растяжимости, CC — коэффициент поперечной податливости, locPWV — локальная СРПВ в сонной артерии.

соответствовали норме. Нарушений углеводного обмена во всех группах лиц, включенных в исследование, выявлено не было (таблица 1).

Данные, полученные в ходе неинвазивного изучения структурно-функциональных свойств артерий различного типа, свидетельствуют о наличии достоверных различий по большинству параметров у перенесших COVID-19 в отличие от здоровых добровольцев, а также зависимость ригидности артерий от наличия АГ.

Исследования ОСА технологией RF выявило достоверные различия между группами здоровых лиц (с анамнезом COVID-19 и без такового) и больных АГ, перенесших COVID-19. Так, минимальные значения ТКИМ отмечены в группе здоровых добровольцев, а максимальные — у больных АГ. Аналогичные изменения отмечены по показателям locPWV и индекс β, при этом последний

(наряду с Aix) также оказался достоверно выше в группе 2 по сравнению с контрольной группой. Коэффициенты DC и CC также значительно различались между группами здоровых добровольцев и пациентов с АГ. Показатели ТКИМ и locPWV оказались несколько выше у перенесших инфицирование SARS-CoV-2, а коэффициент CC в группе лиц с COVID-19 в анамнезе — ниже таковых в группе контроля, однако различия по перечисленным параметрам не достигли статистической значимости (рисунок 1).

Согласно данным апplanationной тонометрии, давление в аорте у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, существенно превышало аналогичные показатели в когорте здоровых лиц. Выявлены достоверные различия между 1 и 2 группами и по показателю ПДао. Значимые различия касались и основного маркера, отражающего жесткость ар-

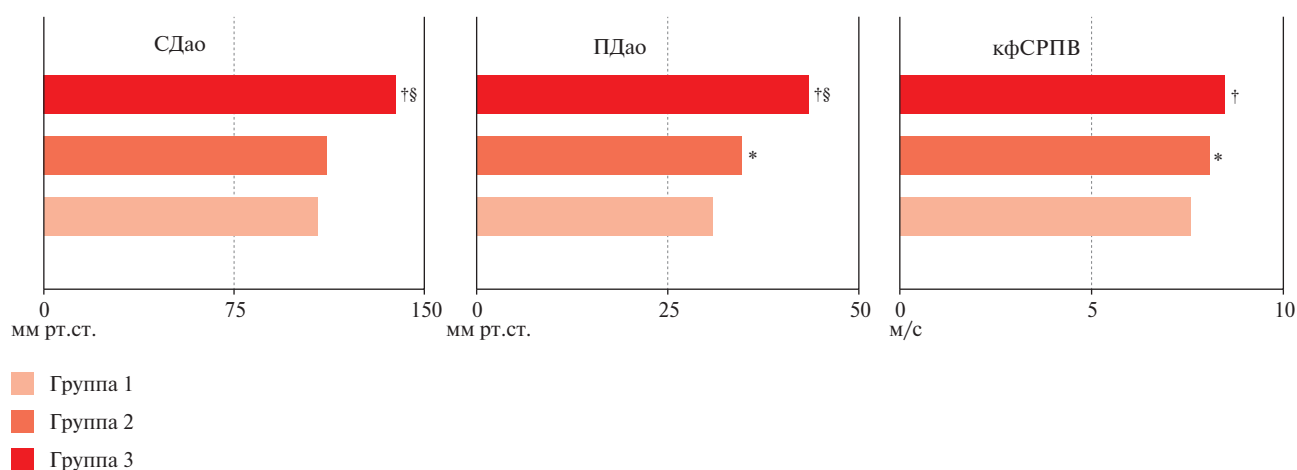


Рис. 2 Показатели центральной гемодинамики в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 2; † — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 3; § — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 2 и 3. кфСРПВ — каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, ПДао — пульсовое давление в аорте, Cдао — систолическое давление в аорте.

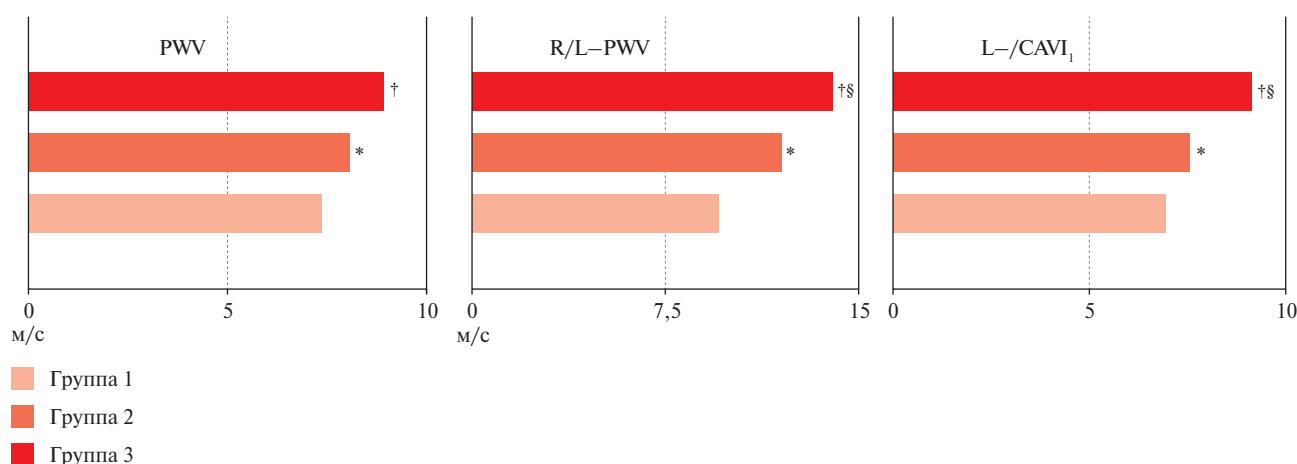


Рис. 3 Показатели объемной сфигмографии в группах сравнения.

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 2; † — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 1 и 3; § — $p < 0,05$ — достоверные различия между группами 2 и 3. L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, PWV — СРПВ в аорте, R/L-PWV — СРПВ в артериях преимущественно эластического типа справа и слева.

териальной стенки — кфСРПВ, который оказался наибольшим в группе 3 (рисунок 2).

После инфицирования SARS-CoV-2 выше PWV, R/L-PWV и L-/CAVI₁, согласно результатам объемной сфигмографии, что подтверждает наличие у этой когорты лиц признаков РСС, причем максимальные значения этих показателей зарегистрированы в группе 3 (рисунок 3).

Эндотелиальная дисфункция по данным ПЗВД встречалась несколько чаще во 2 группе по сравнению с контрольной группой. Статистически значимая разница зарегистрирована в отношении распространенности патологических реакций: 33,1% лиц 2 группы имели ИРе < 1,1, тогда как у здоровых добровольцев такие значения ИРе встречались лишь в 6,7% случаев (рисунок 4).

Для выявления возможных взаимосвязей в каждой выделенной нами группе проанализированы корреляции показателей артериальной ригидности с возрастом, некоторыми антропометрическими характеристиками, уровнем САД, ДАД. По результатам проведенного анализа установлено, что в группе здоровых лиц ТКИМ, DC, CC, индекс β, IosPWV и кфСРПВ достоверно коррелировали с возрастом, причем корреляция ТКИМ с возрастом прямая сильная. Вместе с тем между индексами CC, DC и возрастом обнаружены обратные средней силы корреляции (рисунок 5 А). Выявленная взаимосвязь параметров сосудистой жесткости с возрастом согласуется с данными о влиянии возраста на артериальную ригидность [9]. Вполне логичной является и корреляция индексов DC, CC с уровнем

САД ($R=-0,34$, $p=0,021$ и $R=-0,36$, $p=0,016$, соответственно), поскольку при повышенных цифрах АД снижается растяжимость сосудистой стенки. В группе 2 выявлены достоверные умеренные корреляции ТКИМ, индекса β , кфСРПВ и R/L-PWV с возрастом (рисунок 5 Б), а также взаимосвязь САД с индексом DC ($R=-0,33$, $p=0,029$). В группе 3 интересной является взаимосвязь таких показателей как индекс β и locPWV с индексом массы тела (рисунок 5 В). Отмечена прямая средней силы корреляция ряда параметров сосудистой жесткости с уровнем АД: кфСРПВ и ДАД ($R=0,53$, $p=0,009$), L-/CAVI₁ и САД ($R=0,41$, $p=0,049$), R/L-PWV и САД ($R=0,59$, $p=0,002$). Выявленные изменения также вполне укладываются в концепцию сосудистых изменений при АГ.

Обсуждение

В настоящее время COVID-19 считается сложным мультисистемным заболеванием с потенциальными долгосрочными последствиями, описанными у 25% пациентов [10]. Поражение сердечно-сосудистой системы занимает одно из центральных мест при COVID-19, а ранее развившиеся ССЗ связаны с худшими клиническими исходами.

При COVID-19 наиболее частым и типичным проявлением поражения сосудистого русла является дестабилизация АД, ухудшение течения

АГ или выявление заболевания впервые, что нашло отражение в настоящей работе — в группе 3 у 9 (37,5%) человек заболевание было выявлено после перенесенной COVID-19 [11]. По данным международного регистра АКТИВ (Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2), не-

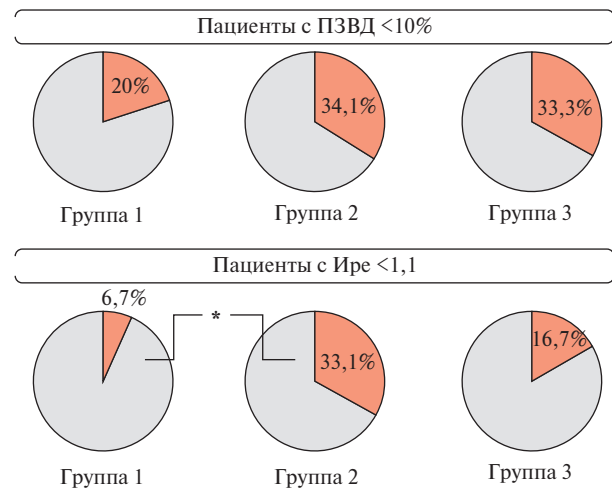


Рис. 4 Показатели, отражающие функцию эндотелия в группах сравнения.

Примечание: * — $p<0,05$ — достоверные различия между сравниваемыми группами. IRe — индекс реактивности, ПЗВД — потокзависимая вазодилатация.

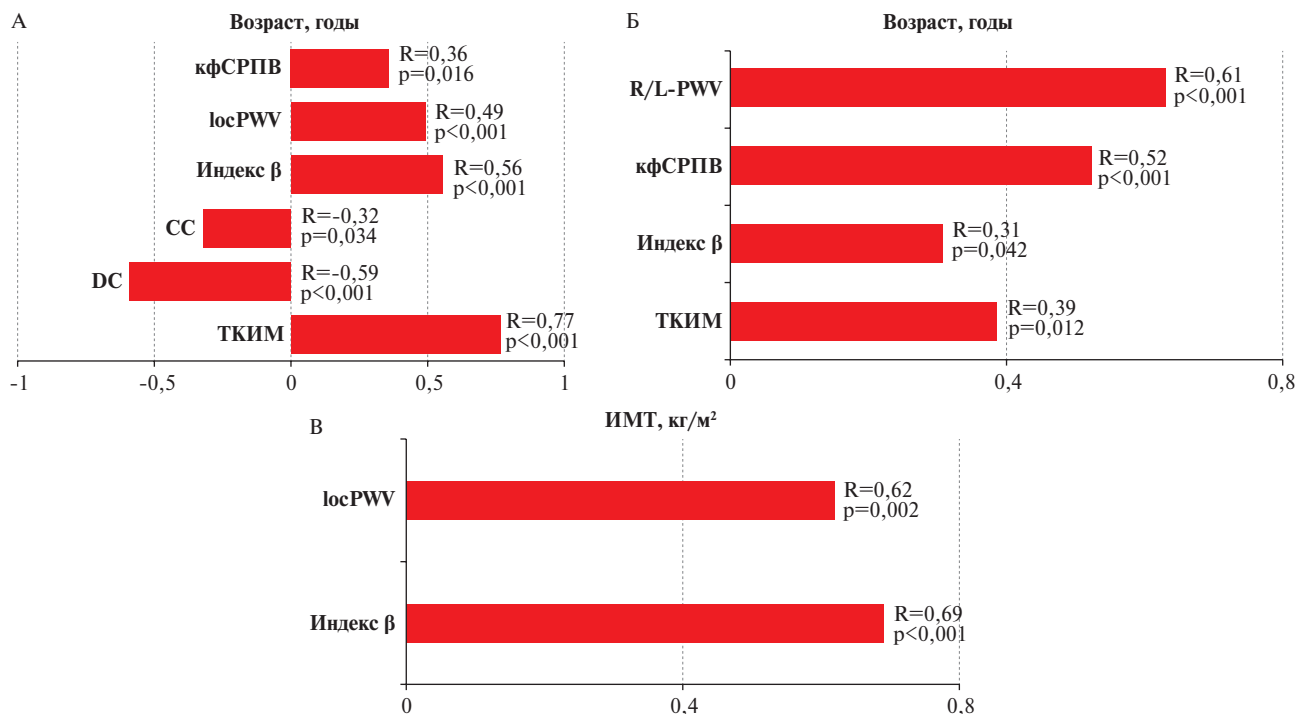


Рис. 5 Корреляции показателей, полученных с помощью комплексной неинвазивной оценки артериальной жесткости в группах 1 (А), 2 (Б) и 3 (В).

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, DC — коэффициент поперечной растяжимости, locPWV — локальная СРПВ в сонной артерии, СС — коэффициент поперечной податливости, R — коэффициент корреляции Спирмена. R/L-PWV — СРПВ в артериях преимущественно эластического типа справа и слева.

контролируемая АГ также была наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью в первые 3 мес. после выздоровления [12]. Вместе с тем, постковидный синдром включает значительно возросший риск тромботических катастроф, в первую очередь, ишемического инсульта и острого инфаркта миокарда, даже у лиц молодого возраста [13]. В связи с этим очевидна практическая ценность полученных результатов для раннего выявления доклинических изменений артериального русла с целью дальнейшей профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Имеющиеся данные показывают, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, обуславливает развитие долгосрочных изменений в артериях даже у здоровых молодых людей [14]. Системное воспаление снижает биодоступность оксида азота, что увеличивает жесткость сосудов, в т.ч. у лиц, не имеющих ССЗ в анамнезе [15].

В качестве других потенциальных причин клеточного старения и артериальной ригидности предложены митохондриальная дисфункция, повышенная локальная продукция активных форм кислорода, обусловленные инфекцией COVID-19 [16]. Окислительно-восстановительный дисбаланс способствует эндотелиальной дисфункции и хроническому субинтимальному воспалению, которое вызывает ускоренную фрагментацию париетальных эластиновых волокон и их замещение жесткой фиброзной тканью [17]. Поскольку фиброз легких, вызванный COVID-19, обратим только частично [18], предполагается, что артериальная жесткость может быть долгосрочным сердечно-сосудистым осложнением для большинства пациентов независимо от тяжести течения COVID-19 [17].

Исследование структурно-функциональных свойств артерий часто направлено на выявление корреляционных взаимосвязей оцениваемых параметров с полом и возрастом, учитывая вклад последних в структуру немодифицируемых факторов риска. Показано, что СРПВ на отдельных участках, пульсовое АД и показатели эндотелиальной функции не имеют гендерных различий у лиц <50 лет [19].

Появляется все больше клинических исследований, оценивающих влияние COVID-19 на артериальную ригидность. Одними из первых вклад в эту тему внесли Ratchford SM, et al. (2021), которые наблюдали у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2, более высокие в сравнении со здоровыми лицами значения кфСРПВ, а также признаки эндотелиальной дисфункции в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией [20]. В исследовании "случай-контроль" при выявлении COVID-19 имело место нарастание сонно-бедренной и плече-лодыжечной СРПВ, что позволило авторам сделать вывод о возможной связи COVID-19 с возрастанием СРПВ [7]. В настоящей

работе также зарегистрированы признаки увеличения жесткости сосудистой стенки у переболевших COVID-19, выражающиеся увеличением кфСРПВ согласно данным апplanationной тонометрии, по сравнению со здоровыми лицами. Вероятнее всего, данные изменения свидетельствуют о развитии РСС после COVID-19. Помимо этого, среди перенесших ранее инфицирование SARS-CoV-2, чаще встречались патологические реакции по сравнению со здоровой когортой, что продемонстрировала неинвазивная оценка функции эндотелия.

Дополнительные доказательства сердечно-сосудистых нарушений у молодых людей в возрасте $23,0 \pm 1,0$ лет представлены в работе Szeghy RE, et al. (2022) [21]. Согласно их материалам, ультразвуковое исследование ОСА свидетельствовало об увеличении жесткости сосудов каротидного бассейна у пациентов с подтвержденным случаем инфекции COVID-19 по сравнению с лицами здоровой группы. Однако обследуемые обеих групп имели сходные значения ТКМ, что могло быть обусловлено легким течением коронавирусной инфекции. АИХ в аорте оказался выше среди молодых людей с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [21]. Исследование каротидного бассейна технологией высокочастотного сигнала RF в настоящем исследовании также продемонстрировало потерю сосудистой стенкой эластических свойств, что проявлялось увеличением индекса жесткости β в группах пациентов, перенесших COVID-19. Значения ТКМ достоверно различались между когортой здоровых лиц и больными АГ. Однако между здоровыми добровольцами и не страдавшими АГ, перенесшими COVID-19, статистически значимого различия не выявлено. Коэффициент СС у пациентов с COVID-19 в анамнезе был ниже в контрольной группе, что свидетельствует о нарушении поперечной податливости артерий, но значимые различия выявлены только между здоровыми лицами и пациентами, страдающими АГ.

В проспективном анализе Aydin E, et al. сердечно-лодыжечный индекс (CAVI) возрастал у пациентов с коронавирусной инфекцией по сравнению со здоровыми добровольцами [22]. В настоящей работе анализ показателей, полученных методом объемной сфигмографии, продемонстрировал наличие в группе лиц с COVID-19 признаков РСС, выражавшихся в увеличении PWV, R/L-PWV и L-/CAVI, поскольку подобные изменения связаны с доклиническим атеросклерозом [1].

У пациентов с COVID-19 наблюдается стойкое увеличение артериальной ригидности и нарушение функции эндотелия после подтверждения случая инфицирования SARS-CoV-2, как показал Lambadiari V, et al. (2021). По их данным, значения ПЗВД были сходными на 4 и на 12 мес. от начала заболевания COVID-19 и отличались от таковых

в группе контроля, представленной здоровой когортой. Кроме того, значения кфСРПВ оставались одинаковыми между 4 и 12 мес. и были увеличены по сравнению со здоровыми лицами [23].

Появление новых штаммов SARS-CoV-2 обуславливает трансформацию клинической картины COVID-19. Например, "Omicron", преимущественно повреждает слизистую верхних дыхательных путей и вызывал меньше тромботических осложнений [24]. Следовательно, изменение структурно-функциональных свойств артерий после COVID-19, вероятно, может значительно варьировать в зависимости от штамма SARS-CoV-2. Это обстоятельство необходимо учитывать при интерпретации полученных на сегодняшний день данных.

Таким образом, COVID-19 оказывает серьезное влияние на сердечно-сосудистую систему, в связи с чем неинвазивная оценка жесткости артерий, несомненно, будет способствовать выявлению лиц с плохим клиническим прогнозом для своевременной профилактики и адекватной реабилитации.

Литература/References

1. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):547-52. doi:10.2147/vhrm.s1094.
2. 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.
3. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for postCOVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949-59. doi:10.1136/bjsports-2020-102596.
4. Bubnova MG, Shlyakhto EV, Aronov DM, et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4487. (In Russ.) Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4487. doi:10.15829/1560-4071-2021-4487.
5. Kuznik, BI, Havinson NH, Linkova NS. COVID-19: effect on immunity, hemostasis system and possible ways of correction. *Successes of physiological sciences.* 2020;51(4):51-63. (In Russ.) Кузник Б.И., Хавинсон Н.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук.* 2020;51(4):51-63. doi:10.31857/S0301179820040037.
6. Vorobyeva EN, Shumakher GI, Khoreva MA, et al. Endothelial dysfunction is a key link in the pathogenesis of atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2010;(2):84-91. (In Russ.) Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А. и др. Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза. *Российский кардиологический журнал.* 2010;(2):84-91.
7. Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J Intern Med.* 2021;290(2):437-43. doi:10.1111/joim.13275.
8. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177-84. doi:10.1093/cvr/cvaa230.
9. Efimov AA. Morphological analysis of age-related changes in the arterial wall. *Russian Medico-Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov.* 2011;3:28-33. (In Russ.) Ефимов А.А. Морфологический анализ возрастных изменений артериальной стенки. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2011;3:28-33.
10. Amirov NB, Davletshina EI, Vasilyeva AG, et al. Postcovid syndrome: multisystem "deficits". *Bulletin of modern clinical medicine.* 2021;14:94-104. (In Russ.) Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г. и др. Постковидный синдром: мультисистемные "дефициты". *Вестник современной клинической медицины.* 2021;14:94-104. doi:10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.
11. Chazova IE, Blinova NV, Zhernakova YuV, et al. Consensus of experts of the Russian Medical Society on arterial hypertension: arterial hypertension and postcovid syndrome. *Systemic hypertension.* 2022;19(3):5-13. (In Russ.) Чазова И.Е., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и постковидный синдром. *Системные гипертензии.* 2022;19(3):5-13. doi:10.38109/2075-082X-2022-3-5-13.
12. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5270. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г.

Ограничение исследования. Ограничением исследования является отсутствие группы пациентов с АГ без COVID-19.

Заключение

Полученные в ходе настоящего исследования результаты позволяют констатировать у лиц, перенесших COVID-19, увеличение жесткости артериальной стенки, что можно расценивать как признак РСС. Представляется целесообразным проведение дальнейших масштабных исследований для изучения обратимости подобных сосудистых изменений и влияния их на долгосрочный прогноз у переболевших лиц. Лучшее понимание характера поражения сосудов при инфицировании SARS-CoV-2 и его прогностическом значении расширит представления о синдромокомплексе COVID-19 в целом, что явится важным шагом в его успешном лечении.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-75-00059.

- и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". (12 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5270. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270.
13. Asfandiyarova NS. Post-COVID-19 syndrome. Clinical Medicine. 2021;99(7-8):429-35. (In Russ.) Асфандиярова Н.С. Постковидный синдром. Клиническая медицина. 2021;99(7-8):429-35. doi:10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435.
14. Avdeeva IV, Polezhaeva KN, Burko NV, et al. The effect of SARS-CoV-2 infection on the structural and functional properties of arteries. News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences. 2022;2(62):14-25. (In Russ.) Авдеева И.В., Полежаева К.Н., Бурко Н.В. и др. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на структурно-функциональные свойства артерий. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022;2(62):14-25. doi:10.21685/2072-3032-2022-2-2.
15. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in reducing the elasticity of the main arteries and the progression of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with obesity and type 2 diabetes mellitus. Russian Journal of Cardiology. 2018;(4):32-6. (In Russ.) Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензии в сочетании с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2018;(4):32-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
16. Makatsaria AD, Slushanchuk EV, Bitsadze VO, et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thrombosis in COVID-19 conditions. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021;15(5):499-514. (In Russ.) Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2021;15(5):499-514. doi:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247.
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
18. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation. 2020;142(2):184-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
19. Katelnitskaya LI, Haisheva LA. Gender features of the clinical course and treatment of patients with arterial hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008;4(1):76-80. (In Russ.) Кателницкая Л.И., Хаишева Л.А. Гендерные особенности клинического течения и лечения больных артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4(1):76-80. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-1-76-80.
20. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2021;320(1):H404-10. doi:10.1152/ajpheart.00897.2020.
21. Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. Exp Physiol. 2022;107(7):694-707. doi:10.1113/EP089481.
22. Aydın 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.
23. 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.
24. Gorelov AV, Ploskireva AA, Muzyka AD. Evolution of clinical and pathogenetic features of coronavirus infection COVID-19. Breast cancer. Medical review. 2022;6(11):626-34. (In Russ.) Горелов А.В., Плоскирева А.А., Музыка А.Д. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):626-34. doi:10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.

Новая шкала оценки вероятности тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий

Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В.

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

Цель. Изучить возможности прогнозирования тромбоза левого предсердия и/или его ушка (ЛП/уЛП) перед катетерной аблацией (КА) или плановой кардиоверсией (КВ) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (нФП) или трепетанием предсердий (ТП) с использованием показателей, легко доступных в повседневной врачебной практике.

Материал и методы. В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы истории болезни 1994 пациентов с нФП или ТП за период 2014–2019 гг., которым перед КА или плановой КВ была выполнена чреспищеводная эхокардиография. Тромб в ЛП/уЛП был обнаружен у 33 (1,6%) больных. Для группы сравнения случайным образом были отобраны 167 пациентов без тромбоза ЛП/уЛП. Среди возможных предикторов тромбоза ЛП/уЛП оценивались демографические, анамнестические, клинические, лабораторные данные, результаты трансторакальной эхокардиографии, а также шкала оценки риска тромбоза ЛП/уЛП — CHA₂DS₂-VASc-RAF (CHA₂DS₂-VASc плюс 2 балла при расчетной скорости клубочковой фильтрации <56 мл/мин/1,73 м², 4 балла при персистирующей форме ФП (продолжительностью >7 дней), 10 баллов при постоянной форме ФП).

Результаты. Средний возраст больных составил 60,3±10,9 лет, 55% мужчин. Преобладали больные с нФП (87,5%), госпитализированные для КА (84,0%). По результатам многофакторного анализа с выявлением тромба в ЛП/уЛП ассоциировались тяжесть симптомов, связанных с аритмией (отношение шансов (ОШ) для 3–4 функциональных классов по модифицированной шкале EHRA (European Heart Rhythm Association) 14,29 при 95% границах доверительного интервала (ДИ): 3,3–61,8; p<0,0001), фракция выброса левого желудочка <48% (ОШ 7,83 при 95% ДИ: 1,2–53,05; p=0,035) и сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc-RAF (ОШ 1,29 при 95% ДИ: 1,08–1,5; p=0,004). Дополнение шкалы CHA₂DS₂-VASc-RAF новыми независимыми предикторами тромбоза ЛП/уЛП не привело к статически значимому увеличению площади под характеристической кривой, которая составляла 0,83 (95% ДИ: 0,76–0,91) и 0,87 (95% ДИ: 0,80–0,94), соответственно (p=0,13). ОШ тромбоза ЛП/уЛП при сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc-RAF >3 составляло 12,8 (95% ДИ: 3,8–43,9; p<0,0001), чувствительность, специфичность, предсказательная

ценность положительного и отрицательного результатов — 90,6, 57,1, 30,2 и 96,7%, соответственно. ОШ тромбоза ЛП/уЛП при сумме баллов по модифицированной шкале CHA₂DS₂-VASc-RAF >8 составила 25,8 (95% ДИ: 5,9–112,3; p<0,0001), чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов — 93,5, 64,0, 34,9 и 97,9%, соответственно.

Заключение. При прогнозировании тромбоза ЛП/уЛП, выявляемого при чреспищеводной эхокардиографии перед КА или плановой КВ у больных с нФП или ТП, не имевших выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний, учет выраженности симптомов, связанных с аритмией и сниженной фракции выброса левого желудочка (<48%) в дополнение к шкале стратификации риска тромбоза ЛП/уЛП CHA₂DS₂-VASc-RAF не привел к увеличению площади под характеристической кривой, но позволил увеличить ОШ выявления тромбоза ЛП/уЛП в 2 раза и повысить чувствительность, специфичность, предсказующую ценность положительного и отрицательного результатов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неклапанная фибрилляция предсердий, тромбоз левого предсердия, тромбоз ушка левого предсердия, шкала оценки риска, CHA₂DS₂-VASc-RAF, катетерная аблация, кардиоверсия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/02-2023

Рецензия получена 10/03-2023

Принята к публикации 21/04-2023



Для цитирования: Заиграев И. А., Явелов И. С., Драпкина О. М., Базаева Е. В. Новая шкала оценки вероятности тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3543. doi:10.15829/1728-8800-2023-3543. EDN UAWOXL

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zaigraevivan2002@yandex.ru

[Заиграев И. А. — м.н.с. отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2581-3051, Явелов И. С. — д.м.н., зав. отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Базаева Е. В. — к.м.н., н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-5405-5459].

Novel scale for predicting thrombosis of the left atrium and its appendage before catheter ablation or cardioversion in patients with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter

Zaigraev I. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M., Bazaeva E. V.

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

Aim. To study the potential of predicting thrombosis of the left atrium (LA) and/or LA appendage (LAA) before catheter ablation (CA) or elective cardioversion in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NAF) or atrial flutter (AFL) using indicators available in routine practice.

Material and methods. In this single-center retrospective study, the medical records of 1994 patients with NAF or AFL for the period 2014-2019 were analyzed, who underwent transesophageal echocardiography before CA or elective CV. LA/LAA thrombus was found in 33 (1,6%) patients. For the comparison group, 167 patients were randomly selected without LA/LAA thrombosis. Demographic, anamnestic, clinical, laboratory data, results of transthoracic echocardiography, as well as the CHA₂DS₂-VASc-RAF (CHA₂DS₂-VASc plus 2 points for an estimated glomerular filtration rate <56 ml/min/1,73 m², 4 points for persistent AF (lasting >7 days), 10 points for persistent AF).

Results. The mean age of the patients was 60,3±10,9 years (men, 55%). There were more patients with NAF (87,5%), hospitalized for CV (84,0%). Multivariate analysis revealed that the severity of symptoms associated with arrhythmia was associated with the detection of a LA/LAA thrombus (odds ratio (OR) for EHRA class 3-4 14,29 at 95% confidence interval (CI): 3,3-61,8; p<0,0001), left ventricular ejection fraction <48% (OR, 7,83; 95% CI: 1,2-53,05; p=0,035) and total CHA₂DS₂-VASc-RAF score (OR, 1,29 at 95% CI: 1,08-1,5; p=0,004). Supplementation of the CHA₂DS₂-VASc-RAF with new independent predictors of LA/LAA thrombosis did not lead to a significant increase in the area under the characteristic curve, which was 0,83 (95% CI: 0,76-0,91) and 0,87 (95% CI: 0,80-0,94), respectively (p=0,13). The OR of LA/LAA thrombosis with a total score CHA₂DS₂-VASc-RAF >3 was 12,8 (95% CI: 3,8-43,9; p<0,0001), while the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value — 90,6, 57,1, 30,2 and 96,7% respectively. The OR of thrombosis of LA/LAA with a CHA₂DS₂-VASc-RAF score >8 was 25,8 (95% CI: 5,9-112,3; p<0,0001), while sensitivity, specificity, positive and negative predictive value — 93,5, 64,0, 34,9 and 97,9%, respectively.

Conclusion. When predicting LA/LAA thrombosis, detected during transesophageal echocardiography before CA or elective CV in patients with NAF or AFL who did not have a pronounced structural heart pathology and severe concomitant diseases, taking into account the severity of symptoms associated with arrhythmia and a reduced left ventricular ejection fraction (<48%) in addition to the risk stratification scale for LA/LAA thrombosis CHA₂DS₂-VASc-RAF did not lead to an increase in the area under the characteristic curve, but made it possible to increase the OR of LA/LAA thrombosis detection by 2 times and increase the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value.

Keywords: atrial fibrillation, nonvalvular atrial fibrillation, left atrial thrombosis, left atrial appendage thrombosis, risk score, CHA₂DS₂-VASc-RAF, catheter ablation, cardioversion.

Relationships and Activities: none.

Zaigraev I. A.* ORCID: 0000-0003-2581-3051, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Bazaeva E. V. ORCID: 0000-0002-5405-5459.

*Corresponding author: zaigraevivan2002@yandex.ru

Received: 28/02-2023

Revision Received: 10/03-2023

Accepted: 21/04-2023

For citation: Zaigraev I. A., Yavelov I. S., Drapkina O. M., Bazaeva E. V. Novel scale for predicting thrombosis of the left atrium and its appendage before catheter ablation or cardioversion in patients with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3543. doi:10.15829/1728-8800-2023-3543. EDN UAWOXL

ДИ — доверительный интервал, КА — катетерная абляция, КВ — кардиоверсия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП/уЛП — левое предсердие и/или его ушко, нФП — неклапанная фибрилляция предсердий, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиограмма(-фия), CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбозомболических осложнений у больных с ФП), EHRA — European Heart Rhythm Association, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца). CHA₂DS₂-VASc-RAF — CHA₂DS₂-VASc плюс 2 балла при рСКФ <56 мл/мин/1,73 м², 4 балла при персистирующей форме ФП (продолжительностью >7 дней), 10 баллов при постоянной форме ФП.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное устойчивое нарушение ритма сердца. Так называемая "неклапанная" ФП (нФП), возникающая у больных без механических протезов клапанов сердца и умеренного или тяжелого митрального стеноза, встречается в ежедневной практике наиболее часто [1]. Одно из самых опасных осложнений ФП — кардиоэмболический инсульт, основным источником которого является тромбоз левого предсердия и/или его ушка (ЛП/уЛП) [2]. Риск кардиоэмболических осложнений при нФП остается достаточно высоким даже при приеме пероральных антикоагулянтов и составляет 1,1-2,4% в год [3]. Одна из возможных причин — наличие

тромба в ЛП/уЛП несмотря на профилактику антикоагулянтами. Согласно недавнему систематическому обзору и метаанализу, частота выявления тромбов в ЛП/уЛП перед катетерной абляцией (КА) или кардиоверсией (КВ) у больных, находящихся на антикоагулянтной терапии, составляет 2-5% [4]. Очевидно, что у более тяжелых больных, как и у не получающих антикоагулянты, частота тромбоза ЛП/уЛП будет еще выше.

Поголовное применение современных инструментальных методов выявления тромба в ЛП/уЛП — чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием, компьютерной томографии сердца

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Проблема прогнозирования тромбоза левого предсердия и/или его ушка (ЛП/уЛП) у больных с фибрилляцией предсердий до проведения инструментальных методов обследования до конца не решена.
- Известно множество предикторов тромбоза ЛП/уЛП, наиболее перспективным подходом представляется создание прогностических шкал, сочетающие в себе несколько факторов риска тромбоза ЛП/уЛП.
- Оптимальное сочетание предикторов тромбоза в шкалах риска тромбоза ЛП/уЛП еще предстоит выяснить.

Что добавляют предметы исследования?

- У больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий независимыми предикторами тромбоза ЛП/уЛП, выявленного при чреспищеводной эхокардиографии перед катетерной аблацией или плановой кардиоверсией, были выраженные симптомы, связанные с аритмией (более высокий функциональный класс по модифицированной шкале EHRA), сниженная общая фракция выброса левого желудочка и более высокая сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc-RAF. Добавление этих двух факторов риска к шкале CHA₂DS₂-VASc-RAF не привело к статистически значимому увеличению площади под характеристической кривой, но позволило увеличить отношение шансов выявления тромбоза ЛП/уЛП в 2 раза и немного повысить чувствительность, специфичность, предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов.

Key messages

What is already known about the subject?

- The problem of predicting thrombosis of LA/LAA thrombosis in patients with atrial fibrillation before the paraclinical examination has not been fully resolved.
- Many predictors of LA/LAA thrombosis are known, while the most promising approach is the creation of prognostic scales that combine several risk factors for LA/LAA thrombosis.
- The optimal combination of thrombosis predictors in the LA/LAA thrombosis risk scores remains to be seen.

What might this study add?

- In patients with nonvalvular fibrillation or atrial flutter, independent predictors of LA/LAA thrombosis detected by transesophageal echocardiography before catheter ablation or planned cardioversion were severe symptoms associated with arrhythmia (higher EHRA class), reduced left ventricular ejection fraction and a higher CHA₂DS₂-VASc-RAF score. The addition of these two risk factors to the CHA₂DS₂-VASc-RAF score did not lead to a significant increase in the area under the characteristic curve, but allowed a 2-fold increase in the odds ratio for detecting LAA/LA thrombosis and slightly increased the sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value.

с контрастированием — малореально [5-7]. Поэтому до принятия решения об их целесообразности разумно сначала оценить риск наличия тромба в ЛП/уЛП у конкретного больного, исходя из его клинических характеристик и результатов обследования, более доступного в повседневной врачебной практике. В настоящее время известны основные предикторы тромбоза ЛП/уЛП при нФП, однако их оптимальный набор не определен [8-12]. Наиболее привлекательным инструментом для определения риска тромбоза ЛП/уЛП является использование шкал, объединяющих несколько известных факторов риска (ФР) [13-20]. Пригодность ряда таких шкал для стратификации риска тромбоза ЛП/уЛП была продемонстрирована у больных с нФП, направляемых на КА или КВ [14, 15, 21].

В настоящем исследовании изучены возможности прогнозирования ЛП/уЛП перед КА или

плановой КВ у больных с нФП или ТП с использованием показателей, легко доступных в повседневной врачебной практике.

Материал и методы

В одноцентровом ретроспективном исследовании, выполненном по методу "случай-контроль", были проанализированы истории 1994 пациентов с ФП или ТП, поступавших в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России за период 04.2014-12.2019гг для проведения КА или плановой КВ. Во всех случаях ФП или ТП были документированы с помощью электрокардиографии (ЭКГ) (отсутствие видимых повторяющихся волн Р и нерегулярные R-R интервалы, если нет нарушения атриовентрикулярной проводимости на стандартной 12-канальной ЭКГ или фрагменте записи одного отведения ЭКГ ≥ 30 сек) или при холтеровском мониторинге ЭКГ в ближайший 1 мес. до обращения в центр. Для исключения тромбоза ЛП/уЛП всем больным выполнялась ЧПЭхоКГ.

Не включали больных с механическими протезами клапанов сердца, умеренным или тяжелым митральным стенозом, выраженными электролитными нарушениями, декомпенсацией сердечной недостаточности, выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), заболеваниями щитовидной железы, острыми воспалительными заболеваниями, онкологическими заболеваниями, терминальной стадией хронической болезни почек.

Тромб в ЛП/уЛП был выявлен у 33 (1,6%) больных. Контрольная группа из 167 больных была сформирована случайным образом (с использованием генератора случайных чисел) из оставшихся больных без тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ.

Работа была одобрена независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Ранее нами было оценено диагностическое значение 9 шкал, предложенных для оценки риска инсульта или тромбоза ЛП/уЛП у больных с неклапанной ФП [21]:

1. Шкала CHADS₂: 1 балл присваивается за наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), возраст >75 лет; 2 балла — за инсульт в анамнезе [1];

2. Шкала CHA₂DS₂-VASc: 1 балл присваивается за наличие ХСН, СД, возраст 65-74 года, женский пол, поражение периферических артерий; 2 балла — за инсульт в анамнезе, возраст >75 лет.

3. Шкала ATRIA: 1 балл присваивается за наличие ХСН или фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40%, артериальной гипертензии (АГ), СД, женского пола, протеинурии, расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле MDRD <45 мл/мин/1,73 м²; 3 балла — за возраст 65-74 лет; 5 баллов — за возраст 75-84 лет; 6 баллов — за возраст ≥85 лет; 8 баллов — за наличие инсульта в анамнезе.

4. Шкала R₂CHADS₂: сумма баллов по CHADS₂ плюс 2 балла при клиренсе креатинина ≤60 мл/мин/1,73 м² по формуле Кокрофта-Голта.

5. Шкала R₂-CHA₂DS₂-VASc: сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc плюс 2 балла за рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (формула расчета в публикации не указана).

6. Шкала mCHA₂DS₂-VASc: единственное отличие от шкалы CHA₂DS₂-VASc заключается в начислении баллов за возраст — промежуток 50-74 года приравняется к 1 баллу.

7. Шкала R-CHA₂DS₂-VASc, предложенная для прогнозировании риска инсульта у больных с нФП, госпитализированных с острым инфарктом миокарда: сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc плюс 1 балл при рСКФ 50-59,9 мл/мин/1,73 м², уровне мочевины ≥25 мг/дл и 2 балла при рСКФ по формуле MDRD <30 мл/мин/1,73 м² [22]. Дополнительные баллы присваивались также за наличие ФП в момент госпитализации и проведение чрескожного коронарного вмешательства.

8. Шкала CHA₂DS₂-VASc-AFR: сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc плюс 1 балл при рСКФ по формуле MDRD <60 мл/мин/1,73 м², наличии персистирующей форме ФП (продолжительностью >7 дней).

9. Шкала CHA₂DS₂-VASc-RAF: сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc плюс 2 балла при рСКФ по формуле MDRD <56 мл/мин/1,73 м², 4 балла при персистирующей форме ФП (продолжительностью >7 дней), 10 баллов при постоянной форме ФП.

В изученной группе больных наиболее информативной оказалась шкала CHA₂DS₂-VASc-RAF [21]. Соответ-

ственно, при последующем анализе учитывалась только сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc-RAF.

В настоящем исследовании ХСН определялась как наличие симптомов ФВ ЛЖ <40%, рСКФ вычислялась по формуле CKD-EPI. При подсчете суммы баллов по шкале шкалы R-CHA₂DS₂-VASc не учитывались баллы за наличие ФП при госпитализации и выполненное чрескожное коронарное вмешательство. Учет остальных параметров изучаемых шкал не отличался от представленного в соответствующих публикациях.

Статистический анализ. При статистической обработке использовались стандартные пакеты программы SPSS vol. 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Для сравнения дискретных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность, при малом количестве наблюдений — точный тест Фишера. Для определения нормальности распределения количественных переменных использовались тесты Шапиро-Уилкса и Колмогорова-Смирнова. При сравнении непрерывных переменных с нормальным распределением применялся t-тест для двух несвязанных выборок и значения переменных представлялись как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если распределение количественной переменной не соответствовало нормальному, их значения представлялись в виде медиан (Me) с указанием интерквартильного размаха (Q25-Q75) распределения и для сравнения применялся непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни.

Для выявления предикторов тромбоза ЛП/уЛП использовался анализ в модели бинарной логистической регрессии. Многофакторный регрессионный анализ выполнялся пошаговым методом. В него включались переменные со значением критерия статистической значимости при однофакторном регрессионном анализе <0,1, связанные с изучаемым исходом по результатам предшествующих исследований, а также только данные, известные как минимум для 80% наблюдений в обеих группах. Для выявления неблагоприятных значений непрерывных переменных и оценки диагностического значения шкал оценки риска в отношении тромбоза ЛП/уЛП использовался анализ характеристической кривой. Отрезную точку выбирали с учетом значений индекса Юдена и сопоставления диагностического отношения шансов (ОШ) тромбоза ЛП/уЛП для высоких и низких значений показателя. Чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов рассчитывались с помощью таблиц сопряжения. Площади под характеристической кривой CHA₂DS₂-VASc-RAF и ее модификации сравнивались между собой тестом Делонга.

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика больных, включенных в исследование, и сопоставление групп с наличием и отсутствием тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ представлена в таблице 1.

Средний возраст больных составил $60,3 \pm 10,9$ лет, из них 55% мужчин. Изученная группа характеризовалась частым наличием артериальной гипер-

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование, и сопоставление групп с наличием и отсутствием тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ перед КА или плановой КВ у больных с нФП или ТП

Показатель	Общая группа (n=200)	Тромб в ЛП/уЛП (n=33)	Нет тромба в ЛП/уЛП (n=167)	p
Демографические показатели				
Мужчины, n (%)	110 (55,0)	14 (42,0)	96 (57,0)	0,224
Возраст, лет (M±SD)	60,3±10,95	64,8±10,6	59,4±10,8	0,01
ИМТ, кг/м ² [Me (Q25-Q75)]	28,7 (26,6-28,7)	29,8 (26,3-33,9)	28,5 (25,25-31,14)	0,076
Планируемая КА, n (%)	172 (84,0)	27 (82,0)	145 (87,0)	0,440
Особенности аритмии, n (%)				
ФП	175 (87,5)	30 (91)	145 (87)	0,719
Пароксизмальная ФП/ТП	132 (66,0)	10 (30,3)	122 (73,1)	0,0001
Персистирующая ФП/ТП	58 (29,0)	17 (51,5)	41 (24,5)	0,029
Длительно персистирующая ФП/ТП	10 (5,0)	6 (18,2)	4 (2,3)	0,0001
ФП/ТП при поступлении	107 (53,5)	26 (79,0)	81 (48,0)	0,018
ФК по модифицированной шкале EHRA				
1	13 (6,5)	1 (3,0)	12 (7,0)	0,618
2a	49 (24,5)	0 (0)	49 (29,7)	0,0001
2b	69 (34,5)	10 (30,4)	59 (35,3)	0,579
3	66 (33,0)	21 (63,6)	45 (27,0)	0,0001
4	3 (1,5)	1 (3,0)	2 (1,0)	0,994
3-4	69 (34,5)	22 (66,6)	47 (28,1)	0,0001
Данные анамнеза, n (%)				
Артериальная гипертензия	166 (83,0)	32 (97,0)	134 (80,2)	0,019
ХСН	68 (34,0)	26 (78,7)	42 (25,1)	0,0001
Инфаркт миокарда	15 (7,5)	5 (15,0)	10 (6,0)	0,143
Сахарный диабет	26 (13,0)	7 (21,2)	19 (11,4)	0,137
Инсульт	22 (11,0)	7 (21,2)	15 (9,0)	0,047
Данные трансторакальной ЭхоКГ				
Размер ЛП (парастернальная позиция), см (M±SD)	4,24±0,59	4,77±0,63 (n=31)	4,13±0,52 (n=150)	0,0001
КСР ЛЖ, см (M±SD)	3,4±0,6	3,7±0,7	3,4±0,6	0,009
Объем ЛП, мл [Me (Q25-Q75)]	61,3 (46,9-76,8)	83,4 (67,1-101,9)	55,9 (42,8-68,9)	0,0001
Индекс объема ЛП, мл/м ² [Me (Q25-Q75)]	30,5 (23,3-36,9)	38,6 (33,5-51,4)	26,7 (21,3-33,9)	0,0001
ФВ ЛЖ, % [Me (Q25-Q75)]	61,0 (58,0-65,0)	56,0 (48,0-62,0)	62,0 (59,0-66,0)	0,0001
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	6 (3)	4 (13)	2 (1,3)	0,005
ИММЛЖ, г/м ² (M±SD)	104,29±24,85	110,75±28,79	103,09±23,82	0,197
Нарушения локальной сократимости ЛЖ, n (%)	25 (12,5)	10 (32,2)	15 (9,4)	0,002
Лабораторные показатели				
рСКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	75,69±18,18	64,51±21,09	77,99±16,70	0,0001
Общий ХС, ммоль/л [Me (Q25-Q75)]	4,7 (3,9-5,9)	4,1 (3,8-4,7)	4,9 (4,0-6,1)	0,017
Мочевая кислота, мг/дл (M±SD)	6,63±1,77	7,41±1,59	6,24±1,73	0,004
ХС ЛВП, ммоль/л [Me (Q25-Q75)]	1,2 (1,0-1,5)	1,1 (0,9-1,3)	1,3 (1,1-1,5)	0,001
Лекарственная терапия, n (%)				
β-адреноблокаторы	101 (50,5)	25 (76,0)	76 (46,0)	0,001
Статины	64 (32,0)	16 (48,0)	48 (29,0)	0,026
Прием антикоагулянтов	176 (88,0)	26 (79,0)	150 (90,0)	0,136
Диуретики	61 (30,5)	20 (61,0)	41 (25,0)	<0,0001
Сумма баллов по шкалам риска инсульта/тромбоза ЛП/уЛП у больных с нФП				
CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,0 (1,0-4,0)	4,0 (2,5-5,5)	2,0 (1,0-3,0)	0,0001
CHA ₂ DS ₂ -VASc-RAF	4,0 (1,0-6,0)	7,5 (5,3-10,8)	3,0 (1,0-5,0)	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде Me (Q25-Q75), M±SD или n (%). ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИМТ — индекс массы тела, КА — катетерная абляция, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП/уЛП — левое предсердие и/или его ушко, нФП — неклапанная фибрилляция предсердий, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, ХС ЛВП — ХС липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, EHRA — European Heart Rhythm Association, CHA₂DS₂-VASc — Congestive Heart failure, Hypertension, Age (2 ball), Diabetes mellitus, Stroke (2 ball), Vascular disease, Age, Sex category (шкала для оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с ФП), CHA₂DS₂-VASc-RAF — CHA₂DS₂-VASc плюс 2 балла при рСКФ <56 мл/мин/1,73 м², 4 балла при персистирующей форме ФП (продолжительностью >7 дней), 10 баллов при постоянной форме ФП.

Таблица 2

Предикторы тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ перед КА
или плановой КВ у больных с нФП или ТП

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ		Многофакторный анализ после нахождения отрезной точки для ФВ ЛЖ (<48%)	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,05 (1,01-1,09)	0,011				
Пароксизмальная ФП/ТП	0,16 (0,07-0,36)	<0,0001				
Персистирующая ФП/ТП	3,27 (1,514-7,04)	0,003				
Длительно персистирующая ФП/ТП	9,06 (2,39-34,21)	0,001				
ФП/ТП при поступлении	4,55 (1,78-11,64)	0,002				
3-4 ФК по модифицированной шкале EHRA	3,05 (1,77-5,25)	<0,0001	18,74 (3,8-92,1)	<0,0001	14,29 (3,3-61,8)	<0,0001
Артериальная гипертензия	7,88 (1,04-59,79)	0,046				
ХСН	10,97 (4,44-27,11)	<0,0001				
Инсульт в анамнезе	2,73 (1,02-7,33)	0,047				
Размер ЛП (парастернальная позиция), см	8,36 (3,38-20,68)	<0,0001				
КСР ЛЖ, см	2,36 (1,31-4,27)	0,004				
ФВ ЛЖ, %	0,92 (0,88-0,96)	<0,0001	0,89 (0,81-0,98)	0,017		
ФВ ЛЖ <48%	7,09 (2,64-19,07)	<0,0001			7,83 (1,2-53,05)	0,035
Нарушение локальной сократимости ЛЖ	4,60 (1,83-11,57)	0,001				
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,96 (0,93-0,98)	<0,0001				
Общий ХС, ммоль/л	0,69 (0,49-0,99)	0,042				
ХС ЛВП, ммоль/л	0,07 (0,01-0,44)	0,004				
Прием β-адреноблокатора	3,74 (1,59-8,78)	0,002				
Прием диуретика	4,65 (2,13-10,18)	<0,0001				
Прием статина	2,33 (1,09-4,99)	0,029				
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc-RAF	1,35 (1,21-1,52)	<0,0001	1,24 (1,04-1,5)	0,017	1,29 (1,08-1,5)	0,004

Примечание: ДИ — доверительный интервал, КСР — конечный систолический размер ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, ХС ЛВП — ХС липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, EHRA — European Heart Rhythm Association, CHA₂DS₂-VASc-RAF — CHA₂DS₂-VASc плюс 2 балла при рСКФ <56 мл/мин/1,73 м², 4 балла при персистирующей форме ФП (продолжительностью >7 дней), 10 баллов при постоянной форме ФП.

тонии (83%) и указаний на ХСН в анамнезе (34%), которая в большинстве случаев была не тяжелее II функционального класса (ФК) по NYHA (New-York Heart Association). Другие заболевания отмечались существенно реже. Медиана общей ФВ ЛЖ составляла 61%, ФВ ЛЖ <40% отмечена всего в 6 случаях. Медиана суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc в целом была невысокой и составляла 2,0 (1,0-4,0). Преобладали пациенты с нФП (87,5%) и пациенты, госпитализированные для КА (84,0%). Пероральные антикоагулянты использовались в 88% случаев.

Пациенты с тромбом ЛП/уЛП были старше, у них реже отмечалась пароксизмальная ФП/ТП и чаще — персистирующая и длительно персистирующая формы ФП/ТП. Артериальная гипертензия, ХСН и инсульт в анамнезе чаще отмечались в группе больных с тромбозом ЛП/уЛП. Среди больных с тромбозом ЛП/уЛП преобладала более тяжелая симптоматика во время аритмии, объем ЛП был больше, чаще выявлялись нарушения локальной сократимости ЛЖ и сниженные значения

ФВ ЛЖ. Среди лабораторных показателей отмечены более низкие значения рСКФ, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности и более высокий уровень мочевой кислоты. Больные с тромбозом ЛП/уЛП чаще получали β-адреноблокаторы, статины и диуретики. При этом статистически значимого различия по частоте использования пероральных антикоагулянтов между группами не было — 79% в группе больных с тромбом в ЛП/уЛП и 90% среди больных без тромбоза ЛП/уЛП (p=0,136). Сумма баллов по всем 9 шкалам оценки риска инсульта/тромбоза ЛП/уЛП была статистически значимо выше у больных с тромбом ЛП/уЛП.

По данным однофакторного регрессионного анализа все указанные факторы, включая сумму баллов по всем 9 шкалам оценки риска инсульта/тромбоза ЛП/уЛП являлись предикторами наличия тромба в ЛП/уЛП (таблица 2).

Независимыми предикторами тромбоза ЛП/уЛП являлись только 3-4 ФК по модифициро-

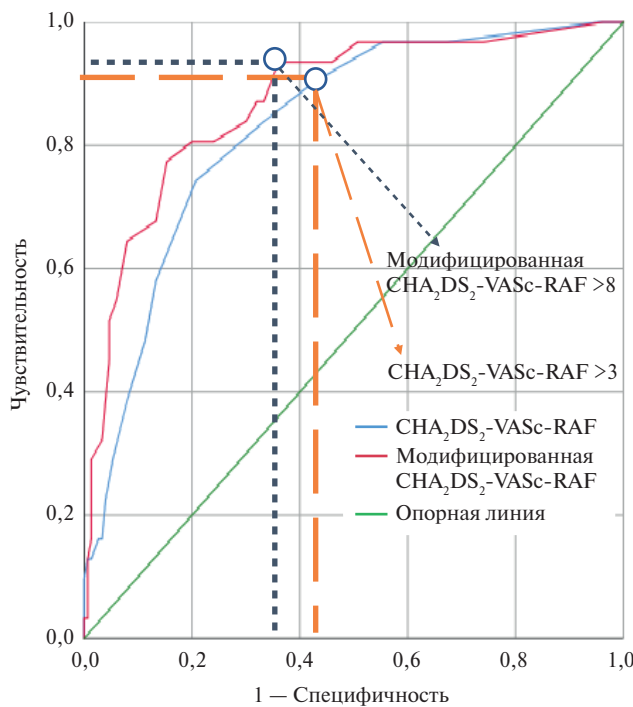


Рис. 1 Площади под характеристической кривой для суммы баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc-RAF$ и ее модифицированной версии в отношении выявления тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ перед КА или плановой КВ у больных с нФП или ТП.

Примечание: $CHA_2DS_2-VASc-RAF$ — CHA_2DS_2-VASc плюс 2 балла при $рСКФ < 56$ мл/мин/1,73 м², 4 балла при персистирующей форме ФП (продолжительностью > 7 дней), 10 баллов при постоянной форме ФП. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ванной шкале EHRA (European Heart Rhythm Association) — ОШ 18,74 (95% доверительный интервал (ДИ): 3,8-92,1; $p < 0,0001$), ФВ ЛЖ — ОШ 0,89 (95% ДИ: 0,81-0,98; $p = 0,017$) и сумма баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc-RAF$ — ОШ 1,24 (95% ДИ: 1,04-1,5; $p = 0,017$).

В дальнейшем была определена отрезная точка для ФВ ЛЖ, которая составила 48%; ОШ для ФВ ЛЖ $< 48\% = 7,4$ (95% ДИ 1,2-46,7; $p = 0,03$) [14]. При повторном проведении многофакторного регрессионного анализа с заменой непрерывных значений ФВ ЛЖ на дискретные (ФВ ЛЖ $< 48\%$ или $\geq 48\%$), независимые предикторы тромбоза ЛП/уЛП остались прежними (таблица 2).

Площадь под характеристической кривой для шкалы $CHA_2DS_2-VASc-RAF$ составила 0,83 (95% ДИ: 0,76-0,91; $p < 0,0001$). При сумме баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc-RAF \leq 3$ тромб в ЛП/уЛП был выявлен у 3,3% больных, при сумме баллов > 3 — у 30,2% ($p < 0,0001$), что соответствовало ОШ 12,8 (95% ДИ: 3,8-43,9; $p < 0,0001$) (рисунок 1). Чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов составили 90,6, 57,1, 30,2 и 96,7%, соответственно [21].

Таблица 3

Модифицированная шкала $CHA_2DS_2-VASc-RAF$

Аббревиатура	Показатель	Баллы
C	ХСН	1
H	Артериальная гипертензия	1
A ₂	Возраст ≥ 75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S ₂	Инсульт в анамнезе	2
V	Периферический атеросклероз	1
A	Возраст 65-74 лет	1
Sc	Женский пол	1
R	$рСКФ < 56$ мл/мин/1,73 м ²	2
AF	Персистирующая/постоянная форма ФП/ТП	4/10
mEHRA	3-4 балла по модифицированной шкале EHRA	11
EF	ФВ ЛЖ $< 48\%$	6

Примечание: чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов составляли 93,5, 64,0, 34,9 и 97,9%, соответственно. ЛЖ — левый желудочек, $рСКФ$ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, EHRA — European Heart Rhythm Association.

Далее была предпринята попытка повысить информативность шкалы $CHA_2DS_2-VASc-RAF$ за счет добавления к ней двух других независимых предикторов тромба в ЛП/уЛП. Определение баллов за каждый новый компонент выполнялось путем деления ОШ независимого предиктора на ОШ шкалы $CHA_2DS_2-VASc-RAF$. Так, ФК по модифицированной шкале EHRA 3-4 соответствовал 11 баллам (14,29 разделить на 1,29 = 11,08), а ФВ ЛЖ $< 48\%$ — 6 баллам (7,83 разделить на 1,29 = 6,06). Итоговая модель риска тромбоза ЛП/уЛП представлена в таблице 3.

Число больных с тромбозом ЛП/уЛП и без него при различных суммах баллов по шкале $CHA_2DS_2-VASc-RAF$ и ее модифицированной версии представлено на рисунке 2.

Площадь под характеристической кривой для модифицированной шкалы $CHA_2DS_2-VASc-RAF$ составила 0,87 (95% ДИ: 0,80-0,94 ($p < 0,0001$)) и статистически значимо не отличалась от ее исходного варианта ($p = 0,13$). При сумме баллов по модифицированной шкале $CHA_2DS_2-VASc-RAF \leq 8$ тромб в ЛП/уЛП был выявлен у 2,0% больных, при сумме баллов > 8 у 33,7% ($p < 0,0001$), что соответствовало ОШ 25,8 (95% ДИ: 5,9-112,3; $p < 0,0001$) (рисунок 1). Чувствительность, специфичность, предсказуемая ценность положительного и отрицательного результатов составляли 93,5, 64,0, 34,9 и 97,9%, соответственно.



Рис. 2 Наличие тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ перед КА или плановой КВ у больных с нФП или ТП при различной сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc-RAF и ее модифицированной версии.

Примечание: ЛП/уЛП — левое предсердие и/или его ушко, CHA₂DS₂-VASc-RAF — CHA₂DS₂-VASc плюс 2 балла при рСКФ <56 мл/мин/1,73 м², 4 балла при персистирующей форме ФП (продолжительностью >7 дней), 10 баллов при постоянной форме ФП.

Обсуждение

Особенностью поведенного анализа является одновременный учет демографических, анамнестических, клинических, эхокардиографических и лабораторных показателей наряду с суммой бал-

лов по 9 шкалам стратификации риска, потенциально способных охарактеризовать ожидаемую частоту тромбоза ЛП/уЛП, по крайней мере, у больных с нФП. Это позволило определить наиболее информативные характеристики, среди которых

оказались более выраженные симптомы аритмии, более низкая ФВ ЛЖ и сумма баллов по CHA₂DS₂-VASc-RAF, учитывающая в дополнение к шкале CHA₂DS₂-VASc форму ФП и функцию почек. Независимая связь формы нФП с наличием тромба в уЛП перед КА или КВ продемонстрирована также в исследовании Хорьковой Н. Ю. и др. [9]. Очевидно, это указывает на пути усовершенствования шкалы CHA₂DS₂-VASc, если целью является не оценка риска возникновения инсульта, а возможное наличие тромба у ЛП/уЛП.

О роли выраженности симптомов аритмии в прогнозировании наличия тромба в ЛП/уЛП ранее не сообщалось. Согласно результатам настоящего исследования, наличие выраженной симптоматики во время аритмии (3 или 4 ФК по модифицированной шкале EHRA) было теснее связано с наличием тромба в ЛП/уЛП, чем персистирующая или постоянная формы аритмии, которые при учете выраженности симптоматики и других ФР не являлись независимыми предикторами тромбоза [12].

Связь сниженной ФВ ЛЖ с тромбозом ЛП/уЛП у больных с нФП продемонстрирована в ряде исследований, однако в некоторых работах она утрачивалась при учете других ФР [9, 11, 22, 23]. Так, в исследовании Ochiumi Y, et al. медиана ФВ ЛЖ у пациентов с тромбом ЛП/уЛП перед КА была ниже (44,3 vs 53,5%, соответственно; $p=0,022$), при однофакторном анализе в модели логистической регрессии низкое значение ФВ ЛЖ (<40% для данного исследования) ассоциировалось с тромбозом ЛП/уЛП ($p=0,022$), однако при учете других ФР эта связь утрачивалась — ОШ 1,62 (95% ДИ: 0,65–3,99; $p=0,29$) [22]. В исследовании Хорьковой Н. Ю. и др. среднее значение ФВ ЛЖ тоже было ниже в группе больных с тромбозом уЛП перед КА или КВ (53,8 vs 60,0%, соответственно; $p<0,001$), однако при многофакторном регрессионном анализе связь ФВ ЛЖ с наличием тромба отсутствовала. Иным оказалось также отрезное значение этого показателя (55%) [9]. Несовпадение величины ФВ ЛЖ, сопряженной с наличием тромба в ЛП/уЛП, отмечено и в других исследованиях. Например, в работе Gunawardene M, et al. независимым предиктором тромбоза ЛП/уЛП оказалась ФВ ЛЖ <30% [23], в то время как у Nishikii-Tachibana N, et al. — <56% [11]. Все это может быть связано с несовпадением контингентов изученных больных и учетом разного набора потенциальных предикторов тромбоза ЛП/уЛП. Особенностью настоящего исследования является изучение больных с невысоким риском инсульта (медиана суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 2,0), не имевших выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний. Кроме того, анализировались только показатели, легко доступные в повседневной врачебной практике. При таком подходе независимое

прогностическое значение выраженности симптомов аритмии и сниженной ФВ ЛЖ сохранялось при учете других многочисленных ФР, включая шкалы, объединяющие несколько таких факторов. Можно ли распространить полученный результат на другие контингенты больных с нФП или ТП, не ясно.

Дополнение CHA₂DS₂-VASc-RAF двумя новыми независимыми предикторами тромбоза ЛП/уЛП не привело к статистически значимому увеличению площади под характеристической кривой, однако позволило увеличить ОШ выявления тромбоза ЛП/уЛП, а также повысить чувствительность, специфичность, предсказующую ценность положительного и отрицательного результатов. Представляется, что это небольшое преимущество может оказаться практически значимым, поскольку ошибочное отнесение больного в группу низкого риска создает иллюзию благополучия с возможным отказом от поиска тромба в ЛП/уЛП и надлежащей антитромботической терапии. Важно, что учет двух новых показателей не обременителен, поскольку оценка выраженности симптомов аритмии по модифицированной шкале EHRA и ультразвуковое исследование сердца с оценкой общей ФВ ЛЖ входят в перечень рутинных обследований при ФП и ТП [24].

Ограничения исследования. Исследование было ретроспективным, одноцентровым. Данные для анализа получены из медицинской документации.

Число изученных больных было небольшим, группа контроля формировалась с помощью случайного отбора среди больных без тромба в ЛП/уЛП по данным ЧПЭхоКГ.

Изучение проводилось на больных, направленных на КА или плановую КВ и не имевших выраженной структурной патологии сердца и тяжелых сопутствующих заболеваний. Небольшой размер подгруппы больных с ТП не позволяет с уверенностью судить о сходстве или различии предикторов тромбоза ЛП/уЛП при нФП и ТП.

В то же время, с наличием тромба в ЛП/уЛП оказались сопряжены многочисленные клинические, инструментальные и лабораторные факторы, а также шкалы оценки риска инсульта или тромбоза ЛП/уЛП, диагностическое значение которых подтверждено в проведенных ранее исследованиях, в т.ч. намного более крупных [7, 13, 17–19]. Это свидетельствует в пользу надежности полученных результатов и возможности поиска на данном клиническом материале новых предикторов тромбоза в ЛП/уЛП.

Заключение

При прогнозировании тромбоза ЛП/уЛП, выявляемого при ЧПЭхоКГ перед КА или плановой КВ у больных с нФП или ТП, не имевших выраженной структурной патологии сердца и тяжелых

сопутствующих заболеваний, учет выраженности симптомов, связанных с аритмией, и сниженной ФВ ЛЖ (<48%) в дополнение к шкале стратификации риска тромбоза ЛП/уЛП CHA₂DS₂-VASc-RAF не привел к статистически значимому увеличению площади под характеристической кривой, но позволил увеличить ОШ выявления тромбоза ЛП/

уЛП в 2 раза и повысить чувствительность, специфичность, предсказующую ценность положительного и отрицательного результатов.

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

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019;74(1):104-32. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- Li G, Lip GYH, Holbrook A, et al. Direct comparative effectiveness and safety between non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Epidemiol. 2019;34(2):173-90. doi:10.1007/s10654-018-0415-7.
- Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, et al. Prevalence of left atrial thrombus in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2021;77(23):2875-86. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.036.
- Romero J, Cao JJ, Garcia MJ, et al. Cardiac imaging for assessment of left atrial appendage stasis and thrombosis. Nat Rev Cardiol. 2014;11(8):470-80. doi:10.1038/nrcardio.2014.77.
- Hwang JJ, Chen JJ, Lin SC, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. Am J Cardiol. 1993;72(9):67781. doi:10.1016/0002-9149(93)90884-f.
- Yu S, Zhang H, Li H, et al. Cardiac computed tomography versus transesophageal echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus: a systemic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2021;10(23):e022505. doi:10.1161/JAHA.121.022505.
- Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Stroke risk assessment in patients with persistent atrial fibrillation to consider performing pre-cardioversion transesophageal echocardiography. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):2783. (In Russ.) Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д. и др. О возможности использования оценки риска инсульта у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий для решения вопроса о целесообразности проведения чреспищеводной эхокардиографии перед кардиоверсией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):2783. doi:10.15829/1728-8800-2021-2783.
- Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, et al. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. Journal of Arrhythmology. 2020;27(2):26-32. (In Russ.) Хорькова Н.Ю., Гизатулина Т.П., Белокурова А.В. и др. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2020;27(2):26-32. doi:10.35336/VA-2020-2-26-32.
- Malik R, Alyeshmerni DM, Wang Z, et al. Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: is transesophageal echocardiography necessary before cardioversion? Cardiovasc Revasc Med. 2015;16(1):12-4. doi:10.1016/j.carrev.2014.12.009.
- Nishikii-Tachibana M, Murakoshi N, Seo Y, et al. Prevalence and clinical determinants of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation prior to pulmonary vein isolation. Am J Cardiol. 2015;116(9):1368-73. doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.055.
- Zaigraev IA, Yavelov IS, Drapkina OM, et al. Predictors of thrombosis of left atrium and its appendage before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3443. (In Russ.) Заиграев И.А., Явелов И.С., Драпкина О.М. и др. Предикторы тромбоза левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3443. doi:10.15829/1728-8800-2022-3443.
- Chen Y, Liu Q, Liu L, et al. Effect of metabolic syndrome on risk stratification for left atrial or left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Chin Med J (Engl). 2016;129(20):2395-402. doi:10.4103/0366-6999.191744.
- Sikorska A, Baran J, Pilichowska-Paszkiel E, et al. Risk of left atrial appendage thrombus in patients scheduled for ablation for atrial fibrillation: beyond the CHA₂DS₂-VASc score. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(12):921-8. doi:10.20452/pamw.3213.
- Kaplon-Cieślicka A, Budnik M, Gawałko M, et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus. Heart. 2019;105(17):1310-5. doi:10.1136/heartjnl-2018-314492.
- Aspberg S, Chang Y, Atterman A, et al. Comparison of the ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37(42):3203-10. doi:10.1093/eurheartj/ehw077.
- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS₂ index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. Circulation. 2013;127(2):224-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
- Kiliszek M, Szpakowicz A, Filipiak KJ, et al. CHA₂DS₂-VASc and R₂CHA₂DS₂-VASc scores have predictive value in patients with

- acute coronary syndromes. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(7-8):545-52. doi:10.20452/pamw.2965.
19. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, et al. Validation of Modified CHA2DS2VASc Score for Stroke Risk Stratification in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Stroke.* 2016; 47(10):2462-9. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013880.
20. Barra S, Almeida I, Caetano F, et al. Stroke prediction with an adjusted R-CHA2DS2VASc score in a cohort of patients with a Myocardial Infarction. *Thromb Res.* 2013;132(2):293-9. doi:10.1016/j.thromres.2013.06.025.
21. Zaigraev IA, Yavelov IS, Drapkina OM, Bazaeva EV. Left atrial thrombosis before catheter ablation or cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation or atrial flutter: what risk score is most informative? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(2):117-25. (In Russ.) Заиграев И.А., Явелов И.С., Драпкина О.М., Базаева Е.В. Тромбоз левого предсердия и его ушка перед катетерной аблацией или кардиоверсией у больных с неклапанной фибрилляцией или трепетанием предсердий: какая шкала оценки риска наиболее информативна? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(2):117-25. doi:10.20996/1819-6446-2023-03-04.
22. Ochiumi Y, Kagawa E, Kato M, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide for predicting left atrial appendage thrombus in patients with unanticoagulated nonvalvular persistent atrial fibrillation. *J Arrhythm.* 2015;31(5):307-12. doi:10.1016/j.joa.2015.04.002.
23. Gunawardene MA, Dickow J, Schaeffer BN, et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: an approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(10):1127-36. doi:10.1111/jce.13279.
24. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.

Изучение значимости морфологических и лабораторных маркеров в предсказании эффективности криобаллонной изоляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий

Калемберг Е. Н.¹, Давтян К. В.¹, Благова О. В.², Брутян А. А.¹, Злобина П. Д.¹, Харлап М. С.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Определить клинические, морфологические и биохимические предикторы субстратной, не-венозависимой фибрилляции предсердий (ФП) путем морфологического и иммунологического исследований у пациентов с рецидивами ФП после изоляции легочных вен (ЛВ).

Материал и методы. В исследование включено 100 человек (58 мужчин и 42 женщины) с пароксизмальной (n=89) и персистирующей формой (n=11) ФП и средним возрастом 58,2±9,4 лет. После первичной операции 15 человек были из исследования по причине отказа от повторного вмешательства и 1 человек выбыл по причине нагноения ложа петлевого регистратора электрокардиограммы и его эксплантации. 100 пациентам проведена первичная криобаллонная изоляция устьев ЛВ с одномоментной биопсией миокарда из межжелудочковой и межпредсердной перегородок, у 60 пациентов с последующими окрасками гематоксилин-эозином и по Ван Гизону. Также 100 пациентам одномоментно имплантированы петлевые регистраторы электрокардиограммы для объективного отслеживания рецидивов ФП и взята кровь (до вмешательства) для последующего анализа маркеров воспаления и антимиокардиальных антител. Пациенты подверглись клиническому наблюдению в течение года (визиты через 3, 6, 12 мес.). Пациенты с рецидивами направлены на повторное электрофизиологическое исследование и сегментарную абляцию в случае выявления прорывов ЛВ. После повторного вмешательства срок наблюдения продлевался на год с прежним графиком визитов. По результатам общего наблюдения сформированы 2 группы пациентов: без рецидивов (вено-зависимая ФП, группа I) и с рецидивами (не-венозависимая ФП, группа II), несмотря на достигнутую изоляцию ЛВ в результате 1 или 2 операций.

Результаты. Анализ морфологических изменений показал, что с увеличением шансов рецидива ФП в среднем в 6,14 раз (95% до-

верительный интервал: 1,14-47,6 (p=0,0462) ассоциируется фиброз межжелудочковой перегородки 2 ст. С тенденцией к увеличению шансов рецидива ФП ассоциировалась инфильтрация лимфоцитами эндокарда межжелудочковой перегородки в среднем в 9 раз (95% доверительный интервал: 0,89-95,37) (p=0,0519).

Среди лабораторных показателей выявлена статистически значимо более высокая концентрация N-концевого промозгового натрийуретического пептида и статистически значимо меньшая концентрация антимиокардиальных антител в группе пациентов с рецидивами ФП после изоляции ЛВ (p=0,0101).

Заключение. Воспалительные изменения миокарда являются важным звеном патогенеза ФП и ассоциированы с ее рецидивированием.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, атриопатия, маркеры воспаления, криобаллонная абляция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/03-2023

Рецензия получена 13/03-2023

Принята к публикации 06/05-2023



Для цитирования: Калемберг Е. Н., Давтян К. В., Благова О. В., Брутян А. А., Злобина П. Д., Харлап М. С. Изучение значимости морфологических и лабораторных маркеров в предсказании эффективности криобаллонной изоляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3545. doi:10.15829/1728-8800-2023-3545. EDN TDGLZD

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elena.n.tsareva@gmail.com

[Калемберг Е. Н.* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7199-0353, Давтян К. В. — д.м.н., доцент, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1, кардиолог, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Брутян А. А. — к.м.н., врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-4408-3592, Злобина П. Д. — аспирант отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-1544-4902, Харлап М. С. — к.м.н., в.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857].

Value of morphological and laboratory markers in predicting the effectiveness of cryoballoon pulmonary vein isolation in atrial fibrillation

Kalemberg E. N.¹, Davtyan K. V.¹, Blagova O. V.², Brutyan A. A.¹, Zlobina P. D.¹, Kharlap M. S.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To determine the clinical, morphological, and biochemical predictors of substrate-specific, non-vein-dependent atrial fibrillation (AF) by morphological and immunological examinations in patients with recurrent AF after pulmonary vein (PV) isolation.

Material and methods. The study included 100 people (58 men and 42 women) with paroxysmal (n=89) and persistent (n=11) AF with a mean age of 58,2±9,4 years. After the primary operation, 15 people withdrew from the study due to refusal of reintervention, and 1 person withdrew due to suppuration of loop recorder bed and its explantation. A total of 100 patients underwent primary cryoballoon PV isolation with myocardial biopsy from the interventricular and interatrial septa, while 60 patients had subsequent hematoxylin-eosin and Van Gieson stains. Also, 100 patients were simultaneously implanted with ECG loop recorders for AF monitoring and blood was taken (before the intervention) for subsequent analysis of inflammation markers and antimyocardial antibodies. Patients underwent clinical observation during the year (visits after 3, 6, 12 months). Patients with relapses were referred for repeat electrophysiological examination and segmental ablation if PV ruptures were detected. After repeated intervention, the follow-up period was extended for a year with the same schedule of visits. According to two groups of patients were formed: without relapses (vein-dependent AF, group I) and with relapses (non-vein-dependent AF, group II), despite the achieved PV isolation as a result of 1 or 2 operations.

Results. An analysis of morphological changes showed that an increase in AF recurrence risk by an average of 6,14 times (95% confidence interval: 1,14-47,6 (p=0,0462)) is associated with stage 2 interventricular septal fibrosis. Lymphocyte infiltration of the interventricular septum was associated with higher AF recurrence by an average of 9 times (95% confidence interval: 0,89-95,37) (p=0,0519).

Among the laboratory parameters, a significantly higher concentration of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide and a significantly lower concentration of antimyocardial antibodies were found in the group of patients with recurrent AF after LV isolation (p=0,0101).

Conclusion. Inflammatory myocardium changes are an important link in the pathogenesis of AF and are associated with its recurrence.

Keywords: atrial fibrillation, atrioopathy, inflammatory markers, cryoballoon ablation.

Relationships and Activities: none.

Kalemberg E. N.* ORCID: 0000-0001-7199-0353, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Brutyan A. A. ORCID: 0000-0003-4408-3592, Zlobina P. D. ORCID: 0000-0002-1544-4902, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857.

*Corresponding author:
elena.n.tsareva@gmail.com

Received: 06/03-2023

Revision Received: 13/03-2023

Accepted: 06/05-2023

For citation: Kalemberg E. N., Davtyan K. V., Blagova O. V., Brutyan A. A., Zlobina P. D., Kharlap M. S. Value of morphological and laboratory markers in predicting the effectiveness of cryoballoon pulmonary vein isolation in atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3545. doi:10.15829/1728-8800-2023-3545. EDN TDGLZD

ДИ — доверительный интервал, ИЛ-1β — интерлейкин-1 бета, ЛВ — легочные вены, ЛП — левое предсердие, МВ — маркеры воспаления, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММР — матриксная металло-протеиназа, МП — межпредсердная перегородка, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Роль воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий (ФП) длительно изучается.
- Изучается вопрос по разработке неинвазивных предикторов неэффективности абляции при ФП для улучшения отбора пациентов.

Что добавляют результаты исследования?

- NT-proBNP и некоторые антимыокардиальные антитела имеют потенциал в качестве предикторов рецидива ФП после катетерной изоляции легочных вен.
- Морфологические изменения миокарда (в частности, степень фиброза) прогнозируют рецидив ФП и подтверждают роль воспаления в развитии атриопатии и рецидивировании ФП.

Key messages

What is already known about the subject?

- The role of inflammation in atrial fibrillation (AF) pathogenesis has been studied for a long time.
- The development of non-invasive predictors of ablation failure in AF is under study to improve patient selection.

What might this study add?

- NT-proBNP and some antimyocardial antibodies have the potential to predict AF recurrence after catheter pulmonary vein isolation.
- Morphological myocardial changes (in particular, fibrosis severity) predict the AF recurrence and confirm the role of inflammation in the development of atrioopathies and AF recurrence.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающийся вид нарушений ритма сердца в популяции, с распространенностью в европейской части Российской Федерации — 2,04% [1], сопряженный с высоким социально-экономическим бременем. Это заставляет исследователей по всему миру многие десятилетия заниматься изучением патогенеза и разработкой подходов к ее лечению.

В 1998г Haissaguerre M, et al. описали роль эктопической активности муфт легочных вен (ЛВ) в патогенезе ФП [2]. Это открытие лежит в основе широко распространенных катетерных методик лечения ФП. Тем не менее, эта теория не объясняет рецидивирования ФП после достоверно успешной изоляции муфт ЛВ. Разные результаты эффективности изоляции у клинически схожих больных делают затруднительным корректный отбор потенциальных ответчиков на катетерное лечение, т.к. отсутствует всестороннее понимание, что именно делает процедуру эффективной или наоборот.

В связи с этим продолжается поиск и изучение новых теорий, объясняющих наличие аритмогенного субстрата не только в области устьев ЛВ, но и в миокарде левого предсердия (ЛП). Объектом изучения одной из теорий аритмогенеза при ФП является воспалительный процесс и его роль в происхождении и поддержании ФП [3-5].

В настоящей работе задались целью определить клинические, морфологические и биохимические предикторы субстратной, не-венозависимой ФП путем морфологического и иммунологического исследований у пациентов с рецидивами ФП после изоляции ЛВ.

Материал и методы

Настоящее одноцентровое проспективное исследование выполнено на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Набор и наблюдение пациентов осуществлялись в 2017-2021гг с последовательным включением пациентов (начало включения пациентов — 2017г, окончание — 2019г).

Протокол исследования был разработан в соответствии с критериями Хельсинкской декларации и одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Дизайн исследования. Дизайн исследования схематично изображен на рисунке 1.

Пациенты для участия в исследовании выбирались согласно критериям включения (перечислены далее) из тех, кто поступал в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России для проведения катетерного лечения ФП. Всем включенным в исследование пациентам во время госпитализации в день операции или накануне проводили забор венозной крови с целью дальнейшего определения в ней уровня маркеров воспаления, включая определенный высокочувствительным методом С-реактивный белок (вчСРБ), фактор роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor-2, FGF2), белок,

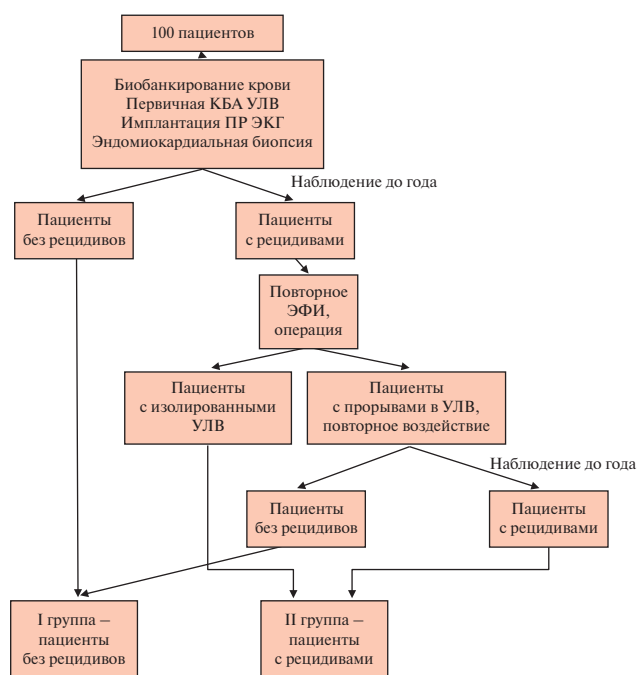


Рис. 1 Схематическое изображение дизайна исследования.

Примечание: КБА — криобаллонная абляция, ПР — петлевой регистратор, УЛВ — устья ЛВ, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

связывающий жирные кислоты-3 (fatty acid-binding protein, -3 FABP-3), трансформирующий фактор роста бета-1 (transforming growth factor beta, TGF β -1), интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha (TNF α), белков протеолиза, в т.ч. матриксных металлопротеиназ (MMP)-1,3,9 и тканевого ингибитора MMP), а также N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и антимииокардиальных антител.

Далее всем пациентам проводили первичную криобаллонную изоляцию устьев ЛВ ЛП, в ходе операции до начала изоляционного воздействия выполняли биопсию межпредсердной (МПП) и межжелудочковой (МЖП) перегородок, а также имплантацию петлевого регистратора электрокардиограммы (ЭКГ). После выписки из стационара за пациентами продолжалось наблюдение в течение 1 года после оперативного вмешательства с графиком визитов через 3, 6, 12 мес. Конечной точкой считался рецидив ФП вне слепого периода после изоляции ЛВ. Во время визитов проводилось считывание информации с петлевого регистратора ЭКГ. По результатам годового наблюдения обследуемых разделили на пациентов с рецидивами ФП после первичной операции (в т.ч. важным представлялось выявление бессимптомных рецидивов посредством анализа данных петлевого регистратора ЭКГ) и пациентов без рецидивов ФП. Группе пациентов с рецидивами выполняли повторное эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) для определения причины рецидивирования ФП. По результатам ЭФИ либо выявляли участки несостоятельности первичной изоляции устьев ЛВ, и в дальнейшем данной группе пациентов выполняли сегментарную радиочастотную абляцию в данных местах, либо

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов исследуемых групп

Характеристика		I группа Пациенты без рецидивов после изоляции ЛВ	II группа Пациенты с рецидивами после изоляции ЛВ	p
Возраст (лет)		57,4 (9,6) 58 (53,5-63)	57,8 (7,4) 57 (55-64)	0,977
Пол, n (%)	ж	30 (40)	4 (44,4)	>0,999
	м	45 (60)	5 (55,6)	
ИМТ (кг/м ²)		29,4 (3,7) 29,4 (27,6-32,2)	30,7 (2,9) 31,2 (30,7-31,9)	0,271
Возраст манифестации аритмии (лет)		52,6 (10,5) 54 (45-59)	52,1 (9) 52 (46-58)	0,806
Длительность анамнеза ФП (лет)		5,3 (6,1) 4 (2-6,5)	7 (5) 5 (3-9)	0,139
Форма ФП, n (%)	пароксизмальная	73 (97,3)	5 (55,6)	0,001
	персистирующая	2 (2,7)	4 (44,4)	
Симптомность по EHRA, n (%)	I	2 (2,7)	0 (0)	0,33
	IIa	1 (1,3)	1 (11,1)	
	IIb	37 (49,3)	5 (55,6)	
	III	35 (46,7)	3 (33,3)	
Количество баллов по CHA ₂ DS ₂ VASc, n (%)	0	13 (17,3)	0 (0)	0,452
	1	25 (33,3)	1 (11,1)	
	2	11 (14,7)	7 (77,8)	
	3	19 (25,3)	1 (11,1)	
	4	5 (6,7)	0 (0)	
	5	2 (2,7)	0 (0)	
Количество баллов по HASBLED, n (%)	0	30 (40)	5 (55,6)	0,244
	1	23 (30,7)	3 (33,3)	
	2	17 (22,7)	1 (11,1)	
	3	5 (6,7)	0 (0)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ЛВ — легочные вены, ФП — фибрилляция предсердий, EHRA — European Heart Rhythm Association, шкала CHA₂DS₂VASc — Congestive heart failure (хроническая сердечная недостаточность), 1 балл; Hypertension (гипертоническая болезнь), 1 балл; Age (возраст, >75 лет), 2 балла; Diabetes mellitus (сахарный диабет), 1 балл; Stroke (инсульт/транзиторная ишемическая атака/системный эмболизм в анамнезе), 2 балла; Vascular disease (поражение сосудов), 1 балл; Age (возраст 65-74 лет), 1 балл; Sex category (пол (женский), 1 балл, 2 балла), шкала HASBLED — Hypertension (гипертония); Abnormal renal/liver function (нарушение функции почек и печени); Stroke (инсульт); Bleeding history or predisposition (кровотечения в анамнезе и/или предрасположенность к ним); Labile international normalized ratio (лабильное международное нормализованное отношение); Elderly (возраст, >65 лет); Drugs/alcohol concomitantly (совместный прием медикаментов и/или алкоголя).

верифицировали субстрат аритмии за пределами устьев ЛВ (верификация не-венозависимой ФП). Пациенты, которым была выполнена повторная изоляция ЛВ, вновь проходили годовое наблюдение с прежним графиком визитов для верификации рецидивирования ФП после второй операции. Наблюдение длилось до 1 года либо до первого рецидива ФП вне слепого периода. Пациенты, у которых на повторной процедуре верифицировалась изоляция ЛВ, достигали своей конечной точки. По результатам общего наблюдения пациенты разделились на 2 группы: группа I — без рецидивирования ФП после одной или двух операций катетерной изоляции ЛВ и группа II — пациенты с рецидивированием ФП, несмотря на достигнутую изоляцию ЛВ в результате 1 или 2 операций.

Далее у каждого пациента анализировали уровень NT-proBNP в сыворотке крови и выполняли морфологический анализ биоптатов сердца.

Критерии включения и исключения пациентов:

Критерии включения соответствовали стандартным показаниям к катетерной изоляции ФП и были следующими: мужской и женский пол, возраст >18 лет, пароксизмальная или персистирующая форма ФП, симптомность ФП по шкале EHRA (European Heart Rhythm Association) 2b-4. Пациентов включали в исследование после подписания информированного согласия на участие.

Не включали пациентов с некомпенсированной сопутствующей патологией (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нестабильная ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, системные заболевания в фазе обострения и т.д.), а также имеющих грубую структурную патологию сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ): ЛП >50 мм, тромбоз камер сердца, митральную регургитацию ≥3 ст., фракцию выброса левого желудочка <40%, гипертрофию >14 мм.

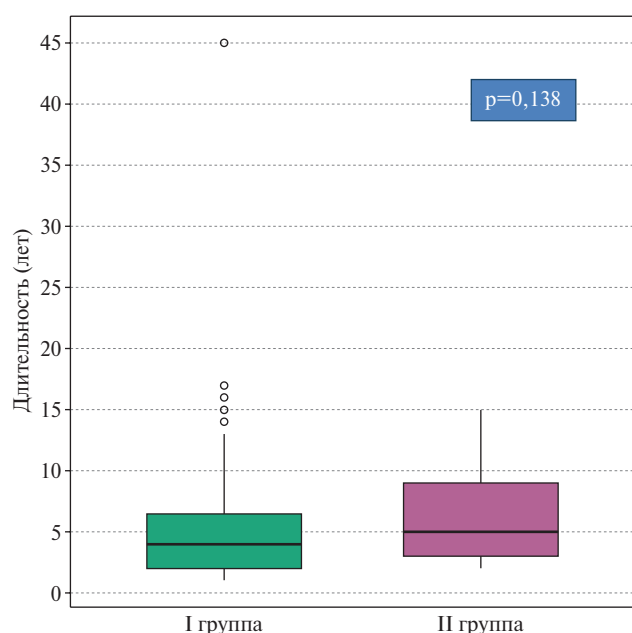


Рис. 2 Длительность анамнеза ФП в группах пациентов.

Материалы исследования:

В исследование включены 100 человек (58 мужчин и 42 женщины) с пароксизмальной ($n=89$) и персистирующей формой ($n=11$) ФП, средний возраст составил $58,2 \pm 9,4$ лет. После первичной операции 15 человек были из исследования по причине отказа от повторного вмешательства и 1 человек — по причине нагноения ложа петлевого регистратора и его эксплантации.

Характеристика клинических данных включенных пациентов представлена в таблице 1.

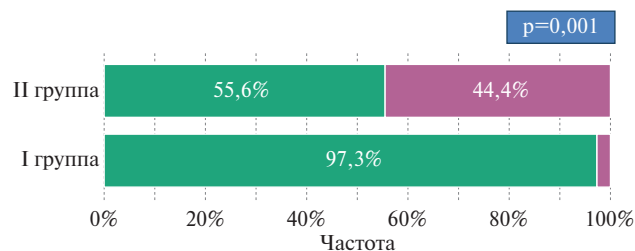
Статистический анализ. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) и медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_{25}-Q_{75}$) — симметричных и асимметричных выборочных распределений количественных переменных, соответственно. Асимметрия выборочного распределения оценивалась с использованием коэффициента асимметрии, в качестве порогового значения использовалось абсолютное значение коэффициента, равное 1,96.

Оценка ассоциации бинарных и количественных переменных с развитием рецидива проводилась с использованием логистических регрессионных моделей, в качестве мер эффекта использовалось отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера, в отношении количественных переменных — тест Манна-Уитни.

Уровнем статистической значимости в проведенных анализах считали значение $p < 0,05$.



Форма ФП
 ■ Пароксизмальная
 ■ Персистирующая

Рис. 3 Форма ФП в группах пациентов.

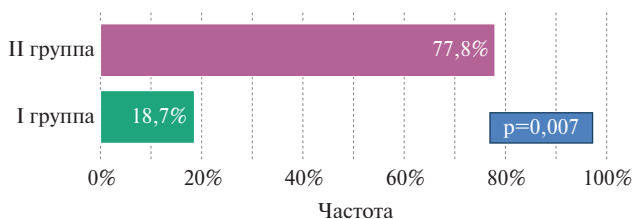


Рис. 4 Частота рецидивирования в слепом периоде в группах пациентов.

Результаты

Были сопоставлены группы пациентов с достигнутой изоляцией устьев ЛВ, не имеющих рецидивов ФП (группа I) и имеющих рецидивы (группа II), по клинко-демографическим данным, характеристикам ФП, сопутствующей патологии, лабораторным и гистологическим изменениям.

Общая характеристика включенных пациентов и их клинко-анамнестических данных

При сравнительном анализе демографических и анамнестических показателей (таблица 1) была выявлена тенденция к большей длительности анамнеза ФП у пациентов с рецидивами после изоляции ЛВ (рисунок 2). Статистически значимых отличий в отношении возраста, гендерного состава, индекса массы тела, сопутствующих заболеваний и возраста манифестации аритмии выявлено не было.

Была установлена статистически значимо более высокая частота персистирующей ФП во II группе пациентов по сравнению с первой (рисунок 3) ($p=0,0009$).

Во II группе пациентов статистически значимо чаще наблюдалось рецидивирование в слепом периоде после операции — 7/9 (77,8%) vs 14/75 (18,7%) ($p=0,007$) (рисунок 4).

Анализ биопсии миокарда

Статистически значимых различий по морфологическим изменениям эндокарда, миокарда, интестиния и сосудов при исследовании материала МПП пациентов I и II групп выявлено не было.

В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа патоморфологических характеристик МЖП в сравниваемых группах пациентов.

Таблица 2

Результаты морфологического исследования МЖП в группах пациентов

Показатель, n (%)	I группа Пациенты без рецидивов после изоляции ЛВ	II группа Пациенты с рецидивами после изоляции ЛВ	p
Миокардит	28/38 (73,7)	4/7 (57,1)	0,394
Активный/пограничный	0	3/7 (42,9)	0,529
	1	1/7 (14,3)	
	2	3/7 (42,9)	
Эндокардит	0	4/7 (57,1)	0,237
	1	2/7 (28,6)	
	2	1/7 (14,3)	
Степень фиброза	1	2/7 (28,6)	0,079
	2	5/7 (71,4)	
Морфологические изменения в интерстиции эндокарда МЖП в группах пациентов			
Тромбы на эндокарде	2/38 (5,3)	0 (0)	>0,999
Утолщение эндокарда	9/38 (23,7)	3/6 (50)	0,321
Склероз эндокарда	23/38 (60,5)	4/6 (66,7)	>0,999
Инфильтрация лимфоцитами эндокарда	2/38 (5,3)	2/6 (33,3)	0,083
Эозинофилы в эндокарде	2/38 (5,3)	0 (0)	>0,999
Липоматоз в эндокарде	7/38 (18,4)	1/6 (16,7)	>0,999
Гиалиноз в эндокарде	0 (0)	1/6 (16,7)	0,136
Фиброз в эндокарде	0 (0)	1/7 (14,3)	0,148
Морфологические изменения миокарда МЖП в группах пациентов			
Гипертрофия миокарда	37/38 (97,4)	6/6 (100)	>0,999
Исчезновение поперечной исчерченности миокарда	10/38 (26,3)	1/6 (16,7)	>0,999
Полосы пересокращения в миокарде	28/38 (73,7)	4/6 (66,7)	0,657
Дистрофия кардиомиоцитов	26/38 (68,4)	2/6 (33,3)	0,169
Некроз/миолиз/апоптоз кардиомиоцитов	12/38 (31,6)	1/6 (16,7)	0,652
Липофусцин в кардиомиоцитах	15/38 (39,5)	3/6 (50)	0,676
Исчезновение/лизис ядер кардиомиоцитов	21/38 (55,3)	5/6 (83,3)	0,375
Перинуклеарный цитоллиз кардиомиоцитов	12/35 (34,3)	0 (0)	0,298
Жировая дистрофия в кардиомиоцитах	6/38 (15,8)	0 (0)	0,573
Кариопикноз/кариорексис в кардиомиоцитах	1/38 (2,6)	0 (0)	>0,999
Морфологические изменения в интерстиции МЖП в группах пациентов			
Расширение интерстиция	6/38 (15,8)	2/6 (33,3)	0,296
Отек интерстиция	7/38 (18,4)	1/6 (16,7)	>0,99
Перимускулярный склероз интерстиция	24/38 (63,2)	3/6 (50)	0,661
Периваскулярный склероз интерстиция	24/38 (63,2)	1/6 (16,7)	0,070
Очаговый склероз интерстиция	3/38 (7,9)	0 (0)	>0,999
Инфильтрация 10-13 клеток в интерстиции	3/38 (7,9)	1/6 (16,7)	0,456
Инфильтрация >14 лимфоцитов в интерстиции	28/38 (73,7)	4/6 (66,7)	0,657
Морфологические изменения в сосудах МЖП в группах пациентов			
Васкулит	2/35 (5,7)	0 (0)	>0,999
Набухание эндотелия сосудов	17/35 (48,6)	3/4 (75)	0,605
Склероз сосудов	4/35 (11,4)	1/4 (25)	0,436
Тромбоз сосудов	1/35 (2,9)	0 (0)	>0,999

Примечание: ЛВ — легочные вены, МЖП — межжелудочковая перегородка.

У 5 (31,2%) из 16 пациентов с фиброзом МЖП 2 ст. развился рецидив ФП после изоляции ЛВ, в то время как из 29 пациентов с фиброзом МЖП 1 ст. рецидив развился у 2 (6,9%) пациентов. Иными словами, фиброз МЖП 2 ст. ассоциировался с увеличением шанса рецидива ФП в 6 раз (ОШ 6,14; 95% ДИ: 1,14-47,6) ($p=0,0462$).

У 2 (50%) из 4 пациентов с инфильтрацией лимфоцитами эндокарда МЖП развился рецидив ФП после изоляции ЛВ, в то время как из 40 пациентов без инфильтрации рецидив развился у 4 (10%) пациентов. Инфильтрация лимфоцитами эндокарда МЖП ассоциировалась с тенденцией к увеличению шанса рецидива ФП (ОШ 9; 95% ДИ: 0,89-95,37) ($p=0,0519$).

Таблица 3

Титры антикардиальных антител в группах пациентов

Антитела (титр)		I группа (пациенты без рецидивов после изоляции ЛВ)	II группа (пациенты с рецидивами после изоляции ЛВ)	p
Антитела к ядрам кардиомиоцитов, n (%)	0	44 (75,9)	6 (85,7)	0,555
	1:40	2 (3,4)	0 (0)	
	1:80	8 (13,8)	1 (14,3)	
	1:160	4 (6,9)	0 (0)	
Антитела к эндотелию, n (%)	0	10 (17,2)	1 (14,3)	0,608
	1:20	2 (3,4)	1 (14,3)	
	1:40	3 (5,2)	1 (14,3)	
	1:80	12 (20,7)	1 (14,3)	
	1:160	11 (19)	1 (14,3)	
	1:320	18 (31)	1 (14,3)	
Антитела к кардиомиоцитам, n (%)	>1:320	2 (3,4)	1 (14,3)	0,839
	1:20	4 (6,9)	0 (0)	
	1:40	18 (31)	2 (28,6)	
	1:80	23 (39,7)	5 (71,4)	
	1:160	11 (19)	0 (0)	
	1:320	2 (3,4)	0 (0)	
Антитела к гладкой мускулатуре, n (%)	1:20	1 (1,7)	0 (0)	0,084
	1:40	13 (22,4)	4 (57,1)	
	1:80	23 (39,7)	2 (28,6)	
	1:160	13 (22,4)	1 (14,3)	
	1:320	8 (13,8)	0 (0)	
Антитела к проводящей системе сердца, n (%)	1:80	10 (17,2)	6 (85,7)	0,003
	1:160	18 (31)	0 (0)	
	1:320	26 (44,8)	1 (14,3)	
	>1:320	4 (6,9)	0 (0)	

Примечание: ЛВ — легочные вены.

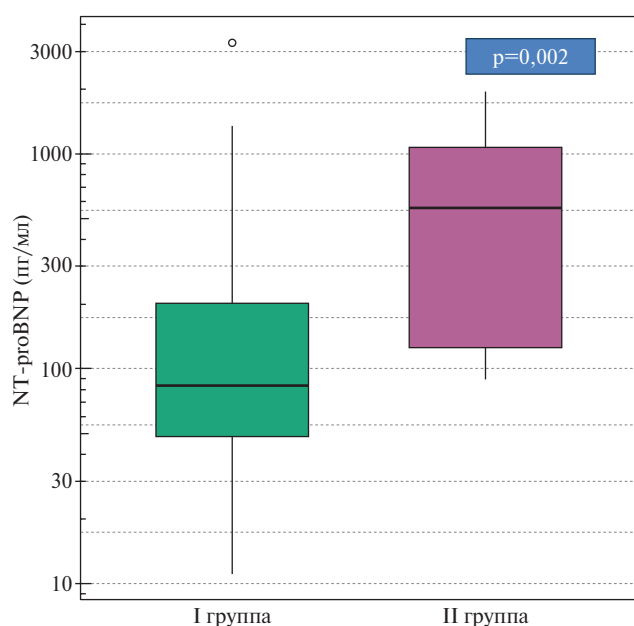


Рис. 5 Концентрация NT-proBNP в группах пациентов.

Анализ уровня NT-proBNP и антикардиальных антител в сыворотке крови:

Была выявлена статистически значимо более высокая концентрация NT-proBNP у пациентов I группы по сравнению со II группой (рисунок 5). Увеличение концентрации NT-proBNP в 2 раза ассоциировалось с двукратным увеличением шансов рецидива ФП после изоляции ЛВ (ОШ 2; 95% ДИ: 1,33-3,29) ($p=0,002$).

При сравнительном анализе антикардиальных антител в сыворотке крови выявлена статистически значимо меньшая концентрация антител к проводящей системе сердца во II группе пациентов ($p=0,0101$) (таблица 3).

Обсуждение

В настоящей работе была поставлена цель изучить маркеры воспаления, антикардиальные антитела и морфологические изменения миокарда в качестве потенциальных предикторов рецидивирования ФП после успешной катетерной изоляции ЛВ.

В настоящее время "портрет" потенциального ответчика на изоляцию устьев ЛВ отчетливо не сформирован. Даже в рамках одного и того же центра эффективность процедуры у пациентов со стандартными на сегодняшний день показаниями к вмешательству разная. Такая ситуация требует изучения дополнительных звеньев патогенеза ФП и верификации предикторов эффективности (или, наоборот, неэффективности) изоляции ЛВ.

Можно полагать, что более точное понимание патофизиологии ФП позволит улучшить отбор пациентов для катетерного лечения. Действительно, в течение последнего десятилетия активно изучается роль воспалительных процессов в возникновении и поддержании ФП. Изучение различных звеньев воспаления и их влияния на миокард предсердий нашло свое отражение в теории атриопатии (предсердной кардиомиопатии) [6]. Она объединяет в себе различные формы и степени протекания воспаления — от бессимптомных каскадов на уровне кардиомиоцитов под влиянием всевозможных факторов (острые воспалительные заболевания и т.д.) до уже произошедших структурных гистологических изменений (фиброз миокарда), не разделяя эти процессы [6-8].

Морфологические изменения миокарда давно являются предметом интереса исследователей. В гистологических (биопсия и аутопсия) исследованиях [9, 10] было показано, что замещение кардиомиоцитов фиброзными волокнами — одно из основных проявлений структурного ремоделирования миокарда предсердий.

В исследовании Frustaci A, et al. [11] были исследованы пациенты с идиопатической ФП, изучался предсердный гистологический субстрат ФП в сопоставлении с изменениями в биоптатах правого и левого желудочков у пациентов с ФП, резистентной к стандартной антиаритмической терапии. У всех пациентов предсердная биопсия выявила отклонения от нормы, но гистологические находки варьировали: у 66% пациентов изменения соответствовали диагнозу миокардита, у 17% пациентов — кардиомиопатии невоспалительного генеза, еще у 17% был выявлен очаговый фиброз. По мнению авторов, в независимости от происхождения, воспалительный процесс в предсердном миокарде с высокой степенью вероятности является главной причиной предсердной тахикардии и ФП.

Таким образом, данные литературы демонстрируют, что в миокарде пациентов с ФП стабильно выявляются различные гистологические изменения, соответствующие тем или иным морфологическим диагнозам. Результаты, полученные в настоящем исследовании, также это подтверждают.

В настоящем исследовании большое количество различных морфологических изменений, ряд из которых (наличие >14 лимфоцитов на 1 мм^2 ,

выявление разной степени фиброза, участков некроза) могут указывать на наличие пограничного и хронического миокардита у части пациентов, не обладающих выраженной коморбидностью.

В представленной работе не удалось выделить четких предикторов рецидива ФП среди морфологических изменений, соответствующих диагнозу миокардит. Однако были продемонстрированы весьма логичные находки: в частности, фиброз МЖП 2 ст. ассоциировался с увеличением шанса рецидива ФП в среднем в 6 раз, а инфильтрация лимфоцитами эндокарда МЖП — с тенденцией к увеличению шанса рецидива ФП, что согласуется с данными литературы [9, 10].

Лабораторные предикторы рецидивирования ФП, косвенно или прямо связанные с воспалительными процессами, также многие годы являются предметом внимания исследователей. Было выявлено, что увеличение концентрации NT-proBNP ассоциируется с двукратным увеличением шанса рецидива ФВ после изоляции ЛВ. В литературе имеются работы, которые содержат аналогичные результаты. Так, риск выявления бессимптомной фибрилляторной активности достоверно выше у пациентов с исходно повышенным уровнем NT-proBNP [12].

При анализе белков системы протеолиза внеклеточного матрикса данных за влияние отдельно взятых маркеров на риск рецидива ФП нами получено не было. Имеются небольшие исследования, продемонстрировавшие связь отдельных показателей с течением ФП. Так, отмечается, что повышение уровня вчСРБ и ИЛ-6, а также снижение уровня ИЛ-18 коррелирует с увеличением размера ЛП [13, 14]. Кроме того, в исследовании Liew R, Khairunnisa K, et al. было показано, что ФНО- α активизирует миофибробласты и секрецию ими MMP-2 и MMP-9, что, в свою очередь, активирует продукцию коллагена [15].

В связи с отсутствием в литературе данных, касающихся уже выполненных крупных исследований, и невозможностью сравнить полученные нами результаты по маркерам воспаления с данными других авторов, рассматриваем наше исследование как пилотное для планирования проверки предиктивной способности параметров крови в отношении выявления на дооперационном этапе пациентов с невеннозависимой ФП.

Основанием для изучения уровня антикардиальных антител и их предикторной способности в отношении рецидива ФП стали работы Благовой О. В. и др., в которых была продемонстрирована связь между уровнем антител и воспалительным процессом в миокарде. Авторы продемонстрировали диагностическую значимость антикардиальных антител в диагностике миокардита, чувствительность метода составила 84,9%, прогностическая

ценность положительного результата — 69,7%, отрицательного — 63,6%. Максимальной специфичностью обладало выявление антител к ядрам кардиомиоцитов в титре 1:160–1:320. При этом диагностическая значимость описана для совокупности всех антикардиальных антител [16].

Результаты нашего анализа выявили обратную взаимосвязь одного из показателей панели антикардиальных антител и рецидивирования ФП: выявлена статистически значимо меньшая концентрация антител к антигенам волокон проводящей системы сердца в группе пациентов, имеющих рецидивы ФП после изоляции ЛВ ($p=0,0101$), в сравнении с пациентами без рецидивов.

Ранее проведенные работы по схожей тематике не демонстрировали аналогичных результатов. Например, в исследовании Динова Б.А. и др. 2012г [17] изучались группы пациентов детского возраста с различными нарушениями ритма и проводимости сердца. Повышение титра антител (в т.ч. к антигенам проводящей системы) определялось во всех группах.

Интерпретация нашей находки, обратной по смыслу всем имеющимся данным, в настоящее время представляется затруднительной в виду отсутствия опыта изучения данного отдельно взятого показателя. Данное направление требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования. Это одноцентровое исследование с небольшим размером выбор-

ки. Ввиду изначально небольшого объема выборки после завершения наблюдения сформировались разные по численности группы. Отсутствие единого рекомендованного протокола, техники по забору гистологического материала в связи с малым мировым опытом проведения эндомиокардиальной биопсии также является ограничением настоящего исследования. Также в ходе статистического анализа и интерпретации результатов обращает на себя внимание, что разные морфологические признаки встречаются в разных сочетаниях у разных больных, что затрудняет выделение отдельных предикторов рецидивирования ФП после изоляции.

Заключение

У подавляющего большинства пациентов с ФП даже без выраженной сопутствующей патологии выявляются морфологические изменения в биоптатах миокарда, соответствующие воспалительному процессу в нем, при этом риск рецидива ФП достоверно не связан у пациентов с признаками воспалительного процесса.

Повышенные уровни NT-proBNP у пациентов до изоляции прогнозируют потенциально более низкую эффективность вмешательства.

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

Литература/References

1. Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2022;62(4):12-19. (In Russ.) Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология*. 2022;62(4):12-19. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1997.
2. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/nejm199809033391003.
3. Nanthakumar K, Lau YR, Plumb VJ, et al. Electrophysiological findings in adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation*. 2004;110:117-23. doi:10.1161/01.cir.0000134280.40573.D8.
4. Kobayashi Y, Yazawa T, Baba T, et al. Clinical, electrophysiological, and histopathological observations in supraventricular tachycardia. *Pacing. Clin Electrophysiol*. 1988;11;8:1154-67. doi:10.1111/j.1540-8159.1988.tb03967.x.
5. Morozova MP, Lukoshkova EV, Gavrilova SA. Some aspects of heart rate variability estimation in rats. *Russian journal of physiology*. 2015;101(3):291-307. (In Russ.) Морозова М.П., Лукошкова Е.В., Гаврилова С.А. Особенности оценки вариабельности ритма сердца у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015;101(3):291-307. EDN TLUJNH.
6. Coats A, Heymans S, Farmakis D, et al. Atrial disease and heart failure: the common soil hypothesis proposed by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2021;00:1-5. doi:10.1093/eurheartj/ehab834.
7. Packer M. Characterization, Pathogenesis, and Clinical Implications of Inflammation-Related Atrial Myopathy as an Important Cause of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015343. doi:10.1161/JAHA.119.015343.
8. Shen M, Arora R, Jalife J, et al. Atrial Myopathy. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2019;4(5):640-54. doi:10.1016/j.jacbs.2019.05.005.
9. Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with "primary" atrial fibrillation; Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest*. 1991;100(2):303-6. doi:10.1378/chest.100.2.303.
10. Batalov RE, Rogovskaya YuV, Ryabov VV, et al. Idiopathic form of atrial fibrillation, inflammation and clinical results of radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(12):7-12. (In Russ.) Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Рябов В.В. и др. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной изоляции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(12):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-7-12.
11. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180-4. doi:10.1161/01.cir.96.4.1180.
12. Chua W, Purmah Y, Cardoso V, et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with

- prevalent atrial fibrillation. Eur Heart J. 2019;21;40(16):1268-76. doi:10.1093/eurheartj/ehy815.
13. Luan Y, Guo Y, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. Europace. 2010;12(12):1713-8. doi:10.1093/europace/euq321.
14. Psychari SN, Apostolou T, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2005;95(6):764-7. doi:10.1016/j.amjcard.2004.11.032.
15. Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, et al. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. Circ J. 2013;77(5):1171-9. doi:10.1253/circj.cj-12-1155.
16. Blagova O, Osipova Y, Nedostup A, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: a non-invasive diagnostic algorithm. Терапевтический архив. 2017;89(9):30-40. (In Russ.) Благова О., Осипова Ю., Недоступ А. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). Терапевтический архив. 2017;89(9):30-40. doi:10.17116/terarkh201789930-40.
17. Dinov BA, Kupriyanova AG, Beletskaya LV, et al. Clinical importance of anticardiac antibodies in children with cardiovascular system diseases. Ros Vestn Perinatol Pediat. 2012;4(1):70-4. (In Russ.) Динов Б.А., Куприянова А.Г., Белецкая Л.В. и др. Определение титра антикардиальных антител у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;4(1):70-4.

Прогностическая значимость тропонина I в оценке сердечно-сосудистого риска в российской популяции. По результатам многоцентровых исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2

Драпкина О.М.¹, Шальнова С.А.¹, Концевая А.В.¹, Куценко В.А.^{1,2}, Капустина А.В.¹, Баланова Ю.А.¹, Евстифеева С.Е.¹, Иванова А.А.¹, Имаева А.Э.¹, Макогон Н.В.¹, Метельская В.А.¹, Муромцева Г.А.¹, Филичкина Е.М.¹, Яровая Е.Б.^{1,2}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова". Москва, Россия

Цель. Оценить значимость тропонина I (hs-cTnI) для стратификации сердечно-сосудистого риска в популяционном исследовании российских мужчин и женщин трудоспособного возраста.

Материал и методы. Проанализированы данные 13976 мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет из наблюдательных многоцентровых исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Обследование включало: опрос по стандартной анкете, измерения роста, веса, окружности талии, индекса массы тела, артериального давления, частоты пульса, биохимических показателей. Уровень hs-cTnI в образцах сыворотки крови, хранившихся при -70° С в Биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, определяли иммунохемилюминесцентным анализом с микрочастицами. Индивидуальный сердечно-сосудистый риск рассчитывали по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation): значения <1% — низкий риск; 1-4% — умеренный, 5-9% — высокий и ≥10% — очень высокий. Аналогично исследованию BiomarCaRE, участников разделили на 3 группы по уровню cTnI с учетом пола: для мужчин <6, от 6 до 12 и >12 пг/мл, для женщин <4, от 4 до 10 и >10 пг/мл. Проспективно собрали жесткие конечные точки (КТ): смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или нефатальный инфаркт миокарда, и комбинированные КТ (ККТ): те же и инсульт.

Результаты. Проспективный анализ связи уровня тропонина с КТ и ККТ показал, что у участников без ССЗ в анамнезе уровень hs-cTnI >12 пг/мл у мужчин и >10 пг/мл у женщин ассоциирован с увеличением риска наступления КТ и ККТ в 3,39 (1,91-6,03) и 2,69 (1,6-4,52) раз (p<0,001), соответственно. Аналогично BiomarCaRE проведена валидация схемы реклассификации риска, вычисленного по SCORE, путем добавления в показатели значения hs-cTnI. Индекс реклассификации риска NRI (net reclassification improvement index) для КТ и ККТ составил 13 и 11% (p<0,001), соответственно. Среди мужчин реклассифика-

ция для ККТ NRI оказалась точнее, чем среди женщин: 19 и 11%, соответственно.

Заключение. Уровень hs-cTnI является независимым предиктором инфаркта миокарда, инсульта и смерти от ССЗ у лиц 35-64 лет без ССЗ в анамнезе. Добавление уровня hs-cTnI в модель SCORE делает прогноз риска точнее.

Ключевые слова: тропонин I, прогноз, сердечно-сосудистый риск, конечные точки, реклассификация, исследование ЭССЕ-РФ.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, сотрудников лаборатории "Банк биологического материала" и Клинико-диагностической лаборатории. Большая благодарность участникам исследования ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2.

Поступила 09/03-2023

Рецензия получена 11/04-2023

Принята к публикации 11/05-2023



Для цитирования: Драпкина О.М., Шальнова С.А., Концевая А.В., Куценко В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Иванова А.А., Имаева А.Э., Макогон Н.В., Метельская В.А., Муромцева Г.А., Филичкина Е.М., Яровая Е.Б. Прогностическая значимость тропонина I в оценке сердечно-сосудистого риска в российской популяции. По результатам многоцентровых исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3548. doi:10.15829/1728-8800-2023-3548. EDN RRVMWD

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: svetlanashalnova@yandex.ru

[Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Шальнова С.А.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Концевая А.В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Куценко В.А. — с.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, аспирант кафедры теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Капустина А.В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Баланова Ю.А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Евстифеева С.Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Иванова А.А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Имаева А.Э. — д.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Макогон Н.В. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3288-7315, Метельская В.А. — д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Муромцева Г.А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Филичкина Е.М. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-3715-6896, Яровая Е.Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, доцент кафедры теории вероятностей, отделение математики, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0002-6615-4315].

Prognostic significance of troponin I in assessing cardiovascular risk in the Russian population. Data from ESSE-RF1 and ESSE-RF2 multicenter studies

Drapkina O. M.¹, Shalnova S. A.¹, Kontsevaya A. V.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Kapustina A. V.¹, Balanova Yu. A.¹, Evstifeeva S. E.¹, Ivanova A. A.¹, Imaeva A. E.¹, Makogon N. V.¹, Metelskaya V. A.¹, Muromtseva G. A.¹, Filichkina E. M.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}

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

Aim. To assess the significance of troponin I (hs-cTnI) for cardiovascular risk stratification in a population of Russian working-age men and women of.

Material and methods. The data of 13976 men and women aged 25-64 from the ESSE-RF1 and ESSE-RF2 multicenter studies were analyzed. The examination included following points: standard questionnaire, measurements of height, weight, waist circumference, body mass index, blood pressure, pulse rate, biochemical tests. The level of hs-cTnI in blood serum samples stored at -70°C in the Biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine was determined by chemiluminescent immunoassay analysis. Individual cardiovascular risk was calculated using the SCORE scale: values <1% — low risk; 1-4% — moderate, 5-9% — high and ≥10% very high. Similar to the BiomarCaRE study, participants were divided into 3 sex-adjusted cTnI levels: men <6, 6 to 12, and >12 pg/ml; women <4, 4 to 10, and >10 pg/ml. We analyzed following hard endpoints: cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction, and composite endpoint: the same and stroke.

Results. The prospective analysis of the relationship between troponin levels and endpoints and composite endpoints showed that in participants without prior CVD, hs-cTnI levels >12 pg/ml in men and >10 pg/ml in women are associated with an increased risk of endpoints and composite endpoints by 3,39 (1,91-6,03) and 2,69 (1,6-4,52) times ($p<0,001$), respectively. Similarly to BiomarCaRE, the SCORE-calculated risk reclassification was validated by adding the hs-cTnI value. The net reclassification improvement index (NRI) for endpoints and composite endpoints was 13% and 11% ($p<0,001$), respectively. Among men, the reclassification for NRI composite endpoints was more accurate than among women: 19% and 11%, respectively.

Conclusion. The hs-cTnI level is an independent predictor of myocardial infarction, stroke, and death from CVD in people aged 35-64 years without prior CVD. Adding the hs-cTnI level to the SCORE model makes the risk prediction more accurate.

Keywords: troponin I, prognosis, cardiovascular risk, end points, reclassification, ESSE-RF study.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors thank the staff of the Department of Epidemiology of Chronic non-communicable Diseases, the staff of the laboratory "Bank of Biological Material" and the Clinical Diagnostic Laboratory. Many thanks to the participants of the ESSE-RF1 and ESSE-RF2 studies.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Shalnova S. A. * ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Evstifeeva S. E. ORCID: 0000-0002-7486-4667, Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-2812-959X, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Makogon N. V. ORCID: 0000-0003-3288-7315, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Filichkina E. M. ORCID: 0000-0003-3715-6896, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315.

*Corresponding author:
svetlanashalnova@yandex.ru

Received: 09/03-2023

Revision Received: 11/04-2023

Accepted: 11/05-2023

For citation: Drapkina O. M., Shalnova S. A., Kontsevaya A. V., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Balanova Yu. A., Evstifeeva S. E., Ivanova A. A., Imaeva A. E., Makogon N. V., Metelskaya V. A., Muromtseva G. A., Filichkina E. M., Yarovaya E. B. Prognostic significance of troponin I in assessing cardiovascular risk in the Russian population. Data from ESSE-RF1 and ESSE-RF2 multicenter studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3548. doi:10.15829/1728-8800-2023-3548. EDN RRVMDW

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КТ — конечная точка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОТ — окружность талии, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, NRI — net reclassification improvement index (индекс реклассификации риска), hs-cTnI — high-sensitivity cardiac Troponin I (сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Введение

Определение общего сердечно-сосудистого риска (ССР) стало первостепенной задачей в практике врача, начиная с конца прошлого века, когда была представлена модель риска, основанная на данных Фремингемского исследования [1]. С тех пор прошло четверть века. Новые модели и шкалы определения риска появились в Европе, Америке и других странах [2, 3]. Однако все они имеют один общий дефект — недостаточную точность определения риска, которая нередко приводит как к его недооценке, так и переоценке [4].

В последние годы важным направлением развития кардиологии является поиск параметров, уточняющих степень риска. Были получены дан-

ные, демонстрирующие новые возможности для оценки риска из числа новых показателей, в частности, сердечных тропонинов [5].

Новые технологии определения тропонинов высокочувствительным методом и возможности с помощью низких концентраций так называемого высокочувствительного сердечного тропонина I (high-sensitivity cardiac Troponin I, hs-cTnI) выявлять лиц высокого ССР позволили высказать гипотезу о том, что сердечный тропонин T (cTnT) и hs-cTnI можно использовать для рестратификации ССР в общей популяции [6]. По уровню hs-cTnI можно судить об активности различных патофизиологических процессов, включая некроз и апоптоз кардиомиоцитов [7]. Тропонин продемонстрировал

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- В исследовании ЭССЕ-РФ оценена способность тропонина I прогнозировать сердечно-сосудистый риск среди россиян трудоспособного возраста.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые в России по образцу исследования BiomarCaRE проведена валидация схемы реклассификации риска, вычисленного по SCORE, путем добавления в модель тропонина I.
- Рассчитан индекс реклассификации риска (NRI) для жесткой и комбинированной конечных точек.
- Показано, что у мужчин индекс реклассификации риска для жесткой конечной точки выше, чем у женщин.
- Высокий уровень тропонина I — независимый предиктор инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The ESSE-RF study evaluated the ability of troponin I to predict cardiovascular risk among working-age Russians.

What might this study add?

- For the first time in Russia, based on the model of the BiomarCaRE study, a SCORE-calculated risk reclassification scheme was validated by adding troponin I to the model.
- Risk reclassification index for hard and combined endpoints was estimated.
- Men have been shown to have a higher risk reclassification index for the hard endpoint than women.
- High troponin I is an independent predictor of myocardial infarction, stroke, and death in individuals without prior cardiovascular disease.

свои диагностические и прогностические способности не только при острых поражениях миокарда, но и при ассоциации с сердечно-сосудистыми событиями в ряде длительных проспективных исследований, в которых он оказался независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин, развития инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и др. [8–10]. Преимуществом данного биомаркера является относительная простота оценки в рутинной практике и невысокая стоимость теста.

Для понимания роли hs-cTnI в оценке ССР в сравнении с уже известными биомаркерами было проведено крупнейшее в Европе исследование (BiomarCaRE; 2007–2013гг), в котором были проанализированы уровни hs-cTnI у 74738 человек из 10 популяционных когорт Европы. Были получены данные по распределению уровней hs-cTnI в популяциях Европы и положительные ассоциации с факторами риска (ФР) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и всех причин [11, 12].

В Российской Федерации (РФ) до последнего времени популяционный анализ уровня hs-cTnI и его ассоциаций с ССЗ и их ФР не проводился. Впервые в 2022г было проведено пилотное исследование по оценке распределения уровня hs-cTnI в выборке населения Вологодской области [13]. На этой выборке были изучены ассоциации тропонина с ФР ССЗ и Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), а также потенциальная значимость уровня hs-cTnI в оценке риска ССЗ в общей популяции населения 35–64 лет. Кроме того, впервые в РФ был проведен анализ прогностических возможностей hs-cTnI в от-

ношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на популяционном уровне [14].

Результаты классификации пациентов с различным уровнем риска по европейским критериям hs-cTnI сравнивали со стандартными критериями риска по SCORE. Было показано, что точность определения риска по SCORE в нашей популяции недостаточна и часть выборки должна быть реклассифицирована.

Анализ результатов показал, что выживаемость статистически значимо выше в категориях низкого риска по сравнению с лицами, находящимися в категориях умеренного и высокого риска, определенных по уровню hs-cTnI в нашей популяции. Связь между уровнем hs-cTnI и конечной точкой (КТ) осталась значимой и при поправке на SCORE. Повышенная концентрация hs-cTnI статистически значимо ассоциируется с более высокой частотой любых сердечно-сосудистых событий среди населения 35–64 лет без ИМ и ОНМК в анамнезе, а добавление уровня hs-cTnI в модель риска SCORE может повысить точность определения ССР [14].

Основное ограничение выполненного пилотного исследования — недостаточная продолжительность наблюдения и, соответственно, недостаточное число исходов — КТ. Ограничением исследования являлось также его проведение на выборке одного региона РФ. Тем не менее, удалось получить значимые ассоциации между уровнем hs-cTnI и КТ, что, в свою очередь, может служить доказательством целесообразности определения уровня этого биомаркера в сыворотке крови для оценки ССР среди российского населения. Очевидно, что

продолжение изучения связи концентрации hs-cTnI с популяционным риском в масштабах нескольких российских территорий, поможет преодолеть указанное ограничение пилотного исследования.

Цель исследования — оценить значимость уровня hs-cTnI для стратификации ССР у российских мужчин и женщин трудоспособного возраста по результатам многоцентрового исследования.

Материал и методы

Исследование базируется на данных наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [15]. В данной работе использовались результаты обследования участников исследования ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2, включающие Вологодскую, Волгоградскую, Ивановскую, Омскую, Рязанскую и Тюменскую области, Краснодарский, Красноярский и Приморский края, республики Карелия и Северная Осетия (Алания). Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России). Каждый участник исследования подписал информированное согласие, включающее разрешение на использование биообразцов для целей научных исследований.

В исследовании ЭССЕ-РФ использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений. Краткое описание: 1 шаг — случайно отбирались поликлиники; 2 шаг — в каждой поликлинике случайно отбирались врачебные участки; 3 шаг — на каждом участке случайно отбирали домохозяйство, из которого приглашали подходящего по возрасту и полу потенциального участника обследования. Более подробно протокол представлен ранее [15].

Всего обследовано 13976 человек обоего пола в возрасте 25–64 лет.

Обследование включало:

- Опрос по стандартной анкете, содержащей информацию о социально-демографических данных (пол, возраст, образование, достаток), статусе курения и анамнезе заболеваний.

- Физикальное обследование: антропометрические измерения: рост, вес, окружность талии (ОТ) и индекс массы тела (ИМТ). Артериальное давление (АД) и частоту пульса измеряли дважды, на правой руке, в положении сидя автоматическим тонометром OMRON. В анализ включали среднее из двух измерений.

- Биохимические показатели. Пробоподготовку, т.е. получение сыворотки и плазмы крови проводили в лечебно-профилактических учреждениях региона сразу после взятия крови по стандартной методике. Образцы сыворотки и плазмы крови (далее биообразцы) замораживали после аликвотирования при температуре -25°C в пробирках типа эппендорф по 500–1000 мкл. Из региона не более чем через 2 нед. образцы доставляли в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России на сухом льду при температуре -50°C . Хранились образцы при температуре -70°C . Определяли уровни общего холестерина (ХС),

ХС липопротеинов низкой плотности, ХС липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, высокочувствительного С-реактивного белка, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенной по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney disease — Epidemiology Collaboration).

- Дополнительно из биообразцов, хранящихся в био-банке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России с 2013–2014 гг. и 2017 гг., в конце 2020 г. были определены концентрации hs-cTnI. Уровень hs-cTnI измеряли с ноября по декабрь 2020 г. в образцах сыворотки крови, хранимых при -70°C , с помощью иммунохемилюминесцентного анализа с микрочастицами, используя реактивы Architect Stat High Sensitive Troponin I (Abbott) на автоматизированном анализаторе Architect i2000sr (Abbott, Abbot Park IL). Нижний порог определения hs-cTnI составил 1,1 пг/мл, диапазон измерений: 0–50000 пг/мл.

Для каждого участника устанавливался статус курения: курит или не курит в настоящее время. Ожирение определялось как ИМТ ≥ 30 кг/м² и/или ОТ ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см женщин (абдоминальное ожирение). Артериальная гипертензия (АГ) диагностировалась при уровне систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст., или при приеме антигипертензивных препаратов. Наличие заболевания регистрировалось при положительном ответе на вопрос "Говорил ли Вам врач, что у Вас имеются следующие заболевания?". Индивидуальные уровни ССР определялись с помощью шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Значения SCORE $< 1\%$ определялись как низкий риск, 1–4% — умеренный, 5–9% — высокий и $\geq 10\%$ — очень высокий риск [2].

Аналогично исследованию BiomarCaRE участников разделили на три группы в соответствии с уровнем hs-cTnI в зависимости от пола. Для мужчин: < 6 пг/мл, 6–12 пг/мл и > 12 пг/мл; для женщин: < 4 пг/мл, 4–10 пг/мл и > 10 пг/мл.

В проспективное когортное наблюдение, в котором собирались КТ, включены выборки из населения указанных выше регионов, за исключением Волгоградской области и республики Северная Осетия (Алания). Сбор КТ осуществлялся один раз в два года с помощью прямого и непрямого контактов. В первую очередь устанавливали жизненный статус участника, затем причины смерти и новые случаи ССЗ. Данные по смертности получены из регионального регистра с закодированными причинами смерти по международной классификации болезней (МКБ-10). Заболеваемость проверялась и уточнялась по историям болезни и в Фонде обязательного медицинского страхования. Кроме того, регистрировали первое нефатальное заболевание: ИМ и/или ОНМК.

Исследование ассоциаций уровня hs-cTnI со SCORE и КТ было проведено в популяции ≥ 35 лет без ССЗ в анамнезе и включало 10417 человек. Медиана периода наблюдения для всей выборки составила 5,2 [3,8; 6,2] лет. Для исследования ЭССЕ-РФ1 — 6,2 [5,4; 6,7] лет, для исследования ЭССЕ-РФ2 — 3,8 [3,7; 3,9] лет.

За время наблюдения получено 222 жестких КТ (смерть от ССЗ или нефатальный ИМ), что составило 2,14% выборки. Также выявлено 325 комбинированных КТ (смерть от ССЗ или нефатальный ИМ или нефатальное ОНМК) — 3,13% выборки.

В выборке без ССЗ в анамнезе (лица, ранее перенесшие ИМ и/или ОНМК) выявлено 178 жестких КТ и 261 комбинированная КТ.

Таблица 1

Половозрастной анализ уровня hs-cTnI в выборке населения ЭССЕ РФ-1 и ЭССЕ РФ-2

Возраст, годы	Оба пола				Мужчины				Женщины			
	N	Me [Q25; Q75]	Q95	Q99	N	Me [Q25; Q75]	Q95	Q99	N	Me [Q25; Q75]	Q95	Q99
25-34	3261	1,30 [0,80; 2,20]	6,6	19,84	1582	1,60 [1,10; 2,50]	7,29	18,79	1679	1,10 [0,50; 1,80]	6,01	20,38
35-44	3166	1,70 [1,00; 2,70]	7,6	21,03	1454	2,10 [1,40; 3,30]	9	29,46	1712	1,40 [0,80; 2,20]	6,5	16,43
45-54	3711	2,20 [1,40; 3,30]	9,25	29,53	1479	2,50 [1,70; 4,00]	11,9	47,7	2232	2,00 [1,20; 3,00]	7,64	24,07
55-64	3838	2,90 [1,90; 4,50]	13	41,46	1441	3,40 [2,20; 5,50]	15,8	56,94	2397	2,70 [1,80; 4,00]	10,22	30,52
25-64	13976	2,00 [1,20; 3,30]	9,3	30,05	5956	2,30 [1,40; 3,80]	11,53	39,08	8020	1,80 [1,00; 3,00]	8,2	23,89

Таблица 2

Ассоциация уровня hs-cTnI с ФР ССЗ с поправкой на пол, возраст и регион

ФР	На сколько пг/мл повышается медиана hs-cTnI в группе риска [#]	95% ДИ
Курит сейчас	-0,05	(-0,11–0,01)
АГ	0,42	(0,36–0,48)**
ОТ ≥102/88 см	0,42	(0,36–0,48)**
ИМТ ≥30 кг/м ²	0,43	(0,37–0,49)**
СД/глюкоза ≥6,1 ммоль/л	0,48	(0,37–0,59)**
Общий ХС ≥5 ммоль/л	0,22	(0,17–0,27)**
ХС ЛВП ≤1/1,2 ммоль/л	0,20	(0,13–0,27)**
ТГ ≥1,7 ммоль/л	0,32	(0,26–0,38)**
ИМ в анамнезе	0,38	(0,30–0,46)**
ОНМК в анамнезе	1,29	(1,05–1,54)**
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	1,69	(1,12–2,27)**
СРБ ≥3 мг/л	0,39	(0,33–0,46)**

Примечание: [#] — оценка получена методом квантильной регрессии с поправкой на пол, возраст и регион; ** — $p < 0,001$. ДИ — доверительный интервал, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛВП — ХС липопротеинов высокой плотности.

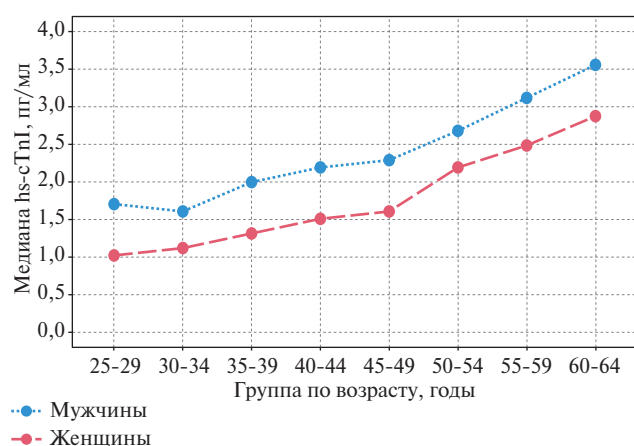


Рис. 1 Уровень hs-cTnI в обследованной выборке населения ЭССЕ РФ-1 и ЭССЕ РФ-2 в зависимости от пола и возраста.

Примечание: hs-cTnI — high-sensitivity cardiac Troponin I (сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом).

Статистический анализ. Статистический анализ проведен в среде R 4.1. Непрерывные параметры представлены средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$) или медианой и интерквартильным размахом [Me (Q25; Q75)]. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров

проведена с использованием критерия Манна-Уитни, для дискретных — точного двустороннего критерия Фишера. Зависимость логарифма уровня hs-cTnI от возраста оценивалась при помощи линейной регрессии. Ассоциации между уровнем hs-cTnI и бинарными ФР оценивали при помощи квантильной регрессии [16], между уровнем hs-cTnI и КТ — при помощи модели пропорциональных рисков Кокса. Оценка реклассификации шкалы SCORE при помощи уровня hs-cTnI проведена с использованием таблиц реклассификации и NRI (net reclassification improvement index) [17]. Уровень статистической значимости при проверке каждой из гипотез принят равным 0,05.

Проспективная часть исследования выполнена в рамках государственного задания на 2020-2022гг № АААА-А20-120013090086-0 к 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 РФ. Оценка влияния на заболеваемость и смертность (популяционное исследование)". Исследование было выполнено при финансовой поддержке компании ЭББОТ (Abbot Diagnostics), США.

Результаты

В таблице 1 представлены данные по распределению уровня hs-cTnI в половозрастных подгруппах. Обращает на себя внимание более высокий уровень

Таблица 3

Модель Кокса для BiomarCaRE точек (0-4-10 пг/мл для женщин и 0-6-12 пг/мл для мужчин)

Уровни hs-cTnI (пг/мл)	RR с поправкой на регион	p	Жесткая КТ		RR с поправкой на все ФР*	p
			RR с поправкой на регион, пол, возраст	p		
<6/4	Референс		Референс		Референс	
от 6/4 до 12/10	2,03 (1,35-3,06)	0,001	1,64 (1,08-2,47)	0,020	1,4 (0,78-2,51)	0,256
>12/10	5,65 (3,72-8,57)	0,000	4,01 (2,64-6,09)	0,000	3,39 (1,91-6,03)	0,000
			Комбинированная КТ			
			Референс	Референс		
<6/4	Референс		Референс		Референс	
от 6/4 до 12/10	2,02 (1,45-2,81)	0,000	1,64 (1,17-2,3)	0,004	1,51 (0,96-2,38)	0,078
>12/10	4,28 (2,93-6,26)	0,000	3,16 (2,16-4,62)	0,000	2,69 (1,6-4,52)	0,000

Примечание: * — список ковариат: регион, пол, возраст, курение сейчас, АГ, ОТ $\geq 102/88$ см, ИМТ ≥ 30 кг/м², сахарный диабет/глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л, общий ХС ≥ 5 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности $\leq 1/1,2$ ммоль/л, триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², С-реактивный белок ≥ 3 мг/л; КТ — конечная точка, ФР — факторы риска, hs-cTnI — high-sensitivity cardiac Troponin I (сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом), RR — относительный риск.

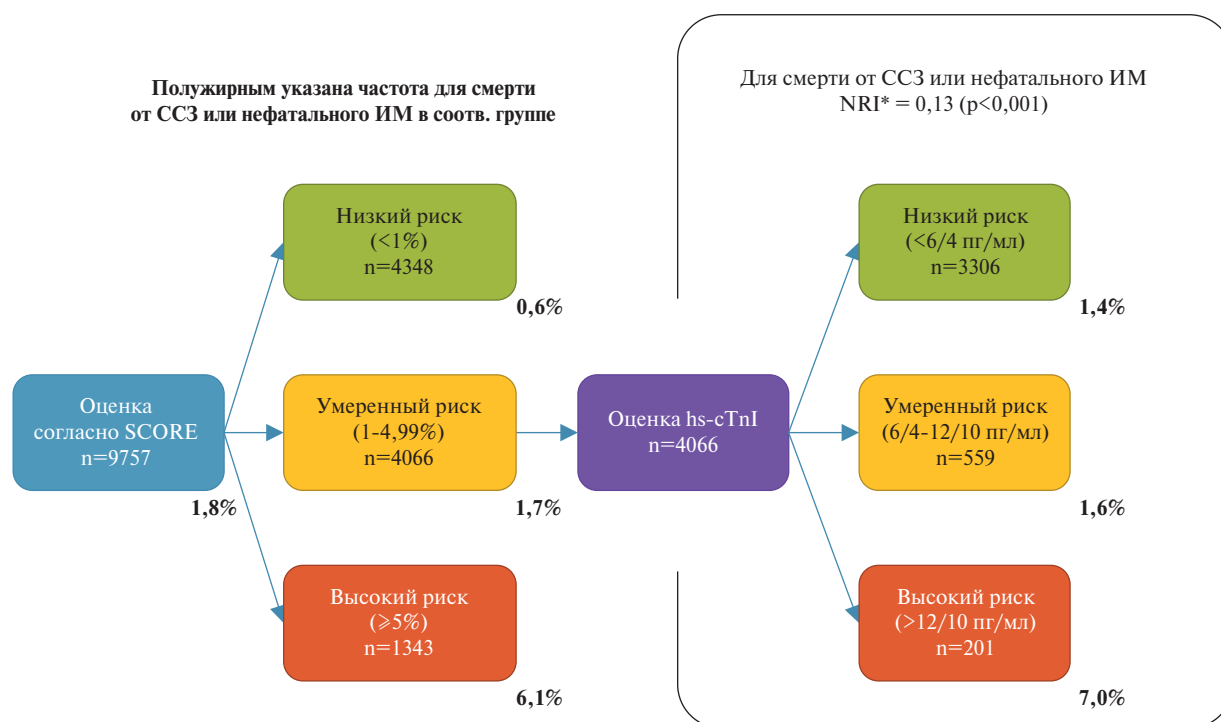


Рис. 2 Реклассификация ССР по SCORE, выполненная с добавлением hs-cTnI в выборке населения ЭССЕ РФ-1 и ЭССЕ РФ-2 на основе схемы, предложенной BiomarCaRE consortium [11].

Примечание: * — NRI (net reclassification improvement index) — индекс улучшения реклассификации. ИМ — инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, hs-cTnI — high-sensitivity cardiac Troponin I (сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом), NRI — net reclassification improvement index (индекс реклассификации риска). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

hs-cTnI в выборке мужчин по сравнению с женщинами в каждой возрастной группе ($p<0,001$). Рисунок 1 демонстрирует увеличение медианы hs-cTnI в зависимости от возраста как у мужчин, так и у женщин.

У мужчин средний уровень hs-cTnI нарастает со скоростью 2,5% в год, у женщин — со скоростью 3,5% в год. По данным пилотного исследования в Вологодской выборке ЭССЕ-РФ эти показатели составляли: 2,6% в год у мужчин и 5,9% в год у женщин, ($p<0,001$ для обоих полов) [13].

Анализ ассоциаций уровня hs-cTnI с ФР ССЗ проводился с использованием трех моделей: 1) однофакторный анализ с поправкой на регион, 2) однофакторный анализ с поправкой на пол, возраст и регион (таблица 2) и 3) многофакторный анализ. Следует отметить, что при коррекции по полу, возрасту и региону практически все факторы, включенные в анализ, достоверно ассоциированы с изменением медианы hs-cTnI, однако в многофакторной модели большинство этих связей исчезает

и остаются статистические ассоциации с АГ, ожирением, сахарным диабетом, уровнями общего ХС и С-реактивного белка, а также ОНМК и СКФ.

У участников со значением SCORE >5% (группа высокого риска) медиана hs-cTnI выше на 1,5 (1,37-1,63; $p<0,001$). С учетом поправки на пол и возраст эти цифры уменьшаются до 0,6 (0,43-0,77; $p=0,000$).

Как уже упоминалось, исследование КТ проведено в популяции ≥ 35 лет. В таблице 3 приведены результаты анализа ассоциации КТ и уровня hs-cTnI. В частности, превышение уровня 12 пг/мл у мужчин и 10 пг/мл у женщин ассоциировано с увеличением риска наступления жесткой КТ в 3,39 (1,91-6,03) раза и риска наступления комбинированной КТ в 2,69 (1,6-4,52) раза.

Полученные результаты позволили провести реклассификацию групп риска сравнительно со шкалой риска SCORE с последующей оценкой индекса реклассификации NRI для категориальных переменных [18]. Выборка была разделена по категориям SCORE предварительно без добавления уровня hs-cTnI: зеленый цвет — низкий риск, желтый — умеренный и красный — высокий и очень высокий (рисунок 2).

Согласно SCORE, 4066 человек составили группу умеренного риска. Из них, после добавления в число показателей уровня hs-cTnI, 3306 (81%) человек имели hs-cTnI $\leq 6/4$ пг/мл (мужчины/женщины), и потому были перемещены в группу низкого риска. В то же время 201 (5%) участник имел уровни hs-cTnI $>12/10$ пг/мл (мужчины/женщины), и потому перешли в группу высокого риска. Оказалось, что частота жесткой КТ в группе умеренного риска по SCORE составила 1,7%. В то же время, в подгруппе низкого риска по hs-cTnI она составила 1,4%, а в подгруппе высокого риска — 7%. Подобная реклассификация значима: для жесткой КТ NRI =13%, для комбинированной NRI =11% ($p<0,001$ для обеих КТ).

Анализ по полу показал, что в группе мужчин реклассификация значима для жесткой и комбинированной КТ, NRI =19 и 20%, соответственно ($p<0,001$ для обеих КТ); в группе женщин — NRI =11 ($p<0,05$) и 3% ($p>0,05$), соответственно.

Обсуждение

Настоящее исследование является первым в РФ анализом возможности прогнозировать ССР на популяционном уровне на основании количественного определения hs-cTnI. Результаты пилотного исследования, которые вошли в настоящий анализ, не противоречат полученным данным.

Полученные ранее результаты классификации пациентов с различным риском по уровню hs-cTnI, выполненного с учетом европейских критериев, при сравнении со стандартной шкалой риска SCORE показали, что точность определения риска по SCORE в нашей популяции недостаточна и часть выборки должна быть реклассифицирована. У мужчин по ме-

ре нарастания уровня hs-cTnI подтверждена достоверно более высокая вероятность развития как жесткой, так и комбинированной КТ в группах умеренного, высокого и очень высокого риска, формируемых на основании шкалы SCORE. У женщин такой ассоциации выявлено не было для комбинированного исхода; это, в частности, может быть обусловлено все еще относительно малым сроком наблюдения и, соответственно, недостаточным количеством КТ, что неудивительно для женщин данного возраста. Это послужило основанием включить в анализ ассоциаций с КТ всю выборку без учета пола.

Полученные нами результаты согласуются с основными результатами исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), в котором >8 тыс. пациентов в возрасте 54-74 лет без клинических признаков ССЗ наблюдались в течение 15 лет. Повышенный уровень hs-cTnI ($\geq 3,8$ пг/мл, 5 квинтиль) ассоциировался с более высокой частотой развития ишемической болезни сердца, ишемического инсульта, ССЗ, связанных с атеросклерозом, по сравнению с лицами, имеющими низкий уровень hs-cTnI $\leq 1,3$ пг/мл (1 квинтиль). Примечательно, что уровень 5 квинтиля в исследовании ARIC (3,7 пг/мл) был существенно ниже европейского (5,9 пг/мл) [8].

В настоящем исследовании нам удалось сравнить прогностическое значение hs-cTnI у мужчин и женщин, хотя число исходов преобладает в мужской когорте и ассоциации с КТ среди женщин выражены несколько слабее и менее достоверно, чем у мужчин. В то же время, в исследовании ARIC для случаев ишемической болезни сердца повышенные показатели hs-cTnI ассоциировались с несколько большим риском нежелательных явлений у женщин, чем у мужчин. Аналогичные данные получены в популяционном исследовании здоровья HUNT (The Nord-Trøndelag Health Study). Однако в исследовании, проведенном в Рейкьявике [18], и проспективном исследовании пожилых жителей Упсалы PIVUS (Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors) [19] различий в ассоциациях между полами выявлено не было.

Следует помнить, что наша выборка относительно молодая и находится в трудоспособном возрасте в отличие от многих популяций, например, исследования ARIC.

В настоящей работе показано, что повышенная концентрация hs-cTnI статистически значимо ассоциируется с более высокой частотой любых сердечно-сосудистых событий в выборке населения 35-64 лет без ИМ и ОНМК в анамнезе, а добавление уровня hs-cTnI к модели риска SCORE достоверно повышает точность определения ССР. После добавления к модели риска уровня hs-cTnI, 201 человек перешел в группу высокого риска (7%). Таким образом, приведенная реклассификация может свидетельствовать, как о недостаточной точности SCORE, так и о высоком популяционном риске.

Найденные значимые ассоциации между уровнем hs-cTnI и исходами могут служить доказательством целесообразности определения уровня этого биомаркера для оценки ССР российского населения.

Заключение

Анализ результатов индивидуальных данных выборки 35-64 лет (без ИМ и ОНМК в анамнезе) из российских регионов показал, что повышенный уровень hscTnI является независимым предиктором возникновения любых сердечно-сосудистых событий, а добавление его в шкалу SCORE улучшает прогнозирование рисков этих событий, особенно у мужчин. Полученные в исследовании данные

позволяют надеяться, что определение уровня hs-cTnI будет играть значительную роль в оценке ССР, а также будет использовано для улучшения прогноза развития ССЗ в российской популяции.

Благодарности. Авторы благодарят сотрудников отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, сотрудников лаборатории "Банк биологического материала" и Клинико-диагностической лаборатории. Большая благодарность участникам исследования ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2.

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

Литература/References

1. Wilson PW, D'Agostino R, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47. doi:10.1161/01.cir.97.18.1837.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
3. Hippisley-Cox C, Coupland Y, Vinogradova Y. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475-82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25.
4. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get with The Guidelines. *Am Heart J*. 2009;157(1):111-7.e2. doi:10.1016/j.ahj.2008.08.010.
5. Gerszten RE, Wang TJ. The search for new cardiovascular biomarkers. *Nature*. 2008;451:949-52. doi:10.1038/nature06802.
6. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58:1574-81. doi:10.1373/clinchem.2012.192716.
7. Collinson PO, Saenger AK, Apple FS; on behalf of the IFCC C-CB. High sensitivity, contemporary, and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids from the IFCC Committee in Cardiac Biomarkers (IFCC C-CB). *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:623-32. doi:10.1515/ccclm-2018-1211.
8. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, et al. High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation*. 2019;139(23):2642-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038772.
9. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem*. 2015;61:646-56. doi:10.1373/clinchem.2014.234369.
10. Lyngbakken MN, Rosjo H, Holmen OL, et al. Gender, high-sensitivity troponin I, and the risk of cardiovascular events (from the Nord-Trøndelag Health Study). *Am J Cardiol*. 2016;118:816-21. doi:10.1016/j.amjcard.2016.06.043.
11. Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: The BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 2016;37:2428-37. doi:10.1093/eurheartj/ehw172.
12. Farmakis D, Mueller C, Apple FS, et al. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4050-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083.
13. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20(4):2940. (In Russ.) Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В. и др. Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2940. doi:10.15829/1728-8800-2021-2940.
14. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. A pilot project to study the association of troponin I with cardiovascular complications in the population of the Russian region. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20(5):2980. (In Russ.) Шальнова С. А., Драпкина О. М., Концевая А. В. и др. Пилотный проект по изучению ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2980. doi:10.15829/1728-8800-2021-2980.
15. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine* 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013;6:25-34.
16. Koenker R, Chernozhukov V, He X, Peng L. (Eds.). *Handbook of Quantile Regression* (1st ed.). Chapman and Hall/CRC. 2017. P. 483. ISBN 9781315120256. doi:10.1201/9781315120256.
17. Leening MJG, Vedder MM, Witteman JCM, et al. Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. *Annals of internal medicine*. 2014;160(2):122-31. doi:10.7326/M13-1522.
18. Thorsteinsdottir I, Aspelund T, Gudmundsson E, et al. High-sensitivity cardiac troponin I is a strong predictor of cardiovascular events and mortality in the AGES-Reykjavik community-based cohort of older individuals. *Clin Chem*. 2016;62:623-30. doi:10.1373/clinchem.2015.250811.
19. Eggers KM, Johnston N, Lind L, et al. Cardiac troponin I levels in an elderly population from the community — the implications of sex. *Clin Biochem*. 2015;48:751-6. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.04.013.

Сравнение тридцатилетнего выживания в популяциях России и Соединенных Штатов Америки

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Драпкина О. М.

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

Цель. Сравнить дожитие при 30-летнем наблюдении в популяциях России и США.

Материал и методы. Из российских исследований 1975-1982гг включены 14728 мужчин и 6140 женщин в возрасте 18-71 лет, с наблюдением до 2017г (501016 человеко-лет наблюдения). Сравнивали с данными обследования в 1988-1994гг 2265 мужчин и 2345 женщин в возрасте 18-71 лет из популяции США (The Third National Health and Nutrition Examination Survey), с наблюдением за смертностью до 2019г (115523 человеко-лет наблюдения). Строили кривые Каплана-Мейера в группах мужчин и женщин 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-71 лет, в качестве исхода учитывали смерть от всех причин. Анализировали распространенность ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты. Сравнение кривых Каплана-Мейера в России и США свидетельствует о достоверных различиях во всех пяти возрастных группах мужчин; в России прогноз хуже ($p=0,000$). У женщин статистически значимые различия той же направленности появляются только в возрасте ≥ 60 лет ($p=0,003$). Сравнение распространенности факторов риска показало, что в России артериальная гипертензия встречается в несколько раз чаще в сравнении с США, различия достоверны во всех возрастных группах мужчин и женщин.

Заключение. При 30-летнем наблюдении прогноз для России хуже в сравнении с США для всех возрастных групп мужчин и для женщин >60 лет.

Ключевые слова: проспективное популяционное исследование, дожитие, факторы риска, распространенность, NHANES III.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Сопоставление с данными по американской популяции стало возможным благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному NCHS США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах публикации, ответственность NCHS ограничивается первичными данными.

Поступила 22/03-2023

Рецензия получена 06/04-2023

Принята к публикации 18/04-2023



Для цитирования: Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Драпкина О. М. Сравнение тридцатилетнего выживания в популяциях России и Соединенных Штатов Америки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3556. doi:10.15829/1728-8800-2023-3556. EDN YDTCDO

Comparison of thirty-year survival in the populations of Russia and the United States of America

Vilkov V. G., Shalnova S. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Drapkina O. M.

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

Aim. To compare survival at a 30-year follow-up in the populations of Russia and USA.

Material and methods. From the Russian studies of 1975-1982, 14728 men and 6140 women aged 18-71 years were included, with follow-up until 2017 (501016 person-years of follow-up). In addition, 2265 men and 2345 women aged 18-71 years from the US population (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) were compared with survey data in 1988-1994, with mortality follow-up until 2019 (115523 person-years of follow-up). Kaplan-Meier curves were created in groups of men and women aged 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-71 years old. All-cause death was taken into account as an outcome. We analyzed the prevalence of a number of cardiovascular risk factors.

Results. Comparison of Kaplan-Meier curves in Russia and USA shows significant differences in all five age groups of men; in Russia the prognosis was worse ($p=0,000$). In women, significant differences

of the same direction appear only at the age of ≥ 60 years ($p=0,003$). Comparison of the prevalence of risk factors showed that in Russia hypertension occurs several times more often than in the United States, while the differences are significant in all age groups of men and women.

Conclusion. At a 30-year follow-up, the prognosis for Russia is worse compared to the United States for all age groups of men and for women >60 years of age.

Keywords: prospective population study, survival, risk factors, prevalence, NHANES III.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The comparison with the data on the American population was made possible thanks to the free access to the data of the NHANES series of studies provided by the NCHS USA. Respon-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vilkov_vladimir@list.ru

[Вилков В. Г.* — д.м.н., с.н.с., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0263-494X, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

sibility for the results of the analysis, interpretation and conclusions lies with the authors of the publication, the responsibility of NCHS is limited to primary data.

Vilkov V. G.* ORCID: 0000-0003-0263-494X, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: vilkov_vladimir@list.ru

Received: 22/03-2023

Revision Received: 06/04-2023

Accepted: 18/04-2023

For citation: Vilkov V. G., Shalnova S. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Drapkina O. M. Comparison of thirty-year survival in the populations of Russia and the United States of America. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3556. doi:10.15829/1728-8800-2023-3556. EDN YDTCDO

АГ — артериальная гипертензия, ФР — фактор(-ы) риска, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, NHANES III — The Third National Health and Nutrition Examination Survey.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ожидаемая продолжительности жизни в России и США по состоянию на 2019г составляет для мужчин 68,2 и 76,3 лет, для женщин — 78,0 и 80,7 лет, соответственно.

Что добавляют результаты исследования?

- По результатам сравнения кривых Каплана-Мейера при 30-летнем наблюдении прогноз в России хуже, в сравнении с США, для всех возрастных групп мужчин и для женщин >60 лет.

Key messages

What is already known about the subject?

- Life expectancy in Russia and the United States as of 2019 is 68,2 and 76,3 years for men and 78,0 and 80,7 years for women, respectively.

What might this study add?

- Based on a comparison of Kaplan-Meier curves over a 30-year follow-up, the prognosis in Russia is worse than in the US for all age groups of men and for women >60 years of age.

Введение

Эпидемиологические (популяционные) исследования представляют собой предпочтительный способ исследования больших групп населения. Изучение выживания на популяционном уровне является необходимым инструментом при разработке и оценке эффективности программ в здравоохранении и социально-экономической сфере. Увеличение продолжительности жизни — одно из наиболее значимых достижений, отражающих уровень развития в социальной, экономической сферах и в системе здравоохранения [1].

При изучении выживания наиболее надежная и однозначно определяемая конечная точка — смерть от всех причин.

Проведенные в Институте профилактической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР (в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины — НМИЦ ТПМ Минздрава России) в конце 1970х — начале 1980х гг популяционные исследования содержат наиболее информативные из существующих данные о длительном наблюдении за смертностью в неорганизованной российской популяции на примере города Москвы [2-4].

Из числа имеющихся в открытом доступе данных исследований неорганизованной популяции

гражданского населения США для сопоставления с российскими данными выбрано NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) [5, 6] конца 1980х — начала 1990х гг с наблюдением за смертностью до 2019г.

Работа построена на принципах вторичного анализа данных — проведен собственный анализ выживания с использованием первичных данных указанных выше популяционных исследований.

Цель настоящей работы — сравнение кривых дожития при наблюдении длительностью 30 лет в неорганизованных популяциях США и России.

Материал и методы

Российские данные представлены случайной выборкой из населения нескольких районов города Москвы, обследованной с 1975 по 1982гг в НМИЦ ТПМ [7], исследование одномоментное с проспективным наблюдением за смертностью по состоянию на 2017г, продолжительность наблюдения до 42 лет. В анализ включены 14728 мужчин и 6140 женщин в возрасте 18-71 года, с общим количеством человеко-лет наблюдения 501016. Выделены 5 возрастных групп: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-71 лет, количество мужчин и женщин в указанных группах составило 1139 и 540, 1421 и 1223, 6409 и 1630, 4861 и 1550, 898 и 1197 человек, соответственно.

Для сравнения использовали находящиеся в открытом доступе данные исследования неорганизованной популяции гражданского населения США NHANES III

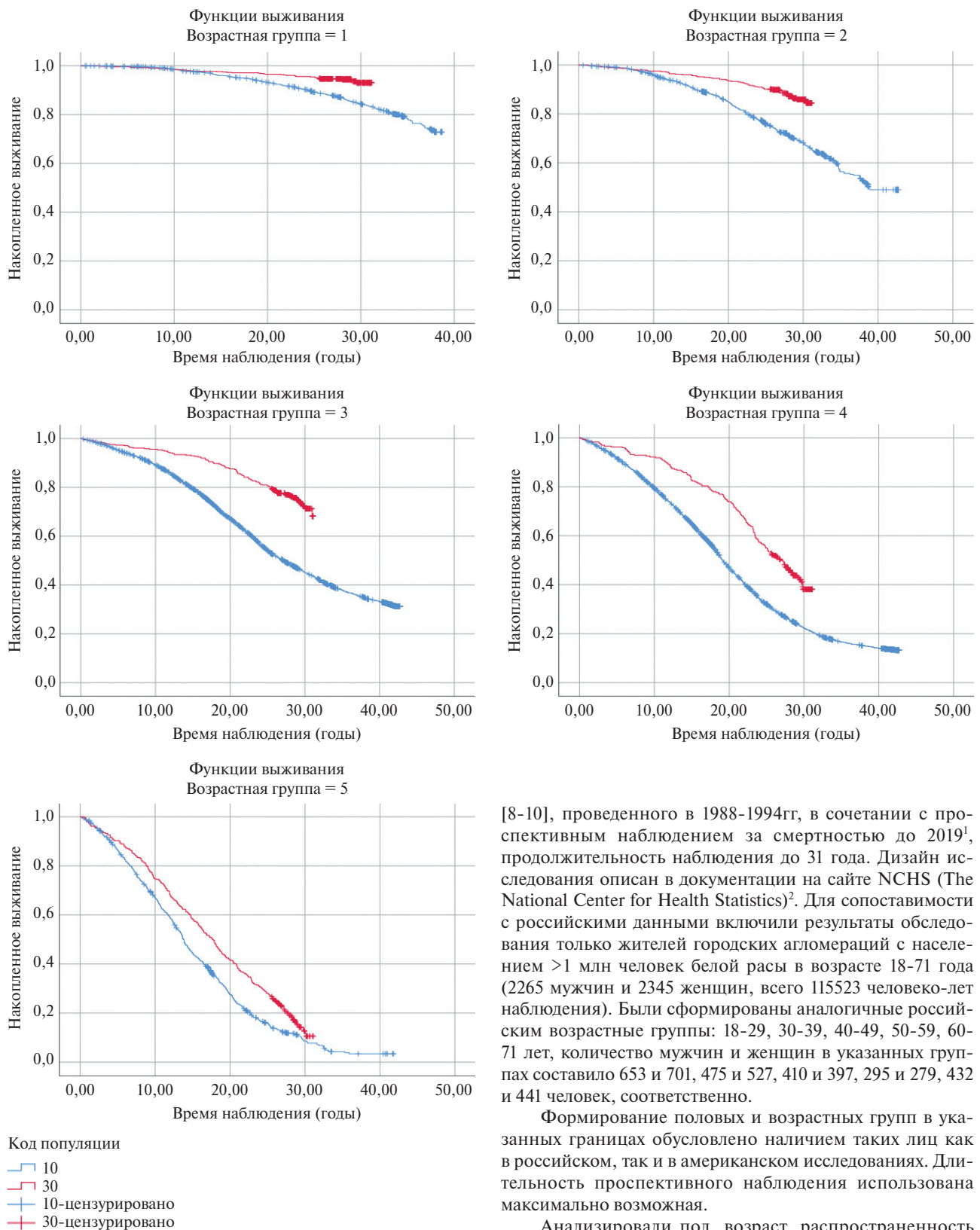


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера в 5 возрастных группах мужчин. Красная линия — США (код популяции 30), синяя — Россия (код популяции 10).

Примечание: возрастные группы: 1 — 18-29 лет, 2 — 30-39 лет, 3 — 40-49 лет, 4 — 50-59 лет, 5 — 60-71 лет. Различия достоверны ($p=0,0001$) во всех возрастных группах. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

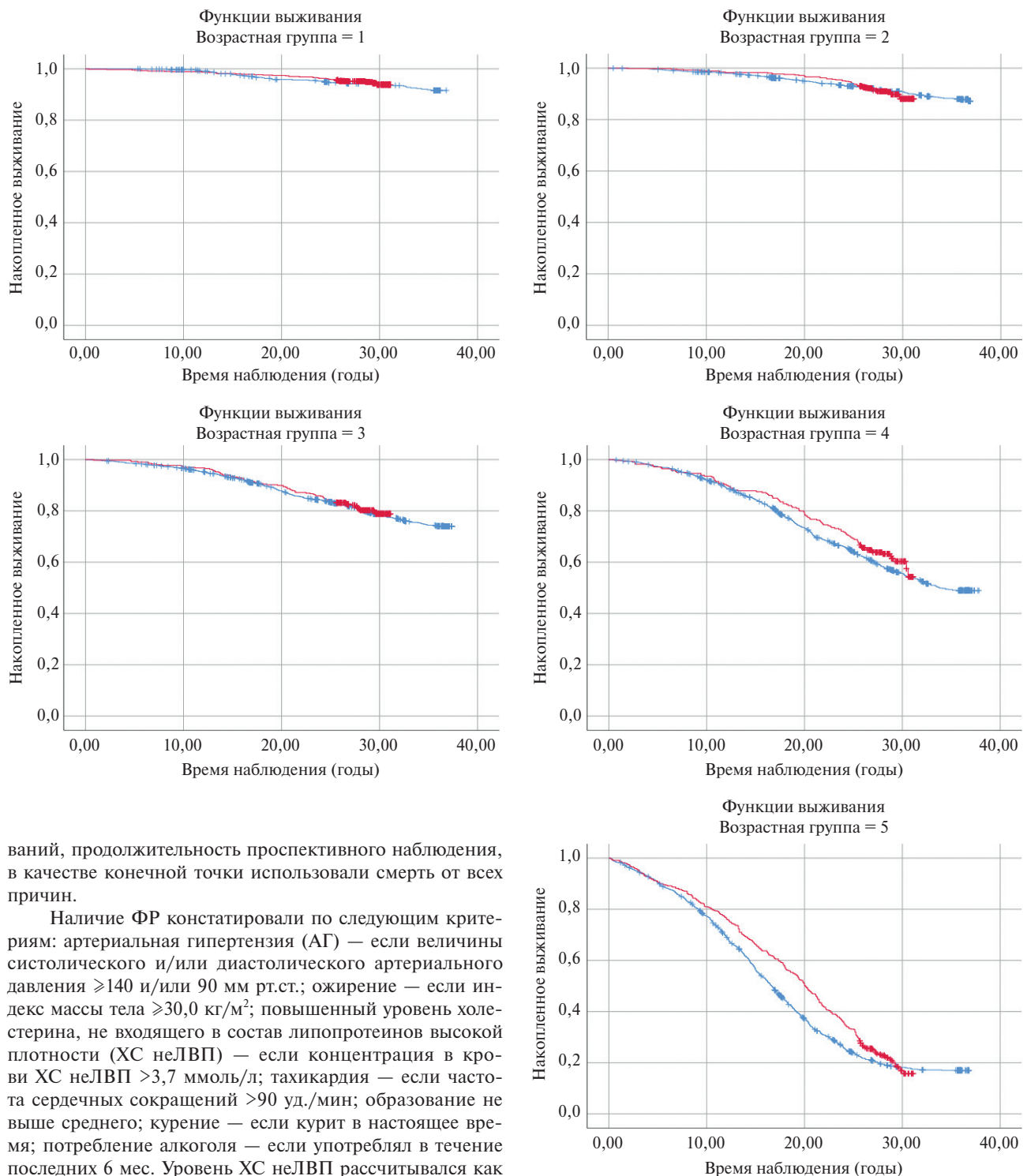
[8-10], проведенного в 1988-1994гг, в сочетании с проспективным наблюдением за смертностью до 2019¹, продолжительность наблюдения до 31 года. Дизайн исследования описан в документации на сайте NCHS (The National Center for Health Statistics)². Для сопоставимости с российскими данными включили результаты обследования только жителей городских агломераций с населением >1 млн человек белой расы в возрасте 18-71 года (2265 мужчин и 2345 женщин, всего 115523 человеко-лет наблюдения). Были сформированы аналогичные российским возрастным группам: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-71 лет, количество мужчин и женщин в указанных группах составило 653 и 701, 475 и 527, 410 и 397, 295 и 279, 432 и 441 человек, соответственно.

Формирование половых и возрастных групп в указанных границах обусловлено наличием таких лиц как в российском, так и в американском исследованиях. Длительность проспективного наблюдения использована максимально возможная.

Анализировали пол, возраст, распространенность ряда факторов риска (ФР) сердечно сосудистых заболе-

¹ <https://www.cdc.gov/nchs/data-linkage/mortality-public.htm>. (21.03.2023).

² National Health and Nutrition Examination Survey: Questionnaires, Datasets, and Related Documentation. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/Default.aspx>. (21.03.2023).



ваний, продолжительность проспективного наблюдения, в качестве конечной точки использовали смерть от всех причин.

Наличие ФР констатировали по следующим критериям: артериальная гипертензия (АГ) — если величины систолического и/или диастолического артериального давления ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст.; ожирение — если индекс массы тела $\geq 30,0$ кг/м²; повышенный уровень холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП) — если концентрация в крови ХС неЛВП $> 3,7$ ммоль/л; тахикардия — если частота сердечных сокращений > 90 уд./мин; образование не выше среднего; курение — если курит в настоящее время; потребление алкоголя — если употреблял в течение последних 6 мес. Уровень ХС неЛВП рассчитывался как разность между измеренными значениями концентраций в сыворотке крови общего ХС и ХС липопротеинов высокой плотности.

Статистический анализ. Применяли стандартные статистические процедуры. Рассчитывали долю лиц с наличием данного ФР (распространенность, ER) и ее доверительный интервал ($P0 \div P1$) [11], который позволяет с коэффициентом доверия 0,95 оценить распространенность ФР в генеральной совокупности по выборочным данным, а также сравнить распространенность ФР в разных выборках. Анализ выживания проводили методом Каплана-Мейера [12].

Код популяции
 — 10
 — 30
 — 10-цензурировано
 — 30-цензурировано

Рис. 2 Кривые Каплана-Мейера в 5 возрастных группах женщин. Красная линия — США (код популяции 30), синяя — Россия (код популяции 10).

Примечание: возрастные группы: 1 — 18-29 лет, 2 — 30-39 лет, 3 — 40-49 лет, 4 — 50-59 лет, 5 — 60-71 лет.

Различия недостоверны ($p > 0,05$) в 1 — 4 группах, в 5 группе $p < 0,003$.

Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 1

Распространенность ФР ССЗ у мужчин РФ и США

Фактор риска	Возрастная группа	РФ			США		
		A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1
АГ	18-29	236/1139	20,7	18,8÷22,8	14/651	2,2	1,3÷3,3
	30-39	485/1420	34,2	32,1÷36,3	41/474	8,6	6,6÷11,1
	40-49	3067/6405	47,9	46,9÷48,9	72/409	17,6	14,6÷21,0
	50-59	2911/4859	59,9	58,7÷61,1	80/291	27,5	23,2÷32,1
	60-71	587/896	65,5	62,8÷68,2	166/417	39,8	35,8÷43,9
Ожирение	18-29	40/1129	3,5	2,7÷4,6	65/649	10,0	8,1÷12,2
	30-39	122/1409	8,7	7,5÷10,0	73/475	15,4	12,7÷18,4
	40-49	704/6368	11,1	10,4÷11,7	107/410	26,1	22,6÷29,9
	50-59	732/4810	15,2	14,4÷16,1	95/295	32,2	27,7÷37,0
	60-71	190/894	21,3	19,0÷23,6	93/431	21,6	18,4÷25,1
Повышенный уровень ХС неЛВП	18-29	409/1046	39,1	36,6÷41,7	218/612	35,6	32,4÷38,9
	30-39	834/1317	63,3	61,1÷65,5	277/450	61,6	57,6÷65,4
	40-49	4319/6104	70,8	69,8÷71,7	285/395	72,2	68,1÷75,9
	50-59	3316/4608	72,0	70,8÷73,1	224/287	78,0	73,5÷82,2
	60-71	617/849	72,7	70,0÷75,2	313/418	74,9	71,1÷78,4
Тахикардия	18-29	69/1138	6,1	4,9÷7,4	26/628	4,1	2,9÷5,7
	30-39	80/1411	5,7	4,7÷6,8	23/462	5,0	3,4÷7,0
	40-49	277/6391	4,3	3,9÷4,8	37/403	9,2	6,9÷11,9
	50-59	254/4856	5,2	4,7÷5,8	19/280	6,8	4,5÷9,8
	60-71	47/894	5,3	4,1÷6,7	45/401	11,2	8,7÷14,2
Образование среднее или ниже	18-29	603/1139	52,9	50,5÷55,4	492/653	75,3	72,4÷78,2
	30-39	654/1421	46,0	43,8÷48,2	281/475	59,2	55,3÷62,9
	40-49	3757/6409	58,6	57,6÷59,6	229/410	55,9	51,7÷60,0
	50-59	2884/4861	59,3	58,2÷60,5	166/295	56,3	51,3÷61,2
	60-71	469/898	52,2	49,2÷55,0	295/432	68,3	64,4÷72,0
Курение	18-29	687/1139	60,3	57,9÷62,7	230/315	73,0	68,5÷77,2
	30-39	840/1420	59,2	57,0÷61,3	169/299	56,5	51,6÷61,4
	40-49	3375/6073	55,6	54,5÷56,6	149/303	49,2	44,3÷54,1
	50-59	2198/4652	47,3	46,0÷48,5	95/235	40,4	35,1÷46,0
	60-71	303/897	33,8	31,2÷36,5	93/331	28,1	24,0÷32,5
Потребление алкоголя	18-29	707/1139	62,1	59,6÷64,5	477/582	82,0	79,0÷84,7
	30-39	892/1406	63,4	61,3÷65,6	354/443	79,9	76,4÷83,1
	40-49	3089/4483	68,9	67,7÷70,1	308/393	78,4	74,6÷81,9
	50-59	2092/3416	61,2	59,8÷62,6	187/274	68,2	63,3÷73,0
	60-71	413/848	48,7	45,8÷51,6	240/384	62,5	58,2÷66,6

Примечание: РФ — популяционные российские исследования 1975-1982гг; США — исследование неорганизованной популяции гражданского населения США NHANES III (1988-1994гг); A — число лиц с наличием ФР; ER — доля лиц с наличием ФР (распространенность), в %; n — общее число наблюдений в группе; P0÷P1 — доверительный интервал распространенности для уровня значимости P=0,05, в %. АГ — артериальная гипертензия, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

Результаты

На рисунке 1 представлены кривые выживания Каплана-Мейера для мужчин пяти возрастных групп в России и США. Различия между Россией и США высокодостоверны во всех возрастных группах ($p=0,0001$), визуальное расхождение сильнее всего в группах 30-60 лет. Во всех возрастных группах российских мужчин прогноз хуже в сравнении с США.

На рисунке 2 представлены аналогичные данные для женщин, из которых видно, что до 50-летнего возраста кривые выживания у женщин России и США практически совпадают. В возрасте 50-60 лет кривая выживания у российских женщин визуальное расхождение немного ниже (различия недостоверны,

$p=0,1$). В возрасте ≥ 60 лет эти различия усиливаются и становятся статистически значимыми ($p=0,003$).

Представленные на рисунках 1 и 2 кривые выживания отражают влияние всей совокупности факторов, как доступных, так и недоступных для анализа, включая неизвестные на настоящее время.

В таблицах 1 и 2 приведены данные о распространенности в изученных половых и возрастных группах некоторых ФР, сведения о которых имеются в рамках использованных популяционных исследований.

Из таблиц видно, что как у мужчин, так и у женщин в России АГ встречается в несколько раз чаще в сравнении с США, различия достоверны во всех возрастных группах. Учитывая тот факт, что АГ явля-

Таблица 2

Распространенность ФР ССЗ у женщин РФ и США

ФР	Возрастная группа	РФ			США		
		A/n	ER	P0÷P1	A/n	ER	P0÷P1
АГ	18-29	34/540	6,3	4,7÷8,3	2/692	0,3	0,1÷0,9
	30-39	192/1223	15,7	14,0÷17,5	17/522	3,3	2,1÷4,9
	40-49	549/1630	33,7	31,8÷35,7	25/395	6,3	4,4÷8,7
	50-59	927/1547	59,9	57,8÷62,0	59/276	21,4	17,4÷25,8
	60-71	947/1196	79,2	77,1÷81,2	171/425	40,2	36,3÷44,3
Ожирение	18-29	54/536	10,1	8,0÷12,5	113/697	16,2	14,0÷18,7
	30-39	183/1214	15,1	13,4÷16,9	146/526	27,8	24,6÷31,2
	40-49	440/1622	27,1	25,3÷29,0	119/396	30,1	26,3÷34,1
	50-59	643/1539	41,8	39,7÷43,9	101/278	36,3	31,5÷41,4
	60-71	518/1148	45,1	42,7÷47,6	141/439	32,1	28,4÷36,0
Повышенный уровень ХС неЛВП	18-29	102/513	19,9	17,0÷23,0	185/655	28,2	25,4÷31,3
	30-39	474/1166	40,7	38,3÷43,1	192/493	38,9	35,3÷42,7
	40-49	915/1554	58,9	56,8÷61,0	204/379	53,8	49,5÷58,2
	50-59	1166/1484	78,6	76,7÷80,4	185/264	70,1	65,0÷74,8
	60-71	973/1141	85,3	83,3÷87,1	333/422	78,9	75,3÷82,3
Тахикардия	18-29	41/540	7,6	5,8÷9,7	78/672	11,6	9,6÷13,8
	30-39	86/1204	7,1	6,0÷8,5	38/505	7,5	5,7÷9,8
	40-49	80/1594	5,0	4,2÷6,0	43/383	11,2	8,7÷14,2
	50-59	61/1528	4,0	3,2÷4,9	35/270	13,0	9,7÷16,8
	60-71	65/1189	5,5	4,4÷6,7	50/416	12,0	9,5÷15,0
Образование среднее или ниже	18-29	298/540	55,2	51,6÷58,8	510/701	72,8	69,8÷75,6
	30-39	657/1223	53,7	51,3÷56,1	327/527	62,0	58,4÷65,6
	40-49	868/1630	53,3	51,2÷55,3	255/397	64,2	60,1÷68,3
	50-59	989/1550	63,8	61,7÷65,8	197/279	70,6	65,7÷75,2
	60-71	869/1197	72,6	70,4÷74,5	336/441	76,2	72,5÷79,6
Курение	18-29	154/540	28,5	25,3÷31,9	144/201	71,6	65,9÷77,0
	30-39	285/1223	23,3	21,3÷25,4	116/198	58,6	52,5÷64,5
	40-49	242/1630	14,8	13,4÷16,4	73/159	45,9	39,2÷52,8
	50-59	139/1550	9,0	7,8÷10,3	53/135	39,3	32,2÷46,7
	60-71	76/1197	6,3	5,2÷7,6	65/181	35,9	30,0÷42,2
Потребление алкоголя	18-29	215/531	40,5	36,9÷44,1	282/499	56,5	52,7÷60,2
	30-39	495/1197	41,4	39,0÷43,8	241/423	57,0	52,9÷61,0
	40-49	593/1591	37,3	35,3÷39,3	164/327	50,2	45,5÷54,9
	50-59	451/1520	29,7	27,7÷31,7	122/233	52,4	46,8÷57,9
	60-71	219/1184	18,5	16,7÷20,5	113/313	36,1	31,6÷40,8

Примечание: РФ — популяционные российские исследования 1975-1982гг; США — исследование неорганизованной популяции гражданско-го населения США NHANES III (1988-1994гг); A — число лиц с наличием ФР; ER — доля лиц с наличием ФР (распространенность), в %; n — общее число наблюдений в группе; P0÷P1 — доверительный интервал распространенности для уровня значимости P=0,95, в %. АГ — артериальная гипертензия, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

ется одним из наиболее значимых ФР смерти от всех причин, можно предположить, что именно АГ принадлежит определяющий вклад в ухудшение выживаемости в российской популяции в сравнении с США.

Обсуждение

Представленные в настоящем исследовании результаты получены посредством прямого сравнения выживания в представительных и больших по размеру выборках из неорганизованных популяций России и США с использованием одинаковых статистических процедур.

Полученные результаты в целом не противоречат данным Всемирной организации здравоохранения об ожидаемой продолжительности жизни

в России и США по состоянию на 2019г: для мужчин это 68,2 и 76,3 лет, для женщин — 78,0 и 80,7 лет, соответственно³.

Возникает вопрос, почему у женщин различия в дожитии между Россией и США выражены меньше вплоть до совпадения кривых выживания в первых трех возрастных группах? Анализ таблиц 1 и 2 позволяет выдвинуть гипотезу, что относительное улучшение дожития у российских женщин может быть обусловлено намного меньшей в сравнении с США распространенностью такого сильного ФР,

³ <https://apps.who.int/gho/data/node.main.688>. (21.03.2023).

как курение. Несколько менее выраженные различия той же направленности наблюдаются и по потреблению алкоголя.

Наши результаты представляют собой фактически наблюдаемые кривые дожития, отражающие влияние всей совокупности факторов за исключением пола и возраста, которые учтены посредством раздельного построения кривых у мужчин и женщин в пяти возрастных группах.

Ограничения исследования. Российская выборка была сформирована случайным образом из населения нескольких районов города Москвы. Из выборки NHANES III использовали только жителей городов США с населением ≥ 1 млн человек, для улучшения сопоставимости с российскими данными включали только лиц белой расы.

В настоящей работе исследовалось выживание методом Каплана-Мейера с учетом пола и возраста, вне связи с другими ФР. Сведения о распространенности некоторых ФР в рамках данной работы служат только как источник гипотез, требующих проверки в последующих исследованиях.

Литература/References

1. OECD. Preventing Ageing Unequally. OECD Publishing: Paris, 2017. doi:10.1787/9789264279087-en.
2. Shestov DB, Deev AD, Klimov AN, et al. Increased risk of coronary heart disease death in men with low total and low-density lipoprotein cholesterol in the Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study. *Circulation*. 1993;88(3):846-53. doi:10.1161/01.cir.88.3.846.
3. Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;(4):45-50. (In Russ.) Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2006;(4):45-50.
4. Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, et al. Mortality in 55 years and older population and its relation with ischemic heart disease, traditional risk factors and inflammation markers: the results of prospective cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(6):15-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В. и др. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления: результаты Проспективного когортного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(6):15-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-15-19.
5. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94: National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 1994;(32):1-407.
6. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). National Center for Health Statistics. NHANES III reference manuals and reports. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
7. Shalnova SA, Deev AD, Shestov DB. Prognostic assessment of epidemiological characteristics of ischemic heart disease. *Kardiologia*. 1997;37(9):49-54. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1997;37(9):49-54.
8. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, NHANES III Examination Data File. Public Use Data File Documentation Number 76200. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
9. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, NHANES III Adult Data File. Public Use Data File Documentation Number 76200. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
10. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, NHANES III Laboratory Data File. Public Use Data File Documentation Number 76200. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
11. Bol'shev LN, Smirnov NV. *Math Statistics Tables*. M.: Nauka, 1983. p. 288-97. (In Russ.) Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики. М.: Наука, 1983 с. 288-97.
12. Brostrom G. *Event History Analysis with R*. Boca Raton: CRC Press, 2012. 236 p. ISBN: 978-1-4398-3167-0.

Заключение

Во всех возрастных группах мужчин при 30-летнем наблюдении прогноз для России хуже в сравнении с США.

При наблюдении продолжительностью 30 лет у женщин в возрасте 18-59 лет кривые дожития для России и США существенно не различаются, начиная с 60-летнего возраста прогноз для российских женщин несколько ухудшается в сравнении с США.

Благодарности. Сопоставление с данными по американской популяции стало возможным благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному NCHS США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах публикации, ответственность NCHS ограничивается первичными данными.

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

Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования

Иванова А. А.¹, Джигоева О. Н.^{1,2}, Лавренова Е. А.^{1,2}, Рогожкина Е. А.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "МГМСУ им. А. И. Евдокимова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить особенности распознавания сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) с помощью эхокардиографических маркеров и проведения диастолического стресс-теста (ДСТ) по данным опроса специалистов ультразвуковой и инструментальной диагностики в РФ.

Материал и методы. В рамках исследования проведен анонимный опрос 155 специалистов ультразвуковой и функциональной диагностики из различных регионов РФ, где было предложено ответить, измеряют ли они в рутинной практике ряд эхокардиографических показателей, необходимых для диагностики СНсФВ. Также специалисты указывали, проводят ли они ДСТ и имеют ли возможность направить пациента на данное исследование.

Результаты. Был проведен частотный анализ полученных ответов. В рутинной практике фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона измеряют 83,2% специалистов, по методу Тейхольца — 76,1%, индекс массы миокарда ЛЖ — 80%, относительную толщину стенки ЛЖ — 76,1%, систолическую экскурсию фиброзного кольца трикуспидального клапана — 60%, индексированный объем левого предсердия — 56,8%, соотношение E/e' — 51,6%, систолическое давление в легочной артерии — 94,8%, глобальную продольную деформацию ЛЖ — 16,1%, продольную деформацию левого предсердия — 7,7%. Самостоятельно проводят ДСТ 9,7% специалистов, имеют возможность направить на него — 41,3%.

Заключение. Невысокая частота определения ряда ультразвуковых маркеров СНсФВ и проведения ДСТ среди специалистов

инструментальной диагностики в РФ снижает вероятность выявления СНсФВ. Необходима разработка диагностических алгоритмов, основанных преимущественно на клинко-анамнестических данных и доступных для применения врачам любой специальности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, эхокардиографические маркеры, диастолический стресс-тест, опрос, инструментальная диагностика, диагностический алгоритм.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/04-2023

Рецензия получена 17/04-2023

Принята к публикации 24/04-2023



Для цитирования: Иванова А. А., Джигоева О. Н., Лавренова Е. А., Рогожкина Е. А., Драпкина О. М. 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. EDN ZDOLHR

Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography

Ivanova A. A.¹, Dzhigoeva O. N.^{1,2}, Lavrenova E. A.^{1,2}, Rogozhkina E. A.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

Aim. To assess the features of diagnosing heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) using echocardiographic markers and diastolic stress test (DST) according to a survey of ultrasound and functional diagnostics specialists in the Russian Federation.

Materials and methods. As part of the study, an anonymous survey of 155 ultrasound and functional diagnostic specialists from various Russian regions was conducted. We proposed to answer whether they routinely assess certain echocardiographic parameters necessary for diagnosing HFpEF. The specialists also indicated whether they conduct

DST and whether they have the opportunity to refer the patient to this study.

Results. A frequency analysis of the responses received was carried out. In routine practice, 83,2% of specialists measure the left ventricular (LV) ejection fraction by Simpson method, 76,1% — by Teichholz method. In addition, 80% of responders analyses LV mass index, 76,1% — relative LV wall thickness, 60% — tricuspid annular plane systolic excursion, 56,8% — left atrial volume index, 51,6% — E/e' ratio, 94,8% — pulmonary artery systolic pressure, left ventricular global

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: annaivanova12121@yandex.ru

[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, директор Института профессионального образования, руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Лавренова Е. А. — н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ассистент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0003-1429-8154, Рогожкина Е. А. — лаборант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8993-7892, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

longitudinal strain — 16,1%, 7,7% — left atrial longitudinal strain. Also, 9,7% of specialists conduct DST on their own, while 41,3% have the opportunity to refer patients.

Conclusion. The low assessment rate of some ultrasonic HFpEF markers and DST among functional diagnostics specialists in the Russian Federation reduces the detection rate of HFpEF. It is necessary to develop diagnostic algorithms based mainly on clinical and anamnestic data and available for use by doctors of any specialty.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, echocardiographic markers, diastolic stress test, survey, functional diagnostics, diagnostic algorithm.

Relationships and Activities: none.

Ivanova A. A. * ORCID: 0000-0002-2812-959X, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Lavrenova E. A. ORCID: 0000-0003-1429-

8154, Rogozhkina E. A. ORCID: 0000-0001-8993-7892, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
annaivanova12121@yandex.ru

Received: 02/04-2023

Revision Received: 17/04-2023

Accepted: 24/04-2023

For citation: Ivanova A. A., Dzhioeva O. N., Lavrenova E. A., Rogozhkina E. A., Drapkina O. M. Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3565. doi:10.15829/1728-8800-2023-3565. EDN ZDOLHR

ДИ — доверительный интервал, ДСТ — диастолический стресс-тест, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, ОШ — отношение шансов, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, E/e' — отношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация левого желудочка), HFA-PEFF — Heart Failure Association — P: Pre-test assessment, E: Echocardiography and Natriuretic Peptide Score, F1: Functional testing, F2: Final aetiology, LAS — left atrial strain (продольная деформация левого предсердия), TAPSE — Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка — распространенная патология, диагностика которой представляет трудности ввиду отсутствия унифицированных алгоритмов диагностики.
- Большинство существующих алгоритмов включают проведение эхокардиографии.

Что добавляет настоящее исследование?

- Опрос специалистов инструментальной диагностики в РФ показал, что в рутинной практике далеко не всегда измеряются эхокардиографические маркеры, необходимые для диагностики СНсФВ.
- Существует потребность в разработке модифицированных российских диагностических алгоритмов СНсФВ, доступных для применения врачом любой специальности.

Key messages

What is already known about the subject?

- Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a common pathology, the diagnosis of which is difficult due to the lack of unified diagnostic algorithms.
- Most of the existing algorithms include echocardiography.

What might this study add?

- A survey of functional diagnostics specialists in the Russian Federation showed that in routine practice, echocardiographic markers necessary for diagnosing HFpEF are not always measured.
- There is a need to develop modified Russian diagnostic algorithms for HFpEF, available for use by a doctor of any specialty.

Введение

Распространенность сердечной недостаточности в России, как и во всем мире, неуклонно увеличивается. У значительной доли пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составляет >50%, что соответствует состоянию, известному как сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) [1]. Растет средняя продолжительность жизни, а вместе с ней и распространенность хронических неинфекционных заболеваний, являющихся факторами риска развития ХСН, таких как ожирение, артериальная

гипертензия, сахарный диабет [2]. По данным российского исследования ЭПОХА-ХСН (ЭПидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике), распространенность ХСН в европейской части РФ составляет 7,0%, при этом с 1998 по 2014гг она увеличилась в >2 раза — с 4,9 до 10,2% [3]. При анализе 750 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН в рамках исследования ЭПОХА-декомпенсация-ХСН, было выявлено, что у 26,6% мужчин и 46,4% женщин ФВ ЛЖ составила >55% [3]. Несмотря на высокую распространенность СНсФВ, диагностика данного состояния представляет трудности ввиду много-

образия фенотипов пациентов и отсутствия унифицированных алгоритмов диагностики. С целью преодоления данных ограничений за рубежом были разработаны специализированные диагностические шкалы СНсФВ — европейская HFA-PEFF (Heart Failure Association — P: Pre-test assessment, E: Echocardiography and Natriuretic Peptide Score, F1: Functional testing, F2: Final aetiology) и американская H2FPEF ((1) body mass index (BMI) >30 kg/m² (H); (2) use of ≥ 2 antihypertensive medications (H); (3) the presence of atrial fibrillation (F); (4) pulmonary hypertension defined as pulmonary artery systolic pressure >35 mm Hg (P); (5) elderly with an age >60 years (E); (6) elevated filling pressures evident from E/e' >9 (F)). Алгоритмы включают обязательное определение ультразвуковых маркеров, изменение которых характерно для СНсФВ. В РФ проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) входит в компетенции врачей инструментальной диагностики, которые имеют право выполнять диагностические исследования при наличии сертификата по одной из двух специальностей — "функциональная диагностика" или "ультразвуковая диагностика", тогда как за рубежом выполнение ЭхоКГ чаще всего включено в компетенции врачей-кардиологов. В связи с этим целесообразность применения алгоритмов, включающих ультразвуковые маркеры, для диагностики СНсФВ в РФ требует изучения, поскольку до настоящего времени имеется крайне мало данных о частоте определения ЭхоКГ маркеров СНсФВ среди специалистов инструментальной диагностики в РФ и о различии подходов к проведению ЭхоКГ между специалистами ультразвуковой и функциональной диагностики. Более того, в РФ ни разу не оценивалась частота применения диастолического стресс-теста (ДСТ) для диагностики СНсФВ, тогда как за рубежом данное исследование является золотым стандартом диагностики данной патологии [4].

Цель исследования — оценить, как часто специалисты инструментальной диагностики в РФ в рутинной практике определяют ультразвуковые маркеры, необходимые для диагностики СНсФВ, и проводят ДСТ.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили результаты опроса специалистов инструментальной диагностики. Ссылка для заполнения опросника по оценке информативности протоколов трансторакальной ЭхоКГ при содействии главных внештатных специалистов по терапии и общей врачебной практике 85 субъектов и 8 федеральных округов РФ была разослана в медицинские организации, где врачами инструментальной диагностики выполняются данные методы исследования. Персональные данные в ходе опроса не собирались, опросник был полностью анонимным, его заполнение специалистами носило добровольный характер. Работа выполнена без за-

Таблица 1

Распределение респондентов по месту работы и специальности

Показатели	Категории	n	%
Место работы	стационар	62	40,0
	амбулаторное учреждение	93	60,0
Специальность	врач ФД	80	51,6
	врач УЗИ	75	48,4

Примечание: ФД — функциональная диагностика, УЗИ — ультразвуковое исследование.

действия грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Участникам было предложено указать свою специальность (врач ультразвуковой диагностики или врач функциональной диагностики) и место работы (амбулаторное учреждение или стационар), ответить, измеряют ли они в рутинной практике ряд показателей, необходимых для установления диагноза СНсФВ, а именно: ФВ ЛЖ по методу Симпсона и Тейхольца, индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ), относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ, индексированный объем левого предсердия (иОЛП), соотношение E/e' (отношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), глобальную продольную деформацию ЛЖ (GLS — global longitudinal strain), продольную деформацию левого предсердия (LAS — left atrial strain), систолическую экскурсию фиброзного кольца трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE). Также участникам было предложено ответить, проводят ли они ДСТ для диагностики СНсФВ и направляют ли пациентов на данный метод обследования в своем регионе. На каждый вопрос можно было ответить "да" или "нет".

За период 01.12.2022 — 30.01.2023 гг опрос прошли 155 специалистов инструментальной диагностики. Был проведен частотный анализ полученных результатов. Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v. 3.0.9 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10).

Результаты

Среди 155 специалистов, прошедших опросник, 62 (40%) работают в стационарах, 93 (60%) — в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Из всех респондентов по специальности 80 (51,6%) человек — врачи функциональной диагностики, 75 (48,4%) человек — врачи ультразвуковой диагностики (таблица 1).

По результатам опросника подавляющее большинство специалистов измеряет ФВ ЛЖ и по ме-

Таблица 2

Частота определения в рутинной практике
ультразвуковых маркеров,
необходимых для диагностики СНсФВ

Показатель	Ответ	n	%
ФВ Тейхольца	да	118	76,1
	нет	37	23,9
ФВ Симпсона	да	129	83,2
	нет	26	16,8
иММЛЖ	да	124	80,0
	нет	31	20,0
ОТС ЛЖ	да	118	76,1
	нет	37	23,9
иОЛП	да	88	56,8
	нет	67	43,2
Е/е'	да	80	51,6
	нет	75	48,4
СДЛА	да	147	94,8
	нет	8	5,2
GLS	да	25	16,1
	нет	130	83,9
LAS	да	12	7,7
	нет	143	92,3
TAPSE	да	93	60,0
	нет	62	40,0

Примечание: иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, Е/е' — отношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация левого желудочка), LAS — left atrial strain (продольная деформация левого предсердия), TAPSE — Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана).

тоту Тейхольца (76,1%), и по методу Симпсона (83,2%). При этом 13,5% опрошенных специалистов измеряют ФВ ЛЖ только по методу Тейхольца, 20,6% — только по методу Симпсона, 62,6% измеряют ФВ ЛЖ обоими способами, а 3,2% вообще не измеряют ФВ ЛЖ при рутинном проведении ЭхоКГ исследования.

Большая часть опрошенных рутинно измеряют иММЛЖ (80%), ОТС ЛЖ (76,1%), СДЛА (94,8%). Около половины респондентов в ежедневной практике измеряют такие показатели, как иОЛП (56,8%), Е/е' (51,6%), TAPSE (60%). Крайне небольшое число специалистов оценивают GLS и LAS — стрейн ЛЖ (16,1%) и левого предсердия (7,7%), соответственно (таблица 2).

Лишь 4 (2,6%) опрошенных специалиста сообщили, что в рутинной практике они оценивают каждый из перечисленных в опроснике ультразвуковых маркеров. Каждый из маркеров, входящих в диагностический алгоритм HFA-PEFF (иММЛЖ,

Таблица 3

Частота проведения ДСТ
и возможность направления на ДСТ

Вопрос	Ответ	n	%
Проводите ли вы ДСТ для диагностики СНсФВ?	да	15	9,7
	нет	140	90,3
Есть ли у вас возможность направить пациента на ДСТ?	да	64	41,3
	нет	91	58,7

Примечание: ДСТ — диастолический стресс-тест, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

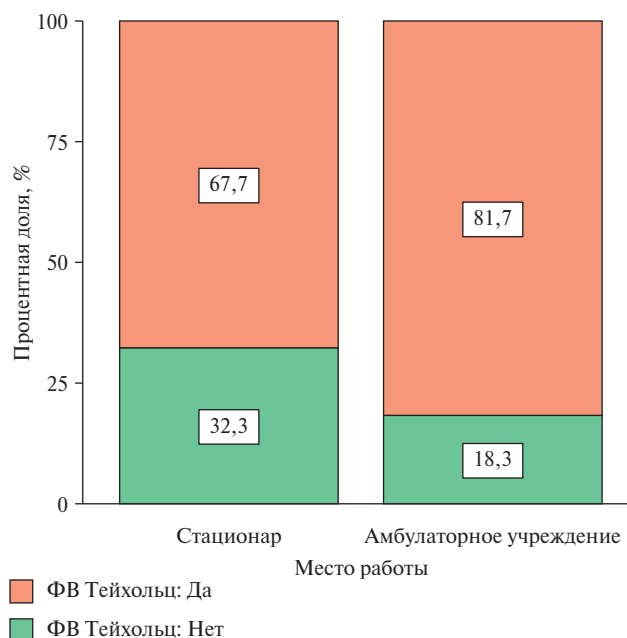


Рис. 1 Частота определения ФВ по методу Тейхольца в зависимости от места работы.

ОТС ЛЖ, иОЛП, СДЛА, GLS, Е/е'), рутинно оценивают 17 (11%) участников опроса.

Из опрошенных специалистов всего 9,7% проводят ДСТ для диагностики СНсФВ, а возможность направить пациента на ДСТ есть у 41,3% (таблица 3).

В рамках настоящего исследования проводился сравнительный анализ частоты измерения ультразвуковых маркеров СНсФВ в зависимости от места работы и специальности участников опроса. Было показано, что сотрудники стационаров достоверно реже измеряют ФВ ЛЖ по методу Тейхольца по сравнению с сотрудниками амбулаторных учреждений — отношение шансов (ОШ) 0,470; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,222-0,993 ($p=0,046$) (рисунок 1).

При анализе частоты определения всех остальных ультразвуковых маркеров СНсФВ, а также частоты проведения ДСТ и направления на него, статистически значимых различий между сотруд-



Рис. 2 Частота определения ЭхоКГ показателей в зависимости от специальности.

Примечание: * — $p < 0,05$. иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП — индексированный объем левого предсердия, ФД — функциональная диагностика, УЗИ — ультразвуковое исследование, E/e' — отношение скорости раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация левого желудочка), TAPSE — Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана).

никами стационаров и амбулаторных учреждений выявлено не было.

Было показано, что специалисты функциональной диагностики достоверно чаще, чем специалисты ультразвуковой диагностики, определяют ряд ЭхоКГ маркеров СНсФВ, а именно: иММЛЖ — ОШ 4,908; 95% ДИ: 1,966–12,250 ($p < 0,001$), иОЛП — ОШ 2,243; 95% ДИ: 1,173–4,291 ($p = 0,014$), соотношение E/e' — ОШ 2,5; 95% ДИ: 1,309–4,773 ($p = 0,005$), TAPSE — ОШ 3,013; 95% ДИ: 1,544–5,878 ($p = 0,001$) и GLS — ОШ 2,82; 95% ДИ: 1,103–7,209 ($p = 0,026$) (рисунок 2). Более того, существенно больше специалистов функциональной диагностики имеют возможность направить пациента на проведение ДСТ — ОШ 2,82; 95% ДИ: 1,105–4,086 ($p = 0,023$). Для оставшихся показателей статистически значимых различий в частоте определения выявлено не было.

Обсуждение

В соответствии с европейским консенсусом, изданным Pieske B, et al. (2019), трансторакальная ЭхоКГ занимает ключевое место в диагностике СНсФВ [4]. Представленный в данном документе алгоритм HFA-PEFF включает в себя определение таких ультразвуковых маркеров, как E/e', иММЛЖ, ОТС ЛЖ, GLS, СДЛА. При выявлении признаков, свидетельствующих о наличии у пациента СНсФВ, следующим шагом алгоритма является расширен-

ная функциональная диагностика, в частности, проведение ДСТ.

Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют, что российские специалисты инструментальной диагностики далеко не всегда в рутинной практике определяют весь спектр маркеров, необходимых для установления диагноза СНсФВ по зарубежным алгоритмам. Большинство опрошенных специалистов измеряют такие показатели, как иММЛЖ, ОТС ЛЖ, ФВ ЛЖ по методу Симпсона, СДЛА, однако этих показателей недостаточно для полноценного выполнения диагностического алгоритма. Чуть более половины участников опроса рутинно оценивают показатели иОЛП, E/e' и TAPSE, без которых невозможно надлежащим образом оценить степень структурных и функциональных изменений миокарда и установить наличие СНсФВ. Полученные результаты сопоставимы с данными команды российских исследователей, которые оценили степень владения тканевой доплер-ЭхоКГ и частоту измерения параметра E/e' специалистами, выполняющими трансторакальную ЭхоКГ [5]. Было показано, что 38% опрошенных не владеют тканевой доплер-ЭхоКГ либо не знают, как использовать диагностические алгоритмы СНсФВ, включающие измерение соотношения E/e'.

В соответствии с полученными нами данными, весь перечень ультразвуковых маркеров, входящих

в алгоритм HFA-PEFF, оценили <11% опрошенных специалистов, что ярко демонстрирует — большинство российских специалистов инструментальной диагностики не ориентированы на диагностику СНсФВ в рутинной клинической практике. Существует ряд возможных объяснений данной тенденции, среди которых фундаментальные различия в профессиональных стандартах в РФ и за рубежом. В странах Европы и США выполнение визуализирующих методик тесно связано с клинической практикой, что позволяет таким специалистам моментально сопоставлять клинико-анамнестические данные и результаты ЭхоКГ, тогда как в РФ выполнение функциональных визуализирующих тестов доступно специалистам инструментальной диагностики, но алгоритмы и параметры, определяемые при исследовании пациентов с определенными нозологиями, вариабельны в зависимости от технических возможностей^{1,2,3}. Подобное разделение снижает вероятность успешной диагностики СНсФВ, особенно вне экспертных центров, т.к. специалисты инструментальной диагностики зачастую не проводят подробный сбор жалоб и анамнеза пациента, а лишь обследуют его по лимитированному протоколу ЭхоКГ. Как показывают результаты опроса, в рутинное обследование, проводимое большинством специалистов, не включен полный спектр маркеров, необходимых для диагностики СНсФВ, а значит, кардиологи, которые проводят клиническую интерпретацию ЭхоКГ, не получают полноценную информацию о состоянии миокарда пациента. В настоящее время также претерпевает изменения распределение компетенций между врачами ультразвуковой и функциональной диагностики. Для выполнения ультразвукового исследования становится обязательным специализация по ультразвуковой диагностике, а для выполнения стресс-тестов — по функциональной диагностике. Однако результаты проведенного нами опроса показывают, что врачи функциональной диагностики достоверно чаще измеряют ряд показателей, необходимых для диагностики СНсФВ. Возможно, будет полезным создание дополнительных образовательных программ для специалистов ультразвуковой диагностики в кардиологии с учетом актуальных рекомендаций по диагностике СНсФВ.

Недостаточная распространенность применения существующих алгоритмов диагностики также

обусловлена тем, что далеко не все специалисты владеют методикой выполнения ДСТ — по нашим данным его выполняют лишь 9,7% опрошенных, а возможность направить пациентов на данное тестирование есть менее чем у половины специалистов. Таким образом, рутинное выполнение ДСТ все еще не практикуется большинством российских специалистов, несмотря на наличие подробных рекомендаций по его выполнению и применению [6]. Повышение компетенций российских специалистов — необходимый шаг на пути к повсеместному применению современных алгоритмов диагностики. К сожалению, до сих пор значительное число специалистов рутинно определяют устаревшие ЭхоКГ показатели, такие как ФВ ЛЖ по методу Тейхольца, что также говорит о потребности повышать информированность специалистов об актуальных диагностических методиках.

Высокая распространенность СНсФВ и описанные выше трудности, связанные с диагностикой данной патологии, делают необходимым разработку новых диагностических алгоритмов, которые позволят преодолеть имеющиеся проблемы. С учетом невысокой частоты определения специалистами ультразвуковых маркеров СНсФВ, на сегодняшний день имеется потребность в алгоритмах и шкалах, не требующих определения специфических показателей ЭхоКГ. Предпочтительна разработка диагностических методик, которые базируются на клинико-анамнестических и лабораторных данных, которые может получить и интерпретировать врач любой специальности. Ряд российских экспертов также поддерживают разработку новых алгоритмов диагностики СНсФВ, которые были бы повсеместно применимы в РФ [5]. Необходимо проведение крупномасштабных исследований на российской популяции, целью которых будет поиск клинико-анамнестических предикторов СНсФВ, что позволит сформировать модифицированный диагностический алгоритм.

Среди ограничений настоящей работы следует выделить добровольный характер заполнения опросника и его анонимность, что не позволило проанализировать, специалисты из каких регионов РФ приняли участие и какова доля специалистов из каждого региона. Однако анонимность также явилась преимуществом, поскольку сбор персональных данных мог бы повлиять на достоверность ответов специалистов.

Заключение

Результаты проведенного опроса демонстрируют, что рутинное определение большинства ультразвуковых маркеров, необходимых для верификации диагноза СНсФВ, не является общепринятой практикой среди специалистов инструментальной диагностики в РФ. Крайне небольшое число спе-

¹ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 года № 140н об утверждении профессионального стандарта "Врач-кардиолог".

² Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 19 марта 2019 года № 161н об утверждении профессионального стандарта "Врач ультразвуковой диагностики".

³ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 11 марта 2019 года № 138н об утверждении профессионального стандарта "Врач функциональной диагностики".

циалистов самостоятельно выполняют диастолический стресс-тест, менее половины имеют возможность направить пациента на данное исследование. Таким образом, в современных российских реалиях успешная диагностика СНсФВ представляется маловероятной. Для преодоления имеющихся ограничений необходима разработка простых алгоритмов диагностики СНсФВ, которые базируются преимущественно на клинических данных, не требуют определения специфических ультразвуковых показателей и могут использоваться врачами любой специальности.

Оценку эффективности исследования необходимо проводить преимущественно на клинических данных, не требующих определения специфических ультразвуковых показателей и могут использоваться врачами любой специальности.

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

Литература/References

1. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
3. 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.
4. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in Eur Heart J. 2021;42(13):1274]. Eur Heart J. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
5. Ageev FT, Yarovaya EB, Ovchinnikov AG. Possibility of using European (HFA-PEFF) and American (H2FPEF) algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in Russian clinical practice. Kardiologiia. 2022;62(12):4-10. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Овчинников А.Г. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики. Кардиология. 2022;62(12):4-10. doi:10.18087/cardio.2022.12.n2280.
6. Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. Expert consensus developed under the auspices of the National Medical Research Center of Cardiology, Society of Experts in Heart Failure (SEHF), and Russian Association of Experts in Ultrasound Diagnosis in Medicine (REUDM). Kardiologiia. 2020;60(12):48-63. (In Russ.) Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. Согласованное мнение экспертов, выработанное под эгидой ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" МЗ РФ, Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОСН) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). Кардиология. 2020;60(12):48-63. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1219.

Сердечная ресинхронизирующая терапия: потенциал для модификации аритмического риска

Илов Н. Н.^{1,2}, Бойцов С. А.³, Кривошеев Ю. С.⁴, Нечепуренко А. А.²

¹ФГБОУ ВО "Астраханский государственный медицинский университет" Минздрава России. Астрахань; ²ФГБУ "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии" Минздрава России. Астрахань; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва; ⁴ГБУЗ СК "Краевой клинический кардиологический диспансер". Ставрополь, Россия

Цель. Оценить влияние сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) на риск возникновения устойчивых желудочковых тахикардий (ЖТ) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с кардиовертером-дефибриллятором (ИКД), имплантированным для первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Материал и методы. В одноцентровое проспективное клиническое исследование было включено 470 больных (84% мужчин) с СН в возрасте 57 (51-62) лет с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 29 (25-33)%. Критериями не включения выступали: показания к кардиохирургическому вмешательству, известные каналопатии, ранее зарегистрированные ЖТ. В зависимости от наличия выраженных нарушений внутрижелудочковой проводимости были имплантированы двухкамерные ИКД (42%) либо ИКД с функцией СРТ — СРТ-Д (58%). После имплантации ИКД больные наблюдались в течение 24 мес. для регистрации конечной точки — впервые возникшего устойчивого пароксизма ЖТ, детектированного ИКД. Положительный ответ на СРТ устанавливали в случае прироста ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ от исходного уровня.

Результаты. Полный протокол послеоперационного наблюдения прошли 388 пациентов. Изучаемая аритмическая конечная точка возникла в среднем через 21 (0,6) мес. после имплантации у 104 (27%) больных: у 30% в группе ИКД и у 24% в группе СРТ-Д ($p=0,142$). Было установлено, что у больных, ответивших на СРТ (118 пациентов, 53%), частота ЖТ была достоверно ниже: 15 vs 32% в группе неэффективной СРТ. Увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ снижало вероятность возникновения ЖТ в 3 раза — отношение

шансов $=0,34$; 95% доверительный интервал: 0,13-0,86 ($p=0,02$). Статистически значимая модификация аритмического риска была верифицирована при увеличении ФВ ЛЖ до значений 36-40% — отношение шансов $=0,72$; 95% доверительный интервал: 0,63-0,82 ($p=0,04$).

Заключение. Полученные результаты указывают на наличие у эффективной СРТ потенциала для модификации аритмического риска у больных с ХСН, особенно при повышении ФВ ЛЖ до уровня 36-40%.

Ключевые слова: сердечная ресинхронизирующая терапия, хроническая сердечная недостаточность, желудочковые тахикардии, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/03-2023

Рецензия получена 05/04-2023

Принята к публикации 12/05-2023



Для цитирования: Илов Н. Н., Бойцов С. А., Кривошеев Ю. С., Нечепуренко А. А. Сердечная ресинхронизирующая терапия: потенциал для модификации аритмического риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3555. doi:10.15829/1728-8800-2023-3555. EDN VCOATH

Cardiac resynchronization therapy: potential for arrhythmic risk modification

Ilov N. N.^{1,2}, Boitsov S. A.³, Krivosheev Yu. S.⁴, Nechepurenko A. A.²

¹Astrakhan State Medical University. Astrakhan; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery. Astrakhan; ³E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ⁴Regional Clinical Cardiology Dispensary. Stavropol, Russia

Aim. To evaluate the impact of cardiac resynchronization therapy (CRT) on the risk of sustained ventricular tachyarrhythmias (VT) in patients with heart failure (HF) with a implantable cardioverter-defibrillator (ICD) for the primary prevention of sudden cardiac death.

Material and methods. This single-center prospective clinical study included 470 patients (men, 84%) with HF at the age of 57 (51-62) years with a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 29 (25-33)%. There were following exclusion criteria: indications for cardiac surgery, known channelopathies, previously registered VT. Depending on

intraventricular conduction disorders, dual-chamber ICDs (42%) or CRT-D (58%) were implanted. After ICD implantation, patients were followed up for 24 months to register the end point — a first-time sustained paroxysm of VT detected by the ICD. A positive response to CRT was established in the case of an increase in LVEF by $\geq 5\%$ of the initial level.

Results. A total of 388 patients underwent full postoperative follow-up. The studied arrhythmic endpoint occurred on average 21 (0,6) months after implantation in 104 patients (27%) with higher frequency in the ICD

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nikolay.ilov@gmail.com

[Илов Н. Н.* — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1294-9646, Бойцов С. А. — генеральный директор, академик РАН, профессор, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6998-8406, Кривошеев Ю. С. — врач по рентгеноваскулярной диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-7869-6958, Нечепуренко А. А. — к.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-5722-9883].

group. However, the differences in the VT rate in the study groups were statistically unreliable (30% in the ICD group versus 24% in the CRT-D group, $p=0,142$). It was found that the VT rate was reliably lower in CRT-responders (118 patients, 53%): 15% compared to 32% in the group of inefficient CRT. A 5% increase in the LVEF reduced the probability of VT occurrence by 3 times (odds ratio [OR]=0,34; 95% of CI: 0,13-0,86; $p=0,002$). Significant modification of arrhythmic risk was verified by increasing LVEF to 36-40% (OR=0,72; 95% CI: 0,63-0,82; $p=0,04$).

Conclusion. The results obtained indicate that effective CRT has the potential to modify arrhythmic risk in patients with HF, especially with an increase in LVEF to the level of 36-40%.

Keywords: cardiac resynchronization therapy, heart failure, ventricular tachyarrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator.

Relationships and Activities: none.

Ilov N. N.* ORCID: 0000-0003-1294-9646, Boitsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Krivosheev Yu. S. ORCID: 0000-0001-7869-6958, Nechepurenko A. A. ORCID: 0000-0001-5722-9883.

*Corresponding author:
nikolay.ilov@gmail.com

Received: 23/03-2023

Revision Received: 05/04-2023

Accepted: 12/05-2023

For citation: Ilov N. N., Boitsov S. A., Krivosheev Yu. S., Nechepurenko A. A. Cardiac resynchronization therapy: potential for arrhythmic risk modification. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3555. doi:10.15829/1728-8800-2023-3555. EDN VCOATH

ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковые тахикардии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — СРТ с функцией кардиовертера-дефибриллятора, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Больные с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) находятся в группе высокого риска возникновения желудочковых нарушений ритма.
- Эффективная сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) снижает риск смерти и частоту госпитализации по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности.
- Отношение профессионального сообщества к возможностям СРТ модифицировать аритмический риск неоднозначно.

Что добавляют результаты исследования?

- Увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ на фоне СРТ ассоциируется со снижением риска возникновения желудочковых тахикардий.
- Согласно полученным данным антиаритмический эффект СРТ проявляется при приросте ФВ ЛЖ $> 35\%$.
- Даже при значительном увеличении/восстановлении нормальных значений ФВ ЛЖ на фоне проводимой СРТ сохраняется минимальный риск желудочковых тахикардий.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients with heart failure with reduced ejection fraction are at high risk for ventricular arrhythmias.
- Effective cardiac resynchronization therapy (CRT) reduces the risk of death and hospitalization rate for decompensated heart failure.
- The attitude of the professional community towards CRT ability to modify arrhythmic risk is ambiguous.

What might this study add?

- An increase in LVEF by $\geq 5\%$ during CRT is associated with a reduced risk of ventricular tachyarrhythmias.
- According to the data obtained, the antiarrhythmic effect of CRT is manifested with an increase in LVEF $> 35\%$.
- Even with a significant increase/restoration of normal LVEF values with CRT, there is a minimal risk of ventricular tachyarrhythmias.

Введение

Высокая медико-социальная значимость хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлена не только вероятностью инвалидизации, но и риском развития летальных исходов, связанных с острой декомпенсацией сердечной деятельности вследствие снижения сократимости либо возникновения устойчивых желудочковых тахикардий (ЖТ). Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) — интервенционный метод

лечения ХСН, направленный, прежде всего, на коррекцию электромеханической диссинхронии и улучшение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) [1]. Несмотря на активное изучение разных эффектов СРТ, единая точка зрения в вопросах влияния СРТ на клинически значимые конечные точки, все еще не достигнута.

Авторы крупного метаанализа, объединив результаты 28 ранее проведенных исследований (7605 па-

циентов), доказали наличие ассоциации между ответом на СРТ и частотой ЖТ — 13 vs 29% в пользу ответивших на СРТ ($p < 0,0001$) [2]. Согласно недавно представленному анализу данных исследования MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy) СРТ снижало риск возникновения ЖТ на 32% [3]. В то же время авторы шкалы MADIT-ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Benefit Score, разработанной на основании клинических данных и информации о конечных точках 4-х исследований MADIT с участием >4500 больных с ХСН, наличие СРТ отнесли к факторам, оказывающим влияние на вероятность неаритмической смерти, не включив в состав предикторов ЖТ [4]. Существует мнение, что даже супер-ответ на СРТ не снижает риск ЖТ [5]. Более того, обсуждается, что левожелудочковая стимуляция из рубцовой области может оказывать потенциально проаритмогенный эффект [6].

Неоднозначность отношения к влиянию СРТ на риск ЖТ во многом связана с гетерогенностью подходов к оценке эффекта СРТ и отсутствию стандартизованного определения "положительного ответа" на СРТ [2]. В большинстве исследований наличие ответа на СРТ определяется по уменьшению конечного систолического объема (КСО) ЛЖ либо увеличению фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Согласно ранее полученным на сравнительно небольшой когорте больных с ХСН собственным результатам, уменьшение КСО ЛЖ на $\geq 15\%$ ассоциируется со снижением 2-летней сердечно-сосудистой летальности, в то время как прирост ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ чувствителен к модификации аритмического риска [7].

Изучение терапевтических возможностей СРТ представляет несомненный интерес с позиций оценки эффективности и организации предимплантационного скрининга больных с ХСН, что подчеркивает актуальность представленного исследования.

Цель работы — оценить влияние СРТ на риск возникновения устойчивых ЖТ у больных ХСН с кардиовертером-дефибриллятором (ИКД), имплантированным для первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Материал и методы

Отбор больных

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО "Астраханский ГМУ" Минздрава России (протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021г), представлен в публичном регистре clinicaltrials.gov (NCT05539898). После подписания информированного согласия на участие в исследовании пациенты были подвергнуты стандартному общеклиническому обследованию.

В исследование включались больные с ХСН II-IV функционального класса и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, которым в пе-

риод 2013-2020гг проводилась имплантация ИКД с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти. Большинство пациентов с ХСН IV функционального класса при отсутствии показаний к проведению СРТ находились в листе ожидания на трансплантацию сердца. Критерии не включения: гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, верифицированные наследственные каналопатии, наличие показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

Имплантация и программирование ИКД

При наличии выраженных нарушений внутрижелудочковой проводимости в соответствии с действующими национальными рекомендациями имплантировался ИКД с функцией СРТ (СРТ-Д) [8]. Остальным больным имплантировался двухкамерный ИКД. Имплантация устройств проводилась согласно принятым методикам [9, 10]. Биполярный или квадриполярный левожелудочковый электрод имплантировался при помощи системы доставки в одну из вен коронарного синуса. Предпочтительной для имплантации была боковая вена сердца, обычно располагающаяся над зоной поздней активации ЛЖ у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса.

Опрос и программирование ИКД проводили интраоперационно, на 4-5 сут. и через 3 мес. после имплантации устройства, далее 1 раз в 12 мес. Параметры, устанавливаемые для стимуляции, выбирались, исходя из необходимости лечения брадикардии (у больных с ИКД без функции СРТ). В случае имплантации СРТ-Д для обеспечения стимуляции ЛЖ выбирался вектор с меньшим порогом стимуляции и отсутствием стимуляции диафрагмального нерва. Подбор предсердно-желудочковой задержки осуществляли таким образом, чтобы обеспечить максимальный ($\sim 100\%$) процент бивентрикулярной стимуляции. Межжелудочковая задержка определялась по минимальной продолжительности стимулированного желудочкового комплекса на электрокардиограмме. При наличии возможности для подбора задержек использовались автоматические алгоритмы производителей.

Параметры детекции и электротерапии ЖТ были подробно описаны авторами ранее [11].

Послеоперационное наблюдение

Включенные в исследование пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию сердечной недостаточности и наблюдались кардиологами центра, в котором была проведена имплантация. Во время визитов в клинику (через 6, 12, 18, 24 мес.) при тестировании ИКД устанавливалось возникновение *первичной конечной точки*, в качестве которой выступал впервые возникший устойчивый пароксизм ЖТ (продолжительностью ≥ 30 с), детектированный в "мониторной" зоне ЖТ, либо пароксизм ЖТ, потребовавший применения электротерапии (антитахикардической стимуляции или шоковой терапии). Дополнительно проводилась трансторакальная эхокардиография для выявления пациентов, ответивших на СРТ приростом ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ от исходного уровня.

Статистический анализ

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Ста-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Все больные (n=388)	Группа ИКД (n=164)	Группа СРТ-Д (n=224)	p 3-4
Возраст, лет	57 (51-62)	57 (50-62)	56 (52-62)	0,643
Мужской пол, n (%)	324 (84)	146 (89)	178 (79)	0,076
ИМТ, кг/м ²	29 (26-33)	29 (26-33)	29 (26-32)	0,635
ИБС, n (%)	190 (49)	116 (71)	74 (33)	0,0001
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	142 (37)	96 (59)	46 (21)	0,0001
ДКМП, n (%)	198 (51)	48 (29)	150 (67)	0,0001
ХСН II ФК, n (%)	84 (22)	40 (24)	44 (20)	0,342
ХСН III ФК, n (%)	278 (72)	112 (68)	166 (74)	0,375
ХСН IV ФК, n (%)	26 (7)	12 (7)	14 (6)	0,769
АГ в анамнезе, n (%)	216 (56)	100 (61)	116 (52)	0,203
Сахарный диабет, n (%)	78 (20)	32 (20)	46 (21)	0,861
Ожирение в анамнезе	138 (36)	54 (33)	84 (38)	0,511
Мозговой инсульт, n (%)	28 (7)	14 (9)	14 (6)	0,543
ХБП, n (%)	182 (47)	82 (50)	100 (45)	0,401
Анемия в анамнезе, n (%)	24 (6)	10 (6)	14 (6)	0,942
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	104 (27)	52 (32)	52 (23)	0,176
ФП постоянная форма, n (%)	26 (7)	16 (10)	10 (4)	0,139
ЖТнеуст., n (%)	36 (9)	16 (10)	20 (9)	0,844
ФВ ЛЖ Simpson, %	29 (25-33)	29 (25-33)	29 (25-33)	0,633
Продолжительность комплекса QRS, мс	140 (108-170)	110 (100-120)	160 (140-180)	0,0001
Хирургические вмешательства на сердце				
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	164 (42)	102 (62)	62 (28)	0,0001
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	74 (19)	42 (26)	32 (14)	0,046
Пластика ЛЖ, n (%)	36 (9)	28 (17)	8 (4)	0,001
Получаемая медикаментозная терапия				
β-адреноблокаторы, n (%)	378 (97)	161 (98)	217 (97)	0,912
иАПФ/АРА II, n (%)	263 (68)	113 (69)	150 (67)	0,381
АРНИ, n (%)	136 (35)	56 (34)	81 (36)	0,491
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	349 (90)	148 (90)	202 (90)	0,952
Петлевые диуретики, n (%)	374 (96)	154 (94)	220 (98)	0,766
иНГКТ-2, n (%)	39 (10)	16 (10)	22 (10)	0,372
Соталол, n (%)	63 (16)	20 (12)	43 (19)	0,591
Амиодарон, n (%)	125 (32)	56 (34)	69 (31)	0,812

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде Ме (Q25-Q75), если не указано иное. АГ — артериальная гипертензия, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, АРА II — антагонисты к рецепторам ангиотензина II, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТнеуст. — неустойчивые пробежки ЖТ, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СРТ-Д — СРТ с функцией кардиовертера-дефибриллятора, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий.

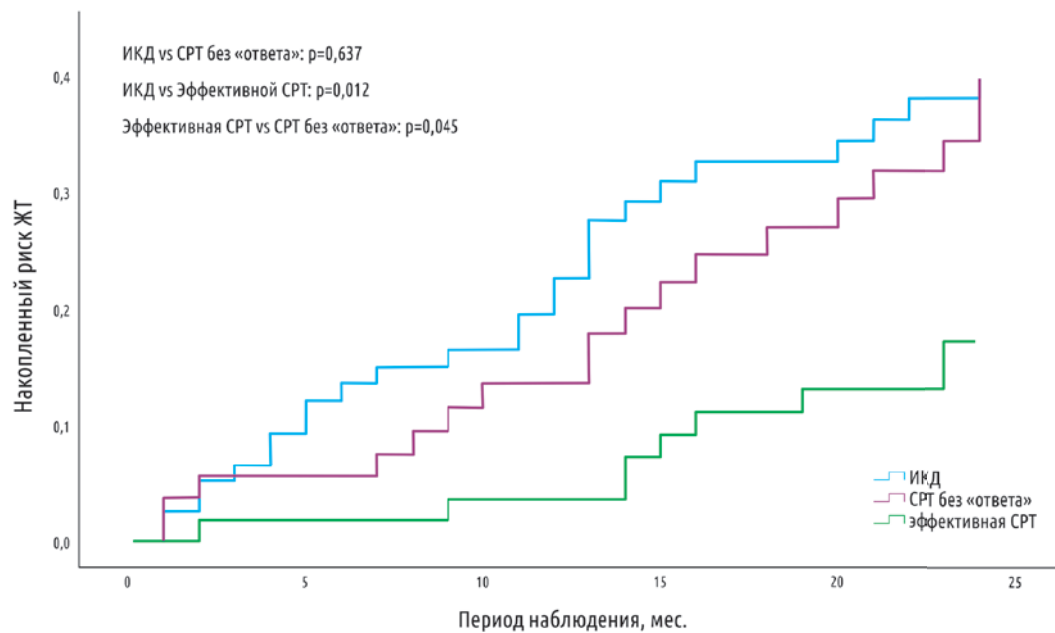
статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Протокол статистического анализа был подробно описан авторами ранее [1].

Результаты

Исходно в протокол послеоперационного наблюдения вошли 470 больных. Досрочно выбыли из исследования 82 больных: сердечно-сосудистая летальность была зарегистрирована у 38 больных, по некардиальным причинам умерли 7 пациентов, 5 пациентов были направлены на трансплантацию

сердца, в 32 случаях не удалось установить связь с больными. Результаты наблюдения оставшихся 388 пациентов были подвергнуты дальнейшему анализу. Было установлено, что в группе ИКД было больше больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и чаще регистрировались ассоциированные с ИБС состояния: постинфарктный кардиосклероз и перенесенные процедуры, направленные на реваскуляризацию миокарда (таблица 1).

Исследуемая аритмическая конечная точка возникла в среднем через 21 (0,6) мес. после имплан-



		0 мес.	5 мес.	10 мес.	15 мес.	20 мес.	24 мес.
Число пациентов, подвергшихся риску, n	ИКД	164	146	140	122	118	112
	CPT без «ответа»	106	100	92	84	78	72
	эффективная CPT	118	116	114	108	104	100

Рис. 1 Кривые Каплана-Майера, отражающие частоту возникновения конечной точки в зависимости от применения и эффективности CPT.

Примечание: ЖТ — желудочковые тахикардии, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, CPT — сердечная ресинхронизирующая терапия.

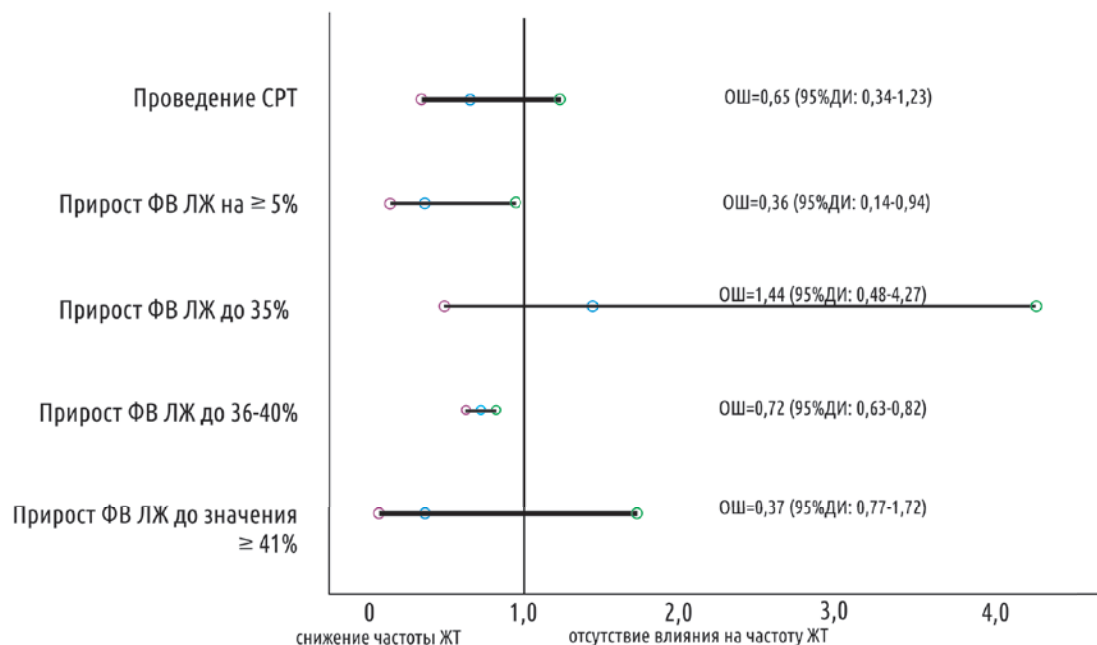


Рис. 2 Древоидный график (forest-plot), отражающий влияние разных эффектов CPT на изучаемую первичную конечную точку.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковые тахикардии, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, CPT — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса.

тации у 104 (27%) больных: у 30% в группе ИКД и у 24% в группе СРТ-Д ($p=0,142$).

В группе СРТ-Д у 118 (53%) пациентов проводимая СРТ была признана эффективной: у ответивших на СРТ ФВ выросла с 27 (22-32) до 38 (33-45)% ($p=0,0001$). Абсолютный прирост ФВ ЛЖ составил: <35% — 48 (41%) больных, 36-40% — 36 (30%) больных, у оставшихся 34 (29%) пациентов значение этого показателя на фоне СРТ составило >40%.

Было установлено, что у больных, ответивших на СРТ, частота ЖТ была достоверно ниже: 15 vs 32% в группе неэффективной СРТ. Влияние эффективной СРТ на исследуемый аритмический риск продемонстрировано и результатами анализа выживаемости (рисунок 1).

Полученные данные показали, что увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ снижало вероятность возникновения ЖТ в 3 раза — отношение шансов (ОШ)=0,34; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,13-0,86 ($p=0,02$). Статистически значимая модификация аритмического риска была верифицирована при увеличении ФВ ЛЖ до значений 36-40% (рисунок 2).

Обсуждение

Представленный в статье материал является частью проводимого исследования, направленного на поиск новых предикторов ЖТ у больных с имплантированными двухкамерными и 3-камерными ИКД.

Опубликованные за последние годы работы подвергают сомнению возможности эффективной СРТ оказывать положительное влияние на частоту возникновения ЖТ. Так, Linhart M, et al. пришли к выводу о наличии ассоциаций между возникновением пароксизма ЖТ и наличием миокардиального рубца, подчеркнув отсутствие влияния СРТ на эту конечную точку [12]. Стоит заметить, что авторы этого исследования определяли эффективность СРТ по уменьшению КСО ЛЖ на $\geq 15\%$, а достаточно длительный период наблюдения (медиана составила 45 (24-75) мес.) мог снизить прогностическую ценность сделанных выводов. Тот же критерий эффективности использовался и исследователями из Японии, также не обнаружившими потенциала СРТ в модификации аритмического риска [13].

Имеются данные, напротив, свидетельствующие о значительном снижении риска возникновения ЖТ на фоне СРТ [14]. В относительно небольшом одноцентровом исследовании авторы также пришли к выводу, что регистрация эхокардиографических критериев ответа на СРТ ассоциируется со снижением частоты ЖТ (ОШ=0,14; $p=0,005$) [15].

Нами было установлено, что увеличение ФВ ЛЖ даже на $\geq 5\%$ в ходе проведения СРТ следует рассматривать в качестве важного предиктора модификации аритмического риска. Сформулированные выводы соответствуют ранее опубликованным данным, полученным на меньшей когорте больных

с ХСН [7]. ФВ ЛЖ, не являясь показателем сократительной способности, отражает только изменение объемов ЛЖ. Представляя собой отношение ударного объема к конечному диастолическому, ФВ отражает структурные изменения ЛЖ. По всей видимости, увеличение этого показателя во время проведения СРТ указывает на модификацию аритмогенного субстрата ЛЖ, а значит, ассоциируется со снижением риска ЖТ. В крупном многоцентровом наблюдательном исследовании BioCONTINUE (BIOtronik Study to Assess the CONTINUation of Existing Risk of Ventricular Arrhythmias After CRT-D Replacement for Patients with Primary Prevention Indication) также было продемонстрировано, что отсутствие прироста ФВ ЛЖ до 40% ассоциировалось с повышенным риском ЖТ после смены устройства (ОШ=3,5; $p=0,004$), а в случае увеличения ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ риск ЖТ был минимальным (5,7%) [16].

В соответствии с представленными данными подобный положительный эффект СРТ максимально проявляется при достижении ФВ ЛЖ величины 36-40%. Значения показателя, лежащие вне указанного диапазона, не позволяют утверждать о развитии обратного ремоделирования ЛЖ, ассоциированного со снижением аритмического риска. Вместе с тем, эти результаты должны интерпретироваться с позиций сохранения минимальной частоты первой манифестации ЖТ в группе больных, ответивших приростом ФВ ЛЖ $> 35\%$, которая в настоящем исследовании составила 7,6%. Сохранение аритмического риска при длительном наблюдении за больными с супер-ответом на СРТ было отмечено и другими исследователями [5].

Ограничения исследования. В проведенном исследовании частота больных с ХСН, ответивших на СРТ, составила 53%, в то время как другими исследователями указываются значительно более высокие значения этого показателя [17]. Стоит подчеркнуть, что набор участников в исследование проводился с 2013г, по этой причине у части больных ответ на СРТ мог быть не достигнут по ряду объективных причин, связанных с несовершенством систем доставки, отсутствием квадрупольных электродов для стимуляции ЛЖ, особенностями программирования имплантированных устройств. На частоту регистрации конечной точки могло оказать влияние и появление новых классов препаратов для лечения ХСН, обладающих антиаритмическим эффектом [18].

Заключение

Эффективная СРТ обладает потенциалом для модификации аритмического риска у больных с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ.

Увеличение ФВ ЛЖ на $\geq 5\%$ у больных с имплантированными СРТ устройствами снижает риск возникновения ЖТ в 3 раза.

Полученные результаты указывают на необходимость поиска путей оптимизации СРТ в случае недостаточного увеличения ФВ ЛЖ даже при улучшении клинического статуса больного с ХСН.

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;42:3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Yuyun MF, Erqou SA, Peralta AO, et al. Risk of ventricular arrhythmia in cardiac resynchronization therapy responders and super-responders: a systematic review and meta-analysis. *EP Eur*. 2021;23:1262-74. doi:10.1093/europace/euaa414.
- Tankut S, Goldenberg I, Kutyla V, et al. Cardiac resynchronization therapy and ventricular tachyarrhythmia burden. *Heart Rhythm*. 2021;18:762-9. doi:10.1016/j.hrthm.2020.12.034.
- Younis A, Goldberger JJ, Kutyla V, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. *Eur Heart J*. 2021;42:1676-84. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1057.
- Nesti M, Ricciardi G, Pieragnoli P, et al. Incidence of ventricular arrhythmias after biventricular defibrillator replacement: impact on safety of downgrading from CRT-D to CRT-P. *Minerva Cardiol Angiol*. 2022;70(4):447-54. doi:10.23736/S2724-5683.20.05352-9.
- Ferri-Certić J, Završ-Džananović D, Ležaić L, et al. Impact of left ventricular pacing threshold on ventricular arrhythmia occurrence in cardiac resynchronization therapy. *J Cardiol*. 2019;74:353-9. doi:10.1016/j.jcc.2019.03.015.
- Ilov NN, Stompel DR, Palnikova OV, et al. Echocardiography parameter for evaluation of various effects of cardiac resynchronization therapy. *Russ J of Card and Cardiovasc Surg.* = *Kard i serd-sosud khir*. 2022;15(1):19-25. (In Russ.) Илов Н.Н., Стомпель Д.Р., Пальникова О.В. и др. Выбор эхокардиографического показателя для оценки разных эффектов сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(1):19-25. doi:10.17116/kardio20221501119.
- 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.
- Schmitt C, Alt E, Plewan A, et al. Initial experience with implantation of internal cardioverter/defibrillators under local anaesthesia by electrophysiologists. *Eur Heart J*. 1996;17:1710-6. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014755.
- Daubert J-C, Saxon L, Adamson PB, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management: A registered branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society; and in col. *Europace*. 2012;14:1236-86. doi:10.1093/europace/eus222.
- Ilov NN, Surikova ON, Boytsov SA, et al. Possibilities for predicting ventricular tachyarrhythmias in patients with heart failure with reduced ejection fraction based on surface electrocardiography. First results from a single-center prospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4661. (In Russ.) Илов Н.Н., Сурикова О.Н., Бойцов С.А. и др. Возможности прогнозирования риска возникновения желудочковых тахикардий у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка на основе анализа поверхностной электрокардиограммы. Первые результаты одноцентрового проспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4661. doi:10.15829/1560-4071-2021-4661.
- Linhart M, Doltra A, Acosta J, et al. Ventricular arrhythmia risk is associated with myocardial scar but not with response to cardiac resynchronization therapy. *EP Eur*. 2020;22:1391-400. doi:10.1093/europace/euaa142.
- Nakamura T, Fukuzawa K, Kiuchi K, et al. Ventricular arrhythmia events in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator for primary prevention. *J Arrhythmia*. 2022;38:1056-62. doi:10.1002/joa3.12795.
- Rychkov AY, Kuznetsov VA, Khorkova NYu, et al. Ventricular arrhythmias and survival of patients after cardiac resynchronization therapy in the setting of real-life clinical practice. *Russian Heart Journal*. 2015;14(6):397-401. (In Russ.) Рычков А.Ю., Кузнецов В.А., Хорькова Н.Ю. и др. Желудочковые аритмии и выживаемость у пациентов при сердечной ресинхронизирующей терапии в условиях реальной клинической практики. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015;14(6):397-401. doi:10.18087/rhj.2015.6.2114.
- Mesquita D V, Parreira L, Esteves A, et al. Echocardiographic but not clinical response to CRT is an independent predictor of a better survival free from arrhythmic events. *EP Eur*. 2021;23(Suppl 3):eua116.463. doi:10.1093/europace/eua116.467.
- Gras D, Clémenty N, Ploux S, et al. CRT-D replacement strategy: results of the BioCONTINUE study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022. doi:10.1007/s10840-022-01440-5.
- Soldatova AM, Kuznetsov VA, Malishevskaya DS, et al. Different response criteria to cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(3):21-8. (In Russ.) Солдатова А.М., Кузнецов В.А., Малишевская Д.С. и др. О критериях ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник аритмологии*. 2022;29(3):21-8. doi:10.35336/VA-2022-3-03.
- Gavryushina SV, Khugaeva AA, Galaktionova AS. Sudden cardiac death in patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction and the possibility of its prevention. *Trudnyj Pacient = Difficult Patient*. 2021;19(8):6-13. (In Russ.) Гаврюшина С.В., Хугаева А.А., Галактионова А.С. Внезапная сердечная смерть у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, возможности ее профилактики. *Трудный пациент*. 2021;19(8):6-13. doi:10.224412/2074-1005-2021-8-6-13.

Современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда

Яфарова А. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф., Драпкина О. М.

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

Несмотря на колоссальные достижения в области диагностики и лечения, сердечная недостаточность (СН) по-прежнему остается одной из нерешенных задач современной кардиологии. Появлению и прогрессированию СН предшествует развитие дезадаптивного ремоделирования миокарда. В связи с этим, безусловный интерес вызывает поиск новых молекул для терапевтического воздействия, направленного на предотвращение ремоделирования миокарда. В данном контексте перспективной мишенью представляется галанинергическая система. На сегодняшний день накоплены доказательства того, что активация галанинергической системы приводит к усилению защитных механизмов кардиомиоцитов в ранние сроки после повреждения миокарда. Было показано, что галанинергические каскады способны влиять на процесс ремоделирования миокарда, включая клеточную гибель, гипертрофию кардиомиоцитов и фиброз. На различных экспериментальных моделях повреждения сердца было показано, что в условиях стресса под действием галанина и его производных улучшался углеводный обмен в кардиомиоцитах, уменьшался окислительный стресс за счет собственного антиоксидантного эффекта и снижения гиперпродукции митохондриями активных форм кислорода. Также были получены данные, что галанинергические каскады препятствуют развитию гипертрофии кардиомиоцитов, подавляя экспрессию некоторых феталь-

ных генов. В представленной обзорной статье описаны изученные на сегодняшний день клеточные и молекулярные эффекты галанина на сердечно-сосудистую систему, а также данные о роли галанинергической системы в патогенезе ремоделирования миокарда.

Ключевые слова: галанин, ремоделирование сердца, сердечная недостаточность, апоптоз, аутофагия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/03-2023

Рецензия получена 30/03-2023

Принята к публикации 10/05-2023



Для цитирования: Яфарова А. А., Киселев А. Р., Шептулина А. Ф., Драпкина О. М. Современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе сердечной недостаточности и ремоделирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3546. doi:10.15829/1728-8800-2023-3546. EDN TDLWLG

Modern ideas about the role of the galaninergic system in the pathogenesis of heart failure and myocardial remodeling

Yafarova A. A., Kiselev A. R., Sheptulina A. F., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow Russian Federation

Despite advances in diagnosis and treatment, heart failure (HF) still remains one of the unsolved problems of modern cardiology. The appearance and progression of HF is preceded by the development of maladaptive myocardial remodeling. In this regard, the search for new molecules for therapeutic action aimed at preventing myocardial remodeling is of undoubted interest. In this context, the galaninergic system seems to be a promising target. To date, evidence has been accumulated that activation of the galaninergic system leads to an increase in cardiomyocyte protection in the early stages after myocardial injury. It has been shown that galaninergic cascades can influence myocardial remodeling, including cell death, cardiomyocyte hypertrophy, and fibrosis. Various experimental models of heart damage showed that under stress conditions and the action of galanin

and its derivatives, carbohydrate metabolism in cardiomyocytes improved, oxidative stress decreased due to antioxidant effect, and hyperproduction of reactive oxygen species by mitochondria decreased. Data were also obtained that galaninergic cascades prevent cardiomyocyte hypertrophy by suppressing the expression of some fetal genes. This review article describes the currently studied cellular and molecular effects of galanin on the cardiovascular system, as well as data on the role of the galaninergic system in the pathogenesis of myocardial remodeling.

Keywords: galanin, heart remodeling, heart failure, apoptosis, autophagy.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: adeleyafaroff@gmail.com

[Яфарова А. А. — м.н.с. лаборатории по изучению кишечной микробиоты человека отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-3002-1067, Киселев А. Р. — д.м.н., доцент, руководитель центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0003-3967-3950, Шептулина А. Ф. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории по изучению кишечной микробиоты человека отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-7230-0780, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Yafarova A. A.* ORCID: 0000-0003-3002-1067, Kiselev A. R. ORCID: 0000-0003-3967-3950, Sheptulina A. F. ORCID: 0000-0001-7230-0780, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: adeleyafaroff@gmail.com

For citation: Yafarova A. A., Kiselev A. R., Sheptulina A. F., Drapkina O. M. Modern ideas about the role of the galaninergic system in the pathogenesis of heart failure and myocardial remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3546. doi:10.15829/1728-8800-2023-3546. EDN TDLWLG

Received: 03/03-2023

Revision Received: 30/03-2023

Accepted: 10/05-2023

АФК — активные формы кислорода, GLUT4 — глюкозный транспортер 4 типа, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая СН, Fox — forkhead box, GalR — галалиновый рецептор, mPTP — mitochondrial permeability transition pore, SERCA2 — кальций-активируемая АТФ-аза саркоплазматического ретикула 2 типа.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Ремоделирование сердца является общепризнанным фактором, оказывающим влияние на возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности (СН).
- Гиперактивация симпатической нервной системы при СН дополнительно стимулирует высвобождение адренергического медиатора галанина, что приводит к усугублению вегетативного дисбаланса, развитию ремоделирования миокарда и прогрессированию СН.

Что добавляют результаты исследования?

- Рассмотрено участие галалинергической системы в адаптации сердца к ишемическому — реперфузионному повреждению миокарда, развитии ремоделирования миокарда и СН. Обсуждены клеточно-молекулярные механизмы кардиопротективного эффекта галанина.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiac remodeling is a recognized factor influencing the onset and progression of heart failure (HF). The appearance of HF is preceded by the loss of metabolic mobility of cardiomyocytes, an increase in mitochondrial production of reactive oxygen species, the development of hypertrophy.
- Sympathetic nervous system hyperactivation in HF additionally stimulates the release of the adrenergic mediator galanin, which leads to autonomic imbalance aggravation, the development of myocardial remodeling and the progression of HF.

What might this study add?

- In this review, the participation of the galaninergic system in cardiac adaptation to ischemic-reperfusion injury, the development of myocardial remodeling and HF is considered in detail. The cellular and molecular mechanisms of the cardioprotective effect of galanin are discussed, which include "metabolic reprogramming" of cardiomyocytes under stress conditions (optimization of carbohydrate metabolism), a decrease in oxidative stress, a shift from apoptosis towards autophagy, and an antihypertrophic effect on heart cells.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания неизменно занимают лидирующую позицию во всем мире среди причин смерти и инвалидизации населения [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой финальный аккорд сердечно-сосудистого континуума и характеризуется значительным увеличением рисков общей и сердечно-сосудистой смерти [2-4]. Несмотря на достижения в области диагностики и лечения, заболеваемость и смертность от ХСН по-прежнему остаются на высоком уровне, наравне с некоторыми онкологическими заболеваниями.

Общепризнанным фактором, детерминирующим развитие и течение сердечной недостаточ-

ности (СН), является ремоделирование сердца — структурно-функциональная перестройка кардиомиоцитов и интерстициального компонента, клинически выражающаяся в изменении геометрии, архитектоники, массы миокарда после воздействия патофизиологического стимула [5]. На клеточном уровне ремоделирование миокарда сопровождается клеточной гибелью, компенсаторной гипертрофией кардиомиоцитов и фиброзом [6]. Клеточная гибель может быть обусловлена разными механизмами, включая некроз, апоптоз и аутофагию [7]. Появлению СН предшествуют потеря "метаболической подвижности" кардиомиоцитов, увеличение продукции митохондриями активных форм кислорода (АФК), развитие гипертрофии —

основные изменения, сопровождающие процесс ремоделирования миокарда [8].

Ремоделирование миокарда развивается в результате повышенной гемодинамической нагрузки и активации ряда генетических и нейрогуморальных факторов, среди которых объектом пристального изучения стал регуляторный пептид галанин. В настоящее время накоплены данные об участии галанинергической системы в механизмах адаптации кардиомиоцитов к стрессовым условиям, развития фиброза миокарда и клеточной гибели. Исходно предполагалось, что гиперактивация симпатической нервной системы при СН дополнительно стимулирует высвобождение адренергического ко-медиатора галанина, что приводит к усугублению вегетативного дисбаланса, развитию ремоделирования сердца и прогрессированию СН. Однако в ходе дальнейших исследований было установлено, что галанин и его производные оказывают плеiotропное кардиопротективное действие, которое выражалось в "метаболическом перепрограммировании" кардиомиоцитов в условиях стресса (оптимизация углеводного обмена) [9], снижении окислительного стресса [10], сдвиге от апоптоза в сторону аутофагии [11] и антигипертрофическом эффекте в отношении клеток сердца [12]. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о роли галанинергической системы в патогенезе ремоделирования миокарда и описаны изученные на сегодняшний день клеточные и молекулярные эффекты галанина на сердечно-сосудистую систему в стрессовых условиях.

Методология поиска

Представлен несистематический обзор отечественных и зарубежных литературных источников по исследуемой теме, который проводился с помощью сплошной выборки в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием ключевых слов: галанин (galanin), ремоделирование сердца (cardiac remodeling), сердечная недостаточность (heart failure), апоптоз (apoptosis), аутофагия (autophagy), а также их комбинаций. Проведен анализ информации, представленной в оригинальных исследованиях и литературных обзорах. Всего проанализировано 35 источников. Глубина поиска составила 11 лет. Годы поиска 2011-2022гг. Кроме того, в обзоре представлены источники, опубликованные ранее 2010г, если в них представлены исчерпывающие данные о роли галанинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии.

Общие представления о свойствах регуляторного пептида галанина

Галанин — эндогенный низкомолекулярный пептид, состоящий из 30 аминокислотных остатков, который впервые был выделен из кишечника

и поджелудочной железы свиньи в 1983г [13]. Свое название соединение получило по наименованию первой и последней аминокислоты в последовательности (глицин и аланин). Последовательность аминокислот в структуре галанина на 90% идентична у человека и различных видов животных, что свидетельствует о постоянстве и важности данной молекулы [14].

Многогранность галанина как биологически активного соединения опосредована активацией специализированных галаниновых рецепторов, связанных с G-белком. В настоящее время известны 3 разновидности рецепторов галанина: рецептор галанина-1 (GalR1), GalR2 и GalR3, которые различаются по специфике передачи сигналов и распределению [15]. GalR1 и GalR2 преимущественно находятся в головном мозге, мышцах, жировой ткани и желудке [16], тогда как GalR3, но не GalR1, экспрессируется в легких и почках [17]. Все три подтипа рецепторов присутствуют в сердце [15, 18], но распределение матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) GalR1-3 практически не изучено и не картировано по отделам сердца [19]. За связывание с рецепторами отвечает N-концевой фрагмент пептида, первые 15 аминокислотных остатков которого консервативно сохраняются у большинства видов животных и человека [18]. Каждый из подтипов галаниновых рецепторов имеет свою локализацию, где и реализует свои клеточные эффекты. Галаниновые рецепторы 1- и 3-типов в основном активируют Gi/o тип белков, что приводит к ингибированию активности аденилатциклазы, снижению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в цитозоле и открытию калиевых каналов внутреннего выпрямления, благодаря чему ионы калия направляются внутрь клетки. В свою очередь, сопряжение рецептора GalR2 с белком Gq/11 активирует фосфолипазу C и через гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата регулирует гомеостаз кальция, таким образом улучшая инотропные свойства сердца [15].

Повышенная экспрессия рецепторов галанина характерна для тканей с физиологически значимой утилизацией глюкозы, таких как скелетные мышцы, сердце, жировая ткань и клетки островков Лангерганса поджелудочной железы [20]. Галанин участвует в регуляции ряда физиологических функций, включая энергетический гомеостаз, восприятие боли, сон и пищевое поведение, модуляцию деятельности нейроэндокринной системы и сосудодвигательного центра [21]. Широкий спектр биологической активности данного регуляторного пептида предполагает участие галанинергической системы в активации защитных реакций организма.

Роль галанинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой деятельности

Галанин представляет собой один из адренергических ко-трансммиттеров с коротким периодом

полувыведения (~10 мин), который высвобождается из постганглионарных нейронов симпатических волокон наряду с норадреналином и нейропептидом Y [17]. Отличительной особенностью ко-трансммиттеров от классических нейротрансммиттеров является то, что они представляют собой медленно диффундирующие молекулы, которые действуют как нейромодуляторы, и их секреция напрямую зависит от силы стимуляции нейронов [18]. На моделях животных было показано, что галаниновые рецепторы широко представлены в ядре солитарного тракта и нейронах звездчатого ганглия [20]. Галанин участвует в центральной регуляции сердечно-сосудистой деятельности на уровне продолговатого мозга [19] и может напрямую влиять на кардиомиоциты посредством активации GalR1-3, которые экспрессируются в миокарде [21]. Внутривенное введение экзогенного галанина в ростральный вентролатеральный отдел ствола головного мозга у крыс приводило к транзиторному повышению среднего артериального давления с последующим резким снижением, а также вызывало выраженную тахикардию [22].

На изолированных папиллярных мышцах морских свинок было показано, что галанин обладает положительным инотропным действием в условиях гипоксии и удлиняет эффективный рефрактерный период кардиомиоцитов [23], предположительно за счет активации калиевых каналов внутреннего выпрямления [24].

Роль галанинергической системы в патогенезе СН и повреждении миокарда

Дисбаланс вегетативной регуляции при ХСН характеризуется преобладанием симпатических влияний и угнетением парасимпатического отдела нервной системы. Хорошо известно, что гиперактивация симпатической нервной системы при СН напрямую связана с ремоделированием сердца [25]. Нормализация баланса вегетативной регуляции имеет крайне важное значение для лечения СН и улучшения прогноза. В данном контексте особый интерес представляет патофизиологический феномен под названием "симпато-вагальных помех" ("sympatovagal crosstalk"), который заключается в ослаблении тонуса блуждающего нерва после всплеска симпатической активности [15, 26]. Было показано, что данное явление опосредовано адренергическими комедиаторами нейропептидом Y и галанином. Так, нервные окончания парасимпатических нейронов в сердце экспрессируют рецепторы к галанину и к нейропептиду Y, стимуляция которых при симпатической активации приводит к снижению высвобождения ацетилхолина [27]. Во время длительной симпатической активации происходит высвобождение медленно диффундирующего комедиатора галанина, который связывается с GalR1 холинергических нейронов в сердце и за-

медляет вагусную нейротрансмиссию в сердце [28]. Данный феномен может длительно персистировать даже в присутствии блокады β -адренорецепторов и тем самым вносить дополнительный вклад в дисбаланс вегетативной регуляции при ХСН [29].

В настоящее время имеются неоднозначные данные о влиянии галанина на течение СН. На животных моделях было показано, что после ишемического-реперфузионного повреждения миокарда экспрессия мРНК галанина в симпатических нейронах сердца и сердечной ткани существенно повышается [30]. Повышенное содержание галанина в тканях поврежденной сердечной мышцы согласуется с данными исследований, где было выявлено, что данный пептид транспортируется к регенерирующим нервным окончаниям для стимуляции нейрогенеза после аксонального повреждения [31, 32].

Исходно предполагалось, что гиперактивация симпатической нервной системы при СН способствует высвобождению галанина, таким образом усилению вегетативного дисбаланса, прогрессированию СН и ремоделированию сердца. В одной из первых работ галанин рассматривался в качестве фактора, негативно влияющего на течение СН. В работе Chen A, et al. (2015) оценивалось влияние антагониста GalR1 — M40 — на функцию сердца и ремоделирование миокарда на крысиной модели СН после инфаркта миокарда [25]. Согласно результатам, применение M40 оказывало положительный эффект на систолическую функцию сердца и ремоделирование после инфаркта миокарда за счет улучшения парасимпатической активности и противовоспалительного эффекта. Лечение M40 сопровождалось выраженным снижением уровня мозгового натрийуретического пептида, что также свидетельствует об улучшении функции сердца. Также было зафиксировано изменение активности кальций-активируемой АТФ-азы саркоплазматического ретикула 2 типа (SERCA2), которая играет важную роль в поддержании насосной функции сердца [33]. Так, при СН наблюдается снижение экспрессии SERCA2, что приводит к снижению содержания кальция в саркоплазматическом ретикулуме и нарушению функции сердца [34]. После лечения M40 наблюдалось значительное повышение активности SERCA2, что может лежать в основе кардиопротективного эффекта.

В то же время в более поздних работах, напротив, было обнаружено ранее неизвестное кардиопротективное действие галанина, которое выражалось в усилении аутофагии в кардиомиоцитах, снижении клеточной готовности к апоптозу, уменьшении гипертрофии и митохондриального окислительного стресса. Данное противоречие может быть обусловлено выбором разных точек приложения в галанинергическом каскаде. В более поздних работах были исследованы принци-



Рис. 1 Влияние галанинергической системы на различные звенья патогенеза ремоделирования миокарда и развития СН.

пиально другие молекулярные мишени, такие как GalR2, Forkhead box O1-белок и антиоксидантные ферменты митохондрий, которые будут подробно обсуждены в следующих разделах и представлены на рисунке 1.

Помимо прямого влияния на кардиомиоциты, в работе *in vitro* было показано, что галанин также улучшает антитромботические свойства эндотелия за счет ослабления экспрессии мультимеров фактора фон Виллебранда на культивируемых эндокардиальных эндотелиальных клетках пациентов с СН [35]. Молекулярные механизмы данного явления пока еще недостаточно изучены, однако предполагается что улучшение антикоагулянтных свойств эндокардиального эндотелия, опосредованное галанином, может быть связано с активацией протеина С и увеличением продукции оксида азота.

В некоторых работах оценивался потенциал галанина в качестве маркера СН. Галанин рассматривается в качестве как диагностического, так и прогностического маркера СН с сохраненной фракцией выброса [36]. Результаты другого проспективного исследования случай-контроль показали, что уровни галанина не различались между группами пациентов с СН и контролем, в отличие от NT-proBNP (N-концевого промозгового натрийуретического пептида), копептина и нейропептида Y [37]. Это может быть объяснено тем, что галанин реализует свои эффекты на уровне периферических сердечных симпатических нервов, поэтому

его уровни в плазме крови могут не отражать степень его локального участия в патогенезе СН.

Галанин-опосредованная регуляция гипертрофии и апоптоза/аутофагии в условиях СН

Аутофагия и апоптоз служат регуляторными механизмами, определяющими выживание или гибель кардиомиоцитов в условиях гипертрофии и СН. Аутофагия кардиомиоцитов считается одним из базовых процессов жизнедеятельности кардиомиоцитов, имеющих важное адаптивно-компенсаторное значение при действии повреждающих факторов [38]. Нарушенное функционирование инструмента аутофагии приводит к аккумуляции дефектных белковых агрегатов и поврежденных органелл, что индуцирует клеточную дисфункцию, гипертрофию и СН [39]. Стоит отметить, что между аутофагией и апоптозом существует тесная взаимосвязь: предполагается, что активация аутофагии позволяет снизить "порог" запуска процессов апоптоза [40]. Данную взаимосвязь может объяснять следующий молекулярный механизм: активация кальпаина, кальций-активируемой протеазы, запускающей некроз, приводит к расщеплению Atg5 (Autophagy protein 5) — протеина, задействованного в аутофагии [41]. Образовавшийся фрагмент Atg5, белка-индуктора аутофагии, транслоцируется в митохондрии, ингибирует антиапоптотический белок Bcl-2 (B cell lymphoma 2) и, тем самым, стимулирует апоптоз [41].

Хорошо известно, что гиперпродукция АФК — ключевой механизм повреждения миокарда во

время реперфузии, вызывающей повышение проницаемости мембран кардиомиоцитов, нарушение ионного гомеостаза и клеточную гибель путем некроза и апоптоза. В работе Martinelli I, et al. (2021) на модели мышей с ишемическим-реперфузионным повреждением миокарда было впервые продемонстрировано, что галанин снижал продукцию митохондриями АФК, способствовал формированию аутофагосом и уменьшению апоптоза [11]. Даже однократная инъекция галанина усиливала формирование аутофагосом в кардиомиоцитах как в группе мышей с ишемическим-реперфузионным повреждением, так и в группе контроля. Лечение галанином уменьшало количество апоптотических клеток и повышало жизнеспособность кардиомиобластов в условиях гипоксии.

Изменение баланса про- и антиапоптотических факторов в сторону проапоптотических приводит к увеличению проницаемости внешней митохондриальной мембраны путем образования пор, регулирующих проницаемость митохондрий (mPTP, mitochondrial permeability transition pore) [42]. Образование mPTP сопровождается проникновением в митохондрии воды, их набуханием, разрывом внешней митохондриальной мембраны, падением трансмембранного потенциала [7]. Активация GalR1 и GalR2 стимулирует сигнальные пути, инициируемые митоген-активируемыми протеинкиназами (MEK 1/2 и ERK 1/2) и ингибирует открытие mPTP, тем самым защищая клетки от апоптоза и повышая выживаемость кардиомиоцитов [9, 43].

У млекопитающих транскрипционные факторы FoxO семейства Fox (forkhead box) играют важную роль в регуляции клеточной аутофагии, гипертрофии, апоптоза, энергетического метаболизма и устойчивости к окислительному стрессу [44, 45]. Молекулярный механизм антиапоптотического и проаутофагического эффектов галанина реализуется через путь, связанный с FoxO1-белком (forkhead box protein O1). Из семейства FoxO, фактор FoxO1 является одним из важнейших в поддержании вышеуказанных процессов в кардиомиоцитах [45]. Так, лечение галанином повышало экспрессию белка FoxO1 как у мышей с ишемическим-реперфузионным повреждением, так и у животных контрольной группы. Кроме того, супрессия гена FoxO1 подавляла галанин-опосредованную аутофагию и антиапоптотический эффект.

Галанин также оказывал антигипертрофический эффект, который реализовывался через подавление некоторых фетальных генов. Процесс ремоделирования сопровождается индукцией фетальных генов и последующим удлинением кардиомиоцитов за счет добавления новых саркомеров, что представляет собой короткодействующий механизм уменьшения стресса на стенки сердца и улучшения функции миокарда [8]. Запуск программы активации

фетальных генов служит отличительной патофизиологической чертой при гипертрофии и СН [46]. Генетическая супрессия GalR2 приводила к аномальной экспрессии фетальных генов, включая гены предсердного натрийуретического пептида, мозгового натрийуретического пептида и тяжелых цепей миозина — β [12]. В исследовании *in vivo* введение галанина в раннюю фазу ишемического-реперфузионного повреждения миокарда, напротив, подавляло экспрессию вышеуказанных генов и оказывало антигипертрофический эффект [11].

Таким образом, галанин выступает в качестве ключевого регулятора клеточной гибели/аутофагии и гипертрофии кардиомиоцитов в стрессовых условиях.

Влияние галанинергической системы на биоэнергетику и метаболизм кардиомиоцитов в условиях СН

Мультифакторный механизм развития и прогрессирования ХСН включает в себя дисрегуляцию и дезадаптацию системы энергетического обеспечения, что выражается в потере "метаболической подвижности" [8]. Потеря "метаболической подвижности" влечет за собой структурное и функциональное ремоделирование мышцы сердца, нарушение взаимосвязи между снижением метаболического и сократительного резервов миокарда [8].

В недавнем исследовании была продемонстрирована роль галанина в феномене "метаболического перепрограммирования" кардиомиоцитов в условиях стресса. Активация галаниновых рецепторов приводила к повышению экспрессии глюкозного транспортера 4 типа (ГЛЮТ4) в кардиомиоцитах и адипоцитах, стимулируя поглощение глюкозы клетками, что компенсировало нарушения энергетического обмена в клетках в условиях сниженной продукции аденозинтрифосфата [47]. Запуск этого механизма критически важен, поскольку экспрессия ГЛЮТ4 в сердце значительно снижена при сахарном диабете и СН [9]. Поддержание концентрации ГЛЮТ4 должно способствовать нормализации метаболизма кардиомиоцитов, особенно в стрессовых условиях. Лечение галанином приводило к метаболическому сдвигу с утилизации жирных кислот в сторону окисления глюкозы в гипертрофированном сердце после инфаркта миокарда. Галанин-опосредованное улучшение метаболизма глюкозы снижало образование митохондриальных АФК и способствовало сохранению целостности митохондрий в ответ на стресс. Поскольку регенеративная способность кардиомиоцитов очень ограничена, галанин-опосредованный механизм адаптации сердца к энергетическому дефициту в выживших клетках может оказывать защитный эффект в отношении развития ремоделирования сердца.

В работе Студневой И. М. и др. (2020) был подробно описан кардиопротективный эффект, опосредованный GalR-2, на модели антрациклиновой

кардиомиопатии у крыс [48, 49]. Учитывая короткий период полувыведения галанина из плазмы крови (<10 мин), группа отечественных ученых создала синтетический агонист галаниновых рецепторов 2 типа — пептид G. Активация GalR-2 пептидом G приводила к снижению повреждающего действия доксорубина, улучшению систолической функции сердца и уменьшению ремоделирования левого желудочка. Под действием пептида G наблюдалось снижение окислительного стресса, продуктов перекисного окисления липидов в миокарде и плазме крови животных, внутриклеточного уровня аммиака и улучшение энергетического обмена кардиомиоцитов. Уменьшение кардиотоксичности доксорубина может быть обусловлено повышением активности ферментов Cu, Zn-супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы под воздействием пептида G и его прямым антиоксидантным действием. При этом введение одного пептида G без доксорубина не влияло на активность ферментов.

В другом исследовании *in vivo* на модели ишемического-реперфузионного повреждения миокарда было показано, что под воздействием галанина снижалась продукция АФК и образование продуктов перекисного окисления липидов в реперфузированной области сердца. При этом значимого влияния на активность ключевых антиоксидантных ферментов митохондрий выявлено не было, что может свидетельствовать о прямом антиоксидантном действии галанина [10].

Этой же группой авторов в последующих работах было показан кардиопротективный эффект пептида G при стрептозотоцин-индуцированном диабете 1 типа. В миокарде животных, которым ежедневно вводилась высокая доза галанина, содержание аденозинтрифосфата, общего фонда адениннуклеотидов и фосфокреатина было достоверно выше. Вдобавок, в этой группе наблюдалось снижение потерь общего креатина, что отражало уменьшение повреждения сарколеммы кардиомио-

цитов. Под влиянием пептида G снижалась активность креатинкиназы-МВ и лактатдегидрогеназы, что соответствовало уменьшению уровня и низкомолекулярных конечных продуктов окислительного повреждения, следовательно, интенсивности окислительного стресса [9]. Полученные данные указывают на способность фармакологического агониста рецептора GalR2 оказывать положительное влияние на биоэнергетику миокарда в условиях стресса.

Таким образом, галанин может оказывать кардиопротективный эффект за счет поддержания митохондриального биогенеза, уменьшения содержания АФК в митохондриях и оптимизации углеводного обмена в условиях стресса.

Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о широком спектре кардиопротективных эффектов, опосредованных галанинергической системой, при различных экспериментальных патологиях сердца. Галанин может обладать терапевтическим потенциалом при ишемической болезни, антрациклиновой кардиотоксичности и СН. Воздействие на процессы ремоделирования миокарда через галанинергическую систему может быть эффективным для профилактики и лечения СН.

Для разработки новых методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний представляется весьма перспективным поиск метаболически стабильных аналогов галанина, оказывающих более продолжительное и выраженное действие, чем эндогенный пептид, период полувыведения которого составляет <10 мин. Таким образом, для изучения терапевтических эффектов галанина при СН и ремоделировании миокарда необходимо проведение более масштабных исследований в будущем.

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

Литература/References

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
2. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84. doi:10.1093/eurjhf/hfq154.
3. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
4. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8(7):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):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
5. Mitkovskaya NP, Nizhnikova OG, Statkevich TV, et al. Pathogenic aspects of cardiac remodelling due to myocardial infarction. *Medical Journal*. 2013;1(43):12-8. (In Russ.) Митьковская Н. П., Нижникова О. Г., Статкевич Т. В. и др. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда. *Медицинский журнал*. 2013;1(43):12-8.
6. Schirone L, Forte M, Palmerio S, et al. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3920195. doi:10.1155/2017/3920195.
7. Naryzhnaya NV, Maslov LN. Pathways of cell death of cardiomyocytes during ischemia and reperfusion of heart. *Russian Physiological Journal*. 2017;103(4):371-80. (In Russ.) Нарыжная Н. В., Маслов Л. Н. Пути клеточной гибели кардиомио-

- цитов во время ишемии и реперфузии сердца. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017;103(4): 371-80.
8. Sukoian GV, Oganov RG. Signal mechanisms of cardioprotection and new strategies for heart failure prevention and treatment. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(2):23-32. (In Russ.) Сукоян Г.В., Оганов Р.Г. Сигнальные механизмы кардиопротекции и новые стратегии превенции и лечения сердечной недостаточности. *Профилактическая медицина*. 2012;15(2):23-32.
9. Studneva IM, Veselova OM, Dobrokhoto IV, et al. Chimeric agonist of galanin receptor GalR2 reduces heart damage in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Biochemistry*. 2022;87(3):430-41. (In Russ.) Студнева И.М., Веселова О.М., Доброхотов И.В. и др. Химерный агонист рецептора галанина GalR2 уменьшает повреждение сердца крыс при стрептозототин-индуцированном диабете. *Биохимия*. 2022;87(3):430-41. doi:10.31857/S0320972522030095.
10. Pisarenko OI, Studneva IM, Serebryakova LI, et al. Antioxidant properties of galanin and its N-terminal fragments in vitro and in vivo oxidative stress modeling. *Biochemistry*. 2021;(86)4: 584-94. (In Russ.) Писаренко О.И., Студнева И.М., Серебрякова Л.И. и др. Антиоксидантные свойства галанина и его N-концевых фрагментов при моделировании окислительного стресса in vitro и in vivo. *Биохимия*. 2021;(86)4:584-94. doi:10.31857/S0320972521040102.
11. Martinelli I, Timotin A, Moreno-Corchado P, et al. Galanin promotes autophagy and alleviates apoptosis in the hypertrophied heart through FoxO1 pathway. *Redox Biol*. 2021;40: 101866. doi:10.1016/j.redox.2021.101866.
12. Boal F, Cinato M, Timotin A, et al. Galanin Regulates Myocardial Mitochondrial ROS Homeostasis and Hypertrophic Remodeling Through GalR2. *Front Pharmacol*. 2022;13:869179. doi:10.3389/fphar.2022.869179.
13. Tatemoto K, Rökaeus A, Jörnvall H, et al. Galanin — a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett*. 1983;164(1):124-8. doi:10.1016/0014-5793(83)80033-7.
14. Crawley JN. Biological actions of galanin. *Regul Pept*. 1995; 59(1):1-16. doi:10.1016/0167-0115(95)00083-n.
15. Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, et al. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: three decades of emerging diversity. *Pharmacol Rev*. 2015;67(1):118-75. doi:10.1124/pr.112.006536.
16. Li RY, Song HD, Shi WJ, et al. Galanin inhibits leptin expression and secretion in rat adipose tissue and 3T3L1 adipocytes. *J Mol Endocrinol*. 2004;33:1119. doi:10.1677/jme.0.0330011.
17. Waters SM, Krause JE. Distribution of galanin-1, -2 and -3 receptor messenger RNAs in central and peripheral rat tissues. *Neuroscience*. 2000;95(1):265-71. doi:10.1016/S0306-4522(99) 00407-8.
18. Webling KE, Runesson J, Bartfai T, et al. Galanin receptors and ligands. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:146. doi:10.3389/fendo.2012.00146.
19. Šípková J, Kramáriková I, Hynie S, et al. The galanin and galanin receptor subtypes, its regulatory role in the biological and pathological functions. *Physiol Res*. 2017;66(5):729-40. doi:10.33549/physiolres.933576.
20. Fang P, Sun J, Wang X, et al. Galanin participates in the functional regulation of the diabetic heart. *Life Sci*. 2013;92(11):628-32. doi:10.1016/j.lfs.2013.01.024.
21. Lang R, Gundlach AL, Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther*. 2007; 115(2):177-207. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.05.009.
22. Abbott SB, Pilowsky PM. Galanin microinjection into rostral ventrolateral medulla of the rat is hypotensive and attenuates sympathetic chemoreflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296(4):R1019-26. doi:10.1152/ajpregu.90885.2008.
23. Kocic I. The influence of the neuropeptide galanin on the contractility and the effective refractory period of guinea-pig heart papillary muscle under normoxic and hypoxic conditions. *J Pharm Pharmacol*. 1998;50(12):1361-4. doi:10.1111/j.2042-7158.1998.tb03360.x.
24. Parsons RL, Merriam LA. Galanin activates an inwardly rectifying potassium conductance in mudpuppy atrial myocytes. *Pflügers Arch*. 1993;422(4):410-2. doi:10.1007/BF00374301.
25. Chen A, Li M, Song L, et al. Effects of the Galanin Receptor Antagonist M40 on Cardiac Function and Remodeling in Rats with Heart Failure. *Cardiovasc Ther*. 2015;33(5):288-93. doi:10.1111/1755-5922.12144.
26. Potter E. Cardiovascular actions of galanin. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;863:170-4. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb10693.x.
27. Smith-White MA, Iismaa TP, Potter EK. Galanin and neuropeptide Y reduce cholinergic transmission in the heart of the anaesthetised mouse. *Br J Pharmacol*. 2003;140(1):170-8. doi:10.1038/sj.bjp.0705404.
28. Herring N, Cranley J, Lokale MN, et al. The cardiac sympathetic co-transmitter galanin reduces acetylcholine release and vagal bradycardia: implications for neural control of cardiac excitability. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(3):667-76. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.11.016.
29. Shanks J, Herring N. Peripheral cardiac sympathetic hyperactivity in cardiovascular disease: role of neuropeptides. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(12):R1411-20. doi:10.1152/ajpregu.00118.2013.
30. Ewert TJ, Gritman KR, Bader M, et al. Post-infarct cardiac sympathetic hyperactivity regulates galanin expression. *Neurosci Lett*. 2008;436(2):163-6. doi:10.1016/j.neulet.2008.03.012.
31. Alston EN, Parrish DC, Hasan W, et al. Cardiac ischemia-reperfusion regulates sympathetic neuropeptide expression through gp130-dependent and independent mechanisms. *Neuropeptides*. 2011;45(1):33-42. doi:10.1016/j.npep.2010.10.002.
32. Mahoney SA, Hosking R, Farrant S, et al. The second galanin receptor GalR2 plays a key role in neurite outgrowth from adult sensory neurons. *J Neurosci*. 2003;23(2):416-21. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-02-00416.2003.
33. Ericsson M, Andersson KB, Amundsen BH, et al. High-intensity exercise training in mice with cardiomyocyte-specific disruption of Serca2. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(5):1311-20. doi:10.1152/japplphysiol.01133.2009.
34. Bers DM. Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:380-7. doi:10.1152/physiol.00019.2006.
35. Tyrrell C, Toyooka A, Khan F, et al. The neuropeptide galanin promotes an anti-thrombotic phenotype on endocardial endothelial cells from heart failure patients. *Auton Neurosci*. 2017;206:35-42. doi:10.1016/j.autneu.2017.07.002.
36. Bencivenga L, Palaia ME, Sepe I, et al. Why Do We Not Assess Sympathetic Nervous System Activity in Heart Failure Management: Might GRK2 Serve as a New Biomarker? *Cells*. 2021;10(2):457. doi:10.3390/cells10020457.
37. Özkaramanlı Gür D, Sağbaş M, Akyüz A, et al. Role of sympathetic cotransmitter galanin on autonomic balance in heart failure: an active player or a bystander? *Anatol J Cardiol*. 2017;18(4):281-8. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7831.
38. Sazonova EN, Gusev IA. The role of autophagy of cardiomyocytes in the morphogenesis of the heart and the mechanisms of car-

- dioprotection. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2021;(3): 95-102. (In Russ.) Сазонова Е.Н., Гусев И.А. Роль аутофагии кардиомиоцитов в морфогенезе сердца и механизмах кардиопротекции. Дальневосточный медицинский журнал. 2021;(3):95-102. doi:10.35177/1994-5191-2021-3-95-102.
39. Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med.* 2007;13:619-24. doi:10.1038/nm1574.
40. Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke E, et al. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:81-94. doi:10.1038/nrm3735.
41. Yousefi S, Perozzo R, Schmid I, et al. Calpain-mediated cleavage of Atg5 switches autophagy to apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2006;8:1124-32. doi:10.1038/ncb1482.
42. Morciano G, Giorgi C, Bonora M, et al. Molecular identity of the mitochondrial permeability transition pore and its role in ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;78:142-53. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.08.015.
43. Dobrokhotov IV, Veselova OM, Lyubimov RO. Cardioprotective effect of galanin and its analogues on different experimental models of heart damage. *Russian Cardiology Bulletin.* 2021;16(4):11-6. (In Russ.) Доброхотов И.В., Веселова О.М., Любимов Р.О. Кардиопротекторное действие галанина и его аналогов на разных экспериментальных моделях повреждения сердца. Кардиологический вестник. 2021;16(4):11-6. doi:10.17116/Cardiobulletin20211604111.
44. Puthanveetil P, Wan A, Rodrigues B. FoxO1 is crucial for sustaining cardiomyocyte metabolism and cell survival. *Cardiovasc Res.* 2013;97(3):393-403. doi:10.1093/cvr/cvs426.
45. Hosaka T, Biggs WH 3rd, Tieu D, et al. Disruption of forkhead transcription factor (FOXO) family members in mice reveals their functional diversification. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(9):2975-80. doi:10.1073/pnas.0400093101.
46. Zhirov IV, Kochetov AG, Zaseeva AV, et al. MicroRNA in the diagnosis of chronic heart failure: state of the problem and results of a pilot study. *Systemic hypertension.* 2016;13(1):39-46. (In Russ.) Жиров И.В., Кочетов А.Г., Засеева А.В. и др. МикроРНК в диагностике хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы и результаты пилотного исследования. Системные гипертензии. 2016;13(1):39-46.
47. Tian R, Abel ED. Responses of GLUT4-deficient hearts to ischemia underscore the importance of glycolysis. *Circulation.* 2001;103(24):2961-6. doi:10.1161/01.cir.103.24.2961.
48. Studneva IM, Veselova OM, Bahtin AA, et al. The Mechanisms of Cardiac Protection Using a Synthetic Agonist of Galanin Receptors during Chronic Administration of Doxorubicin. *Acta Naturae.* 2020;12(1):89-98. (In Russ.) Студнева И.М., Веселова О.М., Бахтин А.А. и др. Механизмы защиты сердца синтетическим агонистом рецепторов галанина при повреждении хроническим введением доксорубина. *Acta Nat.* 2020;12(1):89-98. doi:10.32607/actanaturae.10945.
49. Studneva IM, Palkeeva ME, Veselova OM, et al. Protective action of a modified fragment of galanine in rats with doxorubicin-induced heart failure. *Biomed Khim.* 2019;65(1):51-6. (In Russ.) Студнева И.М., Палькеева М.Е., Веселова О.М. и др. Защитное действие модифицированного фрагмента галанина при сердечной недостаточности у крыс, вызванной доксорубицином. Биомедицинская химия. 2019;65(1):51-6. doi:10.18097/PBMC20196501051.

"Женщина — модель здоровья": федеральный проект по повышению грамотности населения в вопросах здоровья

Лопатина М. В., Усова Е. В., Концевая А. В., Ипатов П. В., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Москва, Россия

Ключевые слова: укрепление общественного здоровья, грамотность в вопросах здоровья, женщина — модель здоровья.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/04-2023

Принята к публикации 03/05-2023



Для цитирования: Лопатина М. В., Усова Е. В., Концевая А. В., Ипатов П. В., Драпкина О. М. "Женщина — модель здоровья": федеральный проект по повышению грамотности населения в вопросах здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3585. doi:10.15829/1728-8800-2023-3585. EDN ZUOEQS

"Woman — Health Model": Federal Project for health literacy promotion

Lopatina M. V., Oussova E. V., Kontsevaya A. V., Ipatov P. V., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases (ROPNIZ). Moscow, Russia

Keywords: public health promotion, health literacy, woman health model.

Relationships and Activities: none.

Lopatina M. V.* ORCID: 0000-0001-6572-0592, Oussova E. V. ORCID: 0000-0002-6822-1681, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Ipatov P. V. ORCID: 0000-0001-7724-6429, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: ms.lopatinamaria@yandex.ru

Received: 26/04-2023

Accepted: 03/05-2023

For citation: Lopatina M. V., Oussova E. V., Kontsevaya A. V., Ipatov P. V., Drapkina O. M. "Woman — Health Model": Federal Project for health literacy promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3585. doi:10.15829/1728-8800-2023-3585. EDN ZUOEQS

ЗОЖ — здоровый образ жизни, ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Состояние здоровья в значительной мере определяет качество жизни человека. Это значимый социально-экономический ресурс и основа национальной безопасности страны [1]. Комплекс мер, направленных на профилактику и контроль заболеваний, сохранение и укрепление здоровья граждан является одной из приоритетных сфер государственной политики в РФ¹.

¹ Федеральный закон от 21 ноября 2011г № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ms.lopatinamaria@yandex.ru

[Лопатина М. В.* — к.м.н., руководитель лаборатории интегрированных программ профилактики; руководитель секции "Грамотность в вопросах здоровья", ORCID: 0000-0001-6572-0592, Усова Е. В. — с.н.с. лаборатории интегрированных программ профилактики, ORCID: 0000-0002-6822-1681, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Ипатов П. В. — д.м.н., профессор, в.н.с. научно-организационного отдела, ORCID: 0000-0001-7724-6429, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Задачи, обозначенные Указом Президента РФ от 7 мая 2018г № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года"², а также национальным проектом "Демография", направленные на повышение числа граждан РФ, привлечен-

² Указ Президента РФ от 07.05.2018 № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года". <https://mvd.consultant.ru/documents/1056500>.

ных здоровому образу жизни (ЗОЖ)³, могут быть успешно реализованы, в значительной степени при условии формирования культуры ответственного отношения граждан к своему здоровью, что также закреплено в поправках к Конституции РФ⁴. Этому способствует повышение уровня грамотности населения в вопросах здоровья [2].

Понятие термина "грамотность в вопросах здоровья" (health literacy) подразумевает умение находить информацию в отношении здоровья, понимать и критически ее оценивать, соотносить с собственной жизненной ситуацией и использовать в своих целях для поддержания и укрепления здоровья [3].

Развитие системы укрепления общественно-го здоровья населения в РФ определяет необходимость реализации эффективных мер в этой области, базирующихся на межсекторальном/межведомственном взаимодействии. Одним из основных уровней, позволяющих сформировать устойчивые межведомственные связи и эффективно интегрировать детерминанты ЗОЖ в социальный контекст, является муниципальный уровень.

С этой целью в ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России) был разработан проект "Женщина — модель здоровья" при поддержке Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) и Евразийского Женского форума при Совете Федерации Федерального Собрания РФ.

Повышение грамотности в вопросах здоровья представляется важной задачей, затрагивающей все сферы общественной жизни и требующей широкого участия — сектора здравоохранения, образования, работодателей, науки, средств массовой информации, торговли, технологий и других социальных секторов общества. Это также обеспечивает реализацию справедливого подхода к укреплению здоровья и широкий охват населения там, где они живут, учатся, работают, делают покупки, отдыхают, чтобы никого не оставить без внимания⁵.

В связи с этим меры, направленные на формирование ценностного отношения к здоровью,

повышение грамотности в вопросах здоровья различных групп населения, являются значимой деятельностью специалистов в области укрепления общественного здоровья.

Роль женщины в укреплении здоровья населения

В современном мире людей окружает изобилие информации о здоровье, как достоверной, так и ложной, которая может ввести в заблуждение и даже навредить здоровью [4]. В связи с этим требуется иметь навыки поиска надежной информации, ее понимания, критической оценки и использования в повседневной жизни, принятия решений в жизненных ситуациях в отношении здоровья своего и своих близких⁶. Эти навыки и решения определяются уровнем грамотности в вопросах здоровья, которая признана Всемирной организацией здравоохранения одной из важнейших детерминант здоровья [5, 6].

Грамотность в вопросах здоровья женщины является важным элементом ее участия в мероприятиях по укреплению здоровья и профилактике заболеваний как для себя, так и для своего окружения, своей семьи. Это позволяет женщинам замечать проблемы со здоровьем, своевременно обращаться за медицинской помощью, заботиться о здоровье в различных ситуациях и на разных этапах жизни: вступление во взрослую жизнь, замужество и создание семьи, беременность и рождение детей, работа и карьера, уход за родителями, выход на пенсию и т.д. [7].

Именно женщина способна стать проводником культуры ответственного отношения к здоровью в семье и выполнять следующие задачи:

- контроль и воздействие на факторы риска заболеваний (питание, физическая активность, контроль вредных привычек);
- формирование мотивации у всех членов семьи к соблюдению ЗОЖ и ответственному отношению к своему здоровью;
- контроль за своевременным прохождением членами семьи медицинских обследований и вакцинации;
- контроль приверженности к лечению в случае заболевания;
- формирование благоприятного комфортного психологического климата в семье.

Как отмечают социологи, женская модель поведения в отношении здоровья отличается большей гибкостью к изменению условий. Среди женщин в 1,4 раза больше, чем среди мужчин тех, кто всегда следует рекомендациям профилактического характера [8, 9].

Женщина является, своего рода, моделью здоровья в своем сообществе. Понятие "модель" здоровья подразумевает, что женщина, будучи сама

³ Национальный проект "Демография"; Паспорт утвержден президентом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 24.12.2018г № 163). <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/demograp>.

⁴ Конституция Российской Федерации с изменениями 2022 года. <http://duma.gov.ru/news/55446/>.

⁵ Kickbusch I, Pelikan JM, Apfel F, Tsouros AD. Health literacy: the solid facts. Copenhagen: Regional Office for Europe, WHO; 2013. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/254377/Health_Literacy_RU_web.pdf?ua=1.

⁶ United Nations. Tackling the health literacy challenge in an infodemic <https://research.un.org>.

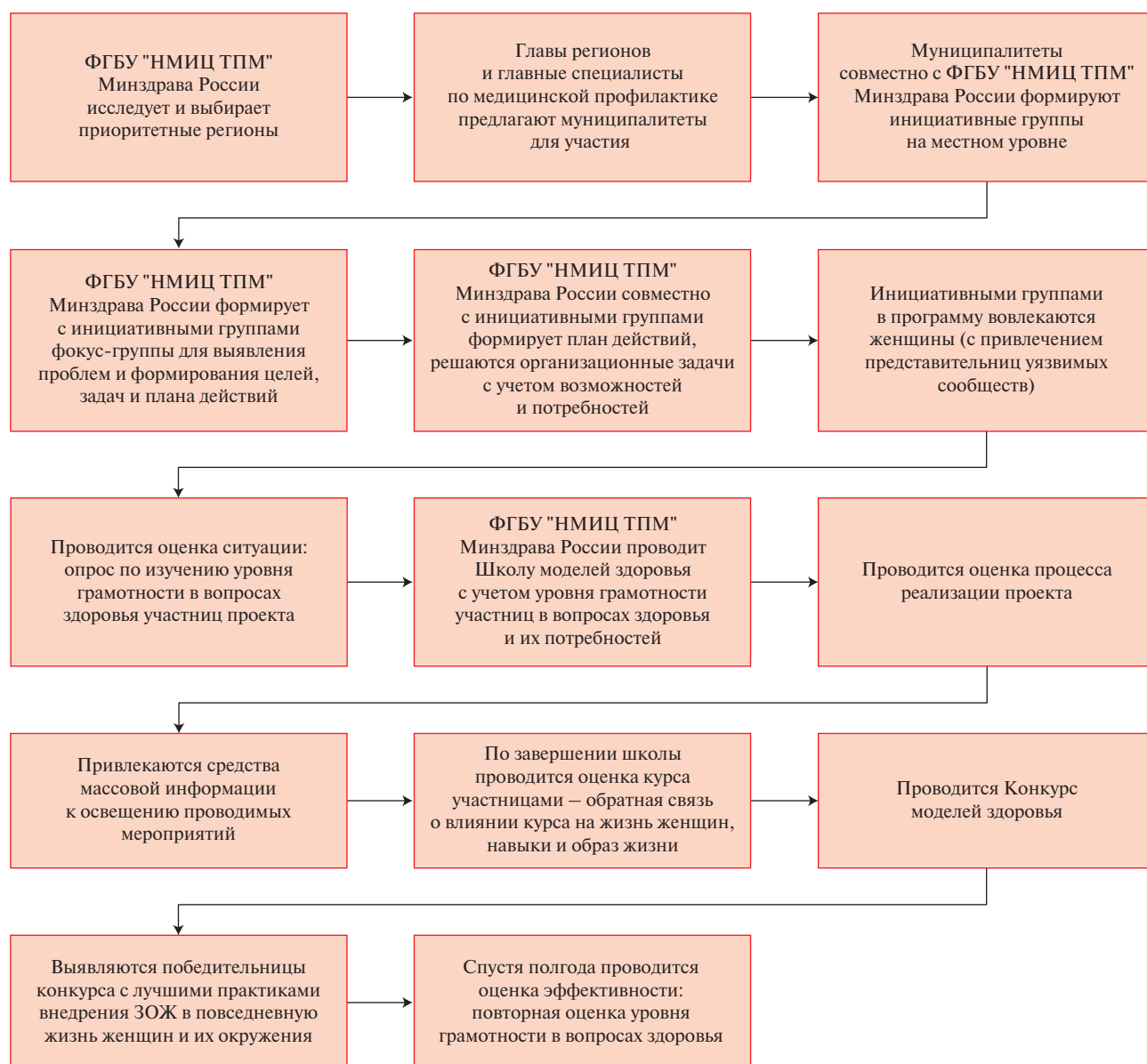


Рис. 1 Маршрут реализации проекта "Женщина — модель здоровья".

приверженной ЗОЖ, является примером для своей семьи и близких, для своего окружения. Важно отметить, что слово "модель" женского рода, вместо таких широко применяемых в отношении женщин понятий мужского рода, как: "лидер", "амбассадор", "наставник", "мотиватор", "адепт" и т.д. Кроме того, понятие "модель здоровья" является своего рода противопоставлением привычному образу модели, которая не всегда представляет собой образ здоровья, а напротив, нездоровые модели поведения, моды на худобу и нарушения пищевого поведения.

Следовательно, повышение уровня грамотности женщин в вопросах здоровья влечет за собой повышение их ответственности и положительное влияние на здоровье семьи и общества.

Описание проекта

В 2023г в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России разработан и проводится федеральный проект "Женщина — модель здоровья". Цель проекта — повышение грамотности женщин в возрасте ≥ 18 лет в вопросах здоровья, направленное на формирование ЗОЖ и здоровых привычек, обучение навыкам коммуникации с окружающими о здоровье в доступной форме и вовлечение их в ЗОЖ своим примером.

Проект соответствует одному из основных направлений Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2023-2030гг "Сохранение здоровья женщин всех возрастов. Создание условий для повышения роли женщин в формировании здорового общества", инициированной в рамках Евразийского Женского Форума и подготовленной

Министерством труда и социальной защиты Российской Федерации.

Реализация проекта будет способствовать достижению задач Стратегии по данному направлению, в частности:

- формированию у женщин ценности здоровья и ответственного отношения к своему здоровью;

- формированию у женщин приверженности к соблюдению ЗОЖ посредством разработки и реализации программ, направленных на создание условий для ведения ЗОЖ;

- повышению уровня грамотности женщин в вопросах здоровья, а также формированию мотивации для соблюдения ЗОЖ;

- обеспечению доступа женщин к полной, достоверной и понятной информации о профилактике заболеваний и ведению ЗОЖ;

- развитию программ активного долголетия, в т.ч. направленных на укрепление практик ЗОЖ среди женщин старшего поколения;

- интеграцию женщин старшего поколения в жизнь общества;

- поддержку инициатив женщин в сфере культуры и спорта, добровольческой деятельности женщин, направленной на пропаганду спорта, ЗОЖ и активного долголетия;

- стимулированию и поддержке участия женщин со средним и высшим медицинским образованием в формировании здорового общества⁷.

Проект включает 4 основных этапа:

1. Оценка ситуации: оценка уровня грамотности в вопросах здоровья участниц проекта;

2. Образовательный этап: обучающий курс "Школа моделей здоровья" по основам ЗОЖ и навыкам вовлечения своего окружения;

3. Конкурсный этап: конкурс моделей здоровья, на котором рассматриваются и выявляются инициативы женщин по реализации мероприятий, направленных на укрепление здоровья и формирование ЗОЖ в своем окружении;

4. Завершающий этап: оценка эффективности и влияния реализации проекта.

Маршрут реализации проекта "Женщина — модель здоровья" представлен на рисунке 1.

Оценка уровня грамотности женщин в вопросах здоровья проводится по валидированному опроснику "Грамотность в вопросах здоровья", включающему оценку навыков поиска, понимания, оценки и использования информации о здоровье в повседневной жизни, оценку поведения в отношении здоровья, опыта использования медицинских услуг,

а также навыков ориентирования в услугах и специалистах системы здравоохранения [10].

Школа моделей здоровья

В рамках образовательного этапа ведущими экспертами ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России разработан и реализуется обучающий курс "Школа моделей здоровья" по практическим основам формирования ЗОЖ, навыкам обработки информации о здоровье и методам вовлечения в ЗОЖ окружающих. Слушательницы курса обучаются в доступной коммуникативной форме доносить информацию населению различных возрастных групп и социального положения о сохранении и укреплении здоровья. В своих лекциях и рекомендациях эксперты учитывают специфику региона и уровень грамотности участниц в вопросах здоровья, который оценивался до начала курса.

Отдельное направление школы моделей здоровья направлено на женщин-медиков с целью формирования культуры ЗОЖ среди медицинских работников.

Обучающий курс состоит из 5 основных блоков:

1. Основы ЗОЖ.
2. Основы здорового питания.
3. Физическая активность.
4. Жизнь без вредных привычек.
5. Психическое здоровье и благополучие.

Школа моделей здоровья подразумевает онлайн-формат обучения, вебинары, мастер-классы (например, по сбору здоровой продуктовой корзины и приготовлению здоровых блюд, по рациональному наполнению холодильника и хранению в нем продуктов, по выполнению физических упражнений с учетом возраста и целей), семинары "вопрос-ответ". В рамках Школы женщинам предоставляется актуальная информация об основах укрепления здоровья и о том, что ЗОЖ — это просто и доступно. Проводятся тренинги по навыкам вовлечения окружения в ЗОЖ с адаптацией к контексту местного сообщества, навыкам цифровой и навигационной грамотности в вопросах здоровья.

После проведения обучающего курса проводится тестирование слушательниц и выдается соответствующий сертификат.

В дальнейшем слушательницы, прошедшие обучающий курс, могут участвовать в третьем этапе — "Конкурс моделей здоровья", на котором участницы представляют свои инициативы и проекты по приверженности к ведению ЗОЖ, внедрению полученных знаний и навыков в жизнь и вовлечению в ЗОЖ своего окружения. Призеры определяются по итогам конкурса и получают ценные призы и дипломы моделей здоровья.

В настоящее время пилотная версия проекта реализуется в 13 муниципальных образованиях Ямало-Ненецкого автономного округа в партнер-

⁷ Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2023-2030 годы; утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2022г. № 4356-п; <https://mintrud.gov.ru/ministry/programms/37/4>.

стве с ГБУЗ "Центр общественного здоровья и медицинской профилактики" Ямало-Ненецкого автономного округа среди >2 тыс. участниц, включая жительниц Крайнего Севера. В реализацию проекта активно включены главы муниципалитетов, которые обеспечивают информационную поддержку и призы победительницам конкурса. Женщин-моделей здоровья будут приглашать на общественные мероприятия, бесплатные медицинские обследования, предоставлять абонементы в спортзалы. А Ямальский центр общественного здоровья и медицинской профилактики будет и далее по окончании конкурса продолжать поддерживать созданное сообщество женщин, регулярно проводить для них встречи с врачами, мастер-классы по приготовлению блюд здорового питания, психологические тренинги.

Разработчики проекта планируют расширить географию реализации и масштабировать его на другие регионы России.

Заключение

Проект "Женщина — модель здоровья" представляет собой практику, направленную на повы-

шение грамотности женщин в вопросах здоровья и формирование культуры ответственного отношения к здоровью через активных и приверженных ЗОЖ женщин на уровне местных сообществ. Проект имеет важное социальное значение как для самих женщин, так и их окружения.

Данная инициатива не имеет ограничений по возрасту, месту жительства, социально-экономическому статусу, уровню образования, происхождению и отвечает принципу справедливости и доступности информации для всех. Проект использует подход таргетирования информации под конкретную целевую группу населения и ее потребности, вовлечения и активного участия в разработке и реализации планируемых мероприятий, межсекторального подхода и использования простого и понятного языка — основополагающего принципа к повышению грамотности в вопросах здоровья, а также оценку и мониторинг эффективности проводимых мероприятий.

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

Литература/References

1. Kontsevaya AV, Kalinina AM, Ivanova ES, et al. Strengthening public health and medical prevention. Guidelines for Public Health and Medical Prevention Centers. Moscow: FSBI "NMIC TPM" of the Ministry of Health of Russia, 2021. 296 p. (In Russ.) Концевая А.В., Калинина А.М., Иванова Е.С. и др. Укрепление общественного здоровья и медицинская профилактика. Руководство для Центров общественного здоровья и медицинской профилактики. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, 2021. 296 с. ISBN: 978-5-6046966-1-3.
2. Lopatina MV, Drapkina OM. Health literacy is coming to the forefront of the agenda in the prevention and control of non-communicable diseases. Preventive medicine. 2018;21(3):31-7. (In Russ.) Лопатина М.В., Драпкина О.М. Грамотность в вопросах здоровья выходит на передовые позиции повестки дня в профилактике и контроле неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2018;21(3):31-7. doi:10.17116/profmed201821331.
3. Lopatina MV, Popovich MV, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Studying foreign experience in measuring literacy in adult health issues at the population level. Preventive medicine. 2019;22(6-2):106-13. (In Russ.) Лопатина М.В., Попович М.В., Концевая А.В., Драпкина О.М. Изучение зарубежного опыта по измерению грамотности в вопросах здоровья взрослого населения на популяционном уровне. Профилактическая медицина. 2019;22(6-2):106-13. doi:10.17116/profmed201922062106.
4. Zarocostas J. How to fight an infodemic. The Lancet. 2020; 395:10225:676. doi:10.1016/S0140-6736(20)30461-X.
5. Marmot M, Friel S, Bell R, et al. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. The Lancet. 2008;372,9650:1661-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61690-6.
6. Nutbeam D, Lloyd JE. Understanding and Responding to Health Literacy as a Social Determinant of Health. The Annual Review of Public Health. 2021;42:3.1-3.15. doi:10.1146/annurev-publhealth-090419-102529.
7. Okan O, Bauer U, Levin-Zamir D, et al. International handbook of health literacy. Research, practice and policy across the lifespan. 2019. Policy Press Bristol. 764 p. ISBN: 978-1447344513.
8. Gordeeva SS. Gender differences in attitude to health: a sociological aspect. Bulletin of Perm University. Philosophy. Psychology. Sociology. 2010;(2):113-20. (In Russ.) Гордеева С.С. Гендерные различия в отношении к здоровью: социологический аспект. Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология. 2010;(2):113-20. EDN NBRTRR.
9. Malayev HM, Kononov OE, Filatova EV. Gender differences related to health and medical activity of patients with dorsopathies. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2018;6(1):39-52. (In Russ.) Малаев Х.М., Коновалов О.Е., Филатова Е.В. Гендерные различия отношения к здоровью и медицинской активности пациентов с дорсопатиями "НАУКА МОЛОДЫХ". 2018;6(1):39-52. doi:10.23888/HMJ2018139-52.
10. Lopatina MV, Popovich MV, Kontsevaya AV, Drapkina OM. Adaptation of the HLC19 European questionnaire on measuring literacy in health issues for Russia. Human ecology. 2021;(1):57-64. (In Russ.) Лопатина М.В., Попович М.В., Концевая А.В., Драпкина О.М. Адаптация европейского вопросника HLS19 по измерению грамотности в вопросах здоровья для России. Экология человека. 2021;(1):57-64. doi:10.33396/1728-0869-2021-1-57-64.

