

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 1,7

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 8, 2024

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, K1

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: <https://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.rosradio.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
Добрынина Е. Ю.
Звёздкина В. Ю.
Старцев Д. С.

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: 09.09.2024

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 23 8'2024

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)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Шепель Р. Н. (Москва, Россия)
Явлов 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)
Галивич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джигоева 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)
Скрипкинова И. А. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Абдуганиева Д. И. (Казань, Россия)
Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Алисов Е. А. (Москва, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Жарылкасынова Г. Ж. (Бухара, Узбекистан)

Кузнецова О. Ю. (Санкт-Петербург, Россия)
Мазуров В. И. (Санкт-Петербург, Россия)
Ниязов Л. Н. (Бухара, Узбекистан)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, 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: cardiovascular.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.rosradio.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:
<https://cardiovascular.elpub.ru>

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

Subscription:
www.rosradio.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
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Dobrynina E. Yu.
Zvezdkina V. Yu.
Startsev D. S.

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

Font's license № 180397 or 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.23 8'2024

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)
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. Dzhirova (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. Oynotkina (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

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)
Diana I. Abdulganieva (Kazan, Russia)
Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Evgeny A. Alisov (Moscow, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Gauhar Zh. Zharylkasynova (Bukhara, Uzbekistan)

Olga Yu. Kuznetsova (St. Petersburg, Russia)
Vadim I. Mazurov (St. Petersburg, Russia)
Laziz N. Niyazov (Bukhara, Uzbekistan)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, 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: cardioasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

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

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Ишемическая болезнь сердца

Осипова О. А., Шепель Р. Н., Агарков Н. М.,
Гостева Е. В., Демко В. В., Кузуб А. А.,
Брижанева А. С.

Факторы, ассоциированные с ухудшением
инотропной функции миокарда у пациентов
с ишемической болезнью сердца

Хроническая сердечная недостаточность

Мареева В. А., Богданова А. А., Никифорова Т. А.,
Клименко А. А.

Легочная гипертензия при ишемической
хронической сердечной недостаточности
(пилотное исследование)

Лишута А. С., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.
Усиленная наружная контрпульсация
в ведении пациентов с хронической сердечной
недостаточностью ишемического генеза:
долгосрочное влияние на клинические исходы

Острый коронарный синдром

Несова А. К., Цыдыпова Д. Б., Рябов В. В.

Клинический профиль больных с острым
коронарным синдромом без подъема сегмента ST:
опыт регионального сосудистого центра

Хоанг Ч. Х., Майсков В. В., Мерай И. А.,
Кобалава Ж. Д.

Дополнительный анализ диапазона ширины
распределения эритроцитов улучшает
предсказательную ценность шкалы GRACE 2.0
в определении риска смерти в течение 18-месяцев
у больных острым инфарктом миокарда

Нарушения ритма

Клементьева А. Г., Ерохина Е. К., Шамтиева К. В.,
Мельник Е. А., Хробостова А. Н., Филипенко М. Б.,
Аракелянц А. А., Петерс Т. В., Павликова Е. П.
Кардиальные проявления при миотонической
дистрофии 1 типа

Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза

Мамедов М. Н., Куценко В. А., Драпкина О. М.
от имени исследователей

Возможности и ограничения реализации
вторичной профилактики хронических
неинфекционных заболеваний по данным
опроса российских врачей амбулаторного звена
здравоохранения

Анциферова А. А., Лопатина М. В., Концевая А. В.,
Ипатов П. В., Драпкина О. М.

Оценка уровня грамотности в вопросах здоровья,
включая вакцинацию, у работающего населения
Российской Федерации по результатам опроса
на платформе Атрия

Contents

Address to the readers

Original articles

Ischemic heart disease

Osipova O. A., Shepel R. N., Agarkov N. M.,
Gosteva E. V., Demko V. V., Kuzub A. A.,
Brizhaneva A. S.

Factors associated with deterioration of myocardial
inotropic function in patients with coronary artery
disease

Chronic heart failure

Mareeva V. A., Bogdanova A. A., Nikiforova T. A.,
Klimenko A. A.

Pulmonary hypertension in ischemic heart failure:
a pilot study

Lishuta A. S., Privalova E. V., Belenkov Yu. N.
Enhanced external counterpulsation in the management
of patients with ischemic heart failure: long-term
impact on clinical outcomes

Acute coronary syndrome

Nesova A. K., Tsydyypova D. B., Ryabov V. V.
Clinical profile of patients with non-ST segment
elevation acute coronary syndrome: experience
of a regional vascular center

Hoang T. H., Maiskov V. V., Merai I. A.,
Kobalava Zh. D.
Additional analysis of red blood cell distribution width
improves the predictive value of the GRACE 2.0
score for 18-month mortality in patients with acute
myocardial infarction

Arrhythmias

Klementieva A. G., Erokhina E. K., Shamtieva K. V.,
Melnik E. A., Khrobostova A. N., Filipenko M. B.,
Arakelyants A. A., Peters T. V., Pavlikova E. P.
Cardiac manifestations in myotonic dystrophy
type 1

Public health, organization and sociology of healthcare, medical and social expertise

Mamedov M. N., Kutsenko V. A., Drapkina O. M.
on behalf of the researchers
Potential and limitations of secondary prevention
of noncommunicable diseases: data from a survey
of Russian outpatient physicians

Antsiferova A. A., Lopatina M. V., Kontsevaya A. V.,
Ipatov P. V., Drapkina O. M.
Health literacy, including related vaccination,
of the working Russian population: data from
a survey on the Atria platform

Методы исследования

Гарбузова Е. В., Кузнецов А. А., Нестерец А. М., Худякова А. Д., Шрамко В. С., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Симонова Г. И.
Ассоциация трансмуральной дисперсии реполяризации желудочков (интервал Tpeak-Tend) с компонентами метаболического синдрома (в рамках ЭССЕ-РФ3)

Эндоваскулярная хирургия

Терещенко А. С., Меркулов Е. В.
Динамика закрытия резидуального шунта в течение одного года после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: клиническое исследование

Мнение по проблеме

Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И., Галывич А. С., Ионин В. А., Остроумова О. Д., Скибицкий В. В., Чумакова Г. А.
Актуальные подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией в свете современных рекомендаций

Клинические случаи

Лутوخина Ю. А., Андрущишина Т. Б., Эрдниева Т. Н., Мехтиева Г. А., Петушков И. Л., Яснева А. С., Благова О. В.
Гематологическая маска инфекционного эндокардита как причина лихорадки неясного генеза: клинический случай

Косулина В. М., Башняк В. С., Ширококих О. Е., Крупичка К. С.
Аномальное отхождение левой коронарной артерии. RAC-sign. Клинический случай

Обзоры литературы

Бочкарева Е. В., Рожкова Н. И., Бутина Е. К., Ким И. В., Молчанова О. В., Микушин С. Ю., Ипатов П. В., Драпкина О. М.
Маммографическая плотность молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Обзор литературы

Шперлинг М. И., Мольс А. А., Косулина В. М., Аболмасов Д. В., Джисоева О. Н., Драпкина О. М.
Гендерные особенности сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин: акцент на факторы беременности

Письмо в редакцию

Зеленина А. А., Шальнова С. А., Максимов С. А.
Ответ на мнение эксперта о статье "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России"

Methods of research

88 Garbuzova E. V., Kuznetsov A. A., Nesterets A. M., Khudyakova A. D., Shramko V. S., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Balanova Yu. A., Simonova G. I.
Association of transmural dispersion of ventricular repolarization (Tpeak-Tend interval) with components of metabolic syndrome: data from the ESSE-RF3

Endovascular surgery

96 Tereshchenko A. S., Merkulov E. V.
Dynamics of residual shunt closure within one year after endovascular patent foramen ovale closure: a clinical study

Opinion on a problem

103 Polyakova E. A., Konradi A. O., Baranova E. I., Galyavich A. S., Ionin V. A., Ostroumova O. D., Skibitsky V. V., Chumakova G. A.
Current approaches to the treatment of hypertensive patients in view of modern guidelines

Clinical cases

112 Lutokhina Yu. A., Andrushchishina T. B., Erdniev T. N., Mekhtieva G. A., Petushkov I. L., Yasneva A. S., Blagova O. V.
Hematologic mask of infective endocarditis as a cause of fever of unknown origin: a case report

120 Kosulina V. M., Bashnyak V. S., Shirobokikh O. E., Krupichka K. S.
Anomalous origin of left coronary artery. RAC-sign. A case report

Literature reviews

126 Bochkareva E. V., Rozhkova N. I., Butina E. K., Kim I. V., Molchanova O. V., Mikushin S. Yu., Ipatov P. V., Drapkina O. M.
Mammographic breast density and cardiovascular disease in women. A literature review

134 Shperling M. I., Mols A. A., Kosulina V. M., Abolmasov D. V., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.
Gender-specific characteristics of heart failure with preserved ejection fraction in women: focus on pregnancy factors

Letter to the editor

144 Zelenina A. A., Shalnova S. A., Maksimov S. A.
Response to an expert opinion on the article "Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia"



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version



04 октября 2024 года

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

Заявки для участия с докладом принимаются до 12.09.2024 г.

сроки подачи тезисов в рамках Форума до 12.09.2024 г.



Формат участия -
дистанционный

Форум посвящен обсуждению теоретико-методологических основ подготовки врачей-терапевтов, опыта по разработке и внедрению в учебный процесс методик преподавания дисциплин, реализации образовательного процесса с использованием электронного обучения и дистанционных образовательных технологий, симуляционного обучения, непрерывного профессионального развития врачей-терапевтов в оказании медицинской помощи.

Научная тематика Форума:

- Становление научно-педагогических школ терапии и профилактической медицины;
- Требования здравоохранения к качеству подготовки врачей-терапевтов;
- Пути совершенствования профессиональных компетенций;
- Научно-образовательная среда в профессиональном развитии врача-терапевта;
- Междисциплинарный подход - основа целостности процесса подготовки врачей;
- Система единого образовательного пространства – условие качества подготовки врачей терапевтов и врачей общей практики.

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



RUSSIA PREVENT 2024: НЕВРОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с инсультом



Формат участия -
дистанционный



Для участия с докладом/симпозиумом в научной программе мероприятий, проводимых в рамках мероприятия необходимо до 30.09.2024 г. направить в адрес Оргкомитета заявку.



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Новые направления в развитии системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации и мире
- Эпидемиология заболеваний нервной системы в Российской Федерации
- Профилактические медицинские осмотры и диспансеризация: роль в раннем выявлении болезней нервной системы
- Использование современных технологий в профилактике, диагностике и лечении заболеваний нервной системы (телемедицинские технологии, ИИ, СППВР, дистанционный мониторинг, нейроинтерфейсы и прочее)
- Методы индивидуальной/популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний нервной системы
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике различных заболеваний/состояний нервной системы
- Коморбидность в неврологии: новые вызовы современности
- Новые методы генной терапии нейрогенетических заболеваний
- Болевой синдром: от дифференциального диагноза до лечения и профилактики
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы.
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования, изменившие неврологию в 2024 году

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.



11
НОЯБРЯ
2024

RUSSIA PREVENT 2024: ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
против хронической обструктивной
болезни легких



Формат участия -
дистанционный



Для участия с докладом/симпозиумом в научной программе мероприятий, проводимых в рамках мероприятия необходимо до 30.09.2024 г. направить в адрес Оргкомитета заявку.



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Новые направления в развитии системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации и мире
- Эпидемиология заболеваний органов дыхания в Российской Федерации
- Профилактические медицинские осмотры и диспансеризация: роль в раннем выявлении болезней органов дыхания
- Современные технологии в лечении и профилактике респираторных заболеваний (мобильные приложения, искусственный интеллект, телемедицинские технологии и т.д.)
- Методы индивидуальной/популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний органов дыхания.
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике различных заболеваний/состояний органов дыхания
- Коморбидность в пульмонологии: новые вызовы современности
- Орфанные заболевания в пульмонологии
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями органов дыхания.
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования, изменившие пульмонологию в 2024 году
- Психологическая поддержка больных с хроническими заболеваниями дыхательной системы

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
2024

RUSSIA PREVENT 2024: ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



Основные темы мероприятия:

- Новые направления в развитии системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации и мире
- Эпидемиология заболеваний органов эндокринной системы в Российской Федерации
- Профилактические медицинские осмотры и диспансеризации: роль в раннем выявлении болезней органов эндокринной системы
- Современные технологии в лечении и профилактике эндокринных заболеваний (мобильные приложения, ИИ и т.д.)
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы
- Актуальные тенденции в первичной и вторичной профилактике различных заболеваний/состояниях эндокринной системы
- Коморбидные пациенты в эндокринологии: новые вызовы современности
- Психозомоциональные нарушения при эндокринопатиях
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования, изменившие эндокринологию в 2024 году

Для участия с докладом/симпозиумом в научной программе мероприятий, проводимых в рамках мероприятия необходимо до 30.09.2024 г. направить в адрес Оргкомитета заявку



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.

Уважаемые читатели,

проблемы общественного здоровья и организации здравоохранения продолжают волновать отечественных исследователей. Так, возможности и ограничения реализации вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), по данным опроса российских врачей амбулаторного звена здравоохранения, изучены *коллективом авторов* из разных городов Российской Федерации. Авторы делают вывод, что для оптимизации вторичной профилактики ХНИЗ необходимо принимать ряд мер на амбулаторном уровне первичного звена здравоохранения, включая просветительскую работу по приверженности к медикаментозной и немедикаментозной коррекции, расширение охвата льготными лекарственными препаратами, улучшение взаимодействия с врачами стационаров и укомплектованность штатного расписания врачами и средним медперсоналом.

Грамотность работающего населения Российской Федерации в вопросах здоровья, включая вопросы вакцинации, была оценена другим *коллективом авторов* при помощи цифровых технологий. Впервые в Российской Федерации проведено такого рода исследование. И полученные результаты свидетельствуют о том, что необходимо дальнейшее проведение мероприятий по повышению уровня грамотности в вопросах здравоохранения работников. Также необходима разработка методических документов и широкое внедрение корпоративных программ, направленных на улучшение текущей ситуации.

Нашим читателям будут интересны результаты работы *Осиповой О. А. и др.*, которые изучали связь коморбидной патологии, биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления с состоянием инотропной функции миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца после успешной реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования. Они установили, что маркерами снижения фракции выброса левого желудочка являются: индекс системного воспаления (пороговое значение 356,43), матриксная метал-



лопротеиназа-9 (пороговое значение 318,7 нг/мл), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (пороговое значение 459,6 пг/мл).

Целью обзора *Бочкаревой Е. В. и др.* стал анализ связи маммографической плотности (МП) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Показано, что при низкой МП, т.е. высоком относительном содержании жира в молочной железе, наблюдается более высокая частота основных факторов риска ССЗ: артериальной гипертензии, гиперлипидемии, гипергликемии, избыточной массы тела, а также увеличение объема жировых депо, висцерального и эктопического жира. Включение МП в модель оценки риска ССЗ Framingham Risk Score повышает ее точность, а выявление низкой МП как маркера высокого сердечно-сосудистого риска позволяет использовать маммографию для раннего выявления и профилактики двух наиболее опасных заболеваний среди женского населения — рака молочной железы и ССЗ.

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

Факторы, ассоциированные с ухудшением инотропной функции миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца

Осипова О.А.^{1,2}, Шепель Р.Н.^{1,3}, Агарков Н.М.^{2,4}, Гостева Е.В.^{2,5}, Демко В.В.¹, Кузуб А.А.¹, Брижанева А.С.²

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России", Москва; ²ФГАОУ ВО "Белгородский государственный национальный исследовательский университет". Белгород; ³ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва; ⁴ФГБОУ ВО "Юго-Западный государственный университет". Курск; ⁵ФГАОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко". Воронеж, Россия

Цель. Изучить связь коморбидной патологии, биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления с состоянием инотропной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после успешной реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования.

Материал и методы. Включено 160 пациентов с ИБС и стенокардией напряжения III-IV функционального класса; хроническая сердечная недостаточность I-IIa стадии с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ >40%, успешное коронарное шунтирование, SYNTAX Score 33. При госпитализации изучены показатели эхокардиографии, матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), рассчитан индекс системного иммунного воспаления (SII). Через 6 мес. по данным эхокардиографии выявлена группа пациентов со снижением ФВ ЛЖ.

Результаты. Факторами снижения ФВ ЛЖ определены: сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек ($p < 0,001$), >4 коморбидных заболеваний ($r = -0,597$, $p < 0,001$), повышение SII на 44,6% ($p < 0,001$), ММП-9 на 62% ($p < 0,001$), MCP-1 на 55,1% ($p < 0,001$), ТИМП-1 на 45,8% ($p < 0,001$). Выявлена обратная взаимосвязь между ФВ ЛЖ и уровнем SII ($r = -0,626$, $p < 0,001$), MCP-1 ($r = -0,747$, $p < 0,001$), ММП-9 ($r = -0,718$, $p < 0,001$). Установлено пороговое значение показателей для прогноза снижения ФВ ЛЖ: SII — 356,43, ММП-9 — 318,7 нг/мл, MCP-1 — 459,6 пг/мл.

Заключение. Маркерами снижения ФВ ЛЖ у пациентов ИБС после успешного коронарного шунтирования через 6 мес. определе-

ны: сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, наличие >4 коморбидных заболеваний, показатели SII с пороговым значением 356,43, ММП-9 — 318,7 нг/мл и MCP-1 — 459,6 пг/мл.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, хроническая сердечная недостаточность, индекс системного иммунного воспаления, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/06-2024

Рецензия получена 20/06-2024

Принята к публикации 06/08-2024



Для цитирования: Осипова О.А., Шепель Р.Н., Агарков Н.М., Гостева Е.В., Демко В.В., Кузуб А.А., Брижанева А.С. Факторы, ассоциированные с ухудшением инотропной функции миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4081. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4081. EDN HHJBEI

Factors associated with deterioration of myocardial inotropic function in patients with coronary artery disease

Osipova O.A.^{1,2}, Shepel R.N.^{1,3}, Agarkov N.M.^{2,4}, Gosteva E.V.^{2,5}, Demko V.V.¹, Kuzub A.A.¹, Brizhanova A.S.²

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

³Russian University of Medicine. Moscow; ⁴South-Western State University. Kursk; ⁵Burdenko State Medical University. Voronezh, Russia

Aim. To study the relationship of comorbidities, biomarkers of collagen metabolism and systemic inflammation with left ventricular (LV) inotropic function in patients with coronary artery disease (CAD) after successful myocardial revascularization using coronary artery bypass grafting.

Material and methods. One hundred patients with functional class III-IV CAD, stage I-IIa heart failure with LV ejection fraction (EF) >40%, successful coronary artery bypass grafting, SYNTAX Score of 33. During hospitalization, echocardiography, matrix metalloproteinase 9 (MMP-9),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova_75@inbox.ru

[Осипова О.А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, в.н.с. отдела стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, профессор кафедры кардиологии с курсом аритмологии и интервенционных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Шепель Р.Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-8984-9056, Агарков Н.М. — д.м.н., профессор кафедры биомедицинской инженерии, с.н.с. лаборатории "Проблемы старения", ORCID: 0000-0002-4821-3692, Гостева Е.В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Демко В.В. — с.н.с. отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи, ORCID: 0000-0002-0282-1983, Кузуб А.А. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-7727-3942, Брижанева А.С. — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0009-0007-3640-652X].

tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) were studied, while systemic immune-inflammation index (SII) was estimated. After 6 months, echocardiography revealed a group of patients with a decrease in LVEF.

Results. The following factors of decreased LVEF were identified: type 2 diabetes, chronic kidney disease ($p < 0,001$), >4 comorbid diseases ($r = -0,597$, $p < 0,001$), increase in SII by 44,6% ($p < 0,001$), MMP-9 by 62% ($p < 0,001$), MCP-1 by 55,1% ($p < 0,001$), TIMP-1 by 45,8% ($p < 0,001$). An inverse relationship was found between LVEF and the level of SII ($r = -0,626$, $p < 0,001$), MCP-1 ($r = -0,747$, $p < 0,001$), MMP-9 ($r = -0,718$, $p < 0,001$). There were following threshold values for predicting a decrease in LVEF: SII — 356,43, MMP-9 — 318,7 ng/ml, MCP-1 — 459,6 pg/ml.

Conclusion. There are following markers of decreased LVEF in patients with CAD 6 months after successful coronary artery bypass surgery: type 2 diabetes, chronic kidney disease, >4 comorbid diseases, SII, MMP-9 and MCP-1 with a threshold value of 356,43, 318,7 ng/ml and 459,6 pg/ml, respectively.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, heart failure, systemic immune-inflammation index, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, monocyte chemoattractant protein 1.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Agarkov N. M. ORCID: 0000-0002-4821-3692, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Demko V. V. ORCID: 0000-0002-0282-1983, Kuzub A. A. ORCID: 0000-0002-7727-3942, Brizhaneva A. S. ORCID: 0009-0007-3640-652X.

*Corresponding author:

osipova_75@inbox.ru

Received: 15/06-2024

Revision Received: 20/06-2024

Accepted: 06/08-2024

For citation: Osipova O. A., Shepel R. N., Agarkov N. M., Gosteva E. V., Demko V. V., Kuzub A. A., Brizhaneva A. S. Factors associated with deterioration of myocardial inotropic function in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8): 4081. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4081. EDN HHJBEI

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ММП — матриксная металлопротеиназа, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, СНснФВ — СН с умеренно сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — площадь под ROC-кривой, MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, OR — odds ratio (отношение шансов), SII — Systemic Inflammation Index (системный индекс воспаления).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- При наличии стенокардии высокого функционального класса или многососудистого поражения коронарных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью должна быть выполнена коронарная реваскуляризация.

Что добавляют результаты исследования?

- Маркерами снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов после реваскуляризации миокарда являются: индекс системного воспаления (пороговое значение 356,43), матриксная металлопротеиназа-9 (пороговое значение 318,7 нг/мл), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (пороговое значение 459,6 пг/мл).

Key messages

What is already known about the subject?

- In the presence of high-class angina or multivessel coronary artery disease in patients with heart failure, coronary revascularization should be performed.

What might this study add?

- Markers of decreased left ventricular ejection fraction in patients after myocardial revascularization are systemic immune-inflammation index (threshold value, 356,43), matrix metalloproteinase-9 (threshold value, 318,7 ng/ml), monocyte chemoattractant protein 1 (threshold value, 459,6 pg/ml).

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из главных проблем здравоохранения в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию, несмотря на значительный прогресс в области диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии за последние десятилетия [1]. Наблюдается неуклонный рост общей заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), по данным Росстата за 2022г¹ количество больных ИБС выросло на 1,9% (на 147,7 тыс. чел.), при этом оператив-

ное вмешательство на сердце выполнено по показаниям у пациентов с ИБС >465 тыс., что составило 89% от общего числа операций за год. Принимая решение о проведении реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования (КШ), следует уделить особое внимание прогнозу возможных исходов вмешательства во время госпитализации в послеоперационном периоде [2, 3] и прогнозу этих пациентов в отдалённом периоде.

Согласно регистру Российского кардиохирургического центра, 10-летняя выживаемость пациентов после КШ составила 76,4% [4]. Известно, что результаты при открытой реваскуляризации миокарда с увеличением тяжести сердечной недо-

¹ Российский статистический ежегодник. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. 701 с.

статочности (СН) и степени выраженности коморбидной патологии ухудшаются [4, 5].

Ряд исследователей предлагают оценивать изменения диастолической функции у больных ИБС в ранние сроки после реваскуляризации как показатель эффективности лечения и маркер прогноза прогрессирования хронической СН (ХСН) [6]. В литературе сообщается о положительном влиянии реваскуляризации миокарда на параметры диастолической функции сердца, что способствует улучшению активного расслабления миокарда, снижению времени изоволюметрического расслабления (isovolumic relaxation time — IVRT) и позднему диастолическому наполнению скорости предсердного наполнения (пик А), увеличению отношения Е/А (отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы) в сроки от 1 мес. до 8 лет после КШ, а также влияет на процессы обратного ремоделирования сердца, которые обусловлены восстановлением недостаточного кровоснабжения миокарда [6, 7]. Несмотря на распространенность ИБС и СН с умеренно сниженной (СНунФВ) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), имеются ограниченные доказательства в отношении влияния реваскуляризации миокарда у данной категории больных. Определено, что расчетная 5-летняя смертность от всех причин после КШ прогрессивно ухудшается по мере снижения исходного уровня ФВ ЛЖ. Аналогичная тенденция наблюдалась и через 10 лет наблюдения, хотя смертность от СНунФВ была такой же, как и у пациентов без СН. Однако у пациентов с ИБС в отдаленном периоде после успешной реваскуляризации миокарда прогрессирует ХСН [8]. Исследования данной категории пациентов единичны, а вклад коморбидной патологии с учетом биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления в механизмы, влияющие на прогрессирование СНунФВ на фоне КШ, не изучался.

В последние десятилетия для оптимизации диагностики, прогнозирования и повышения эффективности терапии ХСН активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонализированной диагностики кардиоваскулярной патологии [9]. Одними из таких маркеров являются матриксные металлопротеиназы (ММП), представляющие собой семейство цинксодержащих эндопротеиназ, которые в основном секретируются моноцитарными макрофагами и гладкомышечными клетками сосудов [10]. Представители этого семейства определены в составе атеросклеротических бляшек человека (зонах накопления пенистых клеток) и способствуют прогрессированию поражения артерий, уязвимости бляшек и атеросклеротическому ремо-

делированию [11]. Кроме того, было установлено, что сывороточный уровень ММП-9 может быть чувствительным маркером воспаления [12] и предиктором сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС [13]. Известно, что ММП-9 и тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) связаны с прогрессированием ССЗ, коронарным атеросклерозом и ремоделированием миокарда [14] у пациентов с сопутствующим метаболическим синдромом [15] и сахарным диабетом (СД) 2 типа [16]. При воспалении нарушается баланс между ММП и их ингибиторами и увеличивается активность ММП-9 [17]. Дисбаланс между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса провоцирует развитие фиброза в миокарде, увеличивает жесткость миокарда, диастолическую дисфункцию, вызывает ремоделирование сердца и, как следствие, снижение инотропной функции миокарда [18]. Исходный уровень ММП-9 в сыворотке крови определяет прогноз будущих сердечно-сосудистых событий после коронарной реваскуляризации, что позволяет предполагать ее потенциальную роль в стратификации риска перед стратегиями реваскуляризации при стабильной ИБС [10].

Известно, что в патогенезе СН ключевую роль играет воспаление, в настоящее время активно исследуются "новые" прогностические маркеры системного воспаления, такие как индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index — SII), индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index — SIRI) и совокупный системный индекс воспаления (Aggregate Index of Systemic Inflammation — AISI) [19], маркеры воспаления: фракталкин и неоптерин [20], которые связаны с повышенным риском развития СН. При этом продолжается активное изучение влияния фармакотерапии на снижение маркеров обмена коллагена и, как следствие, на прогрессирование ХСН ишемического генеза [21]. Однако в настоящее время факторы декомпенсации ХСН и/или продолжающегося ремоделирования сердца после выполненной успешной реваскуляризации миокарда методом КШ в отдаленные сроки остаются малоизученными.

Цель настоящей работы: изучить связь коморбидной патологии, биомаркеров обмена коллагена и системного воспаления с состоянием инотропной функции миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС после успешной реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование включено 160 пациентов, возраст от 44 до 80 лет, средний возраст $62,0 \pm 5,0$ (M $\pm$ SD) лет, которые были госпитализированы в кардиохирургическое отделение областной

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты (n=160)
Возраст, лет	От 44 до 80 лет
Средний возраст, лет, M±SD	62,0±5,0
Мужчины/женщины, абс. (%)	139 (86,9)/21 (13,1)
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	120 (75)
Фракция выброса >50%/40-49%, абс. (%)	100 (62,5)/60 (37,5)
ХСН II ФК/III ФК, абс. (%)	27 (16,8)/133 (83,1)
Ишемическая болезнь сердца III ФК/IV ФК, абс. (%)	103 (64,3)/57 (35,6)
Атеросклероз внечерепных отделов БЦА, абс. (%)	94 (58,75)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	154 (96,2)
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	23 (14,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких, абс. (%)	24 (15,0)
Язвенная болезнь желудка, абс. (%)	20 (12,5)
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	55 (34,4)
Хроническая болезнь почек С2, абс. (%)	52 (32,5)
Хроническая болезнь почек С3, абс. (%)	53 (33,12)
Коронарное шунтирование 1-2 ветвей, абс. (%)	40 (25,0)
Коронарное шунтирование 3-4 ветвей, абс. (%)	120 (75,0)

Примечание: БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

клинической больницы Святителя Иоасафа (г. Белгород) с 2017 по 2022гг.

Критерии включения пациентов в исследование: ИБС, стенокардия напряжения III-IV функционального класса (ФК); ХСН I-IIa стадий по классификации Стражеско Н.Д., Василенко В.Д. (1935), с ФК II-III по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association); ФВ ЛЖ >40%; КШ (2-3 шунта), значение SYNTAX Score, SS (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) ≥33; контролируемая артериальная гипертензия; сопутствующая патология в стадии компенсации.

В исследование не включались пациенты, которые имели сопутствующие острые воспалительные, инфекционные, онкологические заболевания; тяжелую анемию (гемоглобин <70 г/л); пациенты с неудовлетворительной визуализацией сердца; ХСН IIb-III стадии с ФК I и IV (NYHA); пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) 3 и 4 стадии (по расчету скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI); СД 1 типа; перенесенный инфаркт миокарда за <28 дней до операции; нуждающиеся в симультанном хирургическом вмешательстве (стенозирующий атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий, поражение клапанного аппарата сердца, аневризма аорты или верхушки сердца); с врожденными пороками сердца, кардиомиопатией; с индексом массы тела >35 кг/м²; с перенесенными оперативными вмешательствами в ближайшие 6 мес.

Сбор научных данных осуществлялся с соблюдением этических норм, с подписанием формы информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

Исследование проводилось в 2 этапа: перед КШ и через 6 мес. после реваскуляризации миокарда. Всем обследуемым пациентам проводился тщательный сбор анамнестических данных, включая пол, возраст, антро-

пометрические данные, наличие и анамнез ССЗ, факторов риска, проводимую на момент осмотра медикаментозную терапию. В первые сутки госпитализации в кардиохирургическое отделение проводилось обследование: клинический и биохимический анализы крови, электрокардиограмма, эхокардиография (ЭхоКГ), наличие протокола коронароангиографии выполненной за 6 мес. до планируемой операции. Для определения концентрации в плазме крови ММП-9, ТИМП-1, моноцитарного хемотактантного белка 1 (MCP-1) методом иммуноферментного анализа использованы высокочувствительные наборы Human MMP-9 (ELISA, США), Human TIMP-1 (ELISA, США) "MCP-1-1-ИФА-БЕСТ" (Россия). Индекс SII рассчитывался по формуле SII = количество тромбоцитов × количество нейтрофилов/количество лимфоцитов. ЭхоКГ проводили на сканерах Vivid-7 по стандартному протоколу. В таблице 1 представлена клинικο-демографическая характеристика больных, включенных в исследование.

После успешной реваскуляризации миокарда послеоперационных осложнений ни у одного включенного в исследование пациента не было и они были переведены из отделения реанимации на 1-е сут., проходили реабилитацию в кардиохирургическом стационаре, переведены на 11-14-е сут. в кардиореабилитационное отделение (ОГБУЗ "Ново-Таволжанская больница медицинской реабилитации"), наблюдались врачом-кардиологом или семейным врачом по месту жительства и в поликлинике областной клинической больницы Святителя Иоасафа. В течение всего времени наблюдения все пациенты получали базовую фармакотерапию ХСН, ИБС в соответствии с Национальными Рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2017, 2020), Рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) и Европейской ассоциации кардио-

Таблица 2

Структура коморбидной патологии у пациентов до реваскуляризации миокарда

Показатель	Динамика ФВ		OR (95% ДИ)	p
	Снижение n=55	Без снижения n=105		
Количество коморбидной патологии, n, Me [Q25; Q75]	4 [4; 5]	3 [2; 3]		<0,001
Наличие ГБ, n (%)	54 (99)	94 (89,5)	2,431 (1,486-3,979)	0,048
Наличие гиперлипидемии 2а типа, n (%)	45 (81,9)	65 (61,9)	0,358 (0,171-0,747)	0,007
Наличие ПИКС, n (%)	45 (81,9)	65 (61,9)	0,358 (0,171-0,747)	0,007
Наличие СД 2 типа, n (%)	35 (63,6)	20 (19)	7,438 (3,569-15,499)	<0,001
Наличие ХБП, n (%)	46 (83,6)	14 (13,3)	33,222 (13,381-82,482)	<0,001
Стадия ХБП				<0,001
0	—	22 (21)		
1-я	40 (72,7)	80 (76,2)		
2-я	15 (27,3)	3 (2,9)		

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, Me — медиана, OR — odds ratio (отношение шансов), p — статистическая значимость.

торакальных хирургов (European Association for Cardio-Thoracic Surgery — EACTS) 2014, 2018 гг. Для оценки эффективности медикаментозной терапии проводились последующие контроли показателей достижения целевых значений артериального давления и липидного профиля через 30 дней и 3 мес. после операции с помощью телефонного звонка и контроля данных обследования в территориальной медицинской информационной системе (ТМИС). Второй визит с оценкой клинических и лабораторно-инструментальных данных проводился через 6 мес. после КШ. На ЭхоКГ исследовании оценивали ФВ ЛЖ по методу Simpson. По результатам исхода через 6 мес. после успешной реваскуляризации миокарда пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — снижение ФВ ЛЖ от исходной, 2 группа — без снижения ФВ ЛЖ от исходной.

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 26.0.0. Сравнение в 2 группах количественных показателей осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Количественные данные описывались медианами (Me) и интерквартильным размахом (Q25-Q75). Группы сравнивались по качественным признакам с помощью 4-польной таблицы сопряженности, расчета критерия χ^2 Пирсона и отношения шансов — odds ratio (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). С помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа были определены независимые клинические и инструментально-лабораторные предикторы ухудшения сократительной функции ЛЖ. Отбор независимых переменных в многофакторную модель проводился методом пошагового исключения признаков, не изменяющих качество модели ("назад Вальд"). Построение модели определения вероятности снижения уровня ФВ ЛЖ через 6 мес. после КШ выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Оценка алгоритма проводилась с использованием Omnibus Test, результаты которого продемонстрировали статистическую значимость модели ($\chi^2=-0,739$, $df=3$; $p<0,001$). Оценка ка-

чества разработанного алгоритма проводилась при помощи ROC-анализа, с расчетом площади под ROC-кривой (AUC). Корреляция между непрерывными значениями в группах с распределением, отличным от нормального, проводилась методом Спирмена. Критерием статистической значимости принимался $p<0,05$.

Результаты

При анализе полученных данных выявлена значимая связь между количеством коморбидной патологии и прогрессированием инотропной функции ЛЖ у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда. Было достоверно установлено увеличение количества коморбидной патологии на 25% у пациентов со снижением ФВ ЛЖ в послеоперационном периоде ($p<0,001$). Пациенты с снижением от исходной ФВ ЛЖ через 6 мес. после КШ чаще до операции страдали гипертонической болезнью ($p=0,048$), при этом показатели систолического артериального давления $>$ на 7,14% ($p=0,017$), гиперлипидемия 2а типа выявлялась на 20% чаще ($p=0,007$), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) на 20% ($p<0,007$), СД 2 типа на 44,6% ($p<0,001$), ХБП на 70,3% ($p<0,001$) (таблица 2). При этом не было доказано достоверной связи значения ФВ ЛЖ с полом, возрастом, курением, ожирением, а также наличием сопутствующих патологий в виде язвенной болезни желудка, хронической обструктивной болезни легких, нарушения ритма.

В нашем исследовании определен ряд клинических и инструментально-лабораторных показателей, влияющих на снижение ФВ ЛЖ (количество коморбидной патологии, СД 2 типа, ХБП, SII, MСР-1, ММП-9) (таблица 3).

В настоящей работе установлена прямая корреляционная связь между количеством коморбидной патологии и ФВ ЛЖ через 6 мес. после КШ ($r=-0,597$, $p<0,001$). Пороговое количество коморбид-

ной патологии составило 4 (AUC $0,917 \pm 0,022$ с 95% ДИ: $0,873-0,961$ ($p < 0,001$)). При количестве коморбидной патологии >4 -х прогнозируется ухудшение сократительной функции ЛЖ через 6 мес. после планового оперативного вмешательства (рисунок 1).

Особый интерес представляют собой SII, маркеры фиброза — ММП-9, ТИМП-1 и маркер воспаления МСР-1, как факторы снижения ФВ ЛЖ после успешной реваскуляризации через 6 мес. При анализе полученных данных установлено, что у пациентов с ухудшением инотропной функции ЛЖ значение SII было выше на 44,6% ($p < 0,001$), ММП-9 на 62% ($p < 0,001$), МСР-1 на 55,06% ($p < 0,001$), ТИМП-1 на 45,76% ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов без снижения ФВ ЛЖ (таблица 4). Вне зависимости от возраста в группе пациентов с ухудшением инотропной функции ЛЖ существенно нарастает экспрессия ТИМП-1 на

45,76% ($p < 0,001$), при этом соотношение показателей ММП-9/ТИМП-1, которое используется для оценки баланса между синтезом ММП-9 и их ингибитора, возросло на 30% ($p < 0,05$).

В работе установлена достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем SII и ФВ ЛЖ ($r = -0,626$, $p < 0,001$), ММП-9 и ФВ ЛЖ ($r = -0,718$, $p < 0,001$), МСР-1 и ФВ ЛЖ ($r = -0,747$, $p < 0,001$) (рисунки 2-4). Пороговое значение SII в предоперационном периоде, свидетельствующее о вероятности снижения ФВ ЛЖ, составило 356,43 (AUC $1,0 \pm 0,0003$ с 95% ДИ: $0,999-1,0$). Пороговое значение ММП-9 достигло 318,76 нг/мл, при этом AUC

Таблица 4

Значения индекса системного воспаления
и биомаркеров обмена коллагена
до реваскуляризации миокарда

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Динамика ФВ ЛЖ		p
	Снижение, n=55	Без снижения, n=105	
SII	433,85 [411,04; 502,81]	240,01 [173,54; 269,07]	$< 0,001$
МСР-1	616,02 [583,18; 694,87]	276,82 [204,58; 358,63]	$< 0,001$
ММП-9	425,5 [393,68; 513,97]	161,67 [143,7; 513,97]	$< 0,001$
ТИМП-1	851,65 [701,42; 987,47]	461,9 [301,22; 507,64]	$< 0,001$
ММП-9/ТИМП-1	0,5 [0,43; 0,72]	0,35 [0,17; 0,44]	$< 0,05$

Примечание: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, p — статистическая значимость, SII — системный индекс воспаления.

Таблица 3

Связь предикторов с вероятностью снижения
ФВ ЛЖ после реваскуляризации миокарда

Показатель	OR (95% ДИ)	p
Количество коморбидной патологии	16,06 (21,422-181,467)	0,025
Наличие СД 2 типа	7,437 (3,569-15,499)	$< 0,001$
Наличие ХБП	16,471 (7,62-355,933)	0,044
SII	1,091 (1,036-1,148)	0,001
МСР-1	1,034 (1,013-1,055)	0,002
ММП-9	1,055 (1,021-1,091)	0,001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, МСР-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, OR — odds ratio (отношение шансов), p — статистическая значимость, SII — системный индекс воспаления.

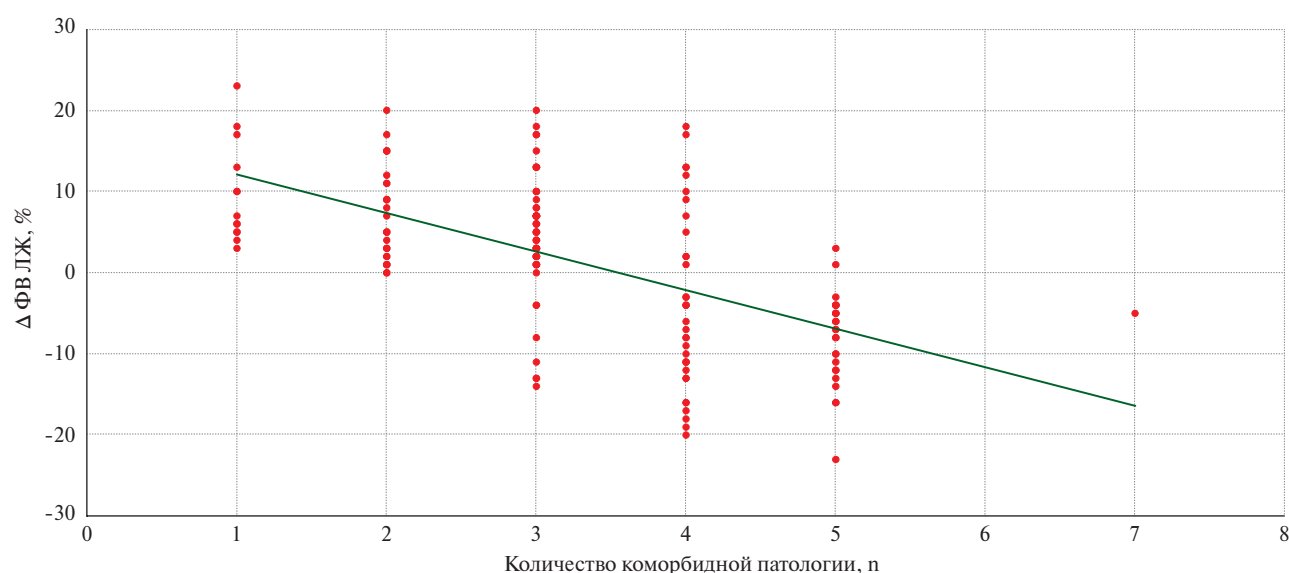


Рис. 1 Корреляционная связь показателя ФВ ЛЖ с количеством коморбидной патологии у пациентов с ИБС.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

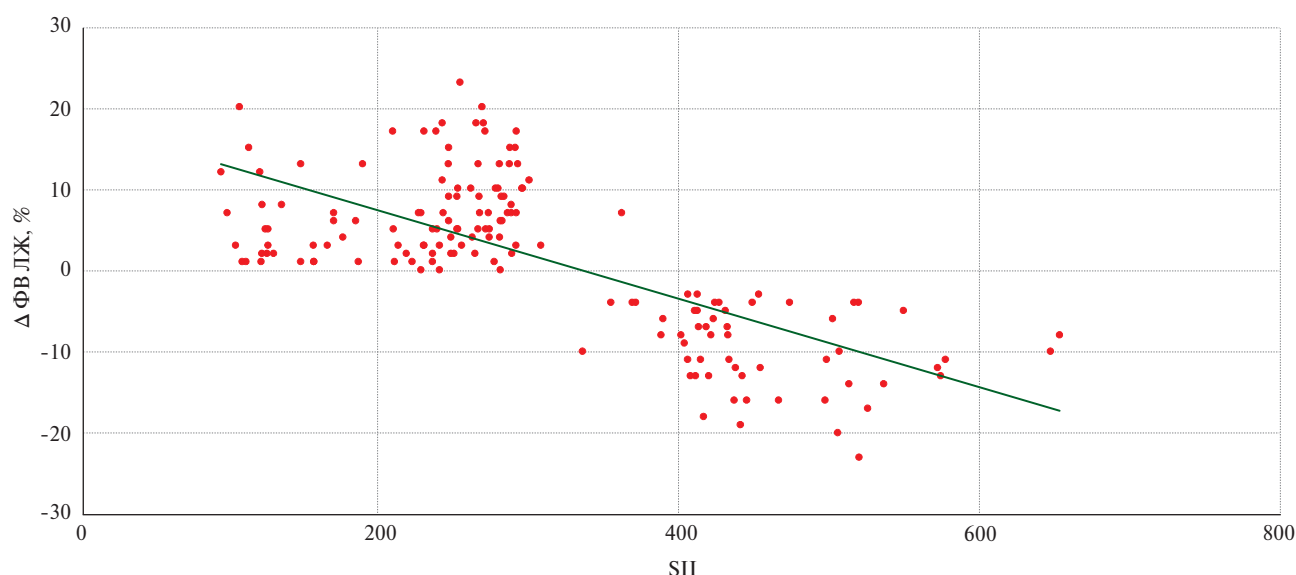


Рис. 2 Корреляционная связь показателя ФВ ЛЖ со значением индекса системного воспаления у пациентов с ИБС.
Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

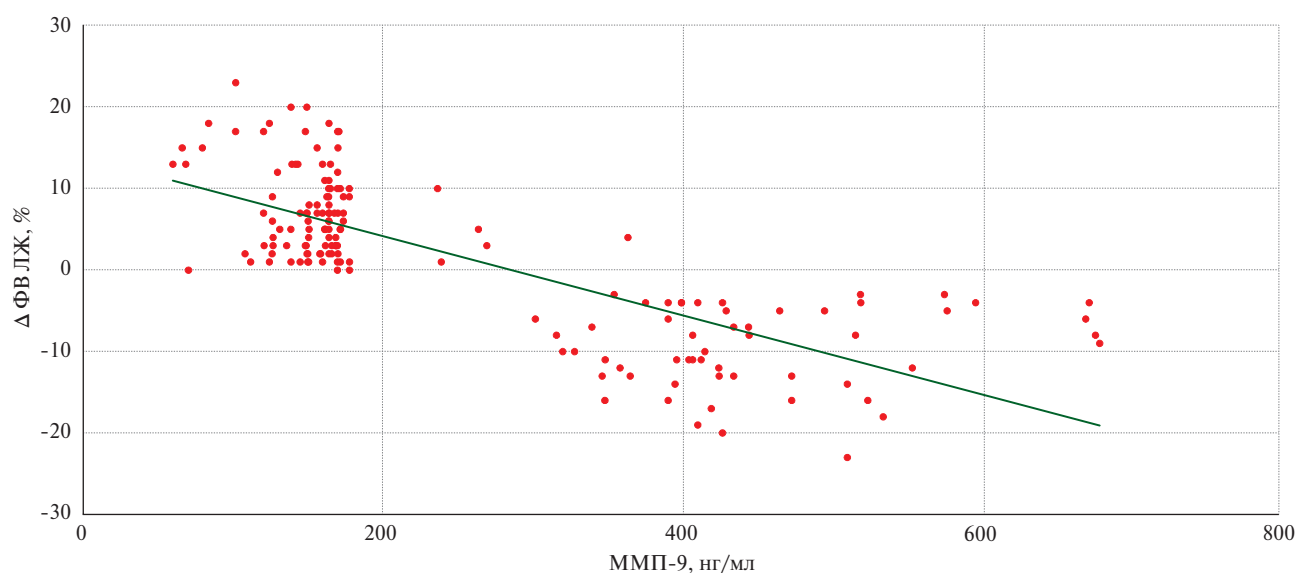


Рис. 3 Корреляционная связь показателя ФВ ЛЖ с уровнем ММП-9 (нг/мл) у пациентов с ИБС.
Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ММП-9 — металлопротеиназа-9, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

составила $0,993 \pm 0,004$ с 95% ДИ: 0,984-1,0. Пороговое значение уровня МСР-1 соответствовало 459,6 пг/мл, AUC $0,99 \pm 0,005$ с 95% ДИ: 0,98-1,0.

При анализе данных установлено, что количество пациентов с $\text{ФВ} \geq 50\%$ при поступлении было статистически значимо выше ($p < 0,001$) в группе с положительной итоговой динамикой ФВ. Шанс иметь положительную динамику среди пациентов с $\text{ФВ} \geq 50\%$ при поступлении был $>$ в 95 раз, чем среди пациентов с $\text{ФВ} 40\text{--}49\%$ при поступлении (OR 95,0; 95% ДИ: 30,8-293,2).

Обсуждение

Несмотря на все успехи науки и стратегическое развитие здравоохранения, ежегодно отмечается

рост распространенности ХСН. Прогноз дальнейшей ситуации показывает, что к 2030г произойдет дополнительное увеличение числа пациентов с ХСН среди больных ССЗ на 3% [22]. При этом следует отметить, что манифестация ХСН с падением $\text{ФВ ЛЖ} < 40\%$, приводит к ухудшению прогноза, так, 10-летняя выживаемость пациентов с ХСН составляет лишь 35% [23, 24].

СН часто развивается как осложнение ИБС, при этом тяжелые формы ИБС требуют лечения посредством КШ. Установлено, что сниженная ФВ при СН выступает значимым фактором риска как операционной, так и отдаленной летальности, и является важной целью предоперационной диагностики и лечения. Однако СНсФВ и СНунФВ

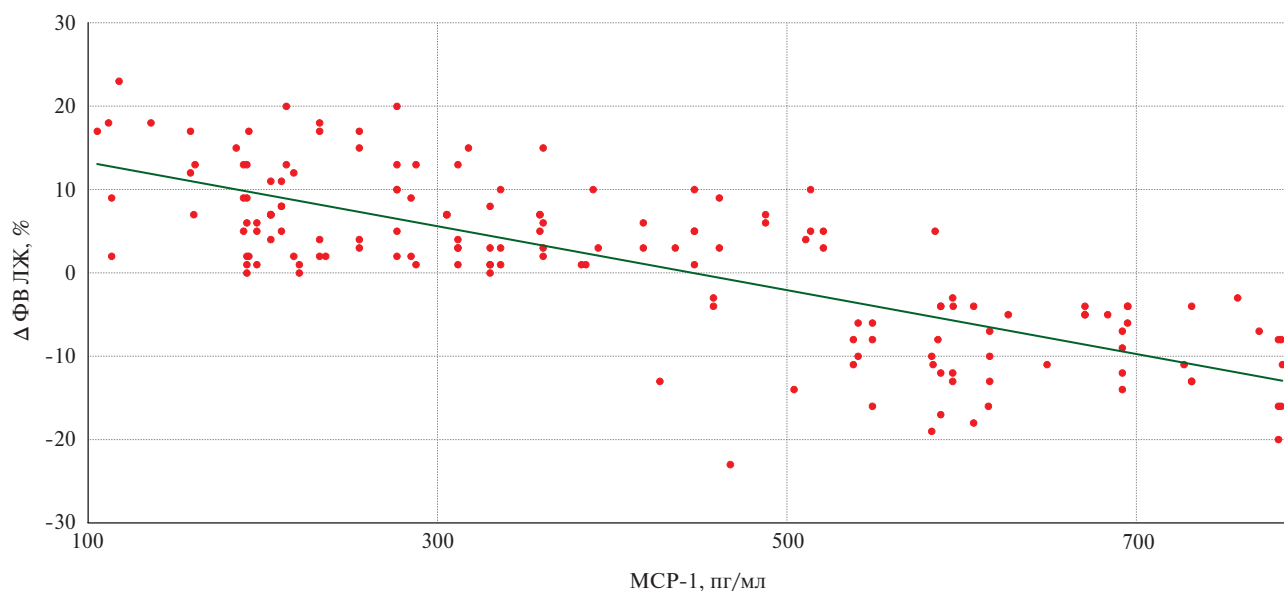


Рис. 4 Корреляционная связь показателя ФВ ЛЖ с уровнем МСР-1 (пг/мл) у пациентов с ИБС.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, МСР-1 моноцитарный хемоаттрактантный белок 1.

в предоперационном периоде диагностируют реж и уровень летальности у этих пациентов остается высоким [25].

В научном сообществе все еще ведутся обсуждения о прогностическом влиянии реваскуляризации коронарных артерий у пациентов с ХСН, примером могут служить исследования STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) и REVIVED (Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction) [26]. Согласно результатам, у пациентов с ИБС в успехе реваскуляризации по отношению к инотропной функции миокарда весомую роль имеет гибернация. Данный феномен включает множество этапов ишемической дисфункции, начиная от миокардиального оглушения, когда сократительная функция сердца нарушается на несколько часов или дней после кратковременной ишемии, и заканчивая миокардиальной гибернацией, при которой способность сердца сокращаться ухудшается на продолжительный срок из-за периодически повторяющихся эпизодов нефатальной ишемии. Это состояние может частично или полностью восстановиться, но, в крайнем случае, миокард, длительно находящийся в гибернации, может преобразоваться в рубцовую ткань через процесс фиброобразования [26].

Изучение факторов риска, влияющих на течение инотропной функции миокарда у больных, перенесших реваскуляризацию в последние годы, активно исследуется. Данные, полученные в работе Gaziano L, et al. (2021), показывают модель прогнозирования риска СН у больных ИБС на фоне СНсФВ, которая включала возраст, СД, индекс массы тела, хроническую обструктивную болезнь легких, ПИКС, антигипертензивное лечение

в анамнезе, статус курения, фибрилляцию предсердий и расчетную скорость клубочковой фильтрации, в то время как модель СНнФВ дополнительно включала предшествующую ИБС [27]. В работе Deo SV, et al. (2021) факторами риска, снижающими ФВ ЛЖ у пациентов после КШ, признаны: СД 2 типа (инсулинпотребный), ПИКС, анемия [28]. Полученные нами результаты сопоставимы с данными этих работ: пациенты со снижением от исходной ФВ ЛЖ через 6 мес. после успешной реваскуляризации миокарда чаще до операции страдали артериальной гипертензией, гиперлипидемией 2а типа, ПИКС, СД 2 типа, ХБП; из них наиболее важными предикторами для прогноза течения СН после успешной реваскуляризации методом КШ у пациентов с ИБС оказались СД 2 типа и ХБП. Кроме того, нами установлено, что при количестве коморбидной патологии >4, прогнозируется ухудшение сократительной функции ЛЖ через 6 мес. после операции.

Установлено, что ММП-9 стимулирует воспалительный процесс во время ремоделирования. Воспаление вносит свой вклад в патогенез и прогрессирование СН, при этом более сильная ассоциация маркеров воспаления установлена у пациентов с СНсФВ, что было продемонстрировано исследованиями COACH (Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart failure) и BIOSTAT-CHF (The BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) [29]. В настоящем исследовании установлено, что повышенные уровни ММП-9 >318,76 нг/мл и МСР-1 >459,6 пг/мл могут рассматриваться в качестве маркеров ухудшения инотропной функции ЛЖ.

Гипотеза микрососудистого воспаления постулирует, что сопутствующие заболевания (СД 2 типа, гипертония, ХБП, ожирение), приводят к системному и коронарному микрососудистому эндотелиальному воспалению низкой степени выраженности, воспалению миокарда и последующей микрососудистой дисфункции и фиброзу сердца. Так, у пациентов с СН важно рассчитывать значение SII, а также отношение нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR), отношение лимфоцитов к моноцитам (lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR), поскольку их легко определить при проведении рутинных тестов, и они имеют определенную клиническую ценность в диагностике, терапии и прогнозировании ССЗ [29]. В настоящей работе была установлена роль индекса SII у пациентов, перенесших КШ, при повышении пороговых значений индекса $>356,43$ во время госпитализации прогнозируется ухудшение инотропной функции ЛЖ после проведения КШ через 6 мес.

Ограничения исследования. Ограничения данного исследования заключаются в следующих моментах: во-первых, невозможность установить точный патофизиологический механизм, объясняющий результаты; во-вторых, наш диагноз опирался

на клиническую документацию, что накладывало влияние опыта врача функциональной диагностики; наконец, работа проводилась в одном центре и в малых группах.

Заключение

Полученные в настоящем исследовании данные показывают, что повышенный уровень SII, ММП-9, МСР-1 в дооперационном периоде ассоциируется со снижением ФВ ЛЖ у больных с ИБС после успешной реваскуляризации миокарда через 6 мес. У больных стабильной ИБС высокого ФК установлено, что увеличение у пациента количества коморбидной патологии ухудшает прогноз инотропной функции миокарда через 6 мес. после операции. При этом показатели SII, ММП-9, МСР-1 могут быть использованы врачами практического звена для идентификации пациентов с риском снижения инотропной функции ЛЖ после КШ, что поможет целенаправленно подобрать объем профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с ИБС перед плановым КШ.

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

Литература/References

- Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. The study is supported by OOO AstraZeneca Pharmaceuticals. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(6):5456. (In Russ.) Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования. Российский кардиологический журнал. 2023;28(6):5456. doi:10.15829/1560-4071-2023-5456.
- 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.
- Oganov RG, Simanenko VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Rublev VYu, Geltser BI, Sergeev EA, et al. Comorbidity of coronary artery disease and its significance in predicting the results of coronary artery bypass grafting. Bulletin of Siberian Medicine. 2022;21(1):152-61. (In Russ.) Рублев В.Ю., Гельцер Б.И., Сергеев Е.А. и др. Коморбидность ишемической болезни сердца и ее значение в прогнозировании результатов аортокоронарного шунтирования. Бюллетень сибирской медицины. 2022;21(1):152-61. doi:10.20538/1682-0363-2022-1-152-161.
- Barbarash OL, Zhidkova II, Shibanova IA, et al. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):58-64. (In Russ.) Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А. и др. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):58-64. doi:10.15829/1728-8800-2019-2-58-64.
- Titova AL, Sayganov SA. Left ventricle diastolic function in patients after coronary bypass surgery. Russian Family Doctor. 2014;18(3):10-7. (In Russ.) Титова А.Л., Сайганов С.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования. Российский семейный врач. 2014;18(3):10-7. doi:10.17816/RFD2014310-17.
- Polunina EA, Grinberg NB, Polunina OS, et al. Features of the structural and functional characteristics of the left and right parts of the heart and large vessels in patients with chronic heart failure with different left ventricular ejection fraction. Zabaikalsky medical Bulletin. 2020;1(1):55-64. (In Russ.) Полунина Е.А., Гринберг Н.Б., Полунина О.С. и др. Особенности структурно-функциональных характеристик левых и правых отделов сердца и крупных сосудов у пациентов при хронической сердечной недостаточности с разной фракцией выброса левого желудочка. Забайкальский медицинский вестник. 2020;1(1):55-64.
- Deo SV, Reddy YNV, Zakeri R, et al. Revascularization in ischaemic heart failure with preserved ejection fraction: a nationwide cohort study. Eur J Heart Fail. 2022;24(8):1427-38. doi:10.1002/ehfj.2446.
- Grakova EV, Teplyakov AT, Kopieva KV, et al. Prediction role of a novel biomarker ST2 in risk assessment of adverse cardiovascular events in chronic heart failure with preserved and intermediate ejection fraction after myocardial revascularization.

- Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):40-6. (In Russ.) Гракова Е. В., Тепляков А. Т., Копьева К. В. и др. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):40-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-40-46.
10. Ye ZX, Leu HB, Wu TC, et al. Baseline serum matrix metalloproteinase-9 level predicts long-term prognosis after coronary revascularizations in stable coronary artery disease. Clin Biochem. 2008;41(4-5):292-8. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.11.004.
 11. Li T, Li X, Feng Y, et al. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability. Mediators Inflamm. 2020;2020:3872367. doi:10.1155/2020/3872367.
 12. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Extracellular Matrix Remodeling Biomarkers in Coronary Artery Disease. Curr Top Med Chem. 2022;22(28):2355-67. doi:10.2174/1568026623666221024091758.
 13. Belenkov YN, Privalova EV, Iusupova AO, et al. Markers of Vascular Wall Fibrosis Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 in Patients with Ischemic Heart Disease with and without Concomitant Type-2 Diabetes Mellitus. Kardiologiia. 2019;59(5):61-6. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Юсупова А. О. и др. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него. Кардиология. 2019;59(5):61-6. doi:10.18087/cardio.2019.5.10258.
 14. Kumric M, Borovac JA, Martinovic D, et al. Circulating biomarkers reflecting destabilization mechanisms of coronary artery plaques: are we looking for the impossible? Biomolecules. 2021;11(6):881. doi:10.3390/biom11060881.
 15. Ponasenko AV, Sinitskaya AV, Khutornaya MV, et al. Polymorphism in the matrix metalloproteinase genes is associated with coronary artery disease risk with concomitant metabolic syndrome. Research Results in Biomedicine. 2024;10(2):206-21. (In Russ.) Понасенко А. В., Синицкая А. В., Хуторная М. В. и др. Полиморфные локусы генов матриксных металлопротеиназ ассоциированы с развитием ишемической болезни сердца с сопутствующим метаболическим синдромом. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(2):206-21. doi:10.18413/2658-6533-2024-10-2-0-3.
 16. Lebedev DA, Lyasnikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3967. (In Russ.) Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А. и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3967. doi:10.15829/1560-4071-2020-3967.
 17. Hofbauer TM, Ondracek AS, Mangold A, et al. Neutrophil extracellular traps induce MCP-1 at the culprit site in ST-segment elevation myocardial infarction. Front Cell Dev Biol. 2020;8:564169. doi:10.3389/fcell.2020.564169.
 18. Pecherina TB, Kutikhin AG. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3933. (In Russ.) Печерина Т. Б., Кутихин А. Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3933. doi:10.15829/1560-4071-2020-3933.
 19. Zhang Y, Feng L, Zhu Z, et al. Association between blood inflammatory indices and heart failure: a cross-sectional study of NHANES 2009-2018. Acta Cardiol. 2024;79(4):473-85. doi:10.1080/00015385.2024.2356325.
 20. Popov EA, Polunina EA, Voronina LP, et al. Analysis of inflammatory marker levels in patients with chronic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):47-52. (In Russ.) Попов Е. А., Полунина Е. А., Воронина Л. П. и др. Анализ уровня маркеров воспаления у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):47-52. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-47-52.
 21. Osipova OA, Gosteva EV, Chefranov ZhYu, et al. Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2651. (In Russ.) Осипова О. А., Гостева Е. В., Чефранова Ж. Ю. и др. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651.
 22. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(8):e254-743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
 23. Agarkov NM, Kopylov AE, Titov AA, et al. Features of geriatric status in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (review). Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):112-25. (In Russ.) Агарков Н. М., Копылов А. Е., Титов А. А. и др. Особенности гериатрического статуса у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):112-25. doi:10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-7.
 24. Verma S, Pandey A, Bhatt DL. Forecasting Heart Failure Risk in Diabetes. J Am Coll Cardiol. 2022;79(23):2294-7. doi:10.1016/j.jacc.2022.04.011.
 25. Sun LY, Tu JV, Bader Eddeen, et al. Prevalence and Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Grafting in Women and Men With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2018;7(12). doi:10.1161/JAHA.118.008902.
 26. Acerbo V, Cesaro A, Scherillo G, et al. Understanding the role of coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and multivessel disease. Heart Fail Rev. 2023;28(6):1325-34. doi:10.1007/s10741-023-10335-0.
 27. Gaziano L, Cho K, Djousse L, et al. Risk factors and prediction models for incident heart failure with reduced and preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021;8(6):4893-903. doi:10.1002/ehf2.13429.
 28. Deo SV, Sundaram V, Sahadevan J, et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with heart failure with a midrange ejection fraction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023;165(1):149-58.e4. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.01.035.
 29. Wang R, Wu J, Ye H, et al. Application Value of Systemic Inflammatory Indexes in the Clinical Evaluation of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF). Medicina (Kaunas). 2022;58(10):1473. doi:10.3390/medicina58101473.

Легочная гипертензия при ишемической хронической сердечной недостаточности (пилотное исследование)

Мареева В. А.^{1,2}, Богданова А. А.³, Никифорова Т. А.³, Клименко А. А.^{1,4}

¹ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России. Москва; ²АО "Европейский медицинский центр". Москва; ³ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ⁴Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова. Москва, Россия

Цель. Оценить роль исследования кардиопульмональной системы с помощью правожелудочково-артериального сопряжения (ПЖАС) у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

Материал и методы. Обследовано 42 стабильных пациента. На основании фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), были сформированы 3 группы. ЛГ устанавливалась с помощью экспертной трансторакальной эхокардиографии. ПЖАС рассчитано двумя способами: соотношение TAPSE (амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана)/СДЛА (систолическое давление в легочной артерии) и произведение TAPSE×pACT (время ускорения в легочной артерии).

Результаты. Пациенты, включенные в исследование, были в основном мужчинами (73,8%), функционального класса ЛГ II-III (95,2%), ХСН стадии 2Б (62%). Наибольшие значения TAPSE ($18,6 \pm 3$ мм), ПЖАС ($0,64 \pm 0,42$ мм/мм рт.ст.) наблюдались при сохраненной ФВ ЛЖ. В общей когорте пациентов уменьшение ПЖАС ($r_s = -0,563$) и TAPSE ($r_s = -0,666$), сопровождается увеличением уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ($p < 0,01$). По мере увеличения стадии ХСН и функционального класса ЛГ значимо увеличиваются показатели СДЛА, диаметра нижней полой вены и уровня NT-proBNP, а также уменьшаются TAPSE и ПЖАС ($p < 0,05$). Разные способы расчёта ПЖАС сильно коррелируют между собой ($r_s = 0,832$; $p < 0,01$).

Заключение. Исследование правых отделов сердца и ПЖАС у пациентов с ХСН ишемического генеза имеет значимую ценность для ранней диагностики ЛГ и своевременного принятия клинических решений.

Ключевые слова: легочная гипертензия, правый желудочек, легочная артерия, сердечная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/04-2024

Рецензия получена 29/04-2024

Принята к публикации 13/06-2024



Для цитирования: Мареева В. А., Богданова А. А., Никифорова Т. А., Клименко А. А. Легочная гипертензия при ишемической хронической сердечной недостаточности (пилотное исследование). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(8):4018. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4018. EDN JCCMJC

Pulmonary hypertension in ischemic heart failure: a pilot study

Mareeva V. A.^{1,2}, Bogdanova A. A.³, Nikiforova T. A.³, Klimentko A. A.^{1,4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ²AO European Medical Center. Moscow; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ⁴Pirogov City Clinical Hospital № 1. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the role of cardiopulmonary system assessment in a group of patients with pulmonary hypertension (PH) associated with ischemic heart failure (HF) with the right ventricular-pulmonary arterial (RV-PA) coupling.

Material and methods. Forty stable patients were examined. The patients were divided into 3 groups depending on the left ventricle ejection fraction (LVEF). PH was established by using expert transthoracic echocardiography. RV-PA coupling was calculated by 2 following ways: as tricuspid annular plane systolic excursion

(TAPSE)/pulmonary artery systolic pressure (PASP) ratio and as TAPSE×Pulmonary Artery Acceleration Time (pACT) multiplication.

Results. The patients included in the study were mainly men (73,8%), functional class PH II-III (95,2%), stage IIB CHF (62%). The highest values of TAPSE ($18,6 \pm 3$ mm) and RV-PA coupling ($0,64 \pm 0,42$ mm/mm Hg) were found in the patients with preserved LVEF. In the general cohort, high level of NT-proBNP corresponds to reduced values of RV-PA coupling ($r_s = -0,563$) and TAPSE ($r_s = -0,666$; $p < 0,01$). The severity of PH directly affects the level of NT-proBNP ($p < 0,01$). As the stage of HF

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: m.varvara07@yandex.ru

[Мареева В. А. — аспирант кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета, врач-терапевт, ORCID: 0000-0001-8302-6916, Богданова А. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-7034-8382, Никифорова Т. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0009-0003-2217-7157, Клименко А. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета, врач-терапевт консультативного отделения стационара ГКБ № 1, ORCID: 0000-0002-7410-9784].

and PH functional class increases, the indicators of PASP, inferior vena cava diameter and NT-proBNP level significantly increase, as well as TAPSE and RV-PA coupling decrease ($p < 0,05$). Different calculating methods of RV-PA coupling has a strong correlation ($r_s = 0,832$; $p < 0,01$).

Conclusion. The right heart and RV-PA coupling assessment in patients with ischemic HF of origin is of significant value for the early diagnosis of PH and timely clinical decision-making.

Keywords: pulmonary hypertension, right ventricle, pulmonary artery, heart failure, right ventricular dysfunction, echocardiography.

Relationships and Activities: none.

Mareeva V. A. * ORCID: 0000-0001-8302-6916, Bogdanova A. A. ORCID: 0000-0002-7034-8382, Nikiforova T. A. ORCID: 0009-0003-2217-7157, Klimenko A. A. ORCID: 0000-0002-7410-9784.

*Corresponding author:
m.varvara07@yandex.ru

Received: 17/04-2024

Revision Received: 29/04-2024

Accepted: 13/06-2024

For citation: Mareeva V. A., Bogdanova A. A., Nikiforova T. A., Klimenko A. A. Pulmonary hypertension in ischemic heart failure: a pilot study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4018. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4018. EDN JCCMJC

ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПЖ-ЛА — система "правый желудочек-легочная артерия", ПЖАС — правожелудочково-артериальное сопряжение = TAPSE/СДЛА, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, сПЖАС — суррогатный индекс ПЖАС, определяемый путем расчета произведения $P_{ACT} \times TAPSE$, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide (N-концевой промозговой натрийуретический пептид), PACT — pulmonary Artery Acceleration Time (время ускорения кровотока в легочной артерии), TAPSE — Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion (амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Исследование системы "правый желудочек-легочная артерия", имеет большую диагностическую ценность у пациентов с любыми фенотипами легочной гипертензии (ЛГ).
- Оценить работу системы "правый желудочек-легочная артерия" возможно с помощью эхокардиографии путем определения правожелудочково-артериального сопряжения (ПЖАС).

Что добавляют результаты исследования?

- Изучена роль оценки ПЖАС у пациентов с ЛГ, ассоциированной с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.
- По мере прогрессирования ЛГ и хронической сердечной недостаточности, происходит разобщение в системе ПЖАС.
- Физическая нагрузка влияет на показатель ПЖАС.

Key messages

What is already known about the subject?

- Study of the right ventricle-pulmonary artery system has great diagnostic value in patients with any pulmonary hypertension (PH) phenotypes.
- Assessment of the right ventricle-pulmonary artery system is possible using echocardiography by determining the right ventricular-pulmonary arterial coupling.

What might this study add?

- The role of RV-PA coupling assessment in patients with PH associated with heart failure of ischemic origin was studied.
- As PH and heart failure progress, RV-PA coupling disconnection occurs.
- Physical activity affects the RV-PA coupling.

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) является частым и тяжелым осложнением хронической сердечной недостаточности (ХСН), приводящей к прогрессирующей дисфункции правого желудочка (ПЖ). Последняя, по результатам бивентрикулярной радиовентрикулографии, диагностируется у 40% пациентов с ишемической болезнью сердца и ХСН II-IV функционального класса (ФК) [1]. Доказано, что правожелудочковая недостаточность является мощным предиктором плохого прогноза [2] независимо от степени систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [3]. Поэтому ранняя диагностика перегрузки правых отделов сердца важна для своевременной стратификации рис-

ка, оценки прогнозов и принятия клинических решений.

В последнее время концепция исследования последствий ЛГ основывается на изучении кардиопульмональной системы в целом, а не отдельных параметров легочной артерии (ЛА) и/или ПЖ. С этой целью используется системный многопараметрический показатель, правожелудочково-артериальное сопряжение (ПЖАС) [4]. Исследование ПЖАС чаще всего проводилось и изучалось у пациентов, страдающих хронической тромбоэмболической ЛГ [5, 6], легочной артериальной гипертензией [6, 7] и ХСН в исходе различных причин [3]. Однако к настоящему времени практиче-

ски отсутствуют работы, посвященные изучению ПЖАС в более узких дифференцированных группах больных ХСН.

В данной статье продемонстрированы промежуточные данные, полученные при изучении ПЖАС у пациентов в группе ХСН исключительно ишемического генеза.

Материал и методы

Отбор происходил среди пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН ишемического генеза среднего, пожилого и старческого возраста. В исследование были включены 42 пациента, у которых сформировалась и сохранялась ЛГ по стабилизации состояния при переводе в палату из отделения интенсивной терапии. Пациенты были разделены на группы в зависимости от фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Первую группу составили пациенты с ХСН и сохраненной ФВ (ХСНсФВ) $\geq 50\%$, вторую — ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) $= 40-49\%$, третью — ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) $\leq 40\%$.

ХСН ЛГ определялась как повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) > 30 мм рт.ст. по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда, а также гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным коронароангиографии, подтверждали ишемический характер развития ХСН. Исключались пациенты с бронхолегочной патологией, неишемической кардиомиопатией, клапанными пороками сердца, системными и гематологическими заболеваниями, с эпизодами перенесенной тромбоэмболии ЛА в анамнезе, зараженные вирусом иммунодефицита человека. Таким образом, были отвергнуты другие этиопатологические группы ЛГ. Кроме того, в исследование не включали пациентов, страдающих заболеваниями с ожидаемой продолжительностью жизни < 1 года, с выраженными когнитивными нарушениями или психическими расстройствами, с уровнем гемоглобина < 90 г/л, острым перенесенным инфарктом миокарда и нарушением мозгового кровообращения давностью < 3 мес.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, которое включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение биохимических параметров крови, включая N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), электрокардиографию на аппарате Schiller CARDIOVIT AT-2 Plus, рентгенографию или компьютерную томографию органов грудной клетки с целью выявления патологии легких, оценку функции внешнего дыхания методом спирометрии на аппарате MIR Spirolab III для исключения возможного бронхообструктивного синдрома. Пациентам была проведена экспертная ЭхоКГ на аппаратах Philips EPIQ 7 и GE Healthcare Vivid E95.

Помимо стандартного протокола ЭхоКГ исследования, дополнительно всем пациентам был проведен подсчет индекса ПЖАС в виде соотношения TAPSE (Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion, амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана) к СДЛА. TAPSE использовался как метод количественной оценки сократимости ПЖ и определялся в апикальном 4-камерном сечении в М-режиме. Ультразвуковой луч был направлен через латеральную часть кольца трикуспидального клапана и оценивалось его смещение

по направлению к верхушке. СДЛА подсчитывали по сумме давления в правом предсердии (ПП) и максимального градиента на трикуспидальном клапане. Цифра давления в ПП зависела от диаметра и спадаемости нижней полой вены (НПВ), оценка которой проводилась в субкостальном сечении. Части пациентам был дополнительно вычислен суррогатный индекс ПЖАС (сПЖАС) в виде произведения TAPSE и pACT (pulmonary Artery Acceleration Time, время ускорения кровотока в легочной артерии). pACT определяли от начала легочного кровотока до достижения им пикового значения, в парастернальном сечении по короткой оси на клапане ЛА с помощью постоянно-волновой доплерографии. Пациентам также был проведен тест 6-мин. ходьбы (ТШХ) с формированием полного ЭхоКГ протокола до него и повторной оценкой показателей СДЛА, TAPSE, ПЖАС, pACT и сПЖАС после него. Выраженность одышки до и после ТШХ определяли с помощью модифицированной шкалы Борга (G Borg, 1982). Степень выраженности симптомов ХСН оценивали с помощью функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association). Стадию ХСН устанавливали с помощью классификации Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко (1935). Для характеристики тяжести ЛГ использовалась функциональная классификация Всемирной организации здравоохранения (1993).

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ SPSS Statistics 26 (IBM, США). Проверка формы распределения определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Распределение считалось нормальным, если критерий Колмогорова-Смирнова был $> 0,05$ и отличным от нормального, если критерий был $< 0,05$. Для величин, имеющих нормальное распределение, представлено среднее значение (М) со стандартным отклонением (SD), при распределении, отличным от нормального, — медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для оценки корреляционной связи между параметрами, в случае нормального распределения использовался критерий χ^2 Пирсона, а отличного от нормального — коэффициент Спирмена (r_s). Сила корреляционной связи устанавливалась в соответствии со шкалой Чеддока. Сравнение Me в нескольких выборках проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Критерий Уилкоксона использовался с целью проверки различий между связанными выборками. Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Протокол исследования был одобрен этическими комитетами ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Результаты

Группу пациентов с ХСНсФВ составили 11 человек (группа 1), ХСНунФВ — 7 больных (группа 2), а ХСНнФВ — 24 человека (группа 3). Общая клинико-анамнестическая характеристика групп представлена на рисунке 1.

Средний возраст пациентов составил $66,5 \pm 9,2$ лет. Самой частой жалобой при осмотре являлась одышка, возникающая при физической на-

Таблица 1

Лабораторно-инструментальная характеристика групп

Показатель, М±SD	Группа 1 ХСНсФВ n=11	Группа 2 ХСНунФВ n=7	Группа 3 ХСНнФВ n=24	Вся выборка n=42
ФВ, %	55,1±4,2	44,7±3,2	30,2±6,2	39,1±12,2
СДЛА до ТШХ, мм рт.ст.	42±24,8	51±11,8	49±14,4	48±17,2
СДЛА после ТШХ, мм рт.ст.	45±24,4	53±14,6	51±15,2	50±17,8
ТАРСЕ до ТШХ, мм	18,6±3	15,7±2,4	15±3,9	16,3±3,6
ТАРСЕ после ТШХ, мм	19,3±3,5	16 [15,0;16,0]	15,8±4	16,7±3,9
рАСТ до ТШХ, м/с	89,3±26,2	—*	—*	88,7±20,6
рАСТ после ТШХ, м/с	95,7±22,3	—*	—*	93,9±18,6
ПЖАС до ТШХ, мм/мм рт.ст.	0,64±0,42	0,33±0,15	0,36±0,16	0,38 [0,23;0,51]
ПЖАС после ТШХ, мм/мм рт.ст.	0,48 [0,25;1,15]	0,27 [0,26;0,36]	0,35±0,17	0,37 [0,23;0,51]
сПЖАС до ТШХ, мм×м/с	1492,1±642,6	—*	—*	1462±517,2
сПЖАС после ТШХ, мм×м/с	1612,3±648	—*	—*	1565±544,5
Площадь ПП, см ²	18 [14,25;21,05]	24±7,9	21,4±6,9	18,9 [16;26,6]
Поперечный размер ПЖ, см	3,1 [2,88;3,45]	3,5±0,4	3,6±0,8	3,2 [2,9;4]
Диаметр НПВ, см	1,9±0,4	1,8±0,3	2 [1,77;2,50]	1,9 [1,7;2,2]
NT-proBNP, пг/мл	500 [165;58;500]	1590 [954;4874]	4365 [500;9240]	2034 [500;7146,8]
Расстояние ТШХ, м	405 [285;475]	275±125,5	297±125,9	312±125,7

Примечание: * — малая выборка. НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПЖАС — правожелудочково-артериальное соотношение, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, сПЖАС — суррогатный индекс ПЖАС, ТШХ — тест 6-мин. ходьбы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, рАСТ — время ускорения кровотока в легочной артерии, ТАРСЕ — систолическое движение кольца трикуспидального клапана.

грузке разной интенсивности. Реже всего встречались эпизоды синкопальных состояний. Кровохарканье не наблюдалось ни у одного пациента из трех групп. Практически у всех пациентов в анамнезе была артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь (92,9%), сахарный диабет 2 типа наблюдался ровно у половины пациентов, а пароксизмальная форма фибрилляции предсердий присутствовала у 20 (47,6%) человек. Ишемическая кардиомиопатия сформировалась у 10 (23,8%) больных. Более тяжелая степень коморбидности, наблюдалась у пациентов с ХСНнФВ.

Выраженность клинических симптомов в группе 1 преимущественно соответствовала II ФК ЛГ (63,6%), в группах 2 и 3 — III ФК ЛГ (71,4 и 58,3%, соответственно). Среднее СДЛА в общей когорте составило 48±17,2 мм рт.ст., при этом наибольший уровень отмечен в группе ХСНунФВ (51±11,8 мм рт.ст.). В общей когорте пациентов ХСН стадии 2Б была установлена чаще всего — 26 (61,9%) из 42; при этом она также преобладала в группе ХСНунФВ — 5 (71,4%) из 7; и сниженной ФВ — 18 (75%) из 24. У пациентов с ХСНсФВ, чаще всего отмечались застойные явления только по малому кругу кровообращения — 7 (63,6%) из 11. Стадия ХСН 3, также, как и ФК ЛГ IV, не были присвоены ни одному пациенту в исследуемой когорте.

На момент осмотра все пациенты находились на гипополипидемической и диуретической терапии.

Прием комбинации сакубитрил+валсартан, а также ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа чаще всего встречался в группе пациентов ХСНнФВ (45,8 и 54,2% соответственно).

Лабораторно-инструментальная характеристика групп представлена в таблице 1.

Наибольшие значения ТАРСЕ и ПЖАС отмечены в 1 группе (18,6±3 мм и 0,64±0,42 мм/мм рт.ст., соответственно). В группе 2 площадь ПП (24±7,9 см²) оказалась больше, а степень тяжести ЛГ выше (51±11,8 мм рт.ст.), чем в остальных группах. Наиболее высокий уровень NT-proBNP (4365 пг/мл [500;9240]) зафиксирован в группе 3. Наибольшее расстояние по данным ТШХ, было пройдено пациентами группы 2 и составило ~405 м.

В общей когорте пациентов прослеживается высокая корреляционная связь между уровнем ПЖАС и его составляющими — ТАРСЕ и СДЛА. При более высоком СДЛА ($r_s=-0,932$) и низком значении ТАРСЕ ($r_s=0,825$), показатель ПЖАС меньше ($p<0,01$). Высокий уровень NT-proBNP соответствует меньшему параметру ПЖАС (рисунок 2) и ТАРСЕ ($r_s=-0,563$, $r_s=-0,666$, соответственно; $p<0,01$). Степень тяжести ЛГ напрямую влияет на уровень NT-proBNP ($r_s=0,637$; $p<0,01$), площадь ПП ($r_s=0,510$; $p<0,01$), поперечный размер ПЖ ($r_s=0,421$; $p<0,01$), и обратно коррелирует с показателями ТАРСЕ ($r_s=-0,607$; $p<0,01$) (рисунок 3). Разобщение ПЖАС обуславливает большие значения

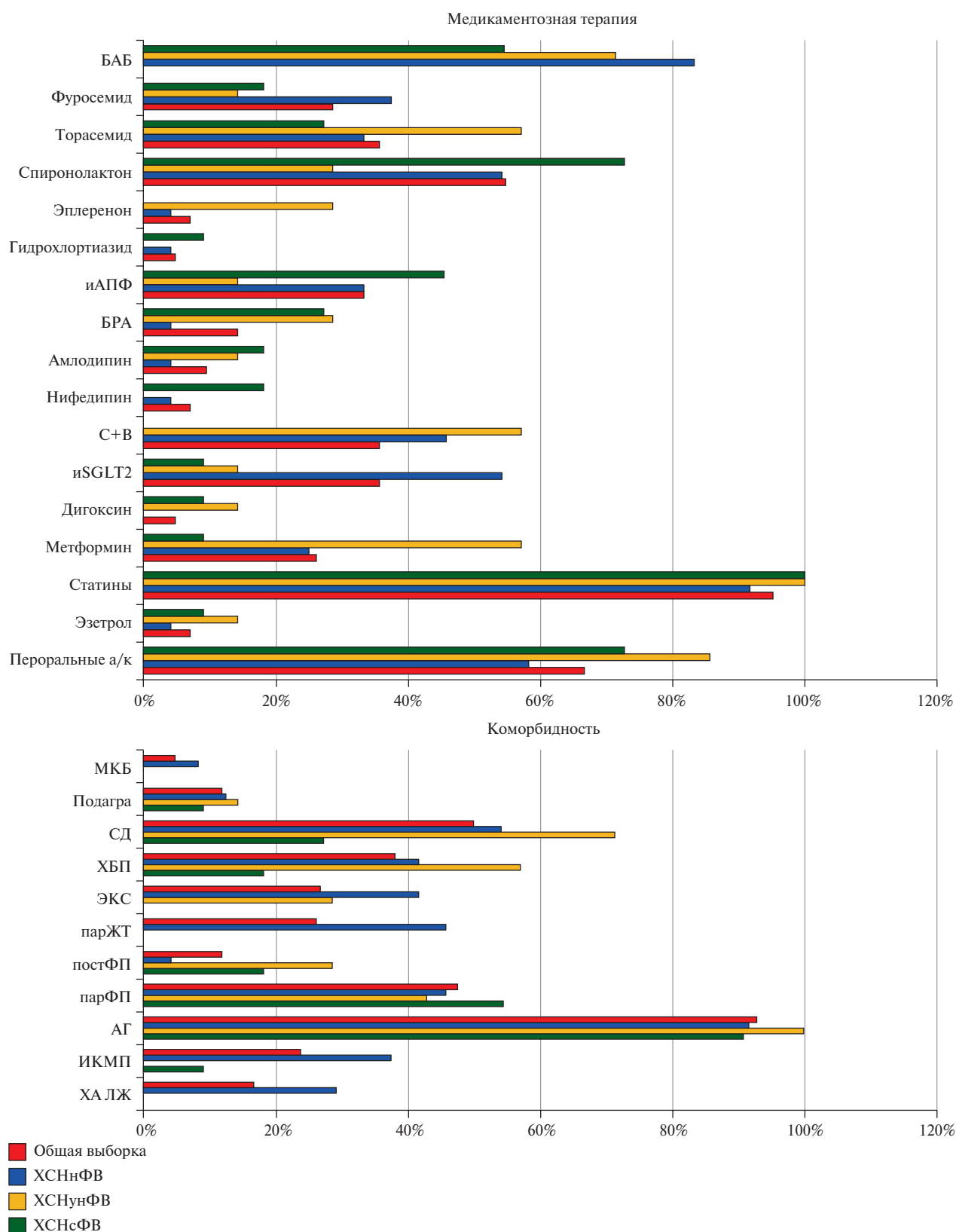


Рис. 1 Клинико-анамнестическая характеристика групп.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, а/к — антикоагулянты, БАБ — β -адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МКБ — мочекаменная болезнь, парЖТ — пароксизмальная желудочковая тахикардия, парФП — пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, постФП — постоянная форма фибрилляции предсердий, СД — сахарный диабет, С+В — сакубитрил+валсартан, ХА — хроническая аневризма, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКС — электрокардиостимулятор, ХСНнФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса.

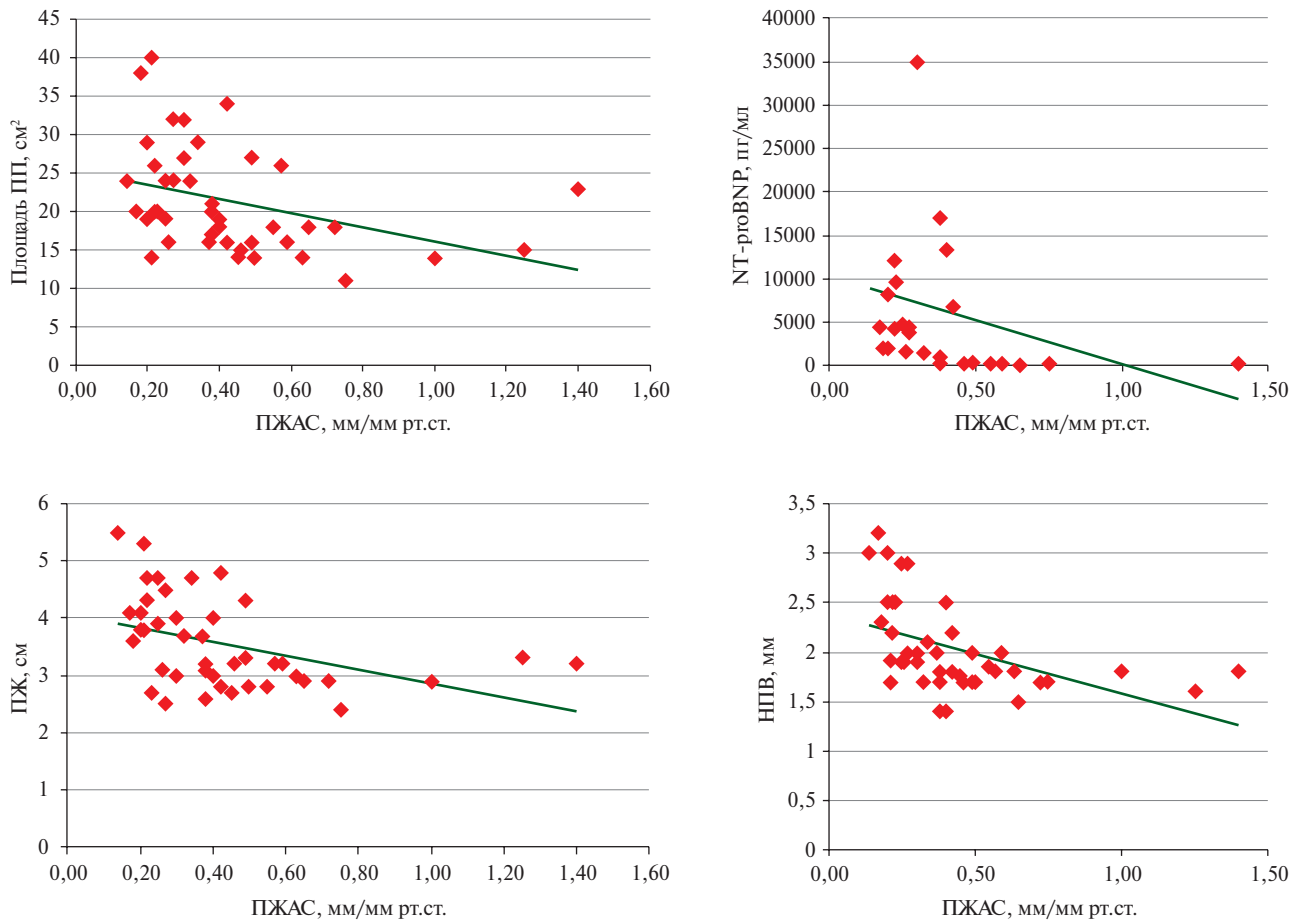


Рис. 2 Корреляционный анализ разобщения в системе ПЖАС с показателями правых отделов сердца.

Примечание: НПВ — нижняя полая вена ($r_s = -0,599$), ПЖ — правый желудочек (поперечный размер) ($r_s = -0,399$), ПЖАС — правожелудочно-артериальное сопряжение, ПП — правое предсердие ($r_s = -0,506$), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид ($r_s = -0,563$) ($p < 0,01$).

площади ПП ($r_s = -0,506$), поперечного размера ПЖ ($r_s = -0,399$) и диаметра НПВ ($r_s = -0,599$) ($p < 0,01$) (рисунок 2). Влияния возраста на параметр ПЖАС обнаружено не было ($p = 0,81$).

Показана сильная положительная корреляция между индексами ПЖАС и сПЖАС ($r_s = 0,832$; $p < 0,01$) (рисунок 4). При этом сПЖАС никак не коррелировал с размером ПЖ, площадью ПП, диаметром НПВ и уровнем NT-proBNP ($p > 0,01$).

При сравнении параметров, отражающих работу и нагрузку на правые отделы сердца, у пациентов в группах с разной ФВ ЛЖ, согласно критерию Краскела-Уоллиса, существенные различия наблюдались лишь по показателям TAPSE ($p < 0,05$). В разных группах ФК ЛГ, статистически значимые различия наблюдались по показателям TAPSE, ПЖАС и NT-proBNP ($p < 0,05$). По мере увеличения стадии ХСН и ФК ЛГ, значимо отмечен прирост показателей СДЛА, диаметра НПВ и уровня NT-proBNP, а также уменьшение TAPSE и ПЖАС ($p < 0,05$).

В общей когорте пациентов значения СДЛА, pACT и сПЖАС, после ТШХ увеличиваются ($p < 0,05$).

Обсуждение

ПЖАС представляет собой единую систему, объединяющую сократительную способность ПЖ и буферные свойства эластических стенок ЛА. Нормальное функционирование этой системы обеспечивается легочным сосудистым сопротивлением, соответствующему адекватной систолической работе ПЖ. Разобщение в системе ПЖ-ЛА может возникнуть, когда растет постнагрузка, превышая функциональный резерв миокарда ПЖ. Поначалу сократительная способность ПЖ повысится, и работа системы будет адаптирована, однако вскоре компенсаторные возможности истощаются. Это приводит к дисфункции, а в дальнейшем, и к недостаточности ПЖ [8].

Уменьшение показателя ПЖАС, свидетельствующее о разобщении в кардиопульмональной системе, имеет большое значение в возникновении и прогрессировании различных сердечно-сосудистых заболеваний [9], в т.ч. его оценка используется для стратификации риска и прогнозирования исходов у пациентов с ХСН [10, 11]. Исследование Bada-

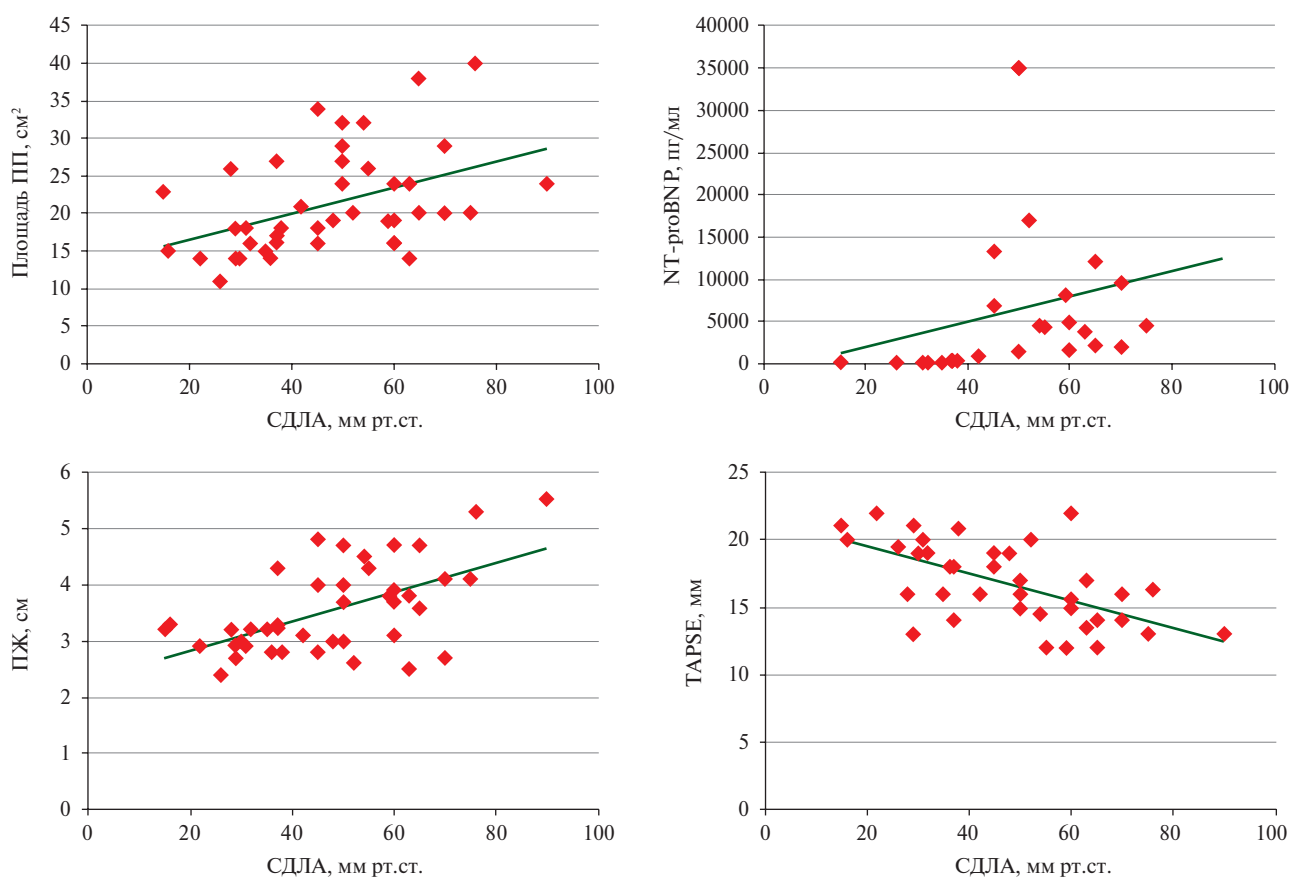


Рис. 3 Корреляционный анализ степени тяжести ЛГ с показателями правых отделов сердца.

Примечание: ПЖ — правый желудочек (поперечный размер) ($r_s=0,421$), ПП — правое предсердие ($r_s=0,510$), СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид ($r_s=0,637$), TAPSE — систолическое движение кольца трикуспидального клапана ($r_s=-0,607$) ($p<0,01$).

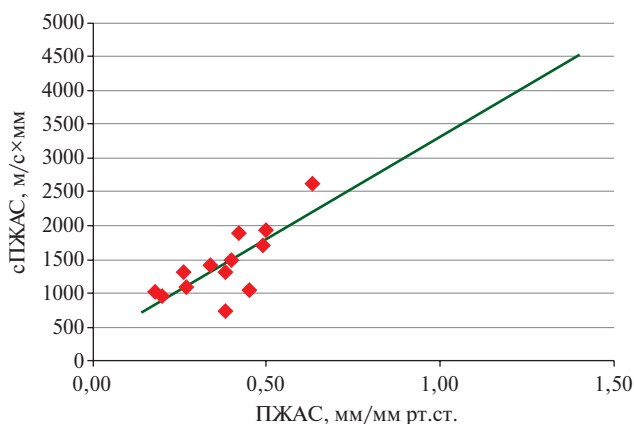


Рис. 4 Корреляционный анализ индексов ПЖАС.

Примечание: ПЖАС — правожелудочково-артериальное сопряжение, рассчитанное в виде соотношения TAPSE/СДЛА; сПЖАС — суррогатный индекс ПЖАС, рассчитанный в виде произведения TAPSE $\times$ рАСТ ($r_s=0,832$; $p<0,01$); r_s — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

gliacca R, et al. (2024) представляет соотношение TAPSE/СДЛА у пациентов с ХСНсФВ в виде значимого маркера-предиктора ЛГ [12].

Наше наблюдение демонстрирует, что независимо от ФВ ЛЖ, усугубление тяжести СДЛА

с ухудшением ФК ЛГ и ФК ХСН приводит к ухудшению работы ПЖ, снижению TAPSE, разобщению ПЖАС и приросту уровня NT-proBNP, как следствие прогрессирования ХСН. Такие пациенты проходят меньшее расстояние по данным ТШХ. Аналогичная тенденция прослеживается во многих исследованиях — так, многофакторная модель стратификации риска смерти при легочной артериальной гипертензии демонстрирует, что при более тяжелом ФК ЛГ показатель ПЖАС и пройденное расстояние ТШХ меньше, а уровень NT-proBNP выше [13]. NT-proBNP коррелирует с гемодинамическими инвазивными параметрами, ЭхоКГ показателями перегрузки ПЖ и расстоянием ТШХ [14]. Guazzi M, et al. продемонстрировали у пациентов с ХСНсФВ уменьшение показателей ПЖАС по мере ухудшения тяжести ФК (NYHA) [11]. У пациентов с прекапиллярной ЛГ уровень ПЖАС был выше у пациентов с ФК I-II, чем при ФК III-IV [15].

Прогрессирующее разобщение в системе ПЖ-ЛА приводят к снижению систолической функции, расширению и диастолической дисфункции ПЖ со снижением его податливости и расслабления. Расширение ПЖ нарушает нормальное расположение сосочковых мышц и прикрепленных к ним хорд,

что приводит к значительной трикуспидальной регургитации, увеличивая давление в ПП и расширяя НПВ [16]. Такой патогенетический ряд прослеживается и в нашем наблюдении: снижение ПЖАС характеризовалось увеличением поперечного размера ПЖ, площади ПП и диаметра НПВ.

Результаты приведенного исследования также демонстрируют, что физическая нагрузка в виде ТШХ сопряжена с повышением СДЛА, TAPSE, ПЖАС, pACT и сПЖАС. Доказано, что динамические упражнения увеличивают легочный кровоток и давление в сосудах малого круга [17]. Так, во время физической нагрузки у пациентов с ЛГ в результате ХСН увеличивается давление заклинивания в ЛА на 14–16 мм рт.ст. [18]. Badagliacca R, et al. (2024) обнаружили, что у 16 из 45 человек с нормальным СДЛА в покое ЛГ появлялась при физической нагрузке [14]. В то же время, на данный момент в литературе отсутствует информация об анализе насосной функции ПЖ или ПЖАС при физической нагрузке.

Нами выявлена еще одна закономерность — те пациенты, у которых ПЖАС был меньше, прошли меньшее расстояние в ТШХ. В крупном исследовании Mukherjee M, et al. (2023), увеличение отношения TAPSE/СДЛА на 1 единицу было связано с увеличением расстояния в ТШХ на 9,9% (от 4,8 до 15,2%) и снижением уровня NT-proBNP на 38% (от 16,0 до 54,2%) [19].

В связи с тем, что "классический" метод определения ПЖАС может быть затруднен в результате ошибок при подсчете СДЛА или неточностью измерения TAPSE при тяжелой трикуспидальной недостаточности, ведется поиск новых более точных суррогатных показателей ПЖАС [20]. Среди них — произведение СДЛА и pACT, где последний является относительно простым и высокочувствительным показателем ЛГ [21]. В исследовании Nagueh SF, et

al. (2020), индекс TAPSE×pACT показал сильную значимую корреляцию с TAPSE/СДЛА ($r_s=0,748$, $p<0,001$) [22], что прослеживалось и в настоящем наблюдении.

Таким образом, соответствие полученных нами результатов с данными ранее проведенных исследований позволяет предположить, что оценка ПЖАС и/или сПЖАС у пациентов с ЛГ в результате ХСН ишемического генеза оправдано и несет значимую диагностическую ценность для верификации ЛГ и оценки тяжести состояния пациента в целом.

Ограничения исследования. Относительно небольшое количество включенных в исследование пациентов и неравномерное их количественное распределение по группам. Не у всех пациентов была доступна четкая визуализация ЛА в парастернальной позиции для измерения pACT, в связи с этим сПЖАС было вычислено у небольшого числа пациентов. Исследование уровня NT-proBNP также было проведено не каждому больному.

Заключение

Исследование состояния правых отделов сердца с оценкой ПЖАС у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ХСН ишемического генеза, имеет значимую диагностическую ценность. Уменьшение параметра ПЖАС свидетельствует о разобщении кардиопульмональной системы, увеличении постнагрузки на ПЖ и снижении его компенсаторных возможностей, независимо от ФВ ЛЖ и/или возраста пациента. ПЖАС позволяет дать более полную оценку тяжести состояния пациента с ЛГ на фоне ХСН в целом.

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

Литература/References

1. Fomina IG, Georgadze ZO, Sinitsyna MG, et al. Changes in the right ventricle contractility in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2000;(1): 21-2. (In Russ.) Фомина И.Г., Георгадзе З.О., Синицина М.Г. и др. Изменения сократимости правого желудочка у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2000; (1):21-2.
2. Nartsisova GP. The role of the right ventricle in the pathology of cardiovascular system. Patologiya krovoobrashcheniyai kardiokhirurgiya. 2014;(1):32-6. (In Russ.) Нарцисова Г.П. Роль правого желудочка в патологии сердечно-сосудистой системы. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014;(1): 32-6. doi:10.21688/1681-3472-2014-1-32-36.
3. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2016;19(7):873-9. doi:10.1002/ehf.664.
4. Mareyeva VA, Klimenko AA, Shostak NA. Chronic Heart Failure and Pulmonary Hypertension: Difficulties in Assessment of Prognosis and Potential Solutions. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(1):71-6. (In Russ.) Мареева В.А., Клименко А.А., Шостак Н.А. Хроническая сердечная недостаточность и легочная гипертензия: трудности оценки прогноза и возможные решения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(1):71-6. doi:10.20996/1819-6446-2023-01-01.
5. Bartnik A, Pepke-Zaba J, Hoole SP, et al. Right ventricular–pulmonary artery coupling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Heart. 2023;109:898-904. doi:10.1136/heartjnl-2022-321770.
6. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al; TAPSE/PASP as Measure of RV-Arterial Coupling. Circ Cardiovasc Imaging. 2019;12:e009047. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009047.
7. Richter MJ, Peters D, Ghofrani HA, et al. Evaluation and Prognostic Relevance of Right Ventricular–Arterial Coupling in Pulmonary Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):116-9. doi:10.1164/rccm.201006-1195LE.
8. Trisvetova EL, Zybalova TS, Ponomarenko IN. Chronic right ventricular heart failure: causes, diagnosis, treatment. Meditsinskie novosti. 2017;(1):31-6. (In Russ.) Трисветова Е.Л., Зыбалова

- ва Т. С., Пономаренко И. Н. Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность: причины, диагностика, лечение. Медицинские новости. 2017;(1):31-6. EDN XSNXVV.
9. He Q, Lin Y, Zhu Y, et al. Clinical Usefulness of Right Ventricle–Pulmonary Artery Coupling in Cardiovascular Disease. *J Clin Med*. 2023;12:2526. doi:10.3390/jcm12072526.
10. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, et al. The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: Assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:402–24. doi:10.1002/ehjhf.1436.
11. Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2017;10:1211–21. doi:10.1016/j.jcmg.2016.12.024.
12. Badagliacca R, Ghio S, Manzi G, et al. Right Ventricular/Pulmonary Artery Coupling in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Clue for Pulmonary Hypertension? *J Am Heart Assoc*. 2024;2;13(1). doi:10.1161/JAHA.123.032639.
13. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
14. Fijalkowska A, Kurzyńska M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129:1313–21. doi:10.1378/chest.129.5.1313.
15. Li Y, Guo D, Gong J, et al. Right Ventricular Function and Its Coupling with Pulmonary Circulation in Precapillary Pulmonary Hypertension: A Three-Dimensional Echocardiographic Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:690606. doi:10.3389/fcvm.2021.690606.
16. Chuchalin AG. The right-sided heart failure. *Russian Pulmonology*. 2019;29(2):135–47. (In Russ.) Чучалин А. Г. Правожелудочковая сердечная недостаточность. Пульмонология. 2019; 29(2):135–47. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-2-135-147.
17. Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol*. 2012;2(1):711–41. doi:10.1002/cphy.c100091.
18. Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, et al. The pressure-flow response of the pulmonary circulation in patients with heart failure and pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1985;72:1270–1278. doi:10.1161/01.cir.72.6.1270.
19. Mukherjee M, Ogunmoroti O, Jani V, et al. Characteristics of Right Ventricular to Pulmonary Arterial Coupling and Association With Functional Status Among Older Aged Adults from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2023;196:41–51. doi:10.1016/j.amjcard.2023.03.016.
20. Mareyeva VA, Klimenko AA, Shostak NA. Pulmonary hypertension and chronic heart failure: alternative indexes of right ventricular–pulmonary arterial coupling. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):398–402. (In Russ.) Мареева В. А., Клименко А. А., Шостак Н. А. Легочная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: альтернативные индексы правожелудочково-артериального сопряжения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4):398–402. doi:10.20996/1819-6446-2023-2929. EDN JCEAVK
21. Wang Y-C, Huang C-H, Tu Y-K. Pulmonary hypertension and pulmonary artery acceleration time: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(2):201–10. doi:10.1016/j.echo.2017.10.016.
22. Pestelli G, Fiorencis A, Trevisan F, et al. New measures of right ventricle–pulmonary artery coupling in heart failure: An all-cause mortality echocardiographic study. *Int J Cardiol*. 2021;329:234–41. doi:10.1016/j.ijcard.2020.12.057.

Усиленная наружная контрпульсация в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: долгосрочное влияние на клинические исходы

Лишута А. С., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Изучить долгосрочное влияние комплексной терапии с добавлением усиленной наружной контрпульсации (УНКП) на клинические показатели и исходы у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В рандомизированном исследовании EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpulsation; NCT05913778) 118 пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III функционального класса по NYHA (New-York Heart Association), рандомизированы в 1-ю группу (n=59) — оптимальная медикаментозная терапия и УНКП (35 ч, 2 курса/год) или 2-ю группу (n=59) — оптимальная медикаментозная терапия и УНКП (35 ч, 1 курс/год). Ежегодно проводили тест с 6-минутной ходьбой (6МХТ), оценку клинического статуса, качества жизни (опросник MLHFQ), уровня NT-proBNP (N-концевой промозговой натрийуретический пептид), фракции выброса левого желудочка и регистрацию клинических исходов.

Результаты. В обеих группах отмечена положительная динамика ФК ХСН, клинического статуса, толерантности к нагрузке, уровня NT-proBNP, качества жизни. Первичная конечная точка (КТ) — увеличение дистанции в 6МХТ >20% — в 1-й и 2-й группах зарегистрирована у 100 и 79,7% пациентов, соответственно (p<0,001), комбинированная КТ (инфаркт миокарда, реваскуляризация, смерть от всех причин, госпитализации по поводу ХСН, новые случаи фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек 3-5 стадий) у 18,6 и 52,5%, соответственно. Отношение шансов развития первичной КТ в 1-й группе составило 0,207 (95% дове-

рительный интервал: 0,090-0,475; p<0,001), комбинированной КТ — 0,032 (95% доверительный интервал 0,002-0,553; p=0,018).

Заключение. В исследовании EXCEL продемонстрировано стойкое положительное влияние УНКП у пациентов с ХСН, осложнившейся ИБС, на клинические показатели и исходы, которые были значимо более выражены в группе с 2 курсами УНКП (70 ч) в год по сравнению с однократным ежегодным курсом.

Ключевые слова: усиленная наружная контрпульсация, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, выживаемость, клинические исходы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/04-2024

Рецензия получена 15/05-2024

Принята к публикации 09/06-2024



Для цитирования: Лишута А. С., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Усиленная наружная контрпульсация в ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: долгосрочное влияние на клинические исходы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(8):4015. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4015. EDN MNCGGS

Enhanced external counterpulsation in the management of patients with ischemic heart failure: long-term impact on clinical outcomes

Lishuta A. S., Privalova E. V., Belenkov Yu. N.

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

Aim. To study the long-term effect of complex therapy with enhanced external counterpulsation (EECP) on clinical parameters and outcomes in patients with stable coronary artery disease (CAD) complicated by heart failure (HF).

Material and methods. The randomized trial EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpulsation; NCT05913778) included 118 patients with stable CAD complicated by New-York Heart Association (NYHA) class II-III HF, who were randomized into group 1

(n=59) receiving optimal therapy and EECP (35 hours, 2 courses/year) or group 2 (n=59) receiving optimal therapy and EECP (35 hours, 1 course/year). The 6-minute walk test (6MWT), clinical status, quality of life (MLHFQ questionnaire), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level, left ventricular ejection fraction, and clinical outcomes were assessed annually.

Results. In both groups, improvement of HF functional class, clinical status, exercise tolerance, NT-proBNP level, and quality of life were

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alexey@lishuta.ru

[Лишута А. С.* — к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-3391-0193, Привалова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6675-7557, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3014-6129].

noted. Primary endpoint (increase in 6MWT distance >20%) in groups 1 and 2 was recorded in 100 and 79,7% of patients, respectively ($p<0,001$), while composite endpoint (myocardial infarction, revascularization, all-cause death, hospitalization for HF, new cases of atrial fibrillation, type 2 diabetes, stage 3-5 chronic kidney disease) in 18,6 and 52,5%, respectively. The odds ratio for primary and composite endpoint in group 1 was 0,207 (95% confidence interval: 0,090-0,475; $p<0,001$) and 0,032 (95% confidence interval 0,002-0,553; $p=0,018$).

Conclusion. The EXCEL study demonstrated a stable favorable effect of EECP in patients with HF complicated by CAD on clinical indicators and outcomes, which were significantly more pronounced in the group with 2 courses of EECP (70 hours) per year compared to a single annual course.

Keywords: enhanced external counterpulsation, coronary artery disease, heart failure, survival, clinical outcomes.

Relationships and Activities: none.

Lishuta A. S.* ORCID: 0000-0003-3391-0193, Privalova E. V. ORCID: 0000-0001-6675-7557, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129.

*Corresponding author:

alexey@lishuta.ru

Received: 14/04-2024

Revision Received: 15/05-2024

Accepted: 09/06-2024

For citation: Lishuta A. S., Privalova E. V., Belenkov Yu. N. Enhanced external counterpulsation in the management of patients with ischemic heart failure: long-term impact on clinical outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4015. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4015. EDN MNCGGS

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — конечная точка, УНКП — усиленная наружная контрпульсация, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, 6МХТ — тест с 6-минутной ходьбой, EXCEL—Long-term Effects of enhanced eXternal CounteRpuLsation, MLHFQ — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, OR — odds ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) — эффективный метод лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.
- Включение УНКП в комплексную программу ведения пациентов с ХСН оказывает стабильное положительное влияние на функциональный статус, толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни больных.

Что добавляют результаты исследования?

- Долгосрочное лечение УНКП пациентов с ХСН сопровождается уменьшением частоты неблагоприятных клинических исходов.
- Проведение ежегодно двух курсов УНКП по стандартному протоколу при лечении пациентов с ХСН значительно превосходит по эффективности однократный курс.

Key messages

What is already known about the subject?

- Enhanced external counterpulsation (EECP) is an effective method of treating patients with heart failure (HF) of ischemic origin.
- The inclusion of EECP in a comprehensive program for the management of patients with HF has a stable positive effect on the functional status, exercise tolerance and quality of life of patients.

What might this study add?

- Long-term EECP treatment of patients with HF is accompanied by a decrease in the incidence of adverse clinical outcomes.
- Two courses of EECP annually according to the standard protocol in the treatment of HF patients is significantly more effective than a single course.

Введение

Сохранение высокой распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН), осложняющей течение ишемической болезни сердца (ИБС), определяет ее значимый вклад в смертность и инвалидность во всем мире, в т.ч. в России [1, 2]. Лидирующие позиции среди причин развития ХСН занимают артериальная гипертензия и ИБС, однако отмечается увеличение роли последней, а также сахарного диабета 2 типа [2]. Современное ведение пациентов с ХСН включает медикаментозное и немедикаментозное лечение, а также длительное наблюдение. Увеличение компонентности базисной терапии и охвата ею пациентов с ХСН замедляет темпы роста распространенности этой нозологии. Однако существенная часть пациентов с ИБС, ос-

ложненной ХСН, не получает комплексного лечения, что снижает эффективность последнего при длительном ведении пациентов и требует поиска методов лечения, способных эффективно и безопасно дополнить базисную терапию. Одним из таких методов может быть усиленная наружная контрпульсация (УНКП) [3], эффективность и безопасность применения которой при ХСН продемонстрированы в ряде исследований [4-9]. В основе УНКП лежит синхронизированная с диастолой сердца восходящая (от икр к ягодицам) наружная компрессия воздушными манжетами мышц артериальных сосудов и ретроградным направлением кровотока [3]. Наблюдаемые при УНКП гемодинамические (диастолическое усиление, снижение постнагрузки на сердце), сосудистые (улучшение

напряжения сдвига, снижение периферического сосудистого сопротивления) и тканевые (снижение индекса энергопотребления миокарда, увеличение метаболической активности тканей) эффекты [3] позволили включить этот метод в лечение пациентов с ИБС [10], в т.ч. осложненной ХСН [11].

Основная часть работ по УНКП посвящена ведению пациентов с ИБС, у которых наблюдается улучшение функционального статуса, качества жизни, снижение потребности в дополнительном приеме нитратов, частоты госпитализаций [12, 13].

У пациентов с ХСН лечение УНКП приводит к росту толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), диастолической функции сердца [4, 5, 7], снижению уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [4-6], улучшению их качества жизни [5], уменьшению частоты повторных госпитализаций [4, 5, 7, 9].

Большинство выполненных исследований УНКП при лечении пациентов с ХСН имеет нерандомизированный характер [4], небольшие выборки или длительность наблюдения [4, 6, 7], либо ограничены проведением однократного курса УНКП [6, 7, 9], что препятствует внедрению их результатов в клиническую практику и требует проведения долгосрочных рандомизированных исследований.

Цель исследования — изучить долгосрочное влияние комплексной терапии с добавлением УНКП на клинические показатели и исходы у пациентов со стабильной ИБС, осложненной ХСН.

Материал и методы

Дизайн, критерии включения/невключения проспективного открытого рандомизированного исследования EXCEL (Long-term Effects of enhanced eXternal CountErpuLsation; NCT05913778), а также характеристики пациентов подробно изложены ранее [5].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследовании EXCEL 118 пациентов с верифицированной стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New-York Heart Association) со сниженной или промежуточной ФВ ЛЖ, были рандомизированы в две группы. Все пациенты дополнительно к оптимальной медикаментозной терапии получали УНКП (35 ч по стандартному протоколу) — в 1-й группе (n=59) — каждые 6 мес., во 2-й группе (n=59) — каждые 12 мес.

Все пациенты, включенные в исследование, находились на амбулаторном наблюдении, получали оптимальную медикаментозную терапию по поводу ИБС, ХСН и сопутствующих заболеваний в подобранных дозах минимум 3 мес. до включения в исследование. Длительность наблюдения составила 36 мес.

Всем пациентам исходно, через 12, 24, 36 мес. проводилась оценка уровня NT-proBNP; клинического статуса (шкала оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева); толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой — 6МХТ); качества жизни (опросник Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire — MLHFQ); ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии; регистрация нежелательных побочных реакций во время процедур УНКП.

Первичной конечной точкой (КТ) была доля пациентов с увеличением расстояния, проходимого по данным 6МХТ, по крайней мере, на 20% по сравнению с исходным. Вторичные КТ включали инфаркт миокарда, коронарную реваскуляризацию, смерть от всех причин, новые случаи фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 типа, снижения функции почек (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации на уровне не <50% или снижение на >30 мл/мин/1,73 м² от рандомизации до < 60 мл/мин/1,73 м²), госпитализаций по поводу ХСН, а также комбинацию этих событий (вторичная комбинированная КТ).

Считалось, что пациент не завершил полный курс лечения при следующих обстоятельствах: развившееся событие прервало лечение УНКП, пациент решил прекратить лечение или пациент пропустил 5 последовательных процедур по любой причине.

Статистическую обработку данных выполняли в программе SPSS Statistic 27 (IBM, США). Результаты представлены как медиана и интерквартильный размах (Me [Q25; Q75]) или среднее и стандартное отклонение (M±SD). Для сравнения групп применяли критерий U Манна-Уитни для количественных и качественных порядковых переменных и двусторонний точный тест Фишера для категориальных переменных. В целях оценки изменений показателей по сравнению с исходным уровнем (внутри каждой группы) применяли тест Вилкоксона для количественных и качественных порядковых переменных и критерий χ^2 МакНемара для категориальных переменных. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (Odds Ratio, OR). Предикторы развития эффекта определяли с помощью метода пошаговой бинарной логистической регрессии. В модель логистического регрессионного анализа были включены все показатели, для которых имелись статистически значимые различия при межгрупповом сравнении. Статистически значимыми считали различия при двустороннем $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика изучаемых групп

Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по возрасту (64,8 [57,6; 71,2] vs 64,5 [57,0; 71,0] лет, $p=0,548$), полу (мужчин 81,4 vs 79,7%, $p=0,502$) и основными клинико-демографическими показателями.

За время наблюдения (36 мес.) пациенты обеих групп лечение УНКП переносили удовлетворительно. Значимых различий по частоте побочных эффектов (эрекция во время процедур УНКП — 10,2 vs 6,8%, ощущение "жара"/"ползания мурашек" в стопах — 20,3 vs 8,5%, дискомфорт в голенях во время процедур — 8,5 vs 6,8%), кроме ощущения

Таблица 1

Частота вторичных КТ в изучаемых группах за период наблюдения (36 мес.)

Показатель, n (%)	1-я группа (n=59)	2-я группа (n=59)	p
ИМ	1 (1,7)	4 (6,8)	0,171
ЧКВ/КШ	3 (5,1)	7 (11,9)	0,187
Смерть от всех причин	0	2 (3,4)	—
Госпитализация по поводу ХСН	6 (10,2)	11 (18,6)	0,189
Новые случаи ФП	0	4 (6,8)	—
Новые случаи СД	0	2 (3,4)	—
Новые случаи снижения функции почек	1 (1,7)	1 (1,7)	1,000
ККТ	11 (18,6)	31 (52,5)	<0,001

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, КШ — коронарное шунтирование, СД — сахарный диабет 2 типа, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

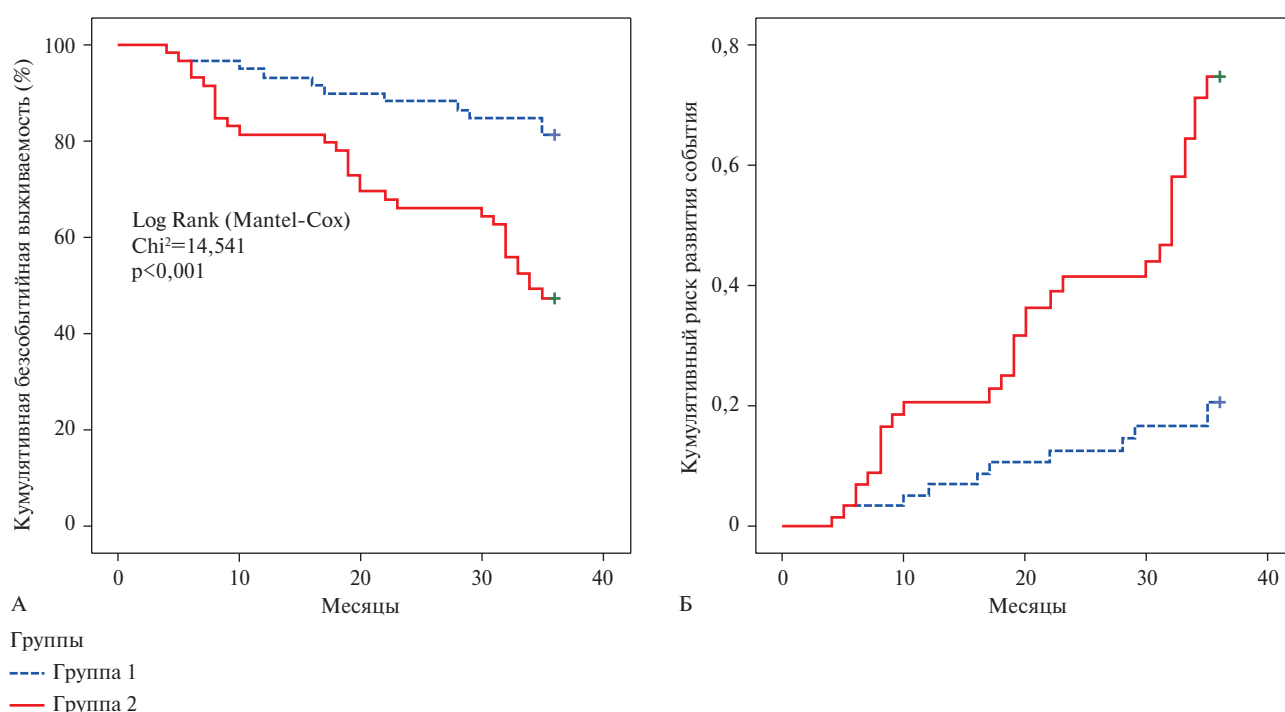


Рис. 1 Анализ бессобытийной выживаемости (А) и кумулятивного риска (Б) в изучаемых группах.

утомления в течение нескольких часов после процедур (40,7 vs 22,0%; $p=0,029$), между 1-й и 2-й группами не выявлено. Все побочные эффекты носили временный характер и/или не повлияли на дальнейшее проведение процедур.

Динамика изучаемых показателей

За время исследования (36 мес.) в обеих группах отмечалась стойкая положительная динамика ФК ХСН — средний ФК ХСН снизился в 1-й группе с $2,40 \pm 0,49$ исходно до $1,86 \pm 0,43$ через 36 мес. ($p<0,001$), а во 2-й группе с $2,37 \pm 0,49$ до $2,17 \pm 0,43$, соответственно ($p<0,001$). При этом имело место значимое увеличение проходимого расстояния по данным 6МХТ (в 1-й группе с 288 [233; 352] до 459 [396; 491] м, во 2-й группе с 286 [232; 354] до 385 [338; 425] м; межгрупповое $p<0,001$), улучшение клинического статуса по Шкале оценки клинического состояния (с 6,1 [5,7; 6,6] до 3,8 [3,7; 4,2]

баллов в 1-й группе и с 6,1 [5,6; 6,5] до 4,8 [4,2; 5,0] баллов во 2-й группе; межгрупповое $p=0,011$), снижение уровня NT-proBNP (с 246 [167; 341] до 120 [93; 148] пг/мл в 1-й группе и с 240 [166; 332] до 156 [116; 205] пг/мл во 2-й группе; межгрупповое $p=0,007$) и рост ФВ ЛЖ (с 40,6 [34,6; 43,2] до 49,2 [43,0; 52,7]% в 1-й группе и с 41,3 [35,2; 44,1] до 44,5 [38,9; 49,0]% во 2-й группе; межгрупповое $p=0,006$). Также выявлено улучшение качества жизни — в 1-й группе оценка по опроснику MLHFQ значительно снизилась с 60,1 [44,6; 69,3] до 33,8 [28,6; 38,4] баллов, во 2-й группе — с 60,5 [43,8; 68,9] до 42,4 [37,2; 46,0] баллов (межгрупповое $p=0,009$).

Первичные и вторичные КТ

Доля пациентов с увеличением пройденного расстояния в 6МХТ $>20\%$ (первичная КТ) в 1-й и 2-й группах через 36 мес. составила 100% ($n=59$) и 79,7% ($n=47$) ($p<0,001$), соответственно. Во 2-й

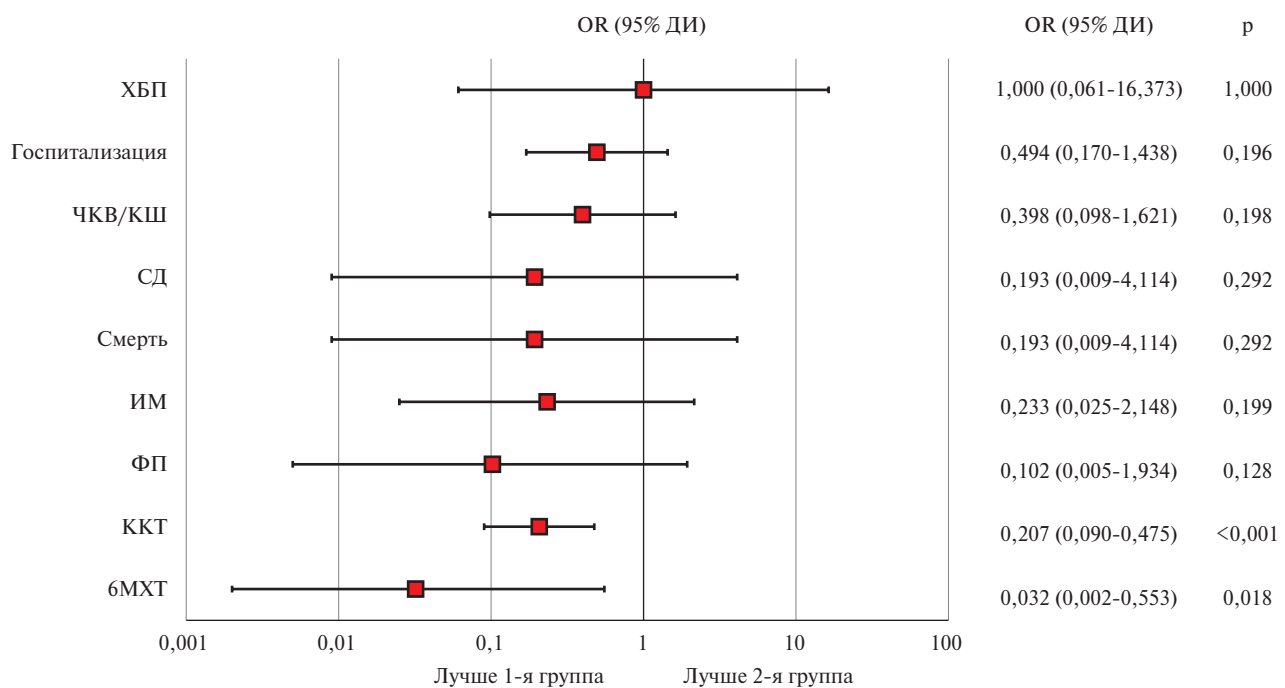


Рис. 2 Odds ratio (OR, отношение шансов) развития КТ.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ККТ — комбинированная конечная точка, КТ — конечная точка, КШ — коронарное шунтирование, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, 6МХТ — тест 6-минутной ходьбы, OR — odds ratio (отношение шансов).

группе статистически значимо чаще регистрировались случаи развития вторичной комбинированной КТ при отсутствии значимого различия по частоте каждой вторичной КТ в отдельности (таблица 1).

При применении лог-рангового теста показано, что кумулятивная выживаемость на протяжении всего периода наблюдения (36 мес.) в 1-й группе была значимо выше, чем во 2-й группе. При этом во 2-й группе кумулятивный риск развития событий был максимальным (рисунок 1).

При росте количества процедур УНКП до 70/год (2 курса по 35 ч) шансы развития комбинированной КТ за 3-летний период исследования в 1-й группе оказались ниже чем во 2-й группе в 4,8 раза, при этом шансы недостижения увеличения проходимой дистанции в 6МХТ на $\geq 20\%$ — в 31,3 раза (рисунок 2).

Обсуждение

В рандомизированное исследование EXCEL, одно из первых отечественных рандомизированных исследований долгосрочного лечения пациентов с ХСН ишемического генеза с добавлением УНКП, включались пациенты в стабильном состоянии, получающие оптимальную медикаментозную терапию как минимум 3 мес. Включение таких пациентов позволяет уменьшить краткосрочное влияние фармакотерапии на регистрируемый общий эффект, однако при длительном наблюдении может оказывать на него влияние, сопоставимое с другим изучаемым фактором, в частности с УНКП. Поэто-

му целью настоящего исследования было изучение долгосрочного влияния комплексной терапии с добавлением УНКП. Краткосрочные и среднесрочные эффекты собственно добавления УНКП к проводимой терапии у этих пациентов описаны ранее [5, 14-16].

Переносимость лечения УНКП за время наблюдения (36 мес.) была удовлетворительной. Зарегистрированные побочные эффекты отмечались в 47 случаях в 1-й группе и в 22 — во 2-й ($p < 0,001$). Все побочные эффекты носили временный характер и/или не повлияли на дальнейшее проведение процедур. Тщательный отбор пациентов с исключением противопоказаний для УНКП и соблюдение техники выполнения процедур позволяют минимизировать частоту возникновения побочных эффектов.

В обеих группах за время исследования (36 мес.) наблюдалась стойкая положительная динамика ФК ХСН, клинического статуса и качества жизни пациентов, толерантности к физической нагрузке, систолической функции ЛЖ, уровня NT-proBNP.

Положительная динамика этих показателей на фоне лечения УНКП отмечена и в ранее проведенных работах, однако в большинстве из них эффекты оценивались после однократного курса [4, 6, 7, 17], что обуславливало нисходящий тренд наблюдаемых эффектов (рисунок 3). Если сосудистые эффекты могут сохраняться до 3-6 мес., то клинические эффекты могут сохраняться до года и более с постепенным снижением их выраженности [4-7, 15, 16, 18, 19]. С точки зрения сохранения эффекта

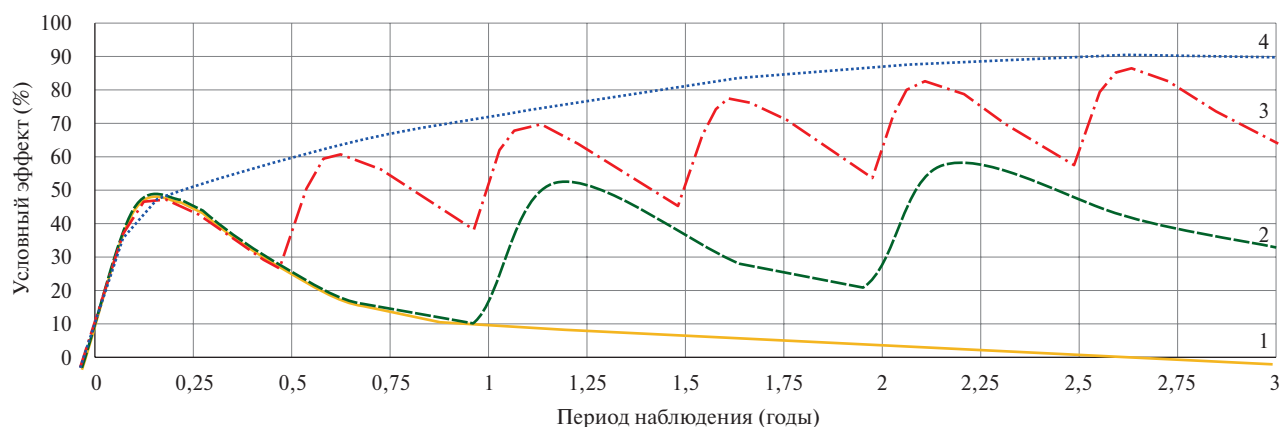


Рис. 3 Возможная динамика выраженности эффектов УНКП при различных режимах ее поведения.

Примечание: УНКП — усиленная наружная контрпульсация, 1 — однократный курс (стандартный протокол 35 ч); 2 — курс 35 ч (стандартный протокол) каждые 12 мес., 3 — курс 35 ч (стандартный протокол) каждые 6 мес., 4 — альтернативный протокол (курс 20 ч + 2 ч/нед. длительно).

более предпочтительными могут быть альтернативные протоколы УНКП [14].

В ходе настоящего исследования в группе с 2 курсами УНКП/год частота регистрируемых неблагоприятных исходов была ниже, чем в группе с 1 курсом/год, однако это различие для каждого события в отдельности оказалось статистически незначимым. При этом частота комбинированной КТ, включающей случаи инфаркта миокарда, реваскуляризации, смерти от всех причин, госпитализаций по поводу ХСН, а также новые случаи фибрилляции предсердий, сахарного диабета 2 типа, снижения функции почек, оказалась значимо ниже в 1-й группе, чем во 2-й. Соответственно бессобытийная выживаемость в 1-й группе также оказалась значимо выше, чем во 2-й группе (81,4 vs 47,5%; $p < 0,001$). Необходимо напомнить, что при оценке бессобытийной выживаемости за первые 12 и 24 мес. она составила в 1-й группе соответственно 93,2 и 88,1%, а во 2-й группе — 81,6 и 66,1% [5, 14]. Наихудшей 12-мес. бессобытийная выживаемость оказалась в группе плацебо-контрпульсации (55,0%), а наилучшей — в группе с альтернативным протоколом УНКП (курс 20 ч с последующим выполнением по 2 ч/нед. в течение 11 мес.) — 96,7% [14]. За 36-мес. период наблюдения во 2-й группе умерло 2 (3,4%) пациента, в 1-й группе летальных исходов не зарегистрировано.

При увеличении ежегодного количества процедур УНКП статистически значимо снижались и шансы развития комбинированной КТ (в 4,8 раза), а также недостижения первичной КТ (увеличение проходимой дистанции в 6МХТ на $\geq 20\%$ от исходного уровня) — в 31,3 раза.

По данным Бузиашвили Ю. И. и др., в открытом нерандомизированном исследовании после курса УНКП (35 ч, стандартный протокол) у пациентов с ХСН ишемического генеза отмечено значимое снижение среднего ФК ХСН (с 3,18 до 2,20), а также положительная динамика толерант-

ности к нагрузке (6МХТ), клинического статуса (шкала оценки клинического состояния) и уровня NT-proBNP [4]. Эти эффекты, зарегистрированные после 35-часового курса УНКП сохранялись до 3-6 мес. с последующим постепенным снижением в течение 3 лет наблюдения. Однако на протяжении всего периода наблюдения данные показатели превосходили аналогичные показатели в группе контроля, получающей только фармакотерапию. Значимой динамики ФВ ЛЖ в основной группе за время наблюдения выявлено не было, хотя и имело место некоторое ее увеличение после курса УНКП. За весь период исследования (3 года) в группе УНКП не зарегистрировано ни одного случая летальных исходов vs 23,1% случаев в группе фармакотерапии. Такой довольно высокий уровень летальности мог быть обусловлен как более тяжелыми пациентами (средний ФК ХСН 3,18 vs 2,40 в нашем исследовании), так и более оптимальной фармакотерапией (разница > 5 лет) с большим охватом ею включенных пациентов в нашей работе.

Анализ данных международного регистра пациентов, леченных УНКП, показал, что значительное увеличение числа основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смерти от всех причин, застойной сердечной недостаточности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности наблюдалось через 6 мес. после курса УНКП [17]. При этом ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ была предиктором неблагоприятного исхода, особенно у пациентов, которые не завершили курс лечения — hazard ratio (отношение рисков) 2,9, 95% ДИ: 1,7-4,9) — через 2 года у них наблюдалось значимое снижение выживаемости. В то же время, у пациентов с ФВ $\geq 35\%$, завершивших курс лечения, через два года не наблюдалось случаев декомпенсации сердечной недостаточности [17].

С учетом результатов упомянутых выше исследований [4, 15-17] можно объяснить большую эффек-

тивность режима лечения УНКП с повтором курсов каждые 6 мес. — основные эффекты (сосудистые, тканевые) сохраняются до 3-6 мес., хотя клинические эффекты могут сохраняться до 12 мес. и дольше (постэффект лечения).

Ограничения исследования. К основным ограничениям исследования можно отнести относительно небольшой размер выборки, одноцентровой характер исследования, а также использование для оценки эффективности определения толерантности к нагрузке, а не кардиопульмонального резерва. Кроме того, за период проведения исследования (~7 лет) менялись клинические рекомендации по лечению ХСН и, соответственно, изменялась оптимальная медикаментозная терапия, что делает ее оценку на данный момент несколько затруднительной.

Литература/References

1. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123.
2. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. Mamieva ZA, Lishuta AS, Belenkov YuN, et al. Possibilities of enhanced external counterpulsation using in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):238-47. (In Russ.) Мамиева З. А., Лишута А. С., Беленков Ю. Н. и др. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):238-47. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-238-247.
4. Buziashvili YI, Matskeplishvili ST, Tugeeva EF, et al. The use of external counterpulsation in the complex treatment of patients with chronic heart failure. *CardioSomatics*. 2011;2(3):5-12. (In Russ.) Бузиашвили Ю. И., Мацкеплишвили С. Т., Тугеева Э. Ф. и др. Применение наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. *КардиоСоматика*. 2011;2(3):5-12.
5. Belenkov YuN, Lishuta AS, Slepova OA, et al. Possibilities of enhanced external counterpulsation in the rehabilitation of patients with stable coronary heart disease complicated by heart failure: data from the EXCEL study. *Kardiologiya*. 2024;64(1):14-24. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Лишута А. С., Слепова О. А. и др. Возможности усиленной наружной контрпульсации в реабилитации пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: данные исследования EXCEL. *Кардиология*. 2024;64(1):14-24. doi:10.18087/cardio.2024.1.n2615.
6. Zhou ZF, Wang DJ, Li XM, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on exercise capacity and quality of life in patients with chronic heart failure: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(27):e26536. doi:10.1097/MD.00000000000026536.
7. Xu L, Cui M, Zhao W. The Effect of EECF on Ischemic Heart Failure: a Systematic Review. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(10):1291-8. doi:10.1007/s11886-023-01943-1.
8. Rampengan SH, Prihartono J, Siagian M, et al. The Effect of Enhanced External Counterpulsation Therapy and Improvement of Functional Capacity in Chronic Heart Failure patients: a Randomized Clinical Trial. *Acta Med Indones*. 2015;47(4):275-82.
9. Tecson KM, Silver MA, Brune SD, et al. Impact of Enhanced External Counterpulsation on Heart Failure Rehospitalization in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;117(6):901-5. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.024.
10. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
11. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
12. Rayegani SM, Heidari S, Maleki M, et al. Safety and effectiveness of enhanced external counterpulsation (EECP) in refractory angina patients: A systematic reviews and meta-analysis. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2021;13(4):265-76. doi:10.34172/jcvtr.2021.50.
13. Zhang C, Liu X, Wang X, et al. Efficacy of Enhanced External Counterpulsation in Patients With Chronic Refractory Angina on Canadian Cardiovascular Society (CCS) Angina Class: An Updated Meta-Analysis. *Medicine*. 2015;94(47):e2002. doi:10.1097/MD.0000000000002002.
14. Lishuta AS, Slepova OA, Nikolaeva NA, et al. Effectiveness of enhanced external counterpulsation in patients with stable coronary artery disease complicated by heart failure, depending on different treatment regimens. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):35-45. (In Russ.) Лишута А. С., Слепова О. А., Николаева Н. А. и др. Эффективность различных ре-

Заключение

В исследовании EXCEL продемонстрировано стойкое положительное влияние УНКП у пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, на клинические показатели и исходы, которые были значимо более выражены в группе с 2 курсами УНКП (70 ч)/год по сравнению с однократным ежегодным курсом (35 ч). Включение УНКП в комплексную программу ведения пациентов с ХСН, осложнившей течение ИБС, может повысить ее эффективность, а также увеличить приверженность пациентов этим мероприятиям.

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

- жимов усиленной наружной контрпульсации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(1):35-45. doi:10.20996/1819-6446-2024-3004.
15. Karaganov KS, Lishuta AS, Belenkov YuN. The Use of Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(4):579-84. (In Russ.) Караганов К.С., Лишута А.С., Беленков Ю.Н. Использование метода усиленной наружной контрпульсации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020; 16(4):579-84. doi:10.20996/1819-6446-2020-08-07.
16. Karaganov KS, Slepova OA, Lishuta AS, et al. Medium-term Effects of Enhanced External Counterpulsation in the Structural and Functional Parameters of Blood Vessels in Patients with Coronary Artery Disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(4):557-63. (In Russ.) Караганов К.С., Слепова О.А., Лишута А.С. и др. Среднесрочное влияние усиленной наружной контрпульсации на структурно-функциональные показатели сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021; 17(4):557-63. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-03.
17. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, et al. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (Report from the International EECP Patient Registry). Am J Cardiol. 2006;97:17-20. doi:10.1016/j.amjcard. 2005.07.122.
18. Ramasamy S, Sushma N, Chokkalingam M, et al. Effect of enhanced external counterpulsation treatment on aortic blood pressure, arterial stiffness and ejection fraction in patients with coronary artery disease. JCDR. 2016;10(10):30-4. doi:10.7860/JCDR/2016/23122.8743.
19. Xu L, Chen X, Cui M, et al. The improvement of the shear stress and oscillatory shear index of coronary arteries during enhanced external counterpulsation in patients with coronary heart disease. PLoS ONE. 2020;15(3):e0230144. doi:10.1371/journal.pone.0230144.

57% ЖИТЕЛЕЙ СТРАНЫ ИСПЫТАЛИ СТРЕСС ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПОЛГОДА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОПРОСА ВЦИОМ¹

ПРИ ЭТОМ 53% РОССИЯН ИСПЫТЫВАЮТ ПРОБЛЕМЫ СО СНОМ И НЕДОСЫПАЮТ²



НАЧАЛО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ (ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ АД, ИЗМЕРЕННОГО В МЕДИЦИНСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ³



ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД ДЛЯ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ^{3,4}:

* при хорошей переносимости

- 🎯 АД <130/80 мм рт. ст. — у пациентов 18–65 лет без ХБП*;
- 🎯 АД ~130–139/70–79 мм рт. ст. >65 лет или с ХБП в любом возрасте;
- 🎯 Каждый шаг терапии 2–4 недели, необходимо обеспечить **достижение целевого АД в течение 3 месяцев.**

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ПОМ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recommend/687>.

1. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2022/07/25/stress/?ysclid=ldvlulcc9k413234358> (дата обращения 05.12.2023). 2. Электронный источник данных: <https://lenta.ru/news/2019/11/>. 3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2. Дата доступа 05.12.2023. 4. 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension European Heart Journal (2018) 00, 1–98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»
Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

Клинический профиль больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: опыт регионального сосудистого центра

Несова А.К., Цыдыпова Д.Б., Рябов В.В.

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

Цель. Выявить основные клинико-лабораторно-инструментальные характеристики больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) различных групп риска развития неблагоприятных ишемических событий, а также описать госпитальные исходы заболевания.

Материал и методы. В ретроспективный анализ включены 600 пациентов, которые были госпитализированы в региональный сосудистый центр с января 2019г по январь 2021г с диагнозом ОКСбпST.

Результаты. Пациенты стратифицированы на группы очень высокого — 208 (34,7%), высокого — 196 (32,7%), умеренного — 108 (18%) и низкого — 88 (14,6%) риска. В группах высокого и очень высокого риска больные были старше, характеризовались значимым индексом коморбидности, повышенным риском кровотечений, снижением фракции выброса левого желудочка и скорости клубочковой фильтрации в сравнении с пациентами остальных групп ($p < 0,05$). Для пациентов очень высокого риска были характерны ассоциированные клинические состояния, преимущественно инфекционные заболевания и декомпенсация хронической сердечной недостаточности. Неблагоприятный исход госпитализации наблюдался у 44 (7,3%) пациентов. Вероятность развития летального исхода в группе очень высокого риска (33; 15,9%) была выше, чем в группе низкого (2; 2,3%) (Odds Ratio 8,1 (95% доверительный интервал: 1,9-34,6); $p = 0,01$). Вне зависимости от степени риска отмечена высокая (53,5%) вероятность завершения инвазивной коронароангиографии исключительно диагностической процедурой. Большинство наблюдаемых осложнений в результате инва-

зивной коронароангиографии были характерны для групп высокого (18,3%) и очень высокого риска (21,5%).

Заключение. Больные ОКСбпST категорий очень высокого/высокого риска неблагоприятных ишемических событий представляют собой гетерогенную группу с наличием таких кардиальных и внекардиальных патологий, как высокие уровни коморбидности и риски кровотечения, снижение фракции выброса левого желудочка и скорости клубочковой фильтрации, ассоциированные клинические состояния.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, стратификация риска, коморбидность, инвазивная коронароангиография.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/03-2024

Рецензия получена 02/05-2024

Принята к публикации 18/07-2024



Для цитирования: Несова А.К., Цыдыпова Д.Б., Рябов В.В. Клинический профиль больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: опыт регионального сосудистого центра. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(8):3994. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3994. EDN DJOGIQ

Clinical profile of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome: experience of a regional vascular center

Nesova A. K., Tsydyпова D. B., Ryabov V. V.

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

Aim. To identify the main clinical and paraclinical characteristics of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) of various risk groups for adverse ischemic events, as well as to describe the in-hospital outcomes of the disease.

Material and methods. The retrospective analysis included 600 patients who were hospitalized at the regional vascular center from January 2019 to January 2021 with a diagnosis of NSTE-ACS.

Results. Patients were stratified into very high — 208 (34,7%), high — 196 (32,7%), moderate — 108 (18%) and low — 88 (14,6%) risk

groups. In the high- and very high-risk groups, patients were older, characterized by a significant comorbidity index, increased bleeding risk, decreased left ventricular ejection fraction and glomerular filtration rate in comparison with patients of other groups ($p < 0,05$). Very high-risk patients were characterized by associated clinical conditions, predominantly infectious diseases and decompensated heart failure. Unfavorable outcome of hospitalization was observed in 44 (7,3%) patients. The death probability in the very high-risk group (33; 15,9%) was higher than in the low-risk group (2; 2,3%) (Odds ratio 8,1 (95%

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nesova1996@yandex.ru

[Несова А.К.* — аспирант, м.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1513-2087, Цыдыпова Д.Б. — лаборант-исследователь отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0009-0006-9422-4989, Рябов В.В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и лечебной работе, и.о. научного руководителя отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-4358-7329].

confidence interval: 1,9-34,6); $p=0,01$). Regardless of the risk degree, there was a high (53,5%) likelihood of completing invasive coronary angiography as a diagnostic procedure. Most of the observed complications as a result of invasive coronary angiography were characteristic of the high- (18,3%) and very high-risk groups (21,5%). **Conclusion.** NSTEMI-ACS patients at very high/high risk of adverse ischemic events represent a heterogeneous group with cardiac and noncardiac pathologies with high comorbidity and bleeding risks, decreased left ventricular ejection fraction and glomerular filtration rate, and associated clinical conditions.

Keywords: non-ST segment elevation acute coronary syndrome, risk stratification, comorbidity, invasive coronary angiography.

Relationships and Activities: none.

Nesova A. K. * ORCID: 0000-0002-1513-2087, Tsydyanova D. B. ORCID: 0009-0006-9422-4989, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

*Corresponding author: nesova1996@yandex.ru

Received: 27/03-2024

Revision Received: 02/05-2024

Accepted: 18/07-2024

For citation: Nesova A. K., Tsydyanova D. B., Ryabov V. V. Clinical profile of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome: experience of a regional vascular center. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):3994. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3994. EDN DJOGIQ

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКАГ — инвазивная коронароангиография, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, КИН — контраст-индуцированная нефропатия, КТ — конечная точка, КШ — коронарное шунтирование, НС — нестабильная стенокардия, НЛС — нарушения локальной сократимости, НРС — нарушения ритма сердца, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РКО — Российское кардиологическое общество, РСЦ — региональный сосудистый центр, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ESC — Европейское общество кардиологов, OR — Odds Ratio (отношение шансов), QTc — скорректированный интервал QT, hs-cTnI — сердечный тропонин I, определенный высокочувствительным методом, CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Популяция больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST крайне разнородна, а клинические характеристики пациентов, обуславливающие гетерогенный профиль и влияющие на течение основного заболевания, подробно не изучены.

Что добавляют результаты исследования?

- На основе ретроспективного анализа данных регионального сосудистого центра описаны клинико-лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST различных групп риска развития неблагоприятных ишемических событий.
- Пациенты наиболее высоких категорий риска представляют собой коморбидную группу, характеризующуюся наличием тяжёлых кардиальных и внекардиальных патологий, в совокупности влияющих на течение, проявления и неблагоприятные госпитальные исходы основного заболевания.
- Вне зависимости от степени риска отмечена высокая (53,5%) вероятность завершения инвазивной коронароангиографии исключительно диагностической процедурой.

Key messages

What is already known about the subject?

- The population of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome is extremely heterogeneous, and the clinical characteristics of patients specifying the heterogeneous profile and influencing the course of the underlying disease have not been studied in detail.

What might this study add?

- Based on a retrospective analysis of data from a regional vascular center, clinical and paraclinical characteristics of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome of various risk groups for adverse ischemic events are described.
- Patients in the highest risk categories represent a comorbid group have severe cardiac and non-cardiac pathologies, which together affect the course, manifestations and adverse in-hospital outcomes of the underlying disease.
- Regardless of the risk degree, there was a high (53,5%) likelihood of completing invasive coronary angiography as a diagnostic procedure.

Введение

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на сегодняшний день остается ведущей причиной госпитализации в стационары кардиологического профиля [1, 2]. Несмотря на модификацию подходов к ведению больных ОКСбпST, обновление клинических рекомендаций, достижение

высоких показателей использования инвазивных методов лечения, в течение последних 20 лет снижения частоты развития неблагоприятных исходов основных нозологий в рамках данного синдрома не наблюдается [3, 4]. Трудности ведения данной когорты пациентов обусловлены несколькими факторами, одним из главных можно считать выраженную гете-



Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром.

рогенность популяции больных [5, 6]. В то же время клинические характеристики пациентов, обуславливающие наблюдаемую гетерогенность, в ранее проведенных исследованиях подробно не раскрываются; кроме того, не изучены их ассоциации с уровнем риска неблагоприятных ишемических событий, которые можно проследить в реальной практике.

С одной стороны, гетерогенность популяции больных с ОКСбпСТ характеризует состояние коронарного русла и нестандартные патогенетические механизмы, обуславливающие ишемию миокарда. Известно, что клинические проявления могут варьировать от бессимптомного течения до продолжающейся ишемии миокарда, электрической или гемодинамической нестабильности или асистолии [7], в связи с чем принятие решения о дальнейшей тактике лечения должно основываться на регламентированной клиническими руководствами стратификации риска неблагоприятных ишемических событий с использованием установленных критериев, однако текущая доказательная база относительно сроков и необходимости выполнения инвазивной коронароангиографии (иКАГ) у пациентов самых высоких категорий риска несовершенна [8].

С другой стороны, поступающие в стационар пациенты с ОКСбпСТ имеют дополнительные клинические характеристики или синдромы [9], взаимно отягчающие течение основного заболевания или доминирующие в общем патогенезе, а также зачастую имитирующие критерии высоких категорий риска неблагоприятных ишемических событий. Эффективных точек своевременного воздействия на данные состояния в настоящее время не разработано. Кроме того, коморбидные пациенты преимущественно исключались из предыдущих иссле-

дований, что ограничивает применение по отношению к ним действующих рекомендаций [4]. Фокус лечения больных с ОКСбпСТ сосредоточен на использовании инвазивных методов лечения, тогда как купирование сопутствующих патологий и ассоциированных клинических состояний отводится на второй план, что потенциально может отрицательно влиять на течение заболевания и его прогноз.

Цель настоящего исследования — выявить основные клиничко-лабораторно-инструментальные характеристики больных с ОКСбпСТ различных групп риска развития неблагоприятных ишемических событий, а также описать госпитальные исходы заболевания.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное клиническое исследование. Из 2714 пациентов с острым коронарным синдромом, поступавших в региональный сосудистый центр (РСС) с января 2019г по январь 2021г, в окончательный анализ были включены 600 больных обоих полов > 18 лет (рисунок 1).

Критерии включения: пациенты с диагнозом ОКСбпСТ, т.е. остро возникшими клиническими признаками или симптомами ишемии миокарда, когда на электрокардиограмме (ЭКГ) отсутствует стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса; пациенты любого пола в возрасте ≥18 лет; подписанное при поступлении пациентом или его законным представителем согласие на обработку персональных данных.

Для анализа и хранения клинической информации создана электронная база в виде персонифицированной сводной таблицы с использованием программы Excel 2010 (свидетельство о государственной регистрации № 2023622190 от 03.07.2023г).

Для проведения ретроспективного анализа все пациенты были рестратифицированы по уровню риска развития неблагоприятных ишемических событий на момент поступления в стационар: очень высокий риск — 208 (34,7%), высокий — 196 (32,7%), умеренный — 108 (18%), низкий — 88 (14,6%). У всех пациентов, вошедших в окончательный анализ, был полноценный набор необходимых для исследования данных. С целью определения группы риска были использованы критерии, рекомендованные Европейским обществом кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) 2023г [10] и Российским кардиологическим обществом (РКО) 2020г [11]. Для определения группы риска учитывалось наличие хотя бы одного из принятых критериев:

— Очень высокий риск: 1) нестабильность гемодинамики или кардиогенный шок; 2) продолжающаяся или повторяющаяся боль в грудной клетке, рефрактерная к медикаментозному лечению; 3) угрожающие жизни аритмии или остановка кровообращения; 4) механические осложнения инфаркта миокарда (ИМ); 5) острая сердечная недостаточность (СН); 6) повторяющиеся динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т.

— Высокий риск: 1) подъем или снижение концентрации сердечного тропонина тропонина I, определенного высокочувствительным методом (hs-cTn) в крови, соответствующие критериям ИМ; 2) динамические смещения сегмента ST или изменения зубца Т; 3) сумма баллов по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) >140 баллов.

— Умеренный риск: 1) сахарный диабет (СД) 2-го типа; 2) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²; 3) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40% или застойная СН; 4) ранняя постинфарктная стенокардия; 5) недавнее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ); 6) операция коронарного шунтирования (КШ) в анамнезе; 7) сумма баллов по шкале GRACE от 109 до 140 баллов.

— Низкий: отсутствие всех вышеуказанных критериев.

Категория умеренного риска целенаправленно описана как отдельная с учетом ретроспективного анализа данных и действующих рекомендаций РКО 2020г. Как известно, в последнем обновлении руководств по лечению ОКСбпСТ ESC (2023г) данная категория упразднена.

Конечные точки (КТ). Первичной КТ явился летальный исход вследствие любых причин в ходе индексной госпитализации.

Статистический анализ. Анализ полученных данных выполнен при помощи пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75); качественных — с указанием абсолютных значений (n) и относительных частот (%). Межгрупповое сравнение количественных показателей независимых выборок проводилось с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Для сравнения частоты развития первичной КТ рассчитывали отношение шансов (Odds Ratio, OR) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ). Внутригрупповое сравнение двух независимых выборок проводилось при помощи непараметрического критерия U-критерия Манна-Уитни и χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при числе ожидаемых наблюдений <5 в одной из ячеек таблицы 2×2). Множественные меж-

групповые сравнения выполнены с использованием поправок Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общий портрет пациентов

Каждая из групп риска в большинстве была представлена мужчинами. В группах наиболее высокого риска пациенты были старше. Возраст пациентов группы очень высокого риска составил 69,5 лет (62; 79) vs группы умеренного (63 года (56; 69,8); $p < 0,001$) и низкого (60,5 лет (54,3; 65,8); $p < 0,001$) риска. Не было выявлено различий в продолжительности пребывания в стационаре, а также индексе массы тела среди различных категорий риска (таблица 1).

В группе больных очень высокого риска выявлены статистически значимо более высокие показатели индекса коморбидности (по Чарлсон) в сравнении с пациентами с умеренным ($p < 0,001$) и низким риском ($p < 0,001$), а также более высокие баллы по шкале CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) при аналогичном сравнении ($p < 0,001$). Фибрилляция предсердий (ФП) также выявлялась чаще среди лиц очень высокого риска в сравнении с теми, кто имел умеренный ($p = 0,006$) и низкий риск ($p < 0,001$). СКФ для пациентов очень высокого риска составила 56,5 (39,3; 76,7) мл/мин/1,73 м², для высокого — 62 (43,8; 79,8) мл/мин/1,73 м², что статистически значимо ниже в сравнении с остальными группами при парном межгрупповом сравнении ($p < 0,001$).

Среди пациентов с очень высоким риском по сравнению с группами умеренного и низкого риска статистически значимо чаще наблюдались ассоциированные клинические состояния: преимущественно инфекционные заболевания — 17,3% (главным образом, внебольничные пневмонии — 6,25%) и декомпенсация хронической СН (ХСН) — 19,7%; а также анемия средней/тяжелой степени и/или кровотечения (8,7%) (межгрупповые множественные сравнения с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$ для всех случаев). При парном сравнении групп очень высокого и высокого рисков достоверных различий в частоте выявления указанных ассоциированных клинических состояний не выявлено.

В группе очень высокого риска III класс острой СН по шкале Killip при поступлении наблюдался у 41 (6,8%) больного, IV класс — у 40 (6,7%) пациентов.

Хроническая болезнь почек (ХБП) 4-й стадии была характерна для 22 (10,6%) пациентов очень высокого и 14 (7,1%) больных высокого риска, терминальная ХБП (стадия 5) — для 6 (2,9%) и 5 (2,6%) больных, соответственно. В остальных группах пациентов с ХБП 4-5-й стадий не выявлено.

Взаимосвязи иных клинических состояний, таких как COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019), не-

Таблица 1

Общий портрет пациентов в соответствии с группой риска неблагоприятных ишемических событий (критерии, предложенные клиническими рекомендациями ESC 2023г, РКО 2020г)

Показатель, n (%) / Ме (Q25; Q75)	Риск на момент поступления				p
	Очень высокий, n=208	Высокий, n=196	Умеренный, n=108	Низкий, n=88	
Пол (м)	112 (53,8)	107 (54,6)	74 (68,5)	65 (73,9)	<0,001
Средний возраст, годы	69,5 (62; 79)	70 (61; 79)	63 (56; 69,8)	60,5 (54,3; 65,8)	<0,001
Койко-день	9 (6; 12)	10 (7; 13)	8 (5,25; 11)	8 (7; 11,8)	0,01
ИМТ (кг/м ²)	28,9 (24,9; 33)	28 (24,9; 32,6)	28 (25,2; 32)	29,3 (25,1; 32)	0,33
GRACE, %	3,4 (1; 10)	3 (1; 6)	1 (0,6; 1)	0,6 (0,4; 1)	<0,001
CRUSADE, баллы	10,1 (6,9; 19,5)	8,6 (5,6; 11,9)	5,6 (4,5; 8,6)	5,5 (3,3; 8,6)	<0,001
Индекс коморбидности (по Чарлсон), баллы	6 (4; 8)	6 (4,3; 7)	4 (3; 7)	4 (3; 5)	<0,001
ГБ в анамнезе	201 (96,6)	187 (95,4)	97 (89,8)	80 (90,9)	0,06
ИБС в анамнезе	146 (70,2)	115 (58,7)	71 (65,7)	41 (46,6)	0,02
Стаж ИБС, годы	4 (1; 12,3)	2 (0; 11)	4 (1; 9)	5 (1,5; 11)	0,06
ПИКС	108 (51,9)	78 (39,8)	42 (38,8)	26 (29,5)	0,43
иКАГ в анамнезе	76 (36,5)	57 (29,1)	54 (50)	25 (28,4)	0,002
ЧКВ в анамнезе	58 (27,9)	30 (15,3)	35 (32,4)	24 (27,3)	0,006
КШ в анамнезе	17 (8,2)	18 (9,3)	17 (15,7)	0	0,002
ОНМК в анамнезе	19 (9,1)	14 (7,1)	10 (9,3)	3 (3,4)	0,31
СД 2 типа в анамнезе	61 (29,3)	39 (19,9)	19 (17,6)	18 (20,5)	0,11
СКФ, мл/мин (при поступлении)	56,5 (39,3; 76,7)	62 (43,8; 79,8)	70,5 (58; 91,3)	80,7 (64,3; 99,5)	<0,001
ХС общий, ммоль/л	4,4 (3,6; 5,4)	4,5 (3,7; 5,3)	4,4 (3,6; 5,4)	4,5 (3,6; 5,4)	0,75
ФП, n (%)	59 (28,4)	52 (26,7)	13 (12,0)	8 (9,1)	0,001
Курение, n (%)	53 (28,3)	60 (32,9)	41 (41,4)	38 (46,3)	0,26
Отягощенная наследственность	77 (39,9)	66 (33,7)	53 (49,1)	41 (46,6)	0,06
QTc, мс	426 (405,5; 451,5)	424 (406; 451)	416 (405,3; 434)	411,5 (401; 427,8)	0,04
ФВ ЛЖ	57 (42; 63)	59 (50; 64)	61,5 (53; 65)	62 (58; 65)	<0,001
НЛС	136 (66,9)	121 (62,4)	40 (37,7)	40 (45,5)	<0,001
Многососудистое поражение КА	76 (43,7)	74 (44)	25 (27,5)	20 (26,7)	0,02

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иКАГ — инвазивная коронароангиография, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РКО — Российское кардиологическое общество, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ESC — Европейское общество кардиологов, QTc — скорректированный интервал QT, CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events.

контролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление >180/120 мм рт.ст.), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), злокачественные новообразования, делирий, с увеличением степени риска не установлено. Стенозирующий периферический атеросклероз достоверно чаще наблюдался у пациентов очень высокого риска в сравнении с низким (p=0,043).

В анамнезе ишемическая болезнь сердца (ИБС) наиболее часто была верифицирована у пациентов очень высокого (70,2%) и умеренного (65,7%) риска. Ровно половина пациентов умеренного риска до индексной госпитализации уже проходили иКАГ, а ЧКВ ранее было выполнено у 32,4% этой группы, что статистически чаще, чем у пациентов высокого риска (p=0,004). Различий в присутствии ОНМК

в анамнезе, статусе курения, а также отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям между группами не выявлено. СД 2 типа наиболее часто наблюдался у больных очень высокого риска (29,3%), однако статистически значимой разницы при сравнении с остальными группами по данной характеристике не получено (p>0,05).

Нарушения локальной сократимости (НЛС), согласно данным эхокардиографии, в первые сутки выявлены у 136 (66,9%) пациентов очень высокого, 121 (62,4%) высокого, 40 (37,7%) умеренного и 40 (45,5%) низкого риска (межгрупповые сравнения, все p<0,05). У 141 (41,8%) больного НЛС выявлены впервые, из них 99 (70,2%) пациентов относились к высокому или очень высокому рискам. ФВ ЛЖ, измеренная в В-режиме, для пациентов очень высокого риска в среднем составила 57% (42; 63) по сравне-

Таблица 2

Ассоциации степени риска неблагоприятных ишемических событий с инвазивным лечением и летальным исходом

Показатель, n (%)	Риск на момент поступления				p
	Очень высокий, n=208	Высокий, n=196	Умеренный, n=108	Низкий, n=88	
иКАГ	167 (80,2)	164 (83,7)	88 (81,5)	74 (84)	<0,001
Вид иКАГ:					
— Экстренная (2 ч)	78 (37,5)	26 (13,3)	11 (10,2)	8 (9)	
— Срочная (24 ч)	74 (35,5)	114 (58,1)	47 (43,5)	39 (44,3)	
— Отложенная (24–72 ч)	10 (4,8)	16 (8,2)	28 (25,9)	8 (9)	
— иКАГ после 72 ч	5 (2,4)	8 (4)	2 (1,8)	19 (21,5)	
Стентирование/баллонная ангиопластика	92 (55)	79 (48,1)	30 (34)	28 (37,8)	0,86
Только консервативное лечение без проведения иКАГ	41 (19,7)	32 (16,3)	20 (18,5)	14 (15,9)	0,001
Летальный исход	33 (15,9)	7 (3,5)	0	2 (2,3)	<0,001

Примечание: иКАГ — инвазивная коронароангиография.

нию с лицами с умеренным (61,5% (53; 65), $p=0,015$) и низким (62% (58; 65), $p<0,001$) риском. Наблюдались также различия по длительности скорректированного интервала QT (QTc) на электрокардиограмме при поступлении в стационар. Так, в группе очень высокого риска показатель QTc в среднем был равен 426 мс (405,5; 451,5) vs группы низкого риска, где QTc составил 411,5 мс (401; 427,8), $p<0,001$.

Уровень общего холестерина для всех больных в среднем составил 4,5 (3,6; 5,4) ммоль/л, при этом различий по его уровню между отдельными группами риска не выявлено.

Многососудистое поражение коронарного русла чаще наблюдалось у пациентов очень высокого (43,7%) и высокого (44%) риска vs умеренного (27,5%) и низкого (26,7%). Однако после применения поправки Бонферрони статистически значимая разница между данными сравнениями нивелировалась.

Окончательный диагноз

В структуре окончательного диагноза в качестве основного заболевания ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) выступал у 358 (59,7%), нестабильная стенокардия (НС) — у 216 (36%) человек. У остальных пациентов (26; 4,3%) в ходе обследования и наблюдения в стационаре ОКСбпST был исключен, получены данные за иную патологию.

Среди больных очень высокого риска выявлен следующий спектр окончательно верифицированных патологий, вынесенных в основной диагноз: ИМбпST — 145 (69,6%), НС — 58 (27,9%), ТЭЛА — 2 (1%), дилатационная кардиомиопатия — 2 (1%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — 1 (0,5%).

Для пациентов высокого риска: ИМбпST — 142 (72,4%), НС — 48 (24,5%), стабильная ИБС — 1 (0,5%), желудочно-кишечное кровотечение — 1 (0,5%), ТЭЛА — 2 (1,1%), внебольничная пневмония — 1 (0,5%), кардиомиопатия такоубо — 1 (0,5%).

Среди больных умеренного риска: ИМбпST — 38 (35,2%), НС — 61 (56,5%), острый миокардит — 4 (3,7%), стабильная ИБС — 1 (0,9%), гипертоническая болезнь — 2 (1,9%), дилатационная кардиомиопатия — 1 (0,9%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — 1 (0,9%).

Среди низкого риска: ИМбпST — 33 (37,5%), НС — 49 (55,6%), ОНМК — 2 (2,3%), острый миокардит — 2 (2,3%), гипертоническая болезнь — 2 (2,3%).

Среди пациентов умеренного и низкого риска окончательный диагноз ИМбпST формулировался на основании повышения категории риска неблагоприятных ишемических событий за счет реакции кардиоспецифических ферментов в динамике в течение первых двух суток нахождения и обследования в стационаре.

У 97 (16,1%) пациентов окончательный диагноз являлся комбинированным. Чаще всего в качестве конкурирующих основному заболеванию выступали внебольничная пневмония (2,1%) и злокачественные новообразования (2,3%), в качестве сочетанного — тяжелый аортальный стеноз (1,5%). Большинство конкурирующих и сочетанных патологий наблюдались в группах очень высокого (19,2%) и высокого (18,3%) риска.

Внутригоспитальное лечение

При поступлении двойную дезагрегантную терапию получили 574 (95,7%) человека; во всех случаях назначалась ацетилсалициловая кислота в дозе 75–100 мг/сут.; у 395 (68,8%) пациентов вторым дезагрегантом выступал клопидогрел, у 148 (25,8%) — тикагрелор, у 31 (5,4%) — прасугрел. Статин в высокой дозе получали 539 (89,8%) больных.

Инвазивная КАГ в ходе индексной госпитализации выполнена у 493 (82,1%) пациентов. У 99 (20%) больных данной группы зафиксировано закономерное повышение/снижение уровня hs-cTnI в динамике. В целом в каждой отдельной группе рис-

Таблица 3

Осложнения процедуры иКАГ
в зависимости от категории риска неблагоприятных ишемических событий

Показатель, n (%)	Риск на момент поступления			
	Очень высокий, n=208	Высокий, n=196	Умеренный, n=108	Низкий, n=88
Общее число пациентов, прошедших иКАГ	167 (80,2)	164 (83,7)	88 (81,5)	74 (84)
КИН	26 (15,5)	23 (14)	4 (4,5)	7 (9,5)
КИН, потребовавшая ЗПТ	1 (0,6)	—	—	—
Острый тромбоз стента	—	—	1 (1,1)	—
Диссекция коронарной артерии	—	1 (0,6)	—	—
Кровотечение из места пункции	3 (1,8)	3 (1,8)	2 (2,3)	1 (1,3)
Осложнения в виде НРС:				
ФП	2 (1,2)	—	—	—
Полная АВ-блокада	—	1 (0,6)	—	—
ЧКВ-ассоциированный ИМ	—	1 (0,6)	—	—
Эмболизация дистального коронарного русла	2 (1,2)	1 (0,6)	—	—
Воздушная эмболия	1 (0,6)	—	—	—
Отек легких	1 (0,6)	—	1 (1,1)	—

Примечание: АВ — атриовентрикулярная, ЗПТ — заместительная почечная терапия, иКАГ — инвазивная коронароангиография, КИН — контраст-индуцированная нефропатия, НРС — нарушения ритма сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ка неблагоприятных ишемических событий иКАГ была выполнена >80% пациентов (таблица 2). При этом у 264 (53,5%) больных иКАГ, осуществленная в различные сроки, выступала только в качестве диагностической процедуры (в отдельных группах риска реваскуляризация достигала максимально 34-55%). Причинами этому послужили следующие факторы: 1) нестенозирующий коронарный атеросклероз (143 (54,2%) пациента); 2) выявленное многососудистое поражение коронарного русла (84; 31,8%); 3) интактные коронарные артерии (32; 12,1%); 4) технические трудности при попытке проведения ЧКВ (5; 1,9%).

Из 195 случаев выявленного многососудистого поражения коронарного русла одномоментное ЧКВ осуществлено у 102 (52,3%) больных; 9 (4,6%) пациентов получили полную хирургическую реваскуляризацию в виде КШ в индексную госпитализацию (вне зависимости от уровня риска). КШ на дальнейший этап (спустя 1-3 мес.) рекомендовано 18 (9,2%) пациентам.

Осложнения и исходы индексной госпитализации

Наиболее распространёнными госпитальными осложнениями явились ОНМК (11; 1,8%), жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (НРС) (9; 1,5%) и кровотечения (14; 2,3%) (из них 9 (64,3%) случаев были связаны с процедурой иКАГ). ОНМК наиболее часто развивалось среди пациентов высокого риска (5; 2,6%), нарушения ритма сердца (НРС) — среди очень высокого (5; 2,4%). Однако различия при межгрупповом попарном сравнении по данным осложнениям не достигли статистической значимости (все $p > 0,05$).

Многие индивидуальные осложнения были обусловлены исключительно инвазивным вмешатель-

ством (таблица 3), наиболее частым выступала контраст-индуцированная нефропатия (КИН) (60; 12,2%), определяемая согласно критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) [12]. У одного из пациентов развитие КИН потребовало проведения заместительной почечной терапии. Большинство наблюдаемых в результате иКАГ осложнений были характерны для групп высокого (30; 18,3%) и очень высокого риска (36; 21,5%), в т.ч. частота развития КИН в данных группах была выше (среди очень высокого риска 26 (15,5%) случаев в сравнении с группами умеренного — 4 (4,5%) ($p=0,052$) и низкого — 7 (9,5%) ($p=0,04$) риска).

Из 600 включенных в анализ пациентов 550 (91,6%) были выписаны на дальнейшее амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии с улучшением (стабилизация состояния, отсутствие клинических признаков продолжающейся ишемии миокарда, а также жалоб на ангинозные боли или одышку) (таблица 4).

Неблагоприятный исход госпитализации наблюдался у 44 (7,3%) пациентов (смерть — 42 (7%) случая, ухудшение состояния по внекардиальной патологии с переводом в другой (профильный) стационар — 2 (0,3%) случая), из них 34 (77,2%) больных на момент поступления в стационар относились к группе очень высокого риска. Стоит отметить, что данные цифры полномерно не характеризуют внутригоспитальную летальность учреждения в рамках ОКСбпST за счет потоковой обработки информации и не включения ряда пациентов по указанным выше причинам (рисунок 1). Кроме того, проведённый нами анализ включал и тех больных, у кого ОКСбпST не нашел своего

Таблица 4

Госпитальные исходы в соответствии с уровнем риска неблагоприятных ишемических событий

Показатель, n (%)	Риск на момент поступления				p
	Очень высокий, n=208	Высокий, n=196	Умеренный, n=108	Низкий, n=88	
Улучшение	173 (83,1)	186 (94,9)	108 (100)	84 (95,4)	p=0,001
Ухудшение	1 (0,5)	1 (0,6)	—	—	
Летальный исход	33 (15,9)	7 (3,5)	—	2 (2,3)	
Состояние без изменений	1 (0,5)	2 (1)	—	2 (2,3)	

Примечание: улучшение — стабилизация состояния, отсутствие клинических признаков продолжающейся ишемии миокарда, а также жалоб на ангинозные боли или одышку; ухудшение — дестабилизация состояния по внекардиальной патологии с переводом в другой (профильный) стационар.

Таблица 5

Краткая характеристика работы РСЦ (2019-2021гг)

Показатель, n	2019г	2020г	2021г
Поступило больных в порядке СМП	1387	1282	1533
Выписано всего с диагнозом ИМбпST	221	233	272
Выписано всего с диагнозом НС	174	291	471
Госпитальная летальность в рамках ОКСбпST, n (%)	22 (5,6)	15 (2,9)	20 (2,7)

Примечание: ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, НС — нестабильная стенокардия, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, РСЦ — региональный сосудистый центр, СМП — скорая медицинская помощь.

подтверждения в ходе индексной госпитализации. Характеристика работы РСЦ с задокументированной госпитальной летальностью представлена в таблице 5 (информация непрерывно фиксируется с 2009г, ответственным за внесение данных является заведующий отделением). Данные согласуются с показателями в Российской Федерации [13] и мировой практики [14, 15].

Частота достижения первичной КТ в группе очень высокого риска составила 33 (15,9%) случая, что статистически значимо выше, чем в группе низкого риска (2; 2,3%) (OR 8,1 (95% ДИ: 1,9-34,6); p=0,01). Значимых различий по частоте достижения первичной КТ между группами высокого (7; 3,5%) и низкого (2; 2,3%) рисков не выявлено (OR 1,6 (95% ДИ 0,32-7,8); p=0,23). В группе умеренного риска неблагоприятных исходов заболевания не наблюдалось. Среди пациентов всех групп, имеющих в качестве окончательного диагноза только ИМбпST или НС (без сочетанных или конкурирующих патологий), неблагоприятный исход встречался у 23 (52,2%) больных.

Среди больных низкого риска зафиксировано 2 (2,3%) случая летального исхода. У одного из данных пациентов течение основного заболевания осложнилось COVID-19. У другого больного по мере наблюдения и лечения в стационаре развилось ОНМК, что стало причиной неблагоприятного исхода.

Из 42 пациентов с летальным исходом за время госпитализации иКАГ выполнена у 29 (69%) больных, из них одномоментная реваскуляризация проведена у 17 (40,5%) пациентов.

Обсуждение

Недостаточная эффективность стратегий фармакоинвазивного лечения среди пациентов с ОКСбпST обусловлена не только ограничениями текущей доказательной базы, продемонстрированными последними клиническими рекомендациями, но и тем фактом, что гетерогенность данной популяции больных связана как с различными характеристиками коронарного русла (от отсутствия атеросклероза до тяжелого многососудистого поражения) [16], так и со спектром ассоциированных некоронарогенных клинических состояний, многие из которых могут проявляться схожими для ОКСбпST симптомами. Действующие принципы международных руководств сосредоточены на купировании симптомов, обусловленных предполагаемым наличием коронарного атеротромбоза, однако значительная часть пациентов с подозрением на ОКСбпST не нуждается в реваскуляризации миокарда, но могут без необходимости пройти процедуру иКАГ с сопутствующими рисками [17].

В последние годы с внедрением в повседневную клиническую практику определения уровня hs-cTnI изменилась ситуация как в сторону расширения показаний для госпитализации в кардиологический стационар, так и необходимости проведения инвазивных методов диагностики и лечения [18]. У значительного числа пациентов алгоритмы, основанные на анализе hs-cTnI и симптомов ишемии миокарда, не демонстрируют улучшения результатов лечения за счет наблюдаемого атипичного клинического профиля и значений hs-cTnI, превышающих 99-й перцентиль верхнего референсного предела,

но без последующего характерного повышения или снижения в динамике [9]. Однако согласно действующим клиническим рекомендациям, данные условия уже позволяют отнести пациента к группе высокого либо очень высокого риска неблагоприятных ишемических событий с последующей необходимостью проведения иКАГ в ранние сроки. В настоящем исследовании из 493 пациентов, прошедших процедуру иКАГ, закономерное повышение/снижение уровня hs-cTnI в динамике достоверно зафиксировано у 99 (20%) пациентов, однако до 2020г у многих с целью диагностики применялись только качественные/полуколичественные тропониновые тесты, что ограничивает анализ данных.

hs-cTnI является маркером повреждения кардиомиоцитов, однако его количественное определение не уточняет механизмов этого повреждения, которое может наблюдаться в рамках коронарных и некоронарогенных (кардиальных и внекардиальных) причин [19]. Эффективных подходов, направленных на своевременную дифференциальную диагностику данных состояний, для больных ОКСбпST не разработано. Сосредоточенность на предполагаемых механизмах ИМ 1-го типа, обуславливающих ишемию миокарда, на практике ведет к рутинному назначению мощного антитромботического лечения и инвазивным методам обследования, что далеко не всегда целесообразно [20]. Особенно остро данный вопрос ставится в группе пациентов пожилого и старческого возрастов [21]. Можно предполагать, что гетерогенный клинический спектр ОКСбпST выступает барьером для пересмотра привычных стратегий и поиска новых концепций лечения, однако попытки детализировать гетерогенные характеристики больных с целью их более быстрого и направленного распознавания в реальной клинической практике также не предпринимались.

С учетом обозначенных аспектов мы включали в окончательный анализ и тех пациентов, у которых ИМбпST или НС в ходе госпитализации и обследования не подтвердились и была диагностирована иная патология. Однако такие пациенты при поступлении в стационар также получали стандартное фармакоинвазивное лечение, что отражалось в назначении двойной дезагрегантной терапии и проведении иКАГ. Тот факт, что у ряда больных ОКСбпST не находит своего обоснования, отражает гетерогенность нозологического профиля. При этом многие иные патологии, имитирующие схожие симптомы, в клинике распознаются не сразу и диагностируются лишь после исключения ОКСбпST.

В проведенном исследовании мы стремились конкретизировать клинический профиль пациентов в зависимости от категории риска развития неблагоприятных ишемических событий согласно установленным клиническими руководствами критериям. Группы больных наиболее высокого риска

характеризовались значимым уровнем коморбидности (≥ 5 баллов), что эквивалентно 21% выживаемости в течение 10 лет; высокими показателями шкалы CRUSADE, НРС, а также снижением ФВ ЛЖ и СКФ. Пациенты невысокого риска, как правило, были более молодого возраста, реже имели в анамнезе ИБС и, соответственно, ранее осуществленную реваскуляризацию миокарда, а также ФП.

У больных очень высокого риска чаще других наблюдались такие ассоциированные клинические состояния, как инфекционные заболевания, декомпенсация ХСН, а также анемия и/или кровотечения. В 19,2% случаев пациенты данной группы характеризовались наличием конкурирующих или сочетанных патологий, многие из них потенциально могут обуславливать течение ИМ 2-го типа, успех в лечении которого не всегда сопряжен с эндоваскулярной реваскуляризацией, хотя выявление обструктивного атеросклероза у таких пациентов в отдельных исследованиях достигает 60% [22]. Портрет больных очень высокого риска в нашем исследовании соответствует представленному в регистре РЕГИОН-ИМ (Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда) [23]. По результатам данного исследования у пациентов с ИМбпST, которым иКАГ не проводилась, отмечался худший госпитальный прогноз, однако эти больные изначально представляли собой более коморбидную группу. Среди включенных нами в анализ пациентов очень высокого риска, направленных на иКАГ в первые 2 ч, только 53% получили одномоментное эндоваскулярное лечение; у 47% иКАГ ограничивалась диагностикой. Таким образом, состояние коронарного кровотока почти половины пациентов наиболее высокого риска по истечению первых 2-х ч госпитализации не отличалось от такового при поступлении, и ближайший успех лечения зависел от манипуляций, направленных на стабилизацию состояния, включая оптимальную медикаментозную терапию, а также поддержку кровообращения, но не был связан с реваскуляризацией миокарда. Всего в данной группе летальный исход был зарегистрирован у 33 пациентов, из них 23 (69,7%) прошли процедуру иКАГ, по результату которой были реваскуляризованы 14 (42,4%) больных.

Современными клиническими руководствами для пациентов очень высокого риска рекомендовано инвазивное лечение в самые ранние сроки (до 2 ч), однако уровень рекомендаций относительно экстренного вмешательства по-прежнему соответствует категории IC. При этом критерии очень высокого риска остаются перманентными, включая гемодинамическую нестабильность, которая может выступать под маской ОКСбпST, на самом деле отражая иную патологию, например, инфекционные заболевания, как наиболее распространенные, и проявления септического шока. Ассоциация истинного кардиогенного шока и ИМбпST в реальной клинической

практике в среднем составляет 3,6% [24]. В настоящем исследовании шоковые состояния отмечались у 40 (6,7%) человек. Из них у 16 (40%) больных дополнительно диагностирована декомпенсация ХСН, у 10 (25%) — выявлена внебольничная пневмония, у 5 (12,5%) — анемия средней либо тяжелой степени. Соответственно, более половины наблюдаемых шоковых состояний при одновременном наличии данных, подтверждающих ИМбпST, могут означать проявления либо иного вида шока, либо смешанного. Принимая во внимание выявленные характеристики больных наиболее высокого риска, можно предположить, что улучшение исходов заболевания в этой группе должно быть связано не только с частотой выполнения иКАГ и/или сроками ее проведения, но и со своевременным применением дополнительных методов диагностики и интенсивного лечения, включая оптимальную терапию шоковых и инфекционных состояний.

В настоящее время многие публикации акцентируют внимание на том, что, несмотря на активное использование инвазивных методов в повседневной клинической практике, показатели госпитальной и отдаленной летальностей при ОКСбпST остаются высокими [25, 26]. Как показывают результаты нашего исследования, лишь у 53,5% пациентов иКАГ приводила к одномоментной реваскуляризации миокарда. Главными причинами завершения иКАГ исключительно диагностической процедурой являлись следующие факторы: нестенозирующий коронарный атеросклероз (более половины всех случаев), многосудистое поражение коронарного русла, интактные артерии, технические трудности при попытке проведения ЧКВ. Благодаря постоянному совершенствованию метода иКАГ в настоящее время вероятность пери- и постоперационных осложнений ниже, однако полностью исключить риски при данном вмешательстве не представляется возможным [17]. Среди проанализированных нами осложнений процедуры иКАГ наиболее часто наблюдалась КИН (16,2%), которая, как известно, может быть напрямую связана с увеличением сроков пребывания в стационаре, необратимым повреждением почек с исходом в ХБП различных стадий и другими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [27]. В связи с этим в настоящее время остается актуальным выявление группы пациентов с ОКСбпST, получаю-

щих наибольшую пользу от иКАГ, выполненной, в т.ч., в ранние сроки.

Известно, что первично рассчитанный риск неблагоприятных событий при ОКСбпST не является перманентной характеристикой пациента, а может изменяться за короткий период времени по мере течения заболевания и получения новых данных в ходе обследования [28]. В нашем исследовании за время наблюдения в стационаре повышение категории риска неблагоприятных ишемических событий наблюдалось у 70 (11,6%) пациентов. Основными механизмами увеличения степени риска явились повышение кардиоспецифических ферментов (hs-cTnI), динамические изменения комплекса ST-T на ЭКГ, а также рецидив ангинозных болей.

Неблагоприятные госпитальные исходы практически исключительно наблюдались в группах высокого и очень высокого риска. У половины больных с неблагоприятными исходами окончательным диагнозом явились исключительно ИМбпST либо НС; у остальных же течение основного заболевания осложнялось наличием сочетанной/конкурирующей патологии, дополнительно усугублявшей клиническое состояние пациента.

Заключение

Больные с ОКСбпST очень высокого/высокого риска развития неблагоприятных ишемических событий характеризуются такими клиническими состояниями, как значимый уровень коморбидности, повышенный риск кровотечений, снижение ФВ ЛЖ и СКФ, а также наличием ассоциированных состояний, главным образом инфекционных патологий и декомпенсации ХСН и, как следствие, более частыми неблагоприятными госпитальными исходами. иКАГ более чем у половины всех пациентов не приводит к эндоваскулярному лечению в необходимые сроки, что косвенно отражает различные механизмы повреждения миокарда, включая некоронарогенные причины. Своевременная диагностика, направленное лечение ассоциированных патологий, а также персонализированный подход к проведению иКАГ потенциально могут изменить исходы ОКСбпST на практике.

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

Литература/References

1. Everett CC, Fox KA, Reynolds C, et al. Evaluation of the impact of the GRACE risk score on the management and outcome of patients hospitalised with non-ST elevation acute coronary syndrome in the UK: protocol of the UKGRIS cluster-randomised registry-based trial. *BMJ Open*. 2019;9(9):e032165. doi:10.1136/bmjopen-2019-032165.
2. Takeji Y, Shiomi H, Morimoto T, et al. Demographics, practice patterns and long-term outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the past two decades: the CREDO-Kyoto Cohort-2 and Cohort-3. *BMJ Open*. 2021; 11(2):e044329. doi:10.1136/bmjopen-2020-044329.
3. Balasubramanian RN, Mills GB, Wilkinson C, et al. Role and relevance of risk stratification models in the modern-day management of non-ST elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2023;109(7):504-10. doi:10.1136/heartjnl-2022-321470.
4. Menozzi A, De Servi S, Rossini R, et al. Patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes managed without coronary

- revascularization: A population needing treatment improvement. *Int J Cardiol.* 2017;245:35-42. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.066.
5. Barbarash OL, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Approaches to diagnosis and treatment of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome in Russian hospitals. Record-3 registry data. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2017;32(3):88-94. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Быкова И.С. и др. Подходы к диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в Российский стационарах. Результаты регистра Рекорд-3. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2017;32(3):88-94. doi:10.29001/2073-8552-2017-32-3-88-94.
6. Barbarash OL, Komarov AL, Panchenko EP, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS). *Eurasian Heart J.* 2021;4(6):59. (In Russ.) Барбараш О.Л., Комаров А.Л., Панченко Е.П. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбнST) (2021). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;4(6):59. doi:10.38109/2225-1685-2021-4-6-59.
7. Roffi M, Mukherjee D. Treatment-risk paradox in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2018;39(42):3807-9. doi:10.1093/eurheartj/ehy577.
8. Thomas A, Sameer A, Vasiliki B, et al. Timing of invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2022;43(33):3148-61. doi:10.1093/eurheartj/ehac213.
9. Arslan M, Schaap J, Van Gorsel B, et al. Coronary CT angiography for improved assessment of patients with acute chest pain and low-range positive high-sensitivity troponins: study protocol for a prospective, observational, multicentre study (COURSE trial). *BMJ Open.* 2021;11(10):e049349. doi:10.1136/bmjopen-2021-049349.
10. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
11. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
12. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int., (Suppl.)* 2012;2(2):1-164. doi:10.1038/kisup.2012.2.
13. Oleynik BA, Starodubov VI, Evdakov VA, et al. Association of mortality rates and availability of emergency and specialized, including high-tech, medical services for acute coronary syndrome in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(9):5514. (In Russ.) Олейник Б.А., Стародубов В.И., Евдаков В.А. и др. Ассоциации показателей летальности и доступности скорой и специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи при остром коронарном синдроме в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(9):5514. doi:10.15829/1560-4071-2023-5514.
14. Bauer D, Neuberg M, Nováčková M, et al. Pre-hospital delay, clinical characteristics, angiographic findings, and in-hospital mortality in young and middle-aged adults with acute coronary syndrome: a single-centre registry analysis. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25(Suppl E):E33-9. doi:10.1093/eurheartjsupp/suad102.
15. Kumar D, Ashok A, Saghir T, et al. Prognostic value of GRACE score for in-hospital and 6 months outcomes after non-ST elevation acute coronary syndrome. *Egypt Heart J.* 2021;73(1):22. doi:10.1186/s43044-021-00146-9.
16. Chen M, Li P, Huang Y, et al. Development and validation of a nomogram for predicting significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary artery syndrome with low-to-intermediate risk stratification. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1013563. doi:10.3389/fcvm.2022.1013563.
17. Kite TA, Ladwiniec A, Arnold JR, et al. Early invasive versus non-invasive assessment in patients with suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart.* 2022;108(7):500-6. doi:10.1136/heartjnl-2020-318778.
18. Sanchis J, Alquézar-Arbé A, Ordóñez-Llanos J, et al. High-sensitivity Cardiac Troponin for the Evaluation of Patients With Suspected ACS: A True or a False Friend? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(6):445-8. English, Spanish. doi:10.1016/j.rec.2019.03.002.
19. Ryabov VV, Fedorova SB, Vyshlov EV. Myocardial infarction with non-obstructive coronary atherosclerosis as a current problem of emergency cardiology. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2018;33(4):10-8. (In Russ.) Рябов В.В., Федорова С.Б., Вышлов Е.В. Инфаркт миокарда без обструктивного коронарного атеросклероза — актуальная проблема неотложной кардиологии. *Сибирский медицинский журнал.* 2018;33(4):10-8. doi:10.29001/2073-8552-2018-33-4-10-18.
20. Sanchis J, García-Blas S, Mainar L, et al. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain. *Heart.* 2014;100(20):1591-6. doi:10.1136/heartjnl-2013-305440.
21. Abusnina W, Radaideh Q, Al-Abdoh A, et al. Routine Invasive Strategy in Elderly Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(10):101304. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101304.
22. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(14):1846-60. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.018.
23. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereshchenko SN, et al. Particularities of the course and treatment of non-ST elevation acute myocardial infarction: data from the REGION-IM registry. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(4):5843. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности течения и лечения острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по данным регистра РЕГИОН-ИМ. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(4):5843. doi:10.15829/1560-4071-2024-5843.
24. Vallabhajosyula S, Bhopalwala HM, Sundaragiri PR, et al. Cardiogenic shock complicating non-ST-segment elevation myocardial infarction: An 18-year study. *Am Heart J.* 2022;244:54-65. doi:10.1016/j.ahj.2021.11.002.
25. Ryabov VV, Gombozhapova AE, Demyanov SV. Profile of a patient with non-ST segment elevation myocardial infarction in actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(2):4071. (In Russ.) Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Демьянов С.В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(2):4071. doi:10.15829/1560-4071-2021-4071.
26. Tousek P, Tousek F, Horak D, et al. The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: results of the CZECH-2 registry. *Int J Cardiol.* 2014;173(2):204-8. doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.013.
27. Khil'chuk AA, Abugov SA, Shcherbak SG, et al. Methods to reduce the rate of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary interventions. *RMJ.* 2021;1:43-8. (In Russ.) Хильчук А.А., Аbugov С.А., Щербак С.Г. и др. Методы снижения частоты контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чресконтрастных коронарных вмешательств. *Русский медицинский журнал.* 2021;1:43-8.
28. Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non-ST-Segment Acute Coronary Syndromes. *Cardiol Clin.* 2018;36(1):37-52. doi:10.1016/j.ccl.2017.08.003.

Дополнительный анализ диапазона ширины распределения эритроцитов улучшает предсказательную ценность шкалы GRACE 2.0 в определении риска смерти в течение 18-месяцев у больных острым инфарктом миокарда

Хоанг Ч. Х.^{1,2}, Майсков В. В.^{3,4}, Мерай И. А.^{3,4}, Кобалава Ж. Д.^{3,4}

¹Медицинский университет Фам Нгок Тач. Хошимин, Вьетнам; ²Кардиологическая больница Там Дык. Хошимин, Вьетнам;

³ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва, Россия; ⁴ФГБУЗ "Клиническая больница им. В. В. Виноградова". Москва, Россия

Цель. Определить может ли добавление показателя ширины распределения эритроцитов по объему (RDW — red blood cell distribution width) увеличить предсказательную ценность шкалы Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) 2.0 в определении риска смерти у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование было включено 577 пациентов с ОИМ, которым была выполнена прямая ангиография коронарных артерий сердца в течение первых 24 ч от начала заболевания. При поступлении в стационар измерялся уровень RDW в рамках протокола автоматизированного общего анализа крови. Шкала GRACE 2.0 рассчитывалась непосредственно при поступлении в стационар после получения результатов лабораторных исследований. В качестве первичной конечной клинической точки была определена смерть в течение 18 мес. с момента окончания госпитализации. Для выявления прогностической ценности значения RDW в качестве дополнения к шкале GRACE 2.0 использовался логистический регрессионный анализ. С целью оценки прироста прогностической ценности сочетания показателя RDW со шкалой GRACE 2.0 при предсказании неблагоприятного клинического исхода рассчитывали площадь под ROC-кривой (Area under curve, AUC) сетевой показатель улучшения реклассификации (NRI — net reclassification improvement) и интегрированный показатель улучшения дискриминации (IDI — integrated discrimination improvement).

Результаты. Средний возраст пациентов составил 65 лет (интерквартильный размах: 56-74 лет), из них 60,7% были мужчины. За 18 мес. наблюдения умерли 66 пациентов, что составило 11,4%. Показатель RDW имел положительную корреляцию со шкалой GRACE 2.0 ($r=0,16$, $p<0,001$). Многофакторный анализ продемонстрировал, что и шкала GRACE 2.0, и RDW являются двумя независимыми предикторами смерти в течение 18-мес. — отношение шансов (OR — odds ratio) 1,025; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,013-1,037 ($p<0,001$) и 1,298; 95% ДИ: 1,087-1,551 ($p=0,004$), соответственно.

AUC при прогнозировании риска смерти в течение 18-мес. для шкалы GRACE 2.0, значения RDW и их комбинации составляли 0,795 (95% ДИ: 0,734-0,856), OR — 0,708 (95% ДИ: 0,642-0,775) и OR — 0,826 (95% ДИ: 0,775-0,876), соответственно. Анализ показателя RDW в дополнение к значениям балльной оценки по шкале GRACE 2.0 улучшил значения NRI — 0,428 ($p=0,001$) и IDI — 0,014 ($p=0,002$).

Заключение. Величина RDW при поступлении в стационар ассоциировалась со смертью в течение 18-мес. наблюдения у пациентов ОИМ. Дополнительный анализ значения RDW к балльной оценке по шкале GRACE 2.0 позволяет более точно предсказывать долгосрочный риск смерти у больных ОИМ по сравнению с прогнозированием клинического исхода с применением только лишь шкалы GRACE 2.0.

Ключевые слова: прогноз смертельных исходов в течение 18-мес., острый инфаркт миокарда, ширина распределения эритроцитов, шкала GRACE 2.0.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/02-2024

Рецензия получена 18/04-2024

Принята к публикации 28/06-2024



Для цитирования: Хоанг Ч. Х., Майсков В. В., Мерай И. А., Кобалава Ж. Д. Дополнительный анализ диапазона ширины распределения эритроцитов улучшает предсказательную ценность шкалы GRACE 2.0 в определении риска смерти в течение 18-месяцев у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):3942. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3942. EDN ZMBMYV

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: truonghh@pnt.du.vn

[Хоанг Ч. Х.* — к.м.н., преподаватель кафедры внутренних болезней, врач-кардиолог отделения кардиологии 5, ORCID: 0000-0002-2013-2647, Майсков В. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0009-0002-2135-2606, Мерай И. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, зав. I отделением реанимации и интенсивной терапии кардиологического профиля, ORCID: 0000-0001-6818-8845, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5873-1768].

Additional analysis of red blood cell distribution width improves the predictive value of the GRACE 2.0 score for 18-month mortality in patients with acute myocardial infarction

Hoang T. H.^{1,2}, Maiskov V. V.^{3,4}, Merai I. A.^{3,4}, Kobalava Zh. D.^{3,4}

¹Pham Ngoc Thach University of Medicine. Ho Chi Minh City, Vietnam; ²Tam Duc Heart Hospital. Ho Chi Minh City, Vietnam; ³Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia; ⁴Vinogradov Clinical Hospital. Moscow, Russia

Aim. To identify whether the addition of red blood cell distribution width (RDW) could improve the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score 2.0 in patients with acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. This prospective observational study included 577 AMI patients who underwent coronary angiography within 24 hours after symptom onset. Admission RDW was measured as part of the automated complete blood count. GRACE 2.0 score at admission was calculated. The clinical endpoint was 18-month all-cause mortality. Logistic regression analysis was used to identify predictive values of RDW. Area under the receiver-operator characteristic (ROC) curve (AUC), net reclassification improvement (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI) were calculated to evaluate the increment of predictive value for the combination of RDW with GRACE 2.0 score in predicting clinical adverse outcome.

Results. The median age of patients was 65 (interquartile range: 56-74) years, while 60,7% were male. During 18-month follow-up, 66 patients (11,4%) died. RDW was positively correlated with GRACE 2.0 score ($r=0,16$, $p<0,001$). Multivariate analysis showed that both GRACE 2.0 score and RDW were independent predictors of 18-month mortality (odds ratio 1,025; 95% confidence interval [CI] 1,013-1,037; $p<0,001$; and 1,298; 1,087-1,551; $p=0,004$; respectively). The AUC for predicting 18-month mortality of GRACE 2.0 score, RDW and their combination was 0,795 (95% CI: 0,734-0,856), 0,708 (95% CI: 0,642-0,775) and 0,826 (95% CI: 0,775-0,876), respectively. Addition of RDW in the GRACE 2.0 score enhanced NRI (0,428; $p=0,0009$) and IDI (0,014; $p=0,002$).

Conclusion. Baseline RDW levels at admission was associated with 18-month mortality in patients with AMI. The inclusion of RDW into GRACE 2.0 score enables more accurate prediction of long-term risk of death compared with GRACE 2.0 score alone.

Keywords: 18-month mortality prognosis, acute myocardial infarction, red blood cell distribution width, GRACE 2.0 score.

Relationships and Activities: none.

Hoang T. H.* ORCID: 0000-0002-2013-2647, Maiskov V. V. ORCID: 0009-0002-2135-2606, Merai I. A. ORCID: 0000-0001-6818-8845, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768.

*Corresponding author: truonghh@pnt.du.vn

Received: 06/02-2024

Revision Received: 18/04-2024

Accepted: 28/06-2024

For citation: Hoang T. H., Maiskov V. V., Merai I. A., Kobalava Zh. D. Additional analysis of red blood cell distribution width improves the predictive value of the GRACE 2.0 score for 18-month mortality in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):3942. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3942. EDN ZMBMYV

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — ИМ со стойкими подъемами сегмента ST, КА — коронарная артерия, ОИМ — острый ИМ, ОКС — острый коронарный синдром, ОНСС — основные неблагоприятные сердечные события, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, AUC — Area Under Curve (площадь под ROC-кривой), CADILLAC—Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, HR — hazard ratio (отношение рисков), IDI — integrated discrimination improvement (интегрированное улучшение дискриминации), NRI — net reclassification improvement (индекс чистой реклассификации), OR — odds ratio (отношение шансов), PAMI — Primary Angioplasty in Myocardial Infarction, RDW — red blood cell distribution width (ширина распределения эритроцитов по объему).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В шкале GRACE 2.0 (Global Registry of Acute Coronary Events), разработанной для оценки клинического прогноза у пациентов с острым инфарктом миокарда, общепринято учитывать только показатели азотемии и повреждения миокарда.
- RDW (red blood cell distribution width) является сильным независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов у пациентов ОКС.

Что добавляют результаты исследования?

- Повышенный уровень RDW при поступлении у пациентов с острым инфарктом миокарда служит независимым предиктором смерти в течение 18 мес. даже после коррекции общепринятых модифицируемых факторов риска смерти.
- RDW слабо коррелировал со шкалой GRACE 2.0, но добавлял инкрементальный прирост прогностической ценности при комбинации со шкалой GRACE 2.0.

Key messages

What is already known about the subject?

- The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score 2.0, developed to assess clinical prognosis in patients with acute myocardial infarction, generally considers only azotemia and myocardial damage.
- Red blood cell distribution width (RDW) is a strong independent predictor of adverse clinical outcomes in ACS patients.

What might this study add?

- Elevated admission RDW in patients with acute myocardial infarction is an independent predictor of 18-month mortality even after adjustment for conventional modifiable risk factors for death.
- RDW was weakly correlated with the GRACE 2.0 score, but added incremental gain in predictive value when combined with the GRACE 2.0 score.

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является проявлением ишемической болезни сердца (ИБС), представляет собой ведущую причину сердечно-сосудистой смерти и колоссальную медико-социальную проблему для современной системы здравоохранения во всем мире, оказывая крайне неблагоприятное влияние на общественное здоровье [1]. Несмотря на методы профилактики, хорошо установленные диагностические критерии своевременного выявления ОИМ и разработанные алгоритмы его лечения [2], сохраняются высокие показатели смертности от заболевания во всем мире. В настоящее время стратификация риска неблагоприятных клинических исходов, как критерий выбора своевременности начала лечения, агрессивности и длительности вторичной профилактики выходят на первый план в системе здравоохранения всех стран мира с развитой экономикой, что подчеркивает критическое значение стратификации риска для достижения оптимальных результатов выживаемости.

Шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) была разработана и валидирована для оценки прогноза клинических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [2, 3]. К настоящему моменту шкала GRACE имеет несколько модификаций для прогнозирования ишемического событий среди пациентов с ОКС. Первая версия данной шкалы, опубликованная еще в 2003г, была предложена в качестве оценки риска внутрибольничной смерти на основании анализа результатов лечения 11389 пациентов, включенных в реестр GRACE с 1999 по 2001гг [4]. Затем были разработаны несколько модификаций реестра GRACE, осуществлявших набор пациентов вплоть до 2009г (GRACE 1.0 и 2.0) [5, 6]. Эти версии первоначальной шкалы GRACE применялись к различным подгруппам популяции больных с ОКС и смогли продемонстрировать свою ценность как по отношению к риску смерти на протяжении более длительного периода наблюдения (через 1 и 3 года после ОКС для обновленной версии шкалы GRACE 2.0), так и по отношению к совокупному риску смерти и инфаркта миокарда (ИМ). Во всех предложенных версиях шкалы GRACE использовали одни и те же восемь переменных. Однако вклад этих переменных от версии к версии различается. Следует отметить, что в настоящее время в качестве биомаркеров, отражающих различные аспекты патофизиологии ОКС и коморбидных состояний, общепринято учитывать только показатели азотемии и повреждения миокарда. В то же время, существуют некоторые ограничения по возможности применения биомаркеров, отражающих активность тромбообразования и воспаления. Следует учитывать и тот факт, что шкала GRACE была предложена профессиональным сообществом до того момента,

как чрескожная коронарная интервенция (ЧКВ, чрескожное коронарное вмешательство) получила широкое распространение в клинической практике в качестве первичной реперфузионной терапии. Остается неясным, насколько ценной она могла бы быть для пациентов, рутинно получающих раннюю реперфузию путем катетеризации, в т.ч. среди пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). Действительно, среди исследователей на этот счет существуют противоречия, и шкала GRACE может иметь иную предсказательную ценность по отношению к пациентам, получающим первичное ЧКВ [7]. Также неясно, какие переменные следует добавить к шкале GRACE, чтобы сделать ее более прогностически ценной и клинически привлекательной в настоящую эпоху ранней реперфузионной терапии.

Ширина распределения эритроцитов по объему (red blood cell distribution width, RDW) — это показатель, используемый в рутинном общем анализе крови для отображения вариабельности объема эритроцитов [8]. RDW рассчитывается путем деления стандартного отклонения (standard deviation, SD) объема эритроцитов на средний объем эритроцита (mean corpuscular volume, MCV) (т.е. $RDW = SD/MCV$). Результат может быть выражен как в абсолютных значениях в фемтолитрах (т.е. RDW-SD, показывающих разницу между самым маленьким и самым большим эритроцитом), так и в процентах (т.е. RDW-CV, показывающими, насколько объем эритроцитов отклоняется от среднего); последний подход более широко используется в рутинной лабораторной практике [8]. Величина RDW обычно используется в гематологии для дифференциальной диагностики анемии и гематологических расстройств, однако недавно было установлено, что RDW является сильным независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ОКС [8-15] и сердечную недостаточность (СН) [16-19]. В патогенезе ИБС воспаление играет ключевую роль, способствуя нестабильности и разрыву покрышки бляшки [20]. Исследователи предполагали, что воспалительные процессы, нейрогормональная активность и активация адренергической системы оказывают влияние на созревание эритроцитов. Дисфункциональный эритропоэз с повреждением мембраны эритроцитов приводит к повышению значения RDW, т.е. к увеличению вариабельности среднего объема эритроцитов [21, 22].

Опубликованы результаты клинических исследований, в которых изучалась возможность добавления показателя RDW в качестве переменной к существующей шкале GRACE для повышения ее прогностической эффективности в определении риска смерти в стационаре у пациентов с ОИМ [23] или долгосрочных сердечно-сосудистых собы-

тий у пациентов с ИМпСТ. Однако предсказательная ценность комплексной оценки значения RDW и шкалы GRACE в долгосрочном клиническом прогнозе смерти у пациентов с ОИМ ранее не изучалась [23, 24].

Целью настоящей работы является: (1) оценка прогностической ценности показателя RDW в сравнении со шкалой GRACE для определения прогноза смерти пациентов ОИМ в течение 18 мес. после стационарного лечения и (2) оценка вероятной приростной прогностической ценности их совместного применения.

Материал и методы

Исследуемая популяция. В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование были включены пациенты с ОИМ с успешно выполненной коронарографией в первые 24 ч от момента госпитализации за период с 01.01.2017 по 31.12.2018 гг. в городской клинической больнице имени В. В. Виноградова (Москва, Россия). В исследование не включались пациенты с ОИМ 3-го, 4-го и 5-го типов, а также коморбидные пациенты, у которых развился госпитальный ОИМ во время стационарного лечения конкурирующего заболевания. ОИМ диагностировали в соответствии с критериями Третьего универсального определения [25].

В ходе исследования были проанализированы базовые демографические и клинические характеристики, факторы риска сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний, данные физикального обследования и методов лабораторно-инструментальной диагностики (электрокардиография, эхокардиография, коронарография). Для измерения уровня сердечного тропонина I использовалась система иммунохимического анализа с автоматическим анализатором Access 2 (Beckman Coulter, США), с верхним референтным пределом 99-го перцентиля, равным 0,02 нг/л. Пациенты с неполным медицинским анамнезом изначально не включались в наше исследование. Общий анализ крови включал определение значения RDW (измеряется в процентах, RDW-CV) и гемоглобина и проводился непосредственно при поступлении пациентов в стационар с использованием гематологического анализатора Siemens ADVIA 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Германия). Стратификация риска для пациентов с ОИМ проводилась с использованием шкалы GRACE 2.0 [6]. Расчет проводили с использованием онлайн-калькулятора на сайте https://www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html. Первичной конечной точкой исследования была смерть от всех причин в течение 18 мес. после выписки из стационара. Смерть определялась как летальный исход от любых причин, зафиксированных в медицинских записях пациента или в Федеральном реестре медицинских документов о смерти.

На момент завершения исследования вся информация о наблюдении была доступной. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации и было одобрено Локальным этическим комитетом медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы. Все пациенты подписали письменное информированное согласие.

Статистический анализ. Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США), MedCalc Версии 14 (MedCalc, Мариакерке, Бельгия) и программного обеспечения R (версия 3.6.3). Категориальные переменные описывались в виде частот и процентов, а непрерывные переменные представлялись с использованием медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Для сравнения категориальных переменных использовались тест χ^2 или точный тест Фишера, а для сравнения групп непрерывных переменных использовался тест Краскела-Уоллиса. Корреляция между значением RDW и баллами по шкале GRACE выполнялась с использованием рангового теста Пирсона. Для выявления факторов, ассоциированных с риском смерти в течение 18-мес., применялись одно- и многофакторные логистические регрессионные анализы с вычислением OR — odds ratio (отношение шансов) и 95% доверительного интервала (ДИ). Предиктивный анализ значения RDW, шкалы GRACE 2.0 и их комбинации анализировались с помощью анализа AUC (Area under curve). Тест Де-Лонга использовался для сравнения AUC шкалы GRACE и комбинированной оценки значения RDW и шкалы GRACE 2.0 [26]. Индекс чистой реклассификации (net reclassification improvement, NRI) и интегрированное улучшение дискриминации (integrated discrimination index, IDI) анализировались для оценки степени, с которой добавление показателя RDW к шкале GRACE 2.0 улучшило прогностическую способность (с использованием пакета "rms" в R), как описано ранее [27]. Значимость рассматривалась при двустороннем $p < 0,05$ для всех анализов.

Результаты

Демографические и клинические характеристики

В исследование было включено всего 577 последовательно поступавших пациентов, из них 227 (39,3%) пациентов — женщины. Ме возраста пациентов составила 65 лет (56-74), у 47,1% госпитализированных выявлены электрокардиографические (ЭКГ) признаки подъема сегмента ST. В течение периода наблюдения всего было зафиксировано 66 (11,4%) смертей. Клинические характеристики пациентов и оригинальной когорты шкалы GRACE 2.0 представлены в таблице 1.

Характеристики наших больных были аналогичными оригинальной когорте шкалы GRACE 2.0, за исключением частоты заболевания периферических артерий и реваскуляризации миокарда, которые встречались реже среди нашей когорты больных.

По сравнению с выжившими возраст, доля женщин, анамнез ИБС, СН, анамнез сахарного диабета II типа, перенесенного инсульта, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек (ХБП), заболеваний периферических артерий, анемии, значение RDW, тахипноэ, класс острой СН по шкале Killip II-IV, 3-сосудистое поражение коронарных артерий (КА), баллы по шкале GRACE 2.0 были выше в группе умерших пациентов. Уровень гемоглобина и фракция выброса левого желудочка

Таблица 1

Основные характеристики пациентов с ИМ

Показатель	Оригинальная когорта шкалы GRACE 2.0 (n=32037) [6]	Популяция пациентов (n=577)	Выжившие пациенты (n=511)	Умершие пациенты (n=66)	p
Возраст, годы, Ме (Q25; Q75)	66,6 (56,0; 76,4)	65 (56; 74)	64 (55; 72)	77 (67,7; 84)	<0,001
Женщины, n (%)	33%	227 (39,3)	186 (36,4)	41 (62,1)	<0,001
Подъем сегмента ST, n (%)	36%	272 (47,1)	234 (45,8)	38 (57,6)	0,088
Артериальная гипертензия, n (%)	64%	516 (89,4)	454 (88,8)	22 (93,9)	0,286
ИБС, n (%)	44%	262 (45,4)	216 (43,2)	46 (69,7)	<0,001
Предшествующий ИМ, n (%)	30%	124 (21,5)	101 (20,4)	20 (30,3)	0,079
Предшествующая реваскуляризация миокарда, n (%)	32%	72 (12,5)	65 (12,7)	7 (10,6)	0,843
Предшествующая СН, n (%)	10%	40 (6,9)	31 (6,1)	9 (13,6)	0,035
Сахарный диабет II типа, n (%)	26%	126 (21,8)	103 (20,2)	23 (34,8)	0,011
Предшествующий ЦВИ, n (%)	8,5%	41 (7,1)	29 (5,7)	12 (18,2)	0,001
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%)	7,7%	62 (10,7)	48 (9,4)	14 (21,2)	0,009
ХБП, n (%)	7,6%	42 (7,3)	31 (6,1)	11 (16,7)	0,005
ЗПА, n (%)	9%	18 (3,1)	13 (2,5)	5 (7,6)	0,044
Хроническое заболевание легких, n (%)	—	83 (14,4)	68 (13,3)	15 (22,7)	0,06
ЯБ желудка и 12-перстной кишки, n (%)	—	55 (9,5)	48 (9,4)	7 (10,6)	0,662
Анемия, n (%)	—	156 (27,0)	120 (23,5)	36 (54,5)	<0,001
Боль в грудной клетке, n (%)	—	529 (91,7)	473 (92,6)	56 (84,8)	0,053
Одышка, n (%)	—	107 (18,5)	87 (17,0)	20 (30,3)	0,017
Класс Killip II-IV, n (%)	15%	137 (23,7)	101 (19,8)	36 (54,5)	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	140 (120; 160)	137,5 (120; 157,7)	140 (120; 160)	130 (112; 150)	0,094
Диастолическое АД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	80 (70; 90)	80 (74; 89,7)	80 (75; 90)	80 (68; 89,5)	0,065
Тропонин I, нг/мл, Ме (Q25; Q75)	—	0,39 (0,09; 2,85)	0,37 (0,09; 2,88)	0,36 (0,09; 2,46)	0,896
Гемоглобин, г/л, Ме (Q25; Q75)	—	136 (123; 147)	138 (125; 148)	121 (105; 136)	<0,001
RDW, %, Ме (Q25; Q75)	—	14,2 (13,5; 15)	14,1 (13,5; 14,9)	15,0 (14,3; 16,6)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q25; Q75)	90,2 (79,6; 110,5)	94 (80; 107)	92 (80; 107,25)	100,5 (79,7; 125)	0,050
ФВ ЛЖ, %, Ме (Q25; Q75)	—	45 (40; 54)	45 (40; 55)	40 (35,2; 50)	0,002
Отсутствие поражений/стенозов <50% КА, n (%)	—	64 (11,1)	61 (11,9)	3 (4,5)	0,093
3-сосудистое поражение КА, n (%)	—	301 (52,2)	248 (48,5)	53 (80,3)	<0,001
ЧКВ, n (%)	—	459 (79,5)	407 (79,6)	52 (78,8)	0,872
Шкала GRACE 2.0, баллы, Ме (ИКР)	—	117 (98; 141)	113 (96; 136)	152 (132,7; 179,2)	<0,001

Примечание: АД — артериальное давление, ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, Ме (Q25; Q75) — медиана (ИКР, интерквартильный размах), СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВИ — цереброваскулярный инцидент, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЯБ — язвенные болезни, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, RDW — red blood cell distribution width.

(ФВ ЛЖ) в группе умерших пациентов были ниже. По остальным характеристикам группы были сопоставимы.

Ассоциация между RDW и шкалой GRACE 2.0

Была обнаружена слабая положительная связь между значениями RDW и шкалой GRACE 2.0 ($r=0,16$, $p<0,001$) (рисунок 1).

RDW как независимый предиктор смерти в течение 18-мес.

В однофакторном логистическом регрессионном анализе значимыми предикторами смерти в течение 18-мес. были возраст, женский пол, анамнез ИБС, перенесенный инсульт, сахарный диабет II типа, фибрилляция предсердий, ХБП, анемия,

острая СН, значение шкалы GRACE 2.0, 3-сосудистое поражение КА и вариабельность значения RDW (таблица 2).

Результаты многофакторного анализа, представленные в таблице 3, показали, что RDW является значимым и независимым предиктором смерти в течение 18 мес. — OR: 1,298; 95% ДИ: 1,087–1,551 ($p=0,004$). Кроме того, высокий балл по шкале GRACE (OR: 1,025; 95% ДИ: 1,013–1,037; $p<0,001$), женский пол (OR: 2,019; 95% ДИ: 1,027–3,970; $p=0,042$) и 3-сосудистое поражение КА (OR: 3,146; 95% ДИ: 1,468–6,744; $p=0,003$) были выявлены как значимые предикторы смерти в течение 18 мес.

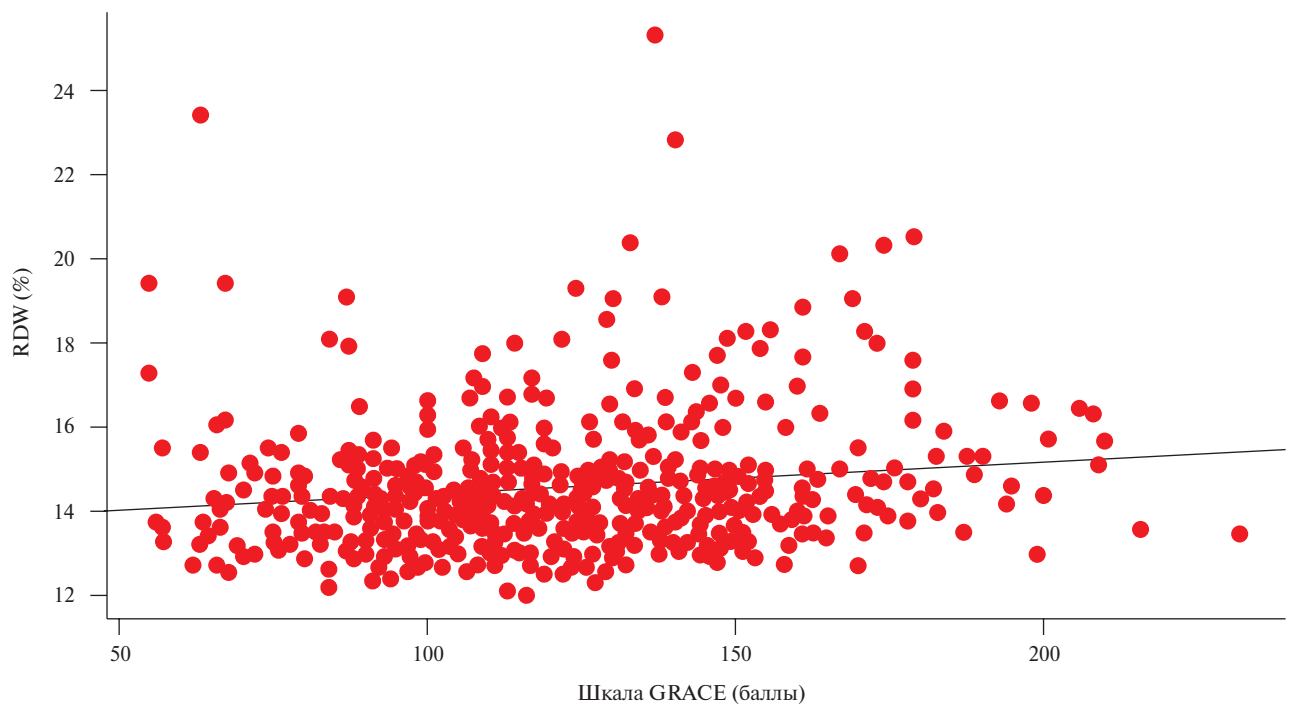


Рис. 1 Диаграмма рассеяния, демонстрирующая взаимосвязь между RDW и баллом по шкале GRACE 2.0.
Примечание: GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, RDW — Red blood cell Distribution Width.

Таблица 2

Однофакторный анализ факторов риска
в прогнозировании летальных исходов
в течение 18-мес. у пациентов с ИМ

Показатель	OR (95% ДИ)	p
Баллы по шкале GRACE 2.0 (за каждый балл)	1,040 (1,030-1,050)	<0,001
Возраст (за каждый год)	1,099 (1,069-1,130)	<0,001
Женский пол	2,866 (1,688-4,864)	<0,001
Анамнез ИБС	3,141 (1,806-5,464)	<0,001
Предшествующий ЦВИ	3,693 (1,781-7,658)	<0,001
Сахарный диабет II типа	2,119 (1,222-3,674)	0,008
Фибрилляция предсердий в анамнезе	2,597 (1,341-5,028)	0,005
ХБП	3,097 (1,474-6,505)	0,003
Анемия	3,910 (2,311-6,616)	<0,001
Класс Killip II-IV ≥2	4,871 (2,864-8,286)	<0,001
ФВ ЛЖ ≤40%	2,562 (1,428-4,599)	0,002
3-сосудистое поражение КА	4,324 (2,301-8,125)	<0,001
RDW (за каждый процент)	1,378 (1,202-1,581)	<0,001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВИ — цереброваскулярный инцидент, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, RDW — red blood cell distribution width, OR — odds ratio (отношение шансов).

Прогностическое значение RDW, шкалы GRACE 2.0 и их комбинации в прогнозировании риска летального исхода в течение 18-мес.

При анализе ROC-кривых, AUC для шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании долгосрочного рис-

Таблица 3

Многофакторный анализ факторов риска
в прогнозировании летальных исходов
в течение 18-мес. у пациентов с ИМ

Показатель	OR (95% ДИ)	p
Баллы по шкале GRACE 2.0 (за каждый балл)	1,025 (1,013-1,037)	<0,001
Женский пол	2,019 (1,027-3,970)	0,042
Анамнез ИБС	1,321 (0,656-2,660)	0,436
Предшествующий ЦВИ	1,790 (0,725-4,420)	0,207
Сахарный диабет II типа	1,323 (0,636-2,753)	0,454
Фибрилляция предсердий в анамнезе	1,602 (0,727-3,533)	0,243
ХБП	1,202 (0,441-3,280)	0,719
Анемия	1,223 (0,602-2,486)	0,578
ФВ ЛЖ ≤40%	1,736 (0,900-3,349)	0,100
3-сосудистое поражение КА	3,146 (1,468-6,744)	0,003
RDW (за каждый процент)	1,298 (1,087-1,551)	0,004

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВИ — цереброваскулярный инцидент, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, RDW — red blood cell distribution width, OR — odds ratio (отношение шансов).

ка летальности составила 0,795 (95% ДИ: 0,734-0,856, $p < 0,001$, чувствительность 72,7%, специфичность 78,7%, пороговое значение >139 баллов). Для RDW, AUC составила 0,708, 95% ДИ: 0,642-0,775 ($p < 0,001$), пороговое значение составило 14,20%, с чувствительностью 78,8% и специфичностью 54,8%. Добавление RDW к шкале GRACE 2.0 уве-

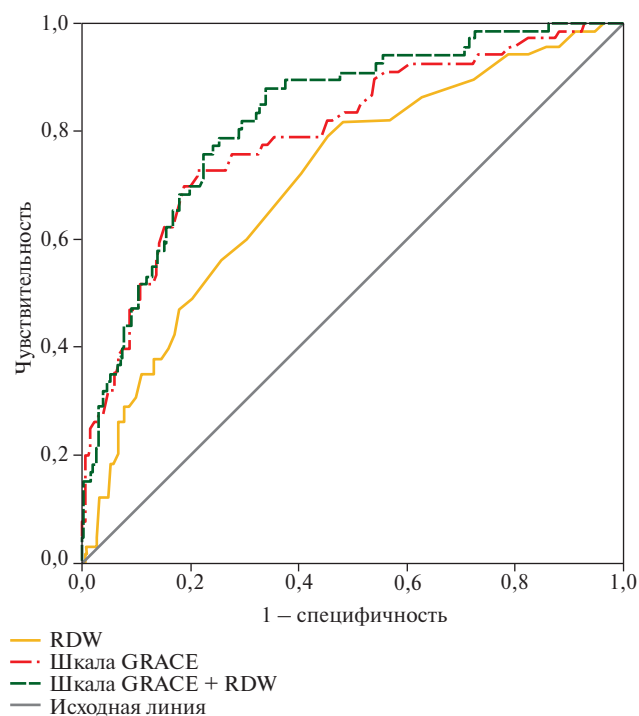
лично прогностическую ценность метода ($AUC = 0,826$, 95% ДИ: 0,775-0,876, $p < 0,001$), чувствительность и специфичность составили 87,9 и 65,9%, соответственно (рисунок 2).

Статистически значимых различий AUC не обнаружено при добавлении RDW к шкале GRACE 2.0 в сравнении с изолированной шкалой GRACE 2.0 для прогнозирования риска смерти в течение 18-мес. ($p = 0,444$). Однако добавление показателя RDW к шкале GRACE 2.0 благоприятно отразилось на динамике сетевого показателя улучшения реклассификации по сравнению с использованием только шкалы GRACE 2.0 для прогнозирования риска смерти в течение 18-мес. с NRI 0,428 ($p = 0,001$). Интегрированный показатель улучшения дискриминации также продемонстрировал, что добавление RDW к стандартному протоколу шкалы GRACE 2.0 существенно повысило диагностическую эффективность комбинированной модели (IDI 0,014, $p = 0,002$) (рисунок 2).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что повышенное значение RDW при поступлении пациентов с ОИМ является независимым предиктором смерти в долгосрочном периоде после поправки на другие факторы риска. Кроме того, RDW слабо коррелировал со шкалой GRACE 2.0, но добавлял инкрементальный прирост прогностической ценности при комбинации с шкалой GRACE.

RDW традиционно служил фактором для дифференциации различных форм анемии. Повышение уровня RDW указывает на наличие анизоцитоза, вариабельности размера эритроцитов, обусловленного неэффективным эритропоэзом. Повышенный RDW часто наблюдается в случаях недостатка железа, фолиевой кислоты или витамина B₁₂ [28]. Кроме гематологических нарушений, эпидемиологические исследования продемонстрировали, что высокие уровни RDW ассоциируются с развитием осложненного течения ИБС и риском смерти от всех причин [8, 12, 29-31]. В контексте ОИМ предыдущие исследования предположили наличие связи между повышением значения RDW и неблагоприятными исходами у пациентов ОИМ [29, 31, 32]. Uyarel H, et al. [29] сообщили, что у 2506 пациентов с ИМПСТ, проходивших ЧКВ, повышенный уровень RDW при поступлении (среднее значение $16,1 \pm 1,6\%$) по сравнению с пациентами с нормальным значением RDW (среднее значение $13,4 \pm 0,8\%$) был связан с более высоким риском смерти в стационаре ($7,6$ vs $3,6\%$, $p < 0,001$). Величина RDW при поступлении являлась независимым долгосрочным (21 мес.) предиктором сердечной смерти (отношение рисков (hazard ratio, HR) 1,831, 95% ДИ: 1,034-3,24 ($p = 0,03$). Кроме того, в настоящем исследовании



Шкала GRACE по сравнению со шкалой GRACE + RDW

Площадь под ROC-кривой	0,795 vs 0,826 (Z-статистика = -0,766; $p = 0,444$)
Net reclassification index (NRI)	0,428; $p = 0,0009$
Integrated discrimination index (IDI)	0,014; $p = 0,002$

Рис. 2 Анализ ROC-кривой для ширины распределения эритроцитов (RDW), шкалы GRACE 2.0 и их комбинации в прогнозировании риска смерти в течение 18 мес. у пациентов с ИМ. Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, AUC — Area Under Curve, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, IDI — integrated discrimination improvement (интегрированное улучшение дискриминации), NRI — net reclassification improvement (индекс чистой реклассификации), RDW — Red red blood cell distribution width (ширина распределения эритроцитов по объему), ROC — Receiver Operating Characteristic. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

повышенный уровень RDW при поступлении также был расценен в качестве независимого предиктора сердечной смерти в подгруппе пациентов без анемии — HR: 2,703, 95% ДИ: 1,208-6,048 ($p = 0,016$). Khaki S, et al. [30] последовательно отслежили 649 пациентов с ОИМ в течение 6 мес. и обнаружили, что у пациентов с высоким значением RDW ($\geq 14,6\%$) риск смерти в течение 6-мес. был значительно выше, чем среди пациентов с низким уровнем RDW ($< 14,6\%$) — $24,3$ vs $7,9\%$ ($p < 0,001$). Gul M, et al. [31] показали, что уровень RDW при поступлении независимо предсказывал сердечную смерть в течение трех лет у 3101 пациента с ОИМ (HR: 3,2, 95% ДИ: 1,3-7,78, $p = 0,01$) после коррекции факторов риска. Схожие результаты исследований показали, что RDW при поступлении независимо

предсказывал риск смерти в течение 18-мес. с OR, равным 1,298. В анализе ROC-кривых RDW продемонстрировал умеренную способность для прогнозирования смертельных исходов в течение 18-мес. с AUC равной 0,708, что соответствует результатам Li, et al. [33], демонстрирующим умеренную прогностическую эффективность RDW в предсказании риска смерти в течение одного года и трех лет (AUC 0,701 и 0,725, соответственно) среди 826 пациентов ОИМ. В ретроспективной работе Turcato G, et al. [34] исследовали 979 пациентов ОИМ, по основным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям (ОНСС) и смерти в течение 3 мес. В качестве определения ОНСС рассматривалась совокупность ОИМ, необходимость ЧКВ и коронарного шунтирования, проведения обоснованной незапланированной коронарографии. В многофакторном анализе авторы исследования продемонстрировали, что значение RDW независимо ассоциировалось с ОНСС в течение 3 мес. (скорректированное OR 1,36; 95% ДИ: 1,19-1,55; $p < 0,001$) и смертью (скорректированное OR 1,34; 95% ДИ: 1,05-1,71; $p = 0,02$). AUC для прогнозирования ОНСС в течение 3 мес. составила 0,67 (95% ДИ: 0,66-0,72; $p < 0,001$), с пороговым значением RDW 14,8%, что было связано с 3,8 (95% ДИ: 2,6-5,7; $p < 0,001$) выше риском ОНСС в течение 3 мес.

Несмотря на полученные доказательства, подтверждающие прогностическую ценность RDW при сердечно-сосудистых заболеваниях, механистические связи между повышенным уровнем RDW и клиническими неблагоприятными исходами остаются недостаточно разъясненными. Вероятные механизмы включают воспалительные и нейрогормональные активации, подтверждаемые корреляциями между повышенным уровнем RDW и такими маркерами, как натрийуретический пептид В-типа, скорость оседания эритроцитов и количество лейкоцитов [17, 18, 35]. Подавление зрелости эритроцитов противовоспалительными цитокинами может способствовать повышению значения RDW, свидетельствующему о нарушении эритропоэза [36]. Кроме того, белково-энергетическая недостаточность и комбинированная дислипидемия также связаны с повышением уровня RDW за счет их влияния на эритропоэз [14, 37].

Шкала GRACE, рекомендованная действующими руководствами [2, 3], является надежным инструментом для прогнозирования неблагоприятных клинических исходов пациентов с ОКС. Так, в проспективном исследовании с участием 2357 пациентов с ОКС, поступивших в 438 больниц Австралии и Новой Зеландии, доля лиц, умерших в течение 18 мес. составила 12,6% ($n = 296$). Более высокий балл по шкале GRACE был связан со значительно более высоким риском смерти в многовариантной модели — HR 1,04, 95% ДИ: 1,03-1,04 ($p < 0,001$) [38]. В отече-

ственной литературе существует несколько исследований, подтверждающих прогностическую роль шкалы GRACE в стратификации отдаленных исходов после ИМ. Кокорин В. А. и др. [39] исследовали возможность включения в шкалу GRACE 2.0 сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у 183 пациентов с верифицированным диагнозом ОКС, из которых у 114 (62,3%) больных был диагностирован ОИМ. Авторы продемонстрировали эффективность шкалы GRACE 2.0 в прогнозировании летального исхода в стационаре и в течение 12 мес. после ОКС с использованием сердечного тропонина I. В этом исследовании AUC составила 0,858 и 0,841, соответственно [39]. Бернс С. А. и др. [40] изучали возможность применения шкалы GRACE для долгосрочной оценки риска у 415 больных с ОКС без подъема сегмента ST. Авторы показали, что при многофакторном анализе шкала GRACE > 120 баллов, ФВ ЛЖ $< 47\%$ и мультифокальный атеросклероз являются независимыми предикторами смерти/ИМ в течение 6 лет. При этом сочетание трех указанных компонентов имело хорошие классификационные характеристики: чувствительность — 88,2%, специфичность — 68,7%, AUC — 0,824 ($p < 0,001$) [40]. Результаты этого исследования частично согласуются с нашими данными.

Другие шкалы, такие как CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) и PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction), были разработаны для оценки исходов пациентов, подвергшихся ЧКВ после ИМ. Опубликованная в 2005г шкала CADILLAC предполагает её использование у пациентов, прошедших процедуру реваскуляризации инфаркт-ответственной КА. В ней учитываются возраст пациента, класс острой СН по Killip, наличие почечной дисфункции, анемии, 3-сосудистое поражение коронарного русла и снижение ФВ ЛЖ по эхокардиографии. Шкала CADILLAC позволяет проводить стратификацию риска смерти в течение 12 мес. (AUC — 0,824) после перенесённого ИМ [41]. Шкала PAMI включает балльную оценку следующих параметров у пациентов с ОИМ: возраст, частота сердечных сокращений при поступлении, класс острой СН по Killip, переднюю локализацию ИМ или блокаду левой ножки пучка Гиса, а также подтверждённый диагноз сахарного диабета II типа [42]. Шкалу PAMI также предлагали использовать для прогнозирования клинических исходов в течение 12 мес., но существенным ограничением этой шкалы является то, что при ее составлении исключались пациенты с кардиогенным шоком, со сложной и многососудистой коронарной анатомией, а также пациенты, перенесшие ЧКВ после неудачной тромболитической терапии. Однако в реальной клинической практике такие пациенты могут составлять половину и более среди поступивших в стационар [43].

Зыков М. В. и др. [44] при изучении прогностического значения шкал PAMI, CADILLAC и GRACE у 423 последовательно госпитализированных пациентов с диагнозом ИМпСТ выявили, что для прогнозирования риска смертельных исходов или развития комбинированной точки (смерть или нефатальный ИМ) в течение одного года наблюдения наибольшей значимостью обладает шкала GRACE с AUC 0,78 и 0,70, соответственно. Однако в этом исследовании авторы использовали шкалу GRACE версии 1.0 [44].

Текущая версия GRACE 2.0 предполагает использование исключительно двух лабораторных биомаркеров (креатинина и сердечных тропонинов I и T), что не позволяет учитывать все патофизиологические механизмы, влияющие на клинические исходы. Попытки включения дополнительных переменных, таких как гемоглобин, D-димер и уровень кальция для внутрибольничной смерти [45-47], N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) для прогнозирования риска смерти в течение 30 сут. [48], наличие анемии и индекс коморбидности Чарлсона для прогнозирования риска смерти в течение 6 мес. [49, 50], продемонстрировали дополнительные возможности шкалы GRACE. Однако возможности шкалы для осуществления долгосрочного прогноза были ограничены. В предыдущих исследованиях сообщалось о дополнительной прогностической ценности RDW в дополнение к шкале GRACE. В исследовании Sangoi MB, et al. [51], в которое вошло 109 пациентов ОКС, RDW при включении в шкалу GRACE оказался независимым предиктором смерти в стационаре (HR 1,358, 95% ДИ: 1,04-1,77; $p=0,023$) с удовлетворительной калибровкой (p -значение Хосмера-Лемешоу 0,174) и незначительным улучшением дискриминационной способности (AUC 0,769, 95% ДИ: 0,677-0,847; $p\leq 0,0001$). Аналогично, в исследовании Zhao N, et al. [52], в которое вошло 480 последовательно поступавших пациентов с ОКС с Ме наблюдения в 37,2 мес., было выявлено, что значение RDW, как и использование шкалы GRACE, является независимым предиктором смерти от всех причин и нефатального ОИМ. Добавление RDW к шкале GRACE увеличило AUC для ОНСС с 0,749 (95% ДИ: 0,707-0,787) до 0,805 (0,766-0,839, $p=0,034$), с положительной динамикой сетевого показателя улучшения реклассификации (NRI=0,352, $p<0,001$) и приростом интегрированного показателя улучшения дискриминации (IDI 0,023, $p=0,002$).

Исследование Chang X, et al. [24], в которое вошли 390 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, продемонстрировало, что значение RDW и шкала GRACE были ключевыми независимыми предикторами ОНСС и сердечной смерти в регрессионной модели Кокса. Оптимальные пороговые значения были определены в 13,25% для RDW (AUC =0,694, 95% ДИ: 0,639-0,750, $p<0,001$)

и 119,5 для шкалы GRACE (AUC =0,721, 95% ДИ: 0,666-0,777, $p<0,001$). Комбинирование RDW и шкалы GRACE дополнительно улучшило прогностическую способность методики (AUC =0,775, 95% ДИ: 0,727-0,824, $p<0,001$). Анализ кривых Каплана-Мейера подчеркнул значимую прогностическую ценность комбинации с наивысшим риском сердечной смерти, наблюдаемым в группе с высоким RDW ($>13,25\%$) и высоким баллом по шкале GRACE ($>119,5$ баллов (Лог-ранк $\chi^2=24,684$, $p<0,001$). Подобно этому настоящее исследование также продемонстрировало независимую прогностическую способность как шкалы риска GRACE, так и значения RDW для оценки риска летальных исходов в течение 18-мес. у пациентов с ОКС. Кроме того, включение показателя RDW в шкалу GRACE значительно улучшило ее прогностическую способность для оценки риска смерти в течение 18 мес. после выписки. В то время как инкрементные изменения в AUC не были статистически значимыми, анализ чистой реклассификации показал значительное улучшение прогностической способности шкалы GRACE для долгосрочной оценки риска смерти при добавлении RDW. Незначительные изменения в AUC объясняются вариабельностью результатов, в отличие от стабильно воспроизводимых значений по шкале GRACE [53]. Для оценки реклассификации с использованием новых биомаркеров рекомендуется использовать NRI [27]. Значительное улучшение чистой реклассификации при включении RDW в шкалу GRACE указывает на более точную стратификацию долгосрочного риска для пациентов с ОИМ по сравнению с использованием только шкалы GRACE, что является важным при принятии решений персонифицированного лечения в реальной клинической практике.

В предыдущих исследованиях сообщалось о корреляции между RDW и шкалой GRACE. Так, в проспективном исследовании Contreras Gutiérrez VH [54], включившем 61 пациента ИМпСТ, была выявлена статистически значимая положительная корреляция между RDW и шкалой GRACE при поступлении ($r=0,410$, $p=0,01$). Аналогичные результаты, соответствующие выводам нашего исследования, были получены и в работе Polat N, et al. [23] при изучении 193 пациентов с нестабильной стенокардией/ОИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ ($r=0,351$, $p<0,001$). Очевидно, что повышение уровня RDW ожидается и у пациентов с ОИМ и высоким баллом по шкале GRACE, особенно если учитывать взаимосвязь между различными компонентами шкалы GRACE и RDW. Кроме того, повышение уровня креатинина, параметра, включенного в расчет риска по шкале GRACE [55], свидетельствует о значительной корреляции с увеличенными значениями RDW.

В настоящем исследовании установлено, что женский пол и 3-сосудистое атеросклеротическое

поражение КА сердца являются независимыми предикторами смерти в отдаленный период. Этот результат согласуется с данными предыдущих публикаций [41, 56], однако инкрементальный прирост прогностической ценности этих факторов в сочетании со значением RDW в шкале GRACE еще предстоит оценить в будущих исследованиях.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, несмотря на его проектирование в качестве проспективного, оно было неслучайным и наблюдательным, проведено на выборке относительно небольшого объема в рамках одного центра. Во-вторых, важные факторы, включая воспалительные маркеры, статус питания, запасы витамина В₁₂, железа и фолиевой кислоты, уровень натрийуретического пептида, потенциально связанные с повышением значения RDW, в нашем исследовании не определялись. В-третьих, мы сосредоточились на оценке вероятности смерти в течение 18 мес., однако шкала GRACE 2.0 не была

калибрована для 18-мес. периода наблюдения, поэтому ценность добавления RDW к шкале GRACE 2.0 предстоит изучить.

Заключение

Повышенный уровень RDW при поступлении пациентов в стационар оказался независимым предиктором летальных исходов в течение 18-мес. среди пациентов ОИМ. Включение значения RDW в шкалу GRACE может повысить предиктивное значение для оценки риска летальных исходов в долгосрочном периоде у пациентов ОИМ. Эти результаты указывают на потенциальные перспективы улучшения прогнозирования и разработки персонализированных терапевтических методик лечения и профилактики.

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

Литература/References

- Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, et al. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23:206. doi:10.1186/s12872-023-03231-w.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(22):e187-285. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.053.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2345-53. doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
- Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091. doi:10.1136/bmj.38985.646481.55.
- Fox KAA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open.* 2014;4:e004425. doi:10.1136/bmjopen-2013-004425.
- Abu-Assi E, Ferreira-González I, Ribera A, et al. Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes? *Am Heart J.* 2010;160(5). doi:10.1016/j.ahj.2010.06.053.
- Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis.* 2015; 7(10):E402-11. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.04.
- Arkew M, Gemechu K, Haile K, Asmerom H. Red Blood Cell Distribution Width as Novel Biomarker in Cardiovascular Diseases: A Literature Review. *J Blood Med.* 2022;13:413-24. doi:10.2147/JBM.S367660.
- Li N, Zhou H, Tang Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis Markers.* 2017;2017:7089493. doi:10.1155/2017/7089493.
- Liang L, Huang L, Zhao X, et al. Prognostic value of RDW alone and in combination with NT-proBNP in patients with heart failure. *Clin Cardiol.* 2022;45(7):802-13. doi:10.1002/clc.23850.
- Huang S, Zhou Q, Guo N, et al. Association between red blood cell distribution width and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. *Med (United States).* 2021;100(15):E25404. doi:10.1097/MD.00000000000025404.
- Ren H, Hua Q, Quan M, et al. Relationship between the red cell distribution width and the one-year outcomes in Chinese patients with stable angina pectoris. *Intern Med.* 2013;52(16):1769-74. doi:10.2169/internalmedicine.52.9314.
- Tsivanyuk MM, Geltser BI, Shakhgeldyan KI, et al. Parameters of complete blood count, lipid profile and their ratios in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(8):5079. (In Russ.) Циванюк М. М., Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И. и др. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(8):5079. doi:10.15829/1560-4071-2022-5079.
- Urvantseva IA, Nikolaev KYu, Salamatina LV, et al. Associations of red cell distribution width with clinical and laboratory characteristics of acute myocardial infarction. *Atheroscler.* 2013;9(3-4):31-7. (In Russ.) Урванцева И. А., Николаев К. Ю., Саламатина Л. В. и др. Ассоциации вариабельности объема эритроцитов с клинико-лабораторными характеристиками острого инфаркта миокарда. *Атеросклероз.* 2013;9(3-4):31-7.
- Kostenko VA, Sitnikova MYu, Skorodumova EA, et al. Predictive value of erythrocyte anisotropy coefficient in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(12):26-30. (In Russ.) Костенко В. А., Сит-

- никова М. Ю., Скородумова Е. А. и др. Прогностическое значение коэффициента анизотропии эритроцитов у пациентов, госпитализированных по поводу острой декомпенсированной хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2017;(12):26-30. doi:10.15829/1560-4071-2017-12-26-30.
17. Karanadze NA, Begrambekova YuL, Borisov EN, et al. Red cell distribution width as a predictor of impaired exercise capacity in patients with heart failure. *Kardiologiya*. 2022;62(4):30-5. (In Russ.) Каранадзе Н. А., Беграмбекова Ю. Л., Борисов Е. Н. и др. Ширина распределения эритроцитов как предиктор низкой толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2022;62(4):30-5. doi:10.18087/cardio.2022.4.n1813.
18. Gaisenok OV, Leonova MV. Red blood cell distribution width as a biomarker of chronic heart failure severity in elderly patients. *Meditsinskiy sovet*. 2021;14:134-40. (In Russ.) Гайсенок О. В., Леонова М. В. Индекс гетерогенности эритроцитов как биомаркер тяжести хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов. *Медицинский совет*. 2021;14:134-40. doi:10.21518/2079-701X-2021-14-134-140.
19. Skorodumova EG, Kostenko VA, Skorodumova EA, et al. Red cell distribution width — a potential new marker of acute decompensation of chronic heart failure. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2017;1:40-3. (In Russ.) Скородумова Е. Г., Костенко В. А., Скородумова Е. А. и др. Ширина распределения эритроцитов — потенциально новый маркер острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017;1:40-3. doi:10.24411/2309-1908-2017-00015.
20. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2017;389(10065):197-210. doi:10.1016/S0140-6736(16)30677-8.
21. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(2):86-105. doi:10.3109/10408363.2014.992064.
22. Xanthopoulos A, Giamouzis G, Dimos A, et al. Red Blood Cell Distribution Width in Heart Failure: Pathophysiology, Prognostic Role, Controversies and Dilemmas. *J Clin Med*. 2022;11(7). doi:10.3390/jcm11071951.
23. Polat N, Yildiz A, Oylumlu M, et al. Relationship between red cell distribution width and the GRACE risk score with in-hospital death in patients with acute coronary syndrome. *Clin Appl Thromb*. 2014;20(6):577-82. doi:10.1177/1076029613500707.
24. Chang X, Zhang S, Zhang M, et al. Combined value of red blood cell distribution width and global registry of acute coronary events risk score on predicting long-term major adverse cardiac events in STEMI patients undergoing primary PCI. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):13971-80. doi:10.1186/s12944-018-0881-7.
25. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35. doi:10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
26. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
27. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-72. doi:10.1002/sim.2929.
28. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol*. 1983;80(3):322-6. doi:10.1093/ajcp/80.3.322.
29. Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2011;22(3):138-44. doi:10.1097/MCA.0b013e328342c77b.
30. Khaki S, Mortazavi SH, Bozorgi A, et al. Relationship between red blood cell distribution width and mortality of patients with acute myocardial infarction referring to Tehran heart center. *Crit Pathw Cardiol*. 2015;14(3):112-5. doi:10.1097/HPC.000000000000047.
31. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, et al. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: A 3-year follow-up. *Coron Artery Dis*. 2012;23(5):330-6. doi:10.1097/MCA.0b013e3283564986.
32. Lee JH, Yang DH, Jang SY, et al. Incremental predictive value of red cell distribution width for 12-month clinical outcome after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2013;36(6):336-41. doi:10.1002/clc.22114.
33. Li D, Ruan Z, Wu B. Association of Red Blood Cell Distribution Width-Albumin Ratio for Acute Myocardial Infarction Patients with Mortality: A Retrospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb*. 2022;28(10760296221121286):1-7. doi:10.1177/10760296221121286.
34. Turcato G, Serafini V, Dilda A, et al. Red blood cell distribution width independently predicts medium-term mortality and major adverse cardiac events after an acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13). doi:10.21037/atm.2016.06.35.
35. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, et al. Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. *J Card Fail*. 2010;16(3):230-8. doi:10.1016/j.cardfail.2009.11.003.
36. Afsar B, Saglam M, Yuceturk C, et al. The relationship between red cell distribution width with erythropoietin resistance in iron replete hemodialysis patients. *Eur J Intern Med*. 2013;24(3):e25-9. doi:10.1016/j.ejim.2012.11.017.
37. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;158(4):659-66. doi:10.1016/j.ahj.2009.07.024.
38. Brieger DB, Chew DPB, Redfern J, et al. Survival after an acute coronary syndrome: 18-month outcomes from the Australian and New Zealand SNAPSHOT ACS study. *Med J Aust*. 2015;203(9):368.e1-368.e9. doi:10.5694/mja15.00504.
39. Kokorin VA, Arefiev MN, Gordeev IG. Grace Risk Score 2.0 predicts acute coronary syndrome outcomes: what marker of myocardial injury should we use? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(4):37-45. (In Russ.) Кокорин В. А., Арефьев М. Н., Гордеев И. Г. Шкала GRACE 2.0 для прогнозирования течения острого коронарного синдрома: какой из маркеров повреждения миокарда использовать? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(4):37-45. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-4-37-45.
40. Berns SA, Shmidt EA, Klimenkova AV, et al. Using the GRACE score to assess longterm risk in patients with nonST elevation acute coronary syndrome. *Doctor.Ru*. 2019;157(2):12-8. (In Russ.) Бернс С. А., Шмидт Е. А., Клименкова А. В. и др. Возможности шкалы GRACE в долгосрочной оценке риска у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *ДокторРу*. 2019;157(2):12-8. doi:10.31550/1727-2378-2019-157-2-12-18.
41. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: The CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1397-405. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.041.

42. Addala S, Grines CL, Dixon SR, et al. Predicting Mortality in Patients With ST-Elevation Percutaneous Coronary Intervention (PAMI Risk Score). *Am J Cardiol.* 2004;93(5):629-32. doi:10.1016/j.amjcard.2003.11.036.
43. Littnerova S, Kala P, Jarkovsky J, et al. GRACE score among six risk scoring systems (CADILLAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, Zwolle) demonstrated the best predictive value for prediction of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2015;10(4):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0123215.
44. Zykov MV, Kashtalap VV, Zykova DS, et al. Predicting of myocardial infarction complications within one-year follow-up. *The Siberian Medical Journal.* 2011;4(1):41-6. (In Russ.) Зыков М.В., Кашталап В.В., Зыкова Д.С. и др. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;4(1):41-6.
45. Sun Z, Yu T, Jiao Y, et al. Hospital mortality in acute coronary syndrome: adjustment of GRACE score by D-dimer enables a more accurate prediction in a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):1-7. doi:10.1186/s12872-019-1239-4.
46. Yan S Di, Liu XJ, Peng Y, et al. Admission Serum Calcium Levels Improve the GRACE Risk Score Prediction of Hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol.* 2016;39(9):516-23. doi:10.1002/clc.22557.
47. Correia LCL, Souza AC, Sabino M, et al. Hemoglobin level adds prognostic value to the global registry of acute coronary events score in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Cardiology.* 2012;121(4):213-9. doi:10.1159/000336954.
48. Kedhi E, Roolvink V, Ottervanger JP. Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:471-6.
49. Chiwhane A, Burchundi S, Manakshe G, et al. Incremental prognostic value of anemia in acute coronary syndrome from a rural hospital in India. *Glob Heart.* 2020;15(1):1-10. doi:10.5334/GH.527.
50. Erickson SR, Cole E, Kline-Rogers E, et al. The addition of the Charlson comorbidity index to the GRACE risk prediction index improves prediction of outcomes in acute coronary syndrome. *Popul Health Manag.* 2014;17(1):54-9. doi:10.1089/pop.2012.0117.
51. Sangoi MB, Guarda N dos S, Rödel AP, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width in prediction of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Clin Lab.* 2014;60(8):1351-6. doi:10.7754/clin.lab.2013.130907.
52. Zhao N, Mi L, Liu X, et al. Combined value of red blood cell distribution width and global registry of acute coronary events risk score for predicting cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *PLoS One.* 2015;10(10):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0140532.
53. Chen HC, Kodell RL, Cheng KF, et al. Assessment of performance of survival prediction models for cancer prognosis. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:102. doi:10.1186/1471-2288-12-102.
54. Contreras Gutiérrez VH. Red cell distribution width: A marker of in-hospital mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients? *Rev Médica Hosp Gen (Méx).* 2017;80(3):165-9. doi:10.1016/j.hgmx.2016.10.001.
55. Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(8):745-8. doi:10.1080/00365510802213550.
56. Yim S, Ahn JH, Jeong MH, et al. Impact of sex difference on clinical outcomes in acute myocardial infarction patients with single-vessel and multi-vessel disease: based on Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institute of Health. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2023;13(4):660-72. doi:10.21037/cdt-22-536.

Кардиальные проявления при миотонической дистрофии 1 типа

Клементьева А. Г.¹, Ерохина Е. К.², Шамтиева К. В.¹, Мельник Е. А.^{2,3}, Хробостова А. Н.¹, Филипенко М. Б.¹, Аракелянц А. А.⁴, Петерс Т. В.¹, Павликова Е. П.¹

¹Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО "МГУ им. М. В. Ломоносова". Москва; ²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва; ³ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова". Москва; ⁴ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Охарактеризовать поражение сердца при миотонической дистрофии 1 типа (МД1), наиболее распространенной форме наследственной первично-мышечной патологии у взрослых.

Материал и методы. 48 пациентам с МД1 (31 мужчина, 17 женщин, средний возраст 39,2±9,3 лет) проведены клинический осмотр, нейропсихологическое обследование, оценка липидного профиля, электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). Представлено 4 клинических случая, которые демонстрируют яркие кардиологические проявления МД1.

Результаты. Пациенты не предъявляли жалоб на нарушения ритма, боли в области грудной клетки, у 7 (14,6%) были жалобы на одышку при физической нагрузке. Те или иные формы нарушения сердечной проводимости встречались у 18 (37,5%) пациентов, которые были представлены атриовентрикулярной (АВ)-блокадой, нарушениями проведения по ветвям и ножкам пучков Гиса, внутрижелудочковой проводимости. По данным ХМ-ЭКГ частота сердечных сокращений <60 уд./мин регистрировалось у 46 (95,8%) пациентов, из них у 2 (4,2%) <30 уд./мин. У одного (2,1%) пациента выявлен ритм фибрилляций предсердий. По данным ЭхоКГ увеличение желудочков выявлено у 3 (6,3%) пациентов, предсердий — у 8 (16,7%). Ни у одного из пациентов фракция выброса не была <50%.

Заключение. Поражение сердца является частым проявлением МД1. Полученные знания из полноценного кардиологического обследования могут помочь не только улучшить качество жизни пациентов, но и избежать возможных побочных эффектов назначаемого лечения.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия 1 типа, нарушение сердечной проводимости, кардиомиопатия, электрофизиологическое исследование, имплантация электрокардиостимулятора.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/03-2024

Рецензия получена 12/04-2024

Принята к публикации 04/05-2024



Для цитирования: Клементьева А. Г., Ерохина Е. К., Шамтиева К. В., Мельник Е. А., Хробостова А. Н., Филипенко М. Б., Аракелянц А. А., Петерс Т. В., Павликова Е. П. Кардиальные проявления при миотонической дистрофии 1 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):3999. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3999. EDN UQDVUK

Cardiac manifestations in myotonic dystrophy type 1

Klementieva A. G.¹, Erokhina E. K.², Shamtieva K. V.¹, Melnik E. A.^{2,3}, Khrobostova A. N.¹, Filipenko M. B.¹, Arakelyants A. A.⁴, Peters T. V.¹, Pavlikova E. P.¹

¹Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University. Moscow; ²Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery of Pirogov Russian National Research University. Moscow; ³Bochkov Medical Genetics Research Center. Moscow;

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To characterize cardiac damage in myotonic dystrophy type 1 (MD1), which is the most common form of hereditary primary muscular pathology in adults.

Material and methods. Forty-eight patients with MD1 (31 men, 17 women, mean age 39,2±9,3 years) underwent clinical examination, neuropsychological examination, lipid profile assessment, electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring, and echocar-

diography. Four clinical cases are presented that demonstrate clear cardiac manifestations of MD1.

Results. The patients did not complain of arrhythmias or chest pain, while 7 (14,6%) had complaints of exercise shortness of breath. Cardiac conduction disorders occurred in 18 (37,5%) patients, which were represented by first- and second-degree atrioventricular (AV) block, his bundle and intraventricular conduction disturbances.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: erokhina0310@gmail.com

[Клементьева А. Г. — врач-терапевт, кардиолог, зав. приемным отделением, н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2310-936X, Ерохина Е. К.* — врач-невролог, ORCID: 0000-0002-9617-1706, Шамтиева К. В. — врач-невролог консультативно-диагностического отделения, н.с. отдела внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-6995-1352, Мельник Е. А. — к.м.н., н.с. Российского детского нервно-мышечного центра при обособленном структурном подразделении, доцент кафедры генетики неврологических болезней ИВДПО, ORCID: 0000-0001-5436-836X, Хробостова А. Н. — студентка факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0009-0007-1479-9836, Филипенко М. Б. — к.м.н., врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0009-0002-3099-968X, Аракелянц А. А. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-1243-2471, Петерс Т. В. — к.м.н., н.с. отдела внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2073-1797, Павликова Е. П. — д.м.н., профессор, врач-кардиолог, зав. отделом внутренних болезней, заместитель директора, ORCID: 0000-0001-7693-5281].

According to Holter monitoring, heart rate <60 bpm was recorded in 46 (95,8%) patients, of which 2 (4,2%) were <30 bpm. One (2.1%) patient had atrial fibrillation. According to echocardiography, ventricular enlargement was detected in 3 (6,3%) patients, and atrial enlargement — in 8 (16,7%). None of the patients had an ejection fraction <50%.

Conclusion. Cardiac involvement is a common manifestation of MD1. Full cardiac examination can help not only improve the quality of life of patients, but also avoid possible side effects of the prescribed treatment.

Keywords: myotonic dystrophy type 1, cardiac conduction disorder, cardiomyopathy, electrophysiological examination, pacemaker implantation.

Relationships and Activities: none.

Klementieva A. G. ORCID: 0000-0003-2310-936X, Erokhina E. K.* ORCID: 0000-0002-9617-1706, Shamtieva K. V. ORCID: 0000-0002-

6995-1352, Melnik E. A. ORCID: 0000-0001-5436-836X, Khrobostova A. N. ORCID: 0009-0007-1479-9836, Filipenko M. B. ORCID: 0009-0002-3099-968X, Arakelyants A. A. ORCID: 0000-0002-1243-2471, Peters T. V. ORCID: 0000-0002-2073-1797, Pavlikova E. P. ORCID: 0000-0001-7693-5281.

*Corresponding author: erokhina0310@gmail.com

Received: 29/03-2024

Revision Received: 12/04-2024

Accepted: 04/05-2024

For citation: Klementieva A. G., Erokhina E. K., Shamtieva K. V., Melnik E. A., Khrobostova A. N., Filipenko M. B., Arakelyants A. A., Peters T. V., Pavlikova E. P. Cardiac manifestations in myotonic dystrophy type 1. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):3999. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3999. EDN UQDVUK

AB — атриовентрикулярная(-ые), АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МД1 — миотоническая дистрофия 1 типа, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистая система, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ACE-III — Addenbrooke's cognitive examination III, MIRS — Muscular Impairment Rating Scale, MoCA — Montreal Cognitive Assessment, N — норма.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Поражение сердца, встречающееся у подавляющего числа пациентов с миотонической дистрофией 1 типа (МД1), является второй по частоте причиной смерти после респираторных нарушений и нередко предшествуют развитию генерализованной мышечной слабости.
- Кардиальные симптомы наиболее часто включают нарушения проводимости, тахикардии и ишемические проявления, своевременная диагностика которых важна, чтобы снизить риск летального исхода.

Что добавляют результаты исследования?

- На ведение пациентов оказывают значимое влияние особенности их нейропсихологического профиля, особенно выраженность когнитивных нарушений, что снижает их критическое отношение к своему состоянию и требует регулярного обследования сердечно-сосудистой системы даже при отсутствии жалоб.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiac disease, which occurs in the vast majority of patients with myotonic dystrophy type 1 (MD1), is the second most common cause of death after respiratory disorders and often precedes generalized muscle weakness.
- Cardiac symptoms most often include conduction disturbances, tachyarrhythmias and ischemic manifestations, the timely diagnosis of which is important to reduce the death risk.

What might this study add?

- The management of patients is significantly influenced by their neuropsychological profile, especially the severity of cognitive impairment, which reduces critical attitude towards condition and requires regular cardiovascular examination, even in the absence of complaints.

Введение

Миотоническая дистрофия 1 типа (МД1) является наследственным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, причиной которого является экспансия тринуклеотидных повторов (CTG) в гене *DMPK*, кодирующем миотонин протеинкиназу. Помимо классических мышечных симптомов у пациентов с МД1 развивается поражение многих органов и систем: центральной и периферической нервной системы, кожи, дыхательной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем (ССС) [1]. Заболеваемость МД1 оценивается как

1 случай/8 тыс. новорожденных, а его распространенность во всем мире колеблется от 5 до 20 случаев/100 тыс. жителей, что делает его одним из самых часто встречающихся наследственных нервно-мышечных заболеваний [2]. В настоящее время патогенетической терапии не разработано.

Поражение сердца, нередко предшествующее развитию мышечной слабости, встречается у 80% пациентов с МД1 и является второй по частоте причиной смерти после респираторных нарушений [3]. МД1 может дебютировать с кардиальных проявлений, еще до развития миотонии и мышечной

слабости [4]. Проявления со стороны ССС могут возникать у молодых людей и даже детей [5].

Поражение сердца у пациентов с МД1 протекает как дегенеративный процесс с прогрессирующим фиброзом и жировым замещением соединительной ткани, который в первую очередь затрагивает специализированную проводящую систему, а также первоначально непораженные участки миокарда предсердий и желудочков [6]. Нарушения проводящей системы прогрессируют и, хотя изначально могут быть бессимптомными, риск симптоматических аритмий крайне высок [7].

Кардиальные симптомы при МД1 можно разделить на три группы: нарушения сердечной проводимости, тахикардии и ишемические проявления [3]. Нарушения проводимости встречаются у ~40% пациентов и могут затронуть любую часть проводящей системы, однако чаще всего это пучок Гиса и волокна Пуркинье [3, 8]. Дефекты проводимости обычно выявляются на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ) в виде удлинения интервалов PQ, QRS, в т.ч. и у бессимптомных пациентов [3, 8]. Среди наджелудочковых тахикардий наиболее распространены трепетание или фибрилляция предсердий, которые выявляются в 25% случаев [9]. Диагностика желудочковых аритмий, таких как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, крайне важна, т.к. профилактическая имплантация кардиовертера-дефибриллятора пациентам с подобными нарушениями может снизить риск летального исхода [10]. Другие кардиальные проявления включают ишемическую болезнь сердца в виде нестабильной и стабильной стенокардии, инфаркта миокарда в молодом возрасте [3].

Осведомленность кардиологов о том, что данные проявления могут быть частью системного заболевания, способствует своевременной постановке диагноза у данной группы пациентов. В то же время всем пациентам с установленной МД1 необходимо проводить тщательное обследование в динамике для выявления рисков серьезных сердечно-сосудистых событий.

В статье описаны общие закономерности выявляемых изменений при исследовании ССС у данной группы больных и серия клинических случаев пациентов с МД1 с кардиальной патологией. Изложены подходы к обследованию и ведению пациентов с МД1, имеющих различные варианты кардиальных проявлений данной патологии.

Материал и методы

В исследование, проводимое на базе неврологического отделения МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, было включено 48 пациентов с МД1 ≥18 лет. Критерием включения было генетическое подтверждение диагноза.

Всем пациентам проведен клинический осмотр, оценка выраженности мышечной слабости с помощью

специализированной шкалы оценки мышечных нарушений (Muscular Impairment Rating Scale — MIRS), где 1 — нет мышечной слабости, а 5 — выраженная дистальная и проксимальная слабость в конечностях, нарушения ходьбы.

Все пациенты оценены на наличие когнитивных нарушений с помощью Адденбрукской шкалы III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA). Эмоциональный статус пациентов оценивался с помощью шкалы депрессии Гамильтона, шкалы тревоги Бека и шкалы апатии.

Для всех пациентов определен индекс массы тела (ИМТ); в соответствии с классификацией ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997г): 18,5–24,9 кг/м² — нормальная масса тела; 25,0–29,9 кг/м² — избыточная масса тела; 30,0–34,9 кг/м² — ожирение I ст.; 35,0–39,9 кг/м² — ожирение II ст.; ≥40 кг/м² — ожирение III ст.¹

Всем пациентам проведена лабораторная диагностика (оценены липидограмма и уровень гликированного гемоглобина) и исследование ССС, включающее ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ) и эхокардиографию (ЭхоКГ), с использованием оборудования, закупленного в рамках программы развития МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (рег. № НИОКТР 123032800008-7).

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 26.0 (IBM). Основной описательной статистикой для категориальных переменных были частота и процентная доля, для количественных переменных — медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25–Q75). Для оценки взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ Спирмена. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты обследования пациентов с МД1

Обследовано 48 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом МД1.

У пациентов не было жалоб на нарушения ритма, эпизоды потери сознания, боли в области грудной клетки. Только 7 (14,6%) пациентов предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке, которая не всегда была объяснима степенью выраженности мышечной слабости.

Всем пациентам выполнено обследование ССС в объеме ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ, оценка липидного профиля — уровни холестерина (ХС) общего и ХС липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП, соответственно), триглицеридов. Все данные, полученные в результате сбора анамнеза, физикального обследования и инструментальных методов обследования, суммированы в таблицах 1–4.

Из сосудистых факторов риска наиболее часто встречалось повышение массы тела — у 23 (47,9%) пациентов, из них ожирение I ст. (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²) — у 8 (16,7%)¹. Сахарный диабет (СД) 2 типа был выявлен у 6 (12,5%) пациентов. Артериальная гипертензия (АГ) I ст. отмечалась у 5 (10,4%) пациентов. Курили 9 (18,75%) пациентов. Ни у одного из пациентов не было определено гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов брахиоцефальных артерий.

Те или иные формы нарушения сердечной проводимости встречались у 18 (37,5%) пациентов уже при про-

¹ World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO.

Таблица 1

Сосудистые факторы риска и результаты лабораторных исследований у пациентов с МД1

Показатель	n (%)	Me	Q25	Q75	min	max
Возраст, лет		36	27	45	18	68
Пол, мужчин	29 (60,4)					
ИМТ, кг/м ²		23,3	20,4	27,4	15,2	35,0
Избыточная масса тела (25,0-29,9 кг/м ²)	15 (31,3)					
Ожирение I ст. (30,0-34,9 кг/м ²)	8 (16,7)					
ХС общий, ммоль/л		4,74	4,02	5,21	2,70	6,70
Гиперхолестеринемия (ХС $\geq$ 5,0 ммоль/л)	17 (35,4)					
HbA _{1c} , %		5,09	4,80	5,50	4,36	8,81
СД 2 типа (у всех HbA _{1c} > 6,2%)	6 (12,5)					
АГ I ст.	5 (10,4)					
Курение	9 (18,75)					

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, Me — медиана, МД1 — миотоническая дистрофия 1 типа, СД — сахарный диабет, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 2

Показатели ЭКГ у пациентов с МД1

Показатель	n (%)	Me	Q25	Q75	min	max
ЧСС, уд./мин		66	60	73	47	106
RR, мсек		890	800	980	565	1260
PQ, мсек		18	16	21	12	24
PQ > 20 мсек	12 (25)					
QRS, мсек		10	9	11	8	18
QRS > 9 мсек	27 (56,3)					
QTc, мсек		400	390	412	373	457

Примечание: МД1 — миотоническая дистрофия 1 типа, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 3

Показатели ХМ-ЭКГ у пациентов с МД1

Показатель	n (%)	Me	Q25	Q75	min	max
Среднесуточная ЧСС, уд./мин		69	64	75	44	97
max ЧСС за сут., уд./мин		123	112	134	67	168
min ЧСС за сут., уд./мин		46	40	53	27	68
ЧСС < 60/50/40/30 уд./мин	46 (95,8)/37 (77,1)/13 (27,1)/2 (4,2)					
ЧСС > 80 уд./мин	4 (8,3)					
Число экстрасистол > 2000	1 (2,1)					
Паузы > 2000 мсек	7 (14,6)					

Примечание: МД1 — миотоническая дистрофия 1 типа, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

ведении стандартной ЭКГ, которые были представлены атриовентрикулярной (АВ)-блокадой 1 ст., нарушениями проведения по ветвям и ножкам пучка Гиса, нарушениями внутрижелудочковой проводимости. При анализе сердечных интервалов: PQ превышал 20 мсек у 12 (25%) пациентов, но в целом составлял не > 24 мсек, QRS превышал 9 мсек у 27 (56,3%) пациентов, но в целом составлял не > 18 мсек, QTc не превышал > 500 мсек ни у одного из пациентов.

Длительность интервала PQ была связана с возрастом ($R=0,465$, $p=0,001$), уровнем общего ХС ($R=0,327$, $p=0,026$) и гликированного гемоглобина ($R=0,339$, $p=0,034$).

По данным ХМ-ЭКГ у 2 (4,2%) помимо АВ-блокады 1 ст. были зафиксированы эпизоды АВ-блокады 2 ст. Мо-

битц 1, а также у 1 (2,1%) пациента была выявлена синоаурикулярная блокада 2 ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) < 60 уд./мин регистрировалось у 46 (95,8%) пациентов, < 50 уд./мин у 37 (77,1%), < 40 уд./мин у 13 (27,1%), < 30 уд./мин у 2 (4,2%) (клинические случаи 1 и 2). Среднесуточная ЧСС была > 80 уд./мин у 4 (8,3%) пациентов, но в подавляющем числе случаев не превышала 90 уд./мин. Среднесуточная ЧСС не показала взаимосвязи с сосудистыми факторами риска.

Только у 1 (2,1%) пациента был выявлен ритм трепетания предсердий правильной формы с частотой проведения 4:1

Количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол не превышало 2000 за исключением одного

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ у пациентов с МД1

Количество пациентов (n=48)	n (%)	Me	Q25	Q75	min	max
КДР ЛЖ, см		4,90	4,50	5,10	4,00	6,10
КСР ЛЖ, см		3,20	2,90	3,40	2,50	3,90
КДО ЛЖ, мл		84,5	72,0	102,0	58,0	178,0
КСО ЛЖ, мл		35,5	27,0	42,0	21,0	84,0
ФВ ЛЖ, %		61,5	58,0	64,3	53,0	68,0
Размер ПЖ, см		2,60	2,40	2,80	1,67	3,70
Объем ЛП, мл		45,0	39,0	53,0	23,7	109,0
Объем ЛП >60 мл	8 (16,7)					
Площадь ПП, см ²		14,0	13,0	16,0	10,0	21,0
Площадь ПП >18 см ²	4 (8,3)					

Примечание: КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МД1 — миотоническая дистрофия 1 типа, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

пациента (клинический случай 2). Паузы >2000 мсек были зарегистрированы у 7 (14,6%) пациентов и были единичными за исключением трех пациентов (клинические случаи 1, 2, 3).

По данным ЭхоКГ увеличение конечно-диастолических размера и объема (КДР и КДО) левого желудочка (ЛЖ) так же, как и размера правого желудочка (ПЖ), было выявлено только у описанных пациентов в клинических случаях 1, 2, 3), в то время как увеличение предсердий встречалось чаще. Снижение фракции выброса (ФВ) не наблюдалось.

Объем левого предсердия (ЛП) был увеличен у 8 (16,7%) пациентов, из которых у двух составил 90 мл (клинический случай 1) и 109 мл (клинический случай 3). Размер ЛП был положительно связан с возрастом ($R=0,325$, $p=0,027$) и индексом массы тела (ИМТ) ($R=0,654$, $p<0,001$). Площадь правого предсердия (ПП) была незначимо увеличена только у 4 (8,3%) пациентов и также имела взаимосвязь с возрастом ($R=0,308$, $p=0,042$) и ИМТ ($R=0,519$, $p<0,001$).

Далее представлены наиболее показательные клинические случаи, которые демонстрируют яркие кардиологические проявления МД1, а также обозначают трудности, с которыми встречаются врачи при ведении таких пациентов.

Клинический случай 1

Информация о пациенте. Пациент Ц., 42 года, во время планового обследования в условиях неврологического отделения с основным диагнозом МД1, взрослая форма, с дебютом заболевания в 36 лет, был направлен на кардиологическое обследование. Пациент не отмечал жалоб со стороны ССС, в т.ч. перебоев в работе сердца, синкопе, ортопноэ.

Наследственный анамнез по заболеваниям ССС не был отягощен.

Результаты физикального осмотра. Рост: 180 см, вес: 95 кг, ИМТ: 29,3 кг/м² (избыточная масса тела). СД, АГ, курение отрицал.

При проведении неврологического осмотра — 4 балла по MIRS, что соответствовало наличию

дистальной и проксимальной слабости, функция ходьбы была нарушена.

Нейропсихологическое тестирование выявило снижение когнитивных функций (25 баллов по MoCA при $N>26$, 82 балла по ACE-III, где $N<88$ с чувствительностью 94%, специфичностью 89% свидетельствует о деменции [11]), а также апатию (33 балла по шкале апатии, $N<30$ [12], при этом клинически значимых депрессии и тревоги выявлено не было. Пациент получил высшее образование, самостоятельно себя обслуживал, на момент обследования не работал.

Диагностическая оценка. Показатели липидограммы (уровни ХС общего, ХС ЛНП, ХС ЛВП, триглицеридов) были в пределах нормы [13].

По данным ЭКГ: увеличение продолжительности комплекса QRS до 16 мсек ($N<9$), ритм трепетания предсердий правильной формы с частотой проведения 4:1, ЧСС 47 уд./мин, блокада правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса. По данным ХМ-ЭКГ в течение исследования регистрировалось трепетание предсердий правильной и неправильной формы. Средняя ЧСС за сут. составила 34 уд./мин, минимальная ЧСС — 14 уд./мин, максимальная ЧСС — 63 уд./мин, нарушение проводимости в течение всего исследования по типу синдрома Фредерика: полная поперечная блокада сердца и длительно персистирующая форма типичного трепетания предсердий (рисунок 1 А). Пауз >3000 мс зарегистрировано 468, из них >4000 мс — 36.

По данным ЭхоКГ незначительное расширение полости ЛЖ: конечно-систолический размер — 5,7 см ($N<5,5$), конечно-систолический объем (КСО) — 64 мл ($N<32$), КДО — 161 мл ($N<128$), ФВ — 59%. Увеличение размера ПЖ до 3,2 см ($N<3$); объема ЛП до 90 мл ($N<60$); площади ПП до 20 см² ($N<18$).

Заключение. На основании выявленных изменений кардиологом рекомендовано проведение

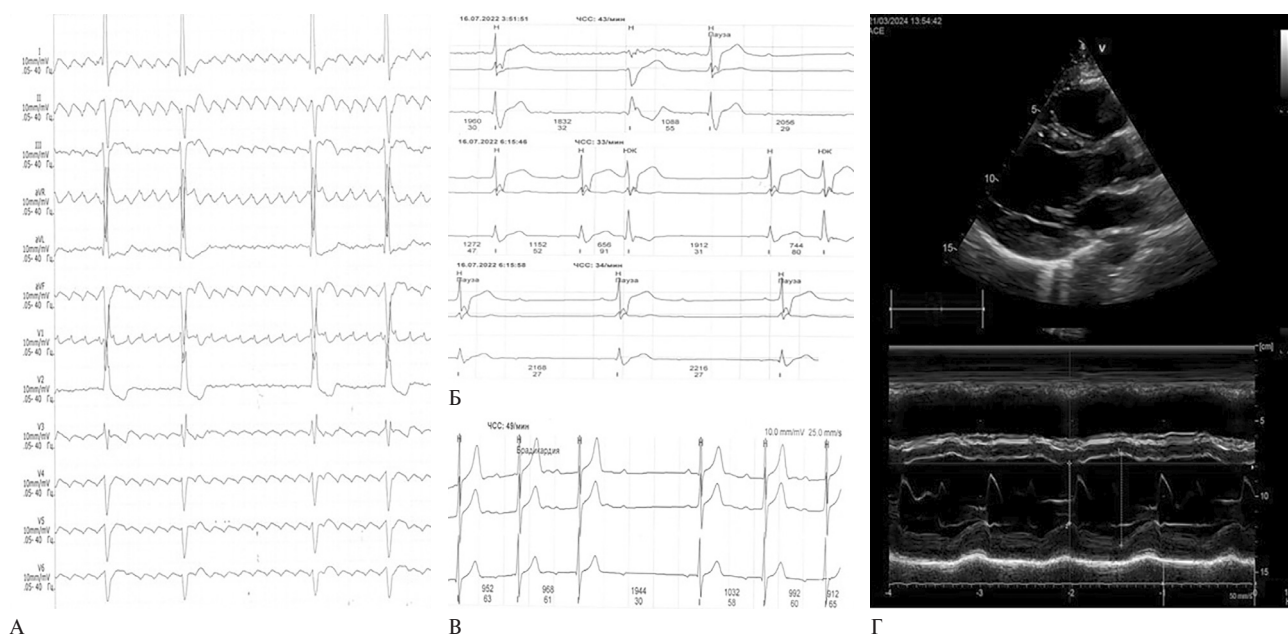


Рис. 1 Демонстрация находок ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ у пациентов с МД1: А) синдром Фредерика: полная поперечная блокада сердца и трепетание предсердий; Б) АВ-блокада II ст., 2:1.; В) гипертрофия миокарда ЛЖ, расширение корня аорты; Г) АВ-блокада II ст. Мобитц I. Примечание: АВ — атриовентрикулярная, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭКГ — электрокардиография.

экстренной имплантации электрокардиостимулятора, однако пациент категорически отказался от проведения хирургического лечения, вероятно, вследствие имеющихся когнитивных нарушений и особенностей нейропсихологического профиля.

Помимо явной диссоциации между клинической картиной и данными инструментальной диагностики данный клинический случай демонстрирует влияние нейропсихологических нарушений пациентов с МД1 на принятие ими решений в отношении важных вопросов собственного здоровья и жизни.

Клинический случай 2

Информация о пациенте. Пациент Е., 38 лет, в рамках госпитализации в неврологическом отделении с диагнозом МД1, взрослая форма, с дебютом заболевания в 29 лет, планово проходил кардиологическое обследование. Пациент не отмечал жалоб со стороны ССС, в т.ч. ограничений физической активности за счёт одышки или дискомфортных ощущений в груди. Перебои в работе сердца, синкопе, ортопноэ и отеки голеней отрицал.

Наследственный анамнез: мать умерла в возрасте 54 лет вследствие внезапной сердечной смерти.

Результаты физикального осмотра. Рост: 180 см, вес: 100 кг, ИМТ: 30,9 кг/м² (ожирение I ст.). СД, АГ, курение отрицал.

При проведении неврологического осмотра — 3 балла по MIRS, что соответствовало наличию дистальной мышечной слабости.

По результатам нейропсихологического тестирования когнитивный статус не был изменен,

а среди эмоциональных нарушений отмечалась только тревожность (28 баллов по шкале тревоги Бека при $N < 21$), не наблюдалось депрессии и апатии. Пациент получил высшее образование, на момент обследования работал.

Диагностическая оценка. В липидограмме были обнаружены повышение уровня общего ХС до 5,3 ммоль/л.

Пациенту было выполнено стандартное инструментальное исследование ССС. По данным ЭКГ: увеличение интервалов PQ до 23 мсек ($N < 20$) — АВ-блокада I ст., QRS до 18 мсек ($N < 9$), ЧСС 46 уд./мин, блокада правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса. По данным ХМ-ЭКГ: синусовый ритм, средняя ЧСС составила за сут. 44 уд./мин, минимальная ЧСС — 27 уд./мин, максимальная ЧСС — 67 уд./мин, выявлено 2965 одиночных наджелудочковых экстрасистол, 7 выскальзывающих желудочковых комплексов, регистрировались паузы > 2000 мс на фоне нарушения АВ-проводимости в количестве 2777. АВ-блокада I ст. в течение всего исследования, АВ-блокада II ст. Мобитц I преимущественно в вечернее и ночное время, отмечались периоды 2:1 (рисунок 1 Б).

По данным ЭхоКГ было выявлено незначительное расширение полости ЛЖ: КДО — 140 мл ($N < 128$), КСО — 55 мл ($N < 32$), ФВ — 61%. Объем ЛП составил 64 мл ($N < 40$), в остальном без значимых особенностей.

Закключение. Данный клинический случай демонстрирует наличие выраженных нарушений сердечной проводимости и ритма сердца, требующих хирургического лечения, у пациента без каких-либо

жалоб со стороны ССС. Пациенту проведено инвазивное электрофизиологическое исследование и установлен 2-камерный электрокардиостимулятор, что в соответствии с рекомендациями по брадиаритмиям Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов имеет уровень доказательности IB [14, 15].

Клинический случай 3

Информация о пациенте. Пациент Р., 48 лет, с МД1, взрослая форма, с дебютом заболевания в 20 лет, при плановом обследовании отмечал наличие одышки при минимальной физической нагрузке, несистемное головокружение. Наследственный анамнез по заболеваниям ССС был отягощен: у отца пациента была неуточненная патология сердца.

Результаты физикального осмотра. Рост: 175 см, вес: 100 кг, ИМТ: 33 кг/м² (ожирение I ст.). Курильщик, установлен диагноз СД 2 типа. Артериальное давление (АД) было в пределах нормы.

При проведении неврологического осмотра — 5 баллов по MIRS, что соответствует наличию выраженной дистальной и проксимальной слабости, вследствие чего значимо нарушены ходьба и способность к самообслуживанию.

Наблюдались выраженный когнитивный дефицит (20 баллов по MoCA при N>26, 72 балла по ACE-III, где N<82 с чувствительностью 84%, специфичностью 100% свидетельствует о деменции) и такие эмоциональные нарушения, как депрессия (14 баллов по шкале депрессии Гамильтона, N<7), тревога (22 балла по шкале тревоги Бека, N<10) и апатия (52 балла по шкале апатии, N<30).

Диагностическая оценка. По данным липидограммы обращало на себя внимание снижение уровня ХС ЛВП — 0,45 ммоль/л, при этом уровень общего ХС был 2,9 ммоль/л.

По данным ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 70 уд./мин, диффузное нарушение реполяризации. По данным ХМ-ЭКГ: на фоне синусового ритма брадикардия в ночные часы, средняя ЧСС за сут. составила 49 уд./мин, минимальная ЧСС — 32 уд./мин, максимальная ЧСС — 110 уд./мин, зарегистрировано 84 желудочковых экстрасистол, из них 2 парные. Пауз длительностью >2000 мс зарегистрировано 13, из них 2 постэкстрасистолические.

По данным ЭхоКГ выявлено расширение всех камер сердца. ЛЖ: КДО — 178 мл (N<128), КСО — 84 мл (N<32), ФВ — 53%, толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ — 1,5 см (N<1), толщина задней стенки ЛЖ — 1,6 см (N<1), Увеличение размеров ПЖ до 3,7 см (N<3); переднезаднего размера ЛП до 5,1 см (N<4), объема ЛП до 109 мл (N<60); площади ПП до 20 см² (N<18). Гипертрофия миокарда ЛЖ, кардиомегалия, расширение корня аорты (рисунок 1 В).

Заключение. Особенности нейропсихологического профиля в данном случае вносили негативный вклад в состояние пациента, а также в уровень его комплаентности к лечению.

Клинический случай 4

Информация о пациенте. Пациент К., 23 лет, с МД1, детская форма, на момент поступления в неврологическое отделение жалоб со стороны ССС не отмечал. Из анамнеза известно, что в возрасте 6 лет у пациента было выявлено нарушение сердечной проводимости при отсутствии других проявлений заболевания, в т.ч. миотонии и мышечной слабости. МД1 была диагностирована в возрасте 22 лет, т.о., задержка постановки верного диагноза составила 16 лет. Наследственный анамнез был отягощен по отцовской линии — неуточненное поражение сердца.

Результаты физикального осмотра. ИМТ был в пределах нормы. Курение, СД и АГ отрицал.

При проведении неврологического осмотра — 2 балла по MIRS, что соответствует отсутствию клинически значимой мышечной слабости.

Нейропсихологическое тестирование не выявило снижения когнитивных функций, однако присутствовали депрессия (12 баллов по шкале Гамильтона, N<7) и апатия (36 баллов по шкале апатии, N<30). Самостоятельно себя обслуживал, имел среднее профессиональное образование, не работал.

Диагностическая оценка. Показатели липидограммы были в пределах нормы.

По данным ЭКГ: нарушение внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса, незначительное увеличение продолжительности комплекса QRS до 10 мсек (N<9), ЧСС 62 уд./мин. По данным ХМ-ЭКГ: регистрировалась постоянная АВ-блокада I ст., однократно АВ-блокада II ст. Мобитц II (рисунок 1 Г). Средняя ЧСС за сут. составила 62 уд./мин, минимальная ЧСС — 39 уд./мин, максимальная ЧСС — 117 уд./мин.

По данным ЭхоКГ значимых структурных изменений не выявлено.

Заключение. Особенностью данного клинического случая является дебют МД1 с кардиальной патологии в детском возрасте при отсутствии каких-либо других проявлений заболевания.

Обсуждение

Кардиальные проявления у пациентов с МД1 гораздо чаще представлены нарушениями проводимости, в то время как нарушения ритма сердца в представленной выборке были единичными.

Описанные клинические случаи, как и большинство пациентов с МД1 не имели оформленных жалоб ввиду когнитивных нарушений, а также особенностей нейропсихологического профиля, в частности наличия депрессии и апатии, которые

Таблица 5

Частота проведения инструментальных исследований у пациентов с МД1

Исследование	Частота проведения
ЭКГ	не <1 раза/год
Осмотр кардиолога	не <1 раза/год
Липидный профиль	не <1 раза/3 года
ХМ-ЭКГ	Первое исследование при установлении диагноза Далее:
	При вновь появившихся изменениях на ЭКГ — сразу, или при симптомах со стороны ССС и возрасте >40 лет — 1 раз/3-5 лет
ЭхоКГ	При изменениях на ЭКГ сразу, или при симптомах со стороны ССС и возрасте >40 лет — 1 раз/3-5 лет
МРТ сердца	По показаниям после основного блока обследований
ЭФИ	По показаниям после основного блока обследований
УЗДГ БЦА	По показаниям (синкопе, изменения вещества головного мозга сосудистого генеза)
СМАД	По показаниям (синкопе, изменения вещества головного мозга сосудистого генеза)

Примечание: БЦА — брахиоцефальные артерии, МД1 — миотоническая дистрофия 1 типа, МРТ — магнитно-резонансная томография, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССС — сердечно-сосудистая система, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

могли бы дать врачу возможность заподозрить вовлечение в патологический процесс сердца, что требовало бы проведения обследования ССС.

Важно отметить, что МД1 может дебютировать кардиальными проявлениями еще до развития миотонии и мышечной слабости, в т.ч. у молодых людей, как продемонстрировано в приведенных клинических случаях. Также обязателен тщательный сбор наследственного анамнеза, особенно важно спрашивать пациентов о внезапной сердечной смерти у родственников. Зачастую это может указывать на возможность наличия сердечной патологии у самого пациента.

Стратификация пациентов по уровню сердечно-сосудистого риска должна быть реализована неврологом уже на начальном этапе оценки состояния пациента, чтобы иметь возможность определить уровень сложности кардиологических исследований в соответствии с практическими клиническими путями (таблица 5). Согласно клиническим рекомендациям пациентам с МД1 показаны проведение ЭКГ и осмотр кардиолога 1 раз в год, а при наличии изменений ЭКГ, симптомов со стороны ССС или возраста >40 лет также ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ — каждые 3-5 лет [7]. Суточное мониторирование АД и ультразвуковое доплерографическое исследование брахиоцефальных артерий целесообразно проводить пациентам с жалобами на синкопе, а также при выявлении изменений вещества головного мозга сосудистого генеза по данным магнитно-резонансной томографии, которые не укладываются в проявления основного заболевания.

Поскольку знания в отношении применения фармакологической терапии у данной группы пациентов ограничены, целесообразно рассматривать возможность ранней имплантации кардиовертера-

дефибриллятора в рамках первичной профилактики внезапной сердечной смерти [6, 7, 12, 16].

В отличие от нарушений ритма сердца, об эпидемиологии дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности (СН) у пациентов с МД1 мало известно [17]. Распространенность симптоматической СН у пациентов с МД1 согласно данным литературы колеблется от 0,1 до 7,1% [7], однако симптомы СН могут быть недооценены из-за ограниченного уровня физической активности данных пациентов. Рекомендовано начинать лечение СН как можно раньше, в частности, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и антагонистами рецепторов ангиотензина II, которые могут оказывать антифибротический эффект [18].

АГ не характерна для пациентов с МД1 [6], но при необходимости пациентам в качестве гипотензивной терапии назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II, как и в случае СН [18].

Может быть рекомендована оценка липидного профиля, т.к. гиперхолестеринемия является одним из модифицируемых сосудистых факторов риска, которую целесообразно проводить раз в 3 года, а в случае выявления отклонений необходим более частый контроль показателей [7]. Более того, влияние статинов на состояние пациентов с МД1 изучено недостаточно, поэтому врачам необходимо тщательно следить за возможными осложнениями со стороны мышечной ткани при назначении данной группы препаратов. В качестве альтернативы статинам возможно рассмотрение применения ингибиторов PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9) [19].

Из корригируемых сосудистых факторов риска у пациентов также отмечено повышение ИМТ, коррелирующего с кардиальными проявлениями. В связи с данным наблюдением данной группе пациентов следует рекомендовать умеренные аэробные нагрузки, поскольку они повышают мышечный тонус [7], эластичность сосудистой стенки [20, 21] и могут способствовать снижению веса.

Данные об имеющихся кардиальных проявлениях и причинах их развития важны для предупреждения побочных эффектов лекарственных препаратов, назначаемых по основному заболеванию или сопутствующей патологии, в частности при лечении возникающих инфекционных осложнений, коррекции психоэмоциональных нарушений. Так, в качестве препарата первой линии для облегчения социально ограничивающих симптомов миотонии используют мексилетин, который является антиаритмическим препаратом класса IB, но его назначение следует согласовывать с кардиологом при наличии нарушений ритма у пациента [7].

Ещё одним препаратом, требующим согласования с кардиологом, является карбамазепин. Препарат не приведен в основных рекомендациях по лечению пациентов с МД1, но зачастую фигурирует в научных публикациях ввиду большей доступности по сравнению с мексилетином [22, 23], однако и его назначение требует оценки рисков со стороны ССС, поскольку он противопоказан при АВ-блокадах и других нарушениях сердечной проводимости [21].

Литература/References

- Erokhina EK, Melnik EA, Vlodavets DV. Clinical features of the course of various forms of myotonic dystrophy type 1. Russian Journal of Child Neurology. 2023;18(1):22-37. (In Russ.) Ерохина Е.К., Мельник Е.А., Влодавец Д.В. Клинические особенности течения разных форм миотонической дистрофии 1-го типа. Русский журнал детской неврологии. 2023;18(1):22-37. doi:10.17650/2073-8803-2023-18-1-22-37.
- Johnson NE, Butterfield RJ, Mayne K, et al. Population-based prevalence of myotonic dystrophy type 1 using genetic analysis of statewide blood screening program. Neurology. 2021;96(7):e1045-53. doi:10.1212/WNL.00000000000011425.
- Nigro G, Papa AA, Politano L. The heart and cardiac pacing in Steinert disease. Acta Myologica. 2012;31(2):110-6.
- Mironov NYu, Mironova NA, Sokolov SF, et al. Ventricular tachycardia as a first manifestation of myotonic dystrophy. Kardiologiia. 2015;8:86-96. (In Russ.) Миронов Н.Ю., Миронова Н.А., Соколов С.Ф. и др. Желудочковая тахикардия как первое клиническое проявление миотонической дистрофии. Кардиология. 2015;8:86-96.
- Johnson NE, Butterfield R, Berggren K, et al. Disease burden and functional outcomes in congenital myotonic dystrophy: A cross-sectional study. Neurology. 2016;87(2):160-7. doi:10.1212/WNL.0000000000002845.
- Russo V, Antonini G, Massa R, et al. Comprehensive Cardiovascular Management of Myotonic Dystrophy Type 1 Patients: A Report from the Italian Neuro-Cardiology Network. J Cardiovasc Dev Dis. 2024;11(2):63. doi:10.3390/jcdd11020063.
- Ashizawa T, Gagnon, Groh WJ, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. Neurol Clin Pract. 2018;8(6):507-20. doi:10.1212/CPJ.0000000000000531.
- Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. New Engl J Med. 2008;358:2688-97. doi:10.1056/NEJMoa062800.
- Oloffson B, Forsberg H, Andersson S, et al. Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. Br Heart J. 1988;59:47-52.
- Laurent V, Pellieux S, Corcia P, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. Int J Cardiol. 2011;150:54-8. doi:10.1016/j.ijcard.2010.02.029.
- Varako NA, Arkhipova DV, Kovyazina MS, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III): linguistic and cultural adaptation into Russia. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2022;16(1):53-8. (In Russ.) Варакo Н.А., Архипова Д.В., Ковязина М.С. и др. Адденбрукская шкала оценки когнитивных функций III (Addenbrooke's cognitive examination III — ACE-III): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2022;16(1):53-8. doi:10.54101/ACEN.2022.17.
- Gallais B, Gagnon C, Côté I, et al. Reliability of the Apathy Evaluation Scale in Myotonic Dystrophy Type 1. J Neuromusc Dis. 2018;5(1):39-46. doi:10.3233/JND-170274.
- Ezhov MV, Sergienko IV, Kukharchuk VV. Clinical guidelines for lipid disorders 2023. What's new? The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2023;3(52):5-9. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. Клинические рекомендации по нару-

Таким образом, полученные знания из полноценного исследования ССС пациентов с МД1 могут помочь не только улучшить качество жизни, но и избежать возможных побочных эффектов назначаемого лечения.

Заключение

Поражение сердца, нередко предшествующее развитию мышечной слабости, встречается у 80% пациентов с МД1 и является второй по частоте причиной смерти после респираторных нарушений. Ввиду когнитивных нарушений, а также особенностей нейропсихологического профиля, в частности, наличия депрессии и апатии, пациенты зачастую не критичны к своему состоянию и требуют регулярного обследования ССС даже при отсутствии жалоб. Кроме того, важно учитывать побочные эффекты лекарственных препаратов, назначаемых по основному заболеванию, поскольку многие из них напрямую или косвенно влияют на сердечную проводимость.

Информированное согласие. От пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания каждого клинического случая (даты подписания пациентом К. 10.08.2022, пациентом Р. 13.09.2021, пациентом Ц. 21.12.2022, пациентом Е. 14.07.2022).

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

- шениям липидного обмена 2023. Что нового? Атеросклероз и Дислипидемии. 2023;3(52):5-9. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2023.03.0001.
14. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Atherosclerosis. 2023;19(1):57-68. (In Russ.) Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) 2022 года по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти. Атеросклероз. 2023;19(1):57-68.
15. Revishvili AS, Artyukhina EA, Glezer MG, et al. Bradyarrhythmias and conduction disorders. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4448. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Артюхина Е.А., Глезер М.Г. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4448. doi:10.15829/1560-4071-2021-4448.
16. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36:2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
17. Russo V, Sperlongano S, Gallinoro E, et al. Prevalence of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Myotonic Dystrophy Type 1: A Systematic Review. J Card Fail. 2020;26:849-56. doi:10.1016/j.cardfail.2019.07.548.
18. Russo V, Papa AA, Williams EA, et al. ACE inhibition to slow progression of myocardial fibrosis in muscular dystrophies. Trends Cardiovasc Med. 2018;(28):330-7. doi:10.1016/j.tcm.2017.12.006.
19. Alishetti S, Bodepudi S, Rosenblatt A. The geneticist with unfortunate genes: coronary artery disease in myotonic dystrophy. J Am Coll Cardiol. 2017;69(11 Suppl.):2230. doi:10.1016/S0735-1097(17)35619-X.
20. Verdicchio C, Freene N, Hollings M, et al. A Clinical Guide for Assessment and Prescription of Exercise and Physical Activity in Cardiac Rehabilitation. A CSANZ Position Statement. Heart Lung Circ. 2023;32(9):1035-48. doi:10.1016/j.hlc.2023.06.854.
21. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. Circulation. 2019;140:e382-482. doi:10.1161/CIR.0000000000000628.
22. Kurihara T. New classification and treatment for myotonic disorders. Intern Med. 2005;44(10):1027-32. doi:10.2169/internalmedicine.44.1027.
23. Sechi GP, Traccis S, Durelli L, et al. Carbamazepine versus diphenylhydantoin in the treatment of myotonia. Eur Neurol. 1983;22(2):113-8. doi:10.1159/000115546.

Возможности и ограничения реализации вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний по данным опроса российских врачей амбулаторного звена здравоохранения

Мамедов М. Н., Куценко В. А., Драпкина О. М. от имени исследователей[#]

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

Цель. Выявление возможностей и ограничений вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в поликлиниках различных российских городов.

Материал и методы. В одномоментном исследовании приняли участие врачи амбулаторного звена здравоохранения из 16 городов Российской Федерации. Всего в опросе приняли участие 545 врачей терапевтического профиля. Опрос был осуществлен по ранее подготовленной анкете в "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, которая состояла из 11 блоков вопросов, включающих гендерно-возрастные особенности, частоту различных нозологических форм, приверженность к терапии, льготное обеспечение лекарствами, консультативную помощь врачей стационаров и штатную укомплектованность врачами и средним медперсоналом. На каждый вопрос предлагались ответы в нескольких градациях. В зависимости от численности населения города были распределены на 4 подгруппы: население >2 млн чел. (Москва и Санкт-Петербург), население 1-2 млн чел. (Самара, Ростов-на-Дону, Краснодар, Красноярск, Омск), население 400 тыс. — 1 млн чел. (Владивосток, Ульяновск, Пенза, Курск, Киров, Томск) и население <400 тыс. чел. (Нальчик, Саранск, Иваново).

Результаты. Во всех российских городах среди мужчин, обратившихся в поликлинику, 37% составили лица в возрастном диапазоне 50-60 лет. На втором месте по частоте обращения были мужчины в возрасте 60-65 лет (30%). Наиболее часто пациенты обращаются с хроническими формами ишемической болезни сердца (39%), второе место занимает сахарный диабет 2 типа (22,6%). С симптомами хронической сердечной недостаточности обращаются пациенты в 17,7% случаев. Онкологические заболевания в структуре обращаемости занимают 11,5%, схожая частота выявлена по хроническим обструктивным болезням легких (9,2%). Каждый третий пациент частично привержен к медикаментозной коррекции, частичная неприверженность выявляется в 2 раза меньше, тогда как полная неприверженность составляет <3%. В среднем 67% врачей из разных городов утверждают о 75%-м достижении целевых уровней факторов риска, тогда как каждый пятый заявляет о 50%-м достижении рекомендуемых показателей. В большинстве случаев врачи сообщают о наличии незначительных проблем в госпитализации, об отсутствии проблем заявил каждый пятый врач, в то же время каждый десятый опрошенный отмечал трудности в госпитализации пациентов. В каждом втором случае отмечается частичная укомплектованность по штатным расписаниям; причем наблюда-

ется сопоставимая тенденция среди врачей и среднего медперсонала. В мегаполисах и малых городах ситуация несколько лучше по сравнению с городами с населением от 400 тыс. до 2 млн.

Заключение. Для оптимизации вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний необходимо принимать ряд мер на амбулаторном уровне первичного звена здравоохранения, включая просветительские работы по приверженности к медикаментозной и немедикаментозной коррекции, расширение охвата льготными лекарственными препаратами, улучшение взаимодействия с врачами стационаров и укомплектованность штатного расписания врачами и средним медперсоналом.

Ключевые слова: вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний, амбулаторное звено, опрос, врачи, приверженность терапии, льготное лекарственное обеспечение.

Отношения и деятельность: нет.

*Соавторы статьи по опросу врачей в российских городах:

Балыкова Л. А. (Саранск), Друк И. В. (Омск), Григорович М. С. (Киров), Ефремова Е. В. (Ульяновск), Канорский С. Г. (Краснодар), Петрова М. М. (Красноярск), Попонина Т. М. (Томск), Золотовская И. А. (Самара), Рубаненко О. А. (Самара), Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону), Искендеров Б. Г. (Пенза), Невзорова В. А. (Владивосток), Уметов М. А. (Нальчик), Кузнецов А. А. (Москва), Никифоров В. С. (Санкт-Петербург), Тыренко В. В. (Санкт-Петербург), Бурсиков А. В. (Иваново), Манюгина Е. А. (Иваново), Дробота Н. В. (Ростов-на-Дону), Арабидзе Г. Г. (Москва).

Поступила 06/06-2024

Рецензия получена 20/06-2024

Принята к публикации 21/07-2024



Для цитирования: Мамедов М. Н., Куценко В. А., Драпкина О. М. от имени исследователей. Возможности и ограничения реализации вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний по данным опроса российских врачей амбулаторного звена здравоохранения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4067. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4067. EDN MCHBYZ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mmamedov@mail.ru

[Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Куценко В. А. — м.н.с., лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Potential and limitations of secondary prevention of noncommunicable diseases: data from a survey of Russian outpatient physicians

Mamedov M. N., Kutsenko V. A., Drapkina O. M. on behalf of the researchers*

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

Aim. To identify potential and limitations of secondary prevention of non-communicable diseases in outpatient clinics of various Russian cities.

Material and methods. Outpatient physicians from 16 Russian cities took part in the cross-sectional study. A total of 545 general practitioners took part in the survey. The survey was carried out using a previously prepared questionnaire at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. It consisted of 11 blocks of questions, including sex and age characteristics, the prevalence of various diseases, adherence to therapy, preferential provision of medications, consultation assistance by hospital-based physicians and coverage of doctors and nursing staff. Answers were offered in several gradations to each question. Depending on the population, cities were divided into 4 following subgroups: population >2 million people (Moscow and St. Petersburg), population of 1-2 million people (Samara, Rostov-on-Don, Krasnodar, Krasnoyarsk, Omsk), population of 0,4-1 million people (Vladivostok, Ulyanovsk, Penza, Kursk, Kirov, Tomsk) and population <400 thousand people (Nalchik, Saransk, Ivanovo).

Results. In all Russian cities, among men visited a clinic, 37% were people in the age range of 50-60 years. Second place was taken by men aged 60-65 years (30%). Most often, patients present with chronic coronary artery disease (39%), followed by type 2 diabetes (22,6%). Patients present with symptoms of heart failure in 17,7% of cases. Cancer account for 11,5% in the structure of visits. A similar frequency was found for chronic obstructive pulmonary diseases (9,2%). Every third patient is partially adherent to drug correction; partial non-adherence is detected 2 times less, while complete non-adherence is <3%. On average, 67% of doctors from different cities declare 75% achievement of target levels of risk factors, while one in five declare 50% achievement of recommended indicators. In most cases, physicians report minor problems during hospitalization. Every fifth doctor reported no problems, while every tenth respondent noted difficulties in hospitalizing patients. In every second case, partial staffing is noted. Moreover, a comparable trend is observed among doctors and nursing staff. In megacities and small towns the situation is somewhat better compared to cities with a population of 0,4 to 2 million.

Conclusion. To optimize the secondary prevention of noncommunicable diseases, a number of measures at the outpatient healthcare level should be taken. This includes educational work on adherence to drug and non-drug treatment correction, expanding coverage of preferential medication provision, improving interaction with hospital-based doctors and coverage of doctors and nursing staff.

Keywords: secondary prevention of noncommunicable diseases, outpatient care, survey, doctors, adherence to therapy, preferential drug provision.

Relationships and Activities: none.

Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Coauthors of an article on survey of physicians in Russian cities:

Balykova L. A. (Saransk, ORCID: 0000-0002-2290-0013), Druk I. V. (Omsk, ORCID: 0000-0001-8317-7765), Grigorovich M. S. (Kirov, ORCID: 0000-0002-2485-396X), Efremova E. V. (Ulyanovsk, ORCID: 0000-0002-7579-4824), Kanorsky S. G. (Krasnodar, ORCID: 0000-0003-1510-9204), Petrova M. M. (Krasnoyarsk, ORCID: 0000-0002-8493-0058), Poponina T. M. (Tomsk, ORCID: 0000-0002-6900-6190), Zolotovskaya I. A. (Samara, ORCID: 0000-0002-0555-4016), Rubanenko O. A. (Samara, ORCID: 0000-0001-9351-6177), Khaisheva L. A. (Rostov-on-Don, ORCID: 0000-0002-2419-4319), Iskenderov B. G. (Penza, ORCID: 0000-0003-3786-7559), Nevzorova V. A. (Vladivostok, ORCID: 0000-0002-0117-0349), Umetov M. A. (Nalchik, ORCID: 0009-0009-2519-495X), Kuznetsov A. A. (Moscow, ORCID: 0000-0001-6290-1195), Nikiforov V. S. (St. Petersburg, ORCID: 0000-0001-7862-0937), Tyrenko V. V. (St. Petersburg, ORCID: 0000-0002-0470-1109), Bursikov A. V. (Ivanovo, ORCID: 0000-0002-9971-6468), Manyugina E. A. (Ivanovo, ORCID: 0009-0006-5291-6549), Drobotya N. V. (Rostov-on-Don, ORCID: 0000-0002-6373-1615), Arabidze G. G. (Moscow, ORCID: 0000-0003-3370-3506).

*Corresponding author:
mmamedov@mail.ru

Received: 06/06-2024

Revision Received: 20/06-2024

Accepted: 21/07-2024

For citation: Mamedov M. N., Kutsenko V. A., Drapkina O. M. on behalf of the researchers. Potential and limitations of secondary prevention of noncommunicable diseases: data from a survey of Russian outpatient physicians. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4067. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4067. EDN MCHBYZ

АГ — артериальная гипертензия, ДН — диспансерное наблюдение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, чел. — человек.

Введение

Увеличение продолжительности жизни и снижение смертности трудоспособного населения являются актуальными задачами здравоохранения. Важное значение имеет не только первичная профилактика, но и реализуемая в первичном звене здравоохранения вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые занимают основное место в структуре смертности взрослых лиц [1]. В нашей стране активно принима-

ются меры по переориентации первичного звена на профилактику, повышается роль врачей первого контакта (участковые врачи, врачи общей практики), других медицинских работников первичного звена здравоохранения и специалистов структур медицинской профилактики в реализации практических задач в области профилактики, особенно ХНИЗ, что нормативно определено Порядком организации и осуществления профилактики ХНИЗ и проведения мероприятий по формированию здо-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Важное значение имеет не только первичная, но и вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний, реализуемая в первичном звене здравоохранения, которые занимают основное место в структуре смертности взрослых лиц.

Что добавляют результаты исследования?

- В ходе опроса российских врачей выявлено, что наиболее часто в поликлинику обращаются с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Каждый второй пациент с различными хроническими неинфекционными заболеваниями частично или полностью не привержен к терапии.
- В каждом втором случае отмечается частичная укомплектованность по штатным расписаниям среди врачей и среднего медперсонала. В мегаполисах и малых городах ситуация несколько лучше по сравнению с городами с населением от 400 тыс. до 2 млн.
- Для улучшения вторичной профилактики требуются комплексные меры, включая просветительскую работу и расширение охвата льготными лекарственными препаратами.

Key messages

What is already known about the subject?

- Not only primary, but also secondary prevention of noncommunicable diseases, implemented in primary health care, which occupy a major place in the structure of mortality among adults, is important.

What might this study add?

- A survey of Russian physicians revealed that most often people visit the clinic with coronary artery disease and type 2 diabetes. Every second patient with various noncommunicable diseases is partially or completely non-adherent to therapy.
- In every second case, there is partial coverage among doctors and nursing staff. In megacities and small towns, the situation is somewhat better compared to cities with a population of 0,4 to 2 million.
- Improving secondary prevention requires comprehensive measures, including education and expansion of coverage of preferential drug provision.

рового образа жизни в медицинских организациях и детализировано в мероприятиях по диспансеризации определенных групп взрослого населения [2].

Систематическая многофакторная профилактическая помощь на амбулаторном этапе при эффективном взаимодействии и согласованности действий позволяет снизить частоту заболеваний и фатальных осложнений [3].

Для определения задач и приоритетов по улучшению вторичной профилактики ХНИЗ на амбулаторном уровне первичного звена здравоохранения актуальным является проведение медико-социологического опроса среди врачей.

Материал и методы

В одномоментном исследовании принимали участие врачи амбулаторного звена здравоохранения из 16 городов РФ. Всего в опросе приняли участие 545 врачей терапевтического профиля.

Опрос был осуществлен по анкете, подготовленной в "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, которая состояла из 11 блоков вопросов, включающих следующее:

1. Частота обращаемости пациентов в зависимости от пола и возрастного диапазона.

2. Частота обращений по следующим ХНИЗ: хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета (СД) 2 типа, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и онкологическим заболеваниям.

3. Оценка приверженности к немедикаментозным и медикаментозным видам терапии.

4. Место немедикаментозной терапии в тактике лечения различных соматических заболеваний.

5. Охват пациентов льготным лекарственным обеспечением.

6. Достижение целевых уровней основных факторов риска.

7. Удовлетворенность взаимодействия с профильными врачами стационаров.

8. Проблемы со своевременной госпитализацией.

9. Консультативная помощь врачей стационаров в поликлиниках.

10. Укомплектованность штатного расписания врачами для осуществления вторичной профилактики в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ).

11. Укомплектованность штатного расписания средним медперсоналом для осуществления вторичной профилактики в ЛПУ.

На каждый вопрос предлагались ответы в нескольких градациях.

В зависимости от численности населения города были распределены на 4 подгруппы:

— население >2 млн чел. (Москва и Санкт-Петербург);

— население 1-2 млн чел. (Самара, Ростов-на-Дону, Краснодар, Красноярск, Омск);

— население 400 тыс. — 1 млн чел. (Владивосток, Ульяновск, Пенза, Курск, Киров, Томск);

— население <400 тыс. чел. (Нальчик, Саранск, Иваново).

Число анкетированных врачей по 4 типам городов распределилось следующим образом:

- население >2 млн чел. — 111 (20,4%) врачей;
- население 1-2 млн чел. — 172 (31,6%) врачей;
- население 400 тыс. — 1 млн чел. — 197 (36,1%) врачей;
- население < 400 тыс. чел. — 65 (11,9%) врачей.

Статистический анализ. Статистический анализ проведен в среде анализа данных R 4.1. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий между двумя независимыми группами для непрерывных параметров проводилась при помощи точного критерия Фишера. Для попарных сравнений между группами проведена поправка Холма на множественные сравнения. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно результатам анкетирования врачей, во всех включенных в исследование российских городах среди мужчин, обратившихся в поликлинику, 37% составили лица в возрастном диапазоне 50-60 лет (таблица 1). Второе место по частоте обращения составили мужчины в возрасте 60-64 лет (30%). Доля мужчин ≥ 65 лет составила 16,9%. По мнению врачей терапевтического профиля среди обратив-

шихся меньше всего оказалось мужчин в возрастном диапазоне 30-39 лет (3%). В отдельных городах с различной численностью населения, в целом, отслеживается аналогичная тенденция. В городах с населением >2 млн мужчины в возрасте 40-49 лет в 2-3 раза чаще обращаются к врачам по сравнению с городами с населением 1-2 млн и 400 тыс. — 1 млн чел. ($p < 0,01$). В городах с населением 1-2 млн чел. доля мужчин в возрасте 60-64 лет, обратившихся в поликлинику > в 2 раза по сравнению с городами с населением >2 млн и <400 тыс.

Сводные данные по всем 16 городам свидетельствуют о том, что среди обратившихся женщин преобладали пациенты в возрастных диапазонах 50-59 лет и 60-64 лет. Также доля женщин ≥ 65 лет составила 25%. Женщины более молодого возраста составили <15%. В городах с населением >2 млн чел. среди обратившихся женщин каждая вторая находилась в возрасте 50-59 лет, что достоверно больше по сравнению с городами с населением <2 млн, 1 млн и 400 тыс. чел. ($p < 0,001$, $p < 0,02$, $p < 0,002$, соответственно).

В городах с населением 400 тыс. — 1 млн женщины в возрасте 50-59 лет в поликлинику обращались в 1,5 раза чаще по сравнению с жительницами городов с населением 1-2 млн ($p < 0,007$). Женщины в возрасте ≥ 65 лет наиболее часто обращаются в городах с населением 1-2 млн, что в 2-4 раза больше по сравнению с городами с населением 400 тыс. — 1 млн и <400 тыс. чел. ($p < 0,001$, $p < 0,05$). Наименьшее число женщин данного возраста обращались в городах с населением >2 млн чел.. Различия носили статистически значимый характер по сравнению с городами с меньшей численностью населения ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, соответственно).

Структура обращений по ХНИЗ

Для оценки структуры обращений по ХНИЗ были учтены следующие нозологии: хронические формы ИБС, ХСН, СД 2 типа, ХОБЛ и онкологические заболевания.

Сводные данные по всем 16 городам России свидетельствуют, что чаще всего пациенты обращаются с хроническими формами ИБС, что составляет 39% (таблица 2). Второе место занимает СД 2 типа, что составляет 22,6%. С симптомами ХСН обра-

Таблица 1

Распределение
мужчин и женщин по возрасту, n (%)

Мужчины	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-65 лет	65+ лет
>2 млн	7 (5,6)	23 (18,4)	54 (43,2)	26 (20,8)	15 (12,0)
1-2 млн	3 (1,7)	11 (6,3)	52 (29,9)	69 (39,7)	39 (22,4)
400 тыс. — 1 млн	5 (2,4)	34 (16,3)	78 (37,3)	64 (30,6)	28 (13,4)
<400 тыс.	3 (3,5)	8 (9,4)	37 (43,5)	19 (22,4)	18 (21,2)
Все 16 городов	18 (3,0)	76 (12,8)	221 (37,3)	178 (30,0)	100 (16,9)
Женщины	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-65 лет	65+ лет
>2 млн	7 (5,6)	19 (15,1)	61 (48,4)	26 (20,6)	13 (10,3)
1-2 млн	4 (2,4)	13 (7,7)	31 (18,5)	49 (29,2)	71 (42,3)
400 тыс. — 1 млн	4 (1,8)	34 (15,6)	72 (33,0)	65 (29,8)	43 (19,7)
<400 тыс.	2 (2,5)	10 (12,3)	19 (23,5)	31 (38,3)	19 (23,5)
Все 16 городов	17 (2,9)	76 (12,8)	183 (30,9)	171 (28,8)	146 (24,6)

Таблица 2

Структура обращений по ХНИЗ, n (%)

Города	Хронические формы ИБС	ХСН	СД 2 типа	ХОБЛ	Онкозаболевания, в т.ч. на терапии
>2 млн	136 (41,0)	28 (8,4)	76 (22,9)	37 (11,1)	55 (16,6)
1-2 млн	89 (37,6)	73 (30,8)	48 (20,3)	11 (4,6)	16 (6,8)
400 тыс. — 1 млн	136 (33,9)	78 (19,5)	105 (26,2)	31 (7,7)	51 (12,7)
<400 тыс.	99 (47,8)	29 (14,0)	37 (17,9)	29 (14,0)	13 (6,3)
Все 16 городов	460 (39,1)	208 (17,7)	266 (22,6)	108 (9,2)	135 (11,5)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Частота приверженности к немедикаментозной и медикаментозной терапии, n (%)

Города	Немед. приверж. 1	Немед. приверж. 2	Немед. приверж. 3	Мед. приверж. 1	Мед. приверж. 2	Мед. приверж. 3
>2 млн	50 (19,2)	51 (19,6)	29 (11,2)	83 (31,9)	40 (15,4)	7 (2,7)
1-2 млн	138 (30,8)	63 (14,1)	22 (4,9)	115 (25,7)	103 (23,0)	7 (1,6)
400 тыс. — 1 млн	141 (28,4)	86 (17,3)	18 (3,6)	158 (31,9)	84 (16,9)	9 (1,8)
<400 тыс.	59 (33,5)	21 (11,9)	7 (4,0)	70 (39,8)	13 (7,4)	6 (3,4)
Все 16 городов	388 (28,1)	221 (16,0)	76 (5,5)	426 (30,9)	240 (17,4)	29 (2,1)

Примечание: 1 — частичная приверженность, 2 — частичная неприверженность, 3 — полная неприверженность. Мед. — медикаментозная, Немед. — немедикаментозная, приверж. — приверженность.

ются пациенты в 17,7% случаев. Онкологические заболевания в структуре обращаемости занимают 11,5%, схожая частота выявлена по ХОБЛ — 9,2%. В целом, в городах с различной численностью населения наблюдается схожая тенденция, наряду с этим отмечается некоторая вариация частоты тех или иных заболеваний. С хроническими формами ИБС в городах с населением <400 тыс. чел. обращаются достоверно чаще по сравнению с городами с населением 400 тыс. — 1 млн чел. ($p<0,007$). В городах с населением >2 млн ХСН в структуре заболеваний встречалась в 2-3 раза реже по сравнению с городами с меньшей численностью населения ($p<0,001$). ХСН чаще всего встречается в городах с населением 1-2 млн чел. Частота СД 2 типа в городах с различной численностью населения была сопоставима, тогда как по частоте ХОБЛ наблюдается различие. Так, в городах с населением >2 млн и <400 тыс. чел. частота ХОБЛ была > в 2-2,5 раза по сравнению с городами со средней численностью населения. Эти различия носили достоверный характер ($p<0,029$, $p<0,004$). Наибольшее число лиц с онкологическими заболеваниями обращаются в крупных городах с населением >2 млн, второе место занимают города с населением 400 тыс. — 1 млн чел. В других городах частота обращаемости по онкологическим заболеваниям была < в 2 раза ($p<0,003$).

Особенности приверженности к немедикаментозным и медикаментозным видам лечения

Одним из изучаемых вопросов была приверженность пациентов к медикаментозной и немедикаментозной (изменение образа жизни) терапии. Для этого использовали три параметра: частичная приверженность, частичная неприверженность и полная неприверженность.

Согласно полученным данным, 28% пациентов, наблюдавшихся во всех городах России, частично привержены к немедикаментозной коррекции, частичная неприверженность наблюдается в 16% случаев, тогда как полная неприверженность отмечается в 5,5% (таблица 3).

Наибольшая частичная приверженность к немедикаментозной коррекции наблюдается в городах с меньшей численностью, такая же тенденция

Таблица 4

Место немедикаментозной терапии в тактике лечения ХНИЗ, n (%)

Города	Основное	Второстепенное	Не назначается
>2 млн	32 (33,0)	62 (63,9)	3 (3,1)
1-2 млн	72 (33,6)	141 (65,9)	1 (0,5)
400 тыс. — 1 млн	91 (38,1)	142 (59,4)	6 (2,5)
<400 тыс.	25 (32,1)	51 (65,4)	2 (2,6)
Все 16 городов	220 (35,0)	396 (63,1)	12 (1,9)

Примечание: ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

отмечается в городах до 2 млн населения. При этом в городах >2 млн населения частичная приверженность оказалась < на 30%, что достоверно ниже по сравнению с городами с меньшей численностью населения ($p<0,005$, $p<0,025$, $p<0,005$, соответственно). Частичная неприверженность к немедикаментозной терапии сопоставима во всех городах. Частота полной неприверженности к немедикаментозной коррекции > в 2-2,5 раза в городах с >2 млн чел., что оказалась достоверно больше по сравнению с городами с меньшей численностью населения ($p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,03$, соответственно).

Каждый третий пациент частично привержен к медикаментозной коррекции, частичная неприверженность выявляется в 2 раза реже, тогда как полная неприверженность составляет <3%. Между городами частичная приверженность к медикаментозной коррекции оказалась сопоставима. Частичная неприверженность оказалась наименьшей в городах с населением <400 тыс. чел., следовательно, в других городах этот показатель оказался > в 2-3 раза (статистические различия выявлены между городами <400 тыс. и 1-2 млн чел., $p<0,001$). Полная неприверженность к медикаментозной коррекции между городами не различалась.

В рамках исследования было проанализировано место немедикаментозной терапии в тактике лечения соматических болезней. Более 60% врачей, участвовавших в опросе, заявили, что немедикаментозные методы лечения занимают второстепен-

ное значение в тактике лечения, при этом 35% отводят им основное место в плане лечения больных, 2% вообще не назначают их (таблица 4). Эта картина сопоставима во всех городах вне зависимости от численности населения.

Охват пациентов льготным лекарственным обеспечением

В ходе исследования был проанализирован охват пациентов льготным лекарственным обеспечением в различных городах России. Для оценки определили 4 градации: не обеспечиваются, обеспечиваются <50% пациентов, 50-75% пациентов и 100% пациентов. Суммарно до 6% случаев пациенты не обеспечиваются льготными лекарственными препаратами, при этом 100%-е обеспечение в структуре охвата занимает 20% (таблица 5). В 44,4% случаев врачи заявили, что обеспечение льготными препаратами находится в диапазоне 50-75%. В то же время в 30% случаев они заявили, что льготное обеспече-

ние составляет <50%. В городах с численностью населения >1 млн чел. и <400 тыс. чел. о 100%-м обеспечении льготными препаратами заявляет каждый пятый врач. В то же время 100%-е лекарственное обеспечение в городах с населением 400 тыс. — 1 млн было < в 2-3 раза по сравнению с городами с населением 1-2 млн чел.; различие носит статистически значимый характер ($p<0,001$). Частота обеспечения льготными препаратами <50% случаев во всех городах за исключением городов с численностью населения 1-2 млн выявлена в 40% случаев. В то же время в городах с населением 1-2 млн чел. этот показатель оказался достоверно меньше и составил 11,8% ($p<0,001$). В этих городах льготное обеспечение препаратами в 50-75% оказалось наибольшим и достигло показателя 54,5% ($p<0,001$ по сравнению с городами с населением >2 млн и <400 тыс.).

Достижение целевых показателей основных факторов риска является одной из первостепенных задач в лечении сердечно-сосудистых и других соматических заболеваний. В целом, во всех городах о минимальном и 100%-м достижении целевых уровней основных факторов риска (гипертония (АГ), гиперхолестеринемия, гипергликемия при наличии СД, курение и ожирение) заявляли <10% врачей (таблица 6). Большинство, а именно 67% из них, утверждали о 75%-м достижении целевых уровней факторов риска, тогда как каждый пятый заявлял о 50%-м достижении. В отдельных городах отмечается вариабельность по эффективности проводимой терапии. В частности, в городах с населением >2 млн (73,8%) и <400 тыс. чел. (83,5%) большинство врачей заявляли о достижении целевого уровня до 75% случаев. В городах с населением 1-2 млн этот показатель оказался достоверно меньше и составил 55,5% ($p<0,03$ и $p<0,0001$). В этой группе низкое, 25%-е достижение целевых уровней, оказалось > в 3-5 раз по сравнению с другими городами, различия носят достоверный характер ($p<0,001$). О достижении 100% целевых уровней заявили до 10% врачей и показатели были сопоставимы между группами.

Удовлетворенность взаимодействия с профильными врачами стационаров

Врачам амбулаторного звена ЛПУ также был задан вопрос об оценке взаимодействия с профильными врачами стационаров. В целом каждый вто-

Таблица 5

Охват пациентов льготным лекарственным обеспечением, n (%)

Города	Не обеспечиваются	<50%-е обеспечение	50-75%-е обеспечение	100%-е обеспечение
>2 млн	8 (6,6)	47 (38,5)	45 (36,9)	22 (18,0)
1-2 млн	14 (6,4)	26 (11,8)	120 (54,5)	60 (27,3)
400 тыс. — 1 млн	13 (6,0)	88 (40,6)	95 (43,8)	21 (9,7)
<400 тыс.	1 (1,2)	34 (40,0)	26 (30,6)	24 (28,2)
Все 16 городов	36 (5,6)	195 (30,3)	286 (44,4)	127 (19,7)

Таблица 6

Оценка степени достижения целевых уровней основных факторов риска

Города	Достижение целевого уровня, n (%)			
	На 25%	На 50%	На 75%	На 100%
>2 млн	6 (4,6)	19 (14,6)	96 (73,8)	9 (6,9)
1-2 млн	32 (14,5)	58 (26,4)	122 (55,5)	8 (3,6)
400 тыс. — 1 млн	3 (1,2)	55 (22,4)	166 (67,5)	22 (8,9)
<400 тыс.	0 (0,0)	9 (10,6)	71 (83,5)	5 (5,9)
Все 16 городов	41 (6,0)	141 (20,7)	455 (66,8)	44 (6,5)

Таблица 7

Удовлетворенность взаимодействием с профильными врачами стационаров, n (%)

Города	Не удовлетворен	Удовлетворен в <50% случаев	Удовлетворен в <75% случаев	Удовлетворен в <100% случаев
>2 млн	14 (12,6)	29 (26,1)	43 (38,7)	25 (22,5)
1-2 млн	4 (2,3)	39 (22,0)	100 (56,5)	34 (19,2)
400 тыс. — 1 млн	16 (7,7)	55 (26,4)	97 (46,6)	40 (19,2)
<400 тыс.	3 (3,9)	26 (33,8)	39 (50,6)	9 (11,7)
Все 16 городов	37 (6,5)	149 (26,0)	279 (48,7)	108 (18,8)

рой врач заявил, что удовлетворенность взаимодействием с коллегами из стационаров составляет 75% (таблица 7). Каждый пятый указывает на полную удовлетворенность во взаимодействии с профильными врачами стационаров. Удовлетворение взаимодействием с врачами стационаров <50% высказал каждый четвертый поликлинический врач. Об отсутствии взаимодействия высказались <10% врачей. В городах с населением >400 тыс. населения 100%-я удовлетворенность во взаимодействии выявляется в каждом пятом случае, а в малых городах в каждом десятом. В большинстве городов, за исключением городов с населением >2 млн чел., преобладает 75%-я удовлетворенность во взаимодействии с врачами стационаров. Этот показатель > в 1,5 раза в городах с населением 1-2 млн по сравнению с городами с населением >2 млн чел. ($p<0,02$). Удовлетворенность в <50% случаев между городами сопоставима и колеблется оставляет от 22 до 33%. В крупных городах ~ в 13% случаев поликлинические врачи заявляют о неудовлетворенности взаимодействием с профильными врачами стационаров, что более выражено по сравнению с другим городами. Различие носит статистически значимый характер по сравнению с городами с населением 1-2 млн чел. ($p<0,004$).

Проблемы со своевременной госпитализацией

Еще одним из важных показателей оказания медицинской помощи пациентам с хроническими забо-

леваниями является своевременная (на момент получения направления) госпитализация. В большинстве случаев врачи утверждают о наличии незначительных проблем в госпитализации, об отсутствии проблем заявил каждый пятый, в то же время в каждом десятом случае отмечаются трудности в госпитализации пациентов (таблица 8). Анализ этого показателя в отдельных городах демонстрирует, что в крупных городах в 30% случаев отсутствуют проблемы в госпитализации пациентов по показаниям, а в городах с населением 400 тыс. — 1 млн чел. этот показатель оказался < в 2 раза ($p<0,008$). Незначительные проблемы с госпитализацией в различных городах сопоставимы. В городах с населением >2 млн подобные проблемы выявляются достоверно реже по сравнению с городами с населением 1-2 млн чел. ($p<0,038$).

Консультативная помощь врачей стационаров в поликлиниках

Во взаимодействии между амбулаторными и стационарными врачами важное значение имеет консультативная помощь врачей стационаров для амбулаторных пациентов. 100%-я консультативная помощь оказывается, в среднем, в 26% случаев, каждый второй врач заявляет, что врачи стационаров оказывают консультативную помощь в 75% случаев. В среднем 19% врачей заявляют, что могут рассчитывать на консультативную помощь коллег из стационаров < чем в 50% случаев. В то же время

Таблица 8

Проблемы со своевременной госпитализацией, n (%)

Города	Не испытывал проблем	Имеются незначительные проблемы	Всегда трудно госпитализировать пациентов
>2 млн	34 (30,4)	65 (58,0)	13 (11,6)
1-2 млн	31 (17,9)	128 (74,0)	14 (8,1)
400 тыс. — 1 млн	30 (14,8)	142 (70,0)	31 (15,3)
<400 тыс.	19 (26,4)	46 (63,9)	7 (9,7)
Все 16 городов	114 (20,4)	381 (68,0)	65 (11,6)

Таблица 9

Укомплектованность штатного расписания врачами и средним медперсоналом для осуществления вторичной профилактики в ЛПУ, n (%)

Города	50%-я укомплектованность	75%-я укомплектованность	100%-я укомплектованность
Врачи			
>2 млн	15 (30,0)	15 (30,0)	20 (40,0)
1-2 млн	93 (56,4)	38 (23,0)	34 (20,6)
400 тыс. — 1 млн	90 (43,5)	87 (42,0)	30 (14,5)
<400 тыс.	8 (12,1)	21 (31,8)	37 (56,1)
Все 16 городов	206 (42,2)	161 (33,0)	121 (24,8)
Средний медперсонал			
>2 млн	20 (44,4)	8 (17,8)	17 (37,8)
1-2 млн	53 (49,5)	21 (19,6)	33 (30,8)
400 тыс. — 1 млн	84 (41,4)	80 (39,4)	39 (19,2)
<400 тыс.	9 (13,8)	26 (40,0)	30 (46,2)
Все 16 городов	166 (39,5)	135 (32,1)	119 (28,3)

Примечание: ЛПУ — лечебно-профилактические учреждения.

в 10% случаев консультативная помощь отсутствует. Наибольшая консультативная помощь оказывается в городах с населением <400 тыс. чел., что > в 2 раза по сравнению с городами с населением >2 млн чел. (15,8 vs 40,4%, $p<0,01$). В остальных случаях города по уровню консультативной помощи сопоставимы.

Укомплектованность штатного расписания врачами и средним медперсоналом

Важной проблемой в первичном звене ЛПУ остается укомплектованность штатного расписания врачами и средним медперсоналом. От этого напрямую зависит в т.ч. и проведение вторичной профилактики ХНИЗ. В целом, согласно проведенному опросу, в 42% случаев врачи говорят о 50%-й укомплектованности. 75%-я укомплектованность штатного расписания врачами присутствует в 33% случаев. И только в каждом четвертом случае врачи заявили о 100%-й укомплектованности врачами поликлиник (таблица 9).

Наименьшая 100%-я укомплектованность персоналом наблюдается в городах с населением 400 тыс. — 1 млн и 1-2 млн чел. ($p<0,026$ и $p<0,001$ по сравнению с городами >2 млн населения). Следовательно, в этих городах больше выявляется 50%-я укомплектованность врачами. В малых городах 100%-я укомплектованность врачами наблюдается в 56% случаев, и только в 12% случаев выявлена 50%-я укомплектованность врачами. Наибольшее число 75%-й укомплектованности врачами наблюдается в городах с населением 400 тыс. — 1 млн чел., что статистически значимо отличается от других городов ($p<0,005$, $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно).

Аналогичный анализ проведен по укомплектованности штатного расписания средним медперсоналом (таблица 9). В 40% случаев врачи заявляют о 50%-й укомплектованности средним медперсоналом в первичном звене ЛПУ. О 75%-й укомплектованности средним медперсоналом сообщается в 32% случаев. И только в 28% случаев поликлиники на 100% укомплектованы средним медперсоналом. Наибольшая нехватка среднего медперсонала наблюдается в городах с населением ≥ 400 тыс., что > в 3-3,5 раза по сравнению с малыми городами ($p<0,003$, $p<0,001$, $p<0,001$, соответственно). 100%-я укомплектованность средним медперсоналом больше обеспечивается в крупных городах с населением >2 млн чел. и в городах <400 тыс. чел., что достоверно выше по сравнению с городами с населением 400 тыс. — 1 млн чел. ($p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно). 75%-я укомплектованность средним медперсоналом в городах с населением до 1 млн > в 2 раза, чем в крупных городах ($p<0,02$).

Обсуждение

В начале XXI в ХНИЗ сохраняют лидерство в структуре потери трудоспособности и смертности среди взрослых лиц. В РФ сердечно-сосудистые

заболевания (ССЗ) занимают первое место среди ХНИЗ, однако за последнее десятилетие отмечен стремительный рост онкологических заболеваний. Наша страна также относится к регионам высокого риска развития СД 2 типа и ХОБЛ. Одной из серьезных проблем таких заболеваний является омоложение населения. ХНИЗ рассматриваются как медико-социальная проблема, требующая принятия комплексных мер по предотвращению их осложнений [3].

Настоящее одномоментное исследование проведено в виде опроса врачей амбулаторного звена ЛПУ в различных городах РФ. Наряду с анализом показателей общей выборки, рассматриваются города в 4-х категориях по численности населения. Подобное деление позволяет определить тенденции и закономерности по приверженности пациентов вторичной профилактике и вопросов организации здравоохранения в амбулаторном звене ЛПУ. Врачи из ЛПУ городов с населением от 400 тыс. до 2 млн чел. составили 67% опрошенных, соответственно, специалисты из крупнейших и малых городов России заняли 33%.

Разработанная анкета состоит из нескольких блоков вопросов. Это, в первую очередь, определение портрета целевого пациента для вторичной профилактики и приверженности пациентов к лечению. Наряду с этим изучаются вопросы льготного обеспечения лекарствами и взаимодействия с врачами стационаров для своевременной госпитализации. Еще одним важным вопросом является обеспечение штатного расписания врачами и средним медперсоналом, т.к. укомплектованность специалистами различного звена влияет на качество оказываемой медицинской помощи.

По мнению врачей терапевтического профиля, среди обратившихся преобладали мужчины и женщины в возрастном диапазоне 50-60 лет. Второе место по частоте обращений составили мужчины в возрасте 60-65 лет. В то же время пациенты <49 лет обоих полов составляют не более 15%. Среди лиц >65 лет частота обращения женщин оказалась на 50% больше, чем мужчин, что может объясняться гендерными особенностями демографических показателей. Необходимо заметить, что доля лиц старшего возраста, вне зависимости от пола, в крупнейших городах оказалась < в 2 раза по сравнению с городами с меньшим числом населения. Напротив, в городах с населением >2 млн частота обращения мужчин в возрасте 40-49 лет в несколько раз выше по сравнению с другими городами. Очевидно, что доля лиц молодого работоспособного возраста в этих городах выше, возможности выявления и ранней диагностики заболеваний больше, чем в малых городах России.

Структура обращаемости по ХНИЗ в первичном звене здравоохранения в некоторой мере под-

тверждает федеральные и региональные статистические данные¹. На первом месте по обращаемости стоит ИБС вне зависимости от численности населения городов, участвующих в исследовании. На сегодняшний день ССЗ, в частности ИБС, выступают в качестве главной причины развития осложнений и летальных исходов среди взрослого населения. Среди причин ХСН роль хронических форм ИБС также довольно высока. Частота обращаемости по поводу ХСН < в 2 раза по сравнению с ИБС. В крупнейших городах пациенты с ХСН обращаются реже по сравнению с жителями других городов. Вероятно, это связано с возможностями структуры здравоохранения в мегаполисах. Интересно, что СД 2 типа является поводом обращения в первичное звено ЛПУ в каждом пятом случае. В результате опроса врачей частота обращаемости во всех городах сопоставима. В каждом десятом случае пациенты наблюдаются по поводу онкологических заболеваний различной этиологии, больше всего это отмечается в мегаполисах, что, несомненно, свидетельствует как о высокой заболеваемости, так и возможностях ранней диагностики. Полученные результаты согласуются с другими отечественными данными [4].

По данным диспансерного наблюдения субъектов РФ структура нозологических форм заболеваний у пациентов, состоящих на учете у участкового врача-терапевта, следующая: АГ 1-3-й ст. — 49,36%; стабильная ИБС (за исключением следующих заболеваний или состояний, по поводу которых осуществляется диспансерное наблюдение врачом-кардиологом: стенокардия III-IV функционального класса в трудоспособном возрасте; перенесенный инфаркт миокарда и его осложнения в течение 12 мес. после оказания медицинской помощи в стационарных условиях; период после оказания высокотехнологичных методов лечения, включая кардиохирургические вмешательства, в течение 12 мес. после оказания медицинской помощи в стационарных условиях) — 16,6%; СД 2 типа — 11,11% [5].

Одним из главных звеньев профилактики и лечения ХНИЗ является приверженность пациентов. Согласно данным настоящего опроса, врачи утверждают, что частичная приверженность к лекарственной и немедикаментозной коррекции составляет ~30%. При этом частичная неприверженность оказалась < в 2 раза, а полная неприверженность составила до 5%. В целом, хорошая приверженность к врачебным рекомендациям выявляется в каждом втором случае. Обращает на себя внимание то, что в малых городах частичная неприверженность в несколько раз больше по сравнению с другими городами, что, безусловно, может негативно отразиться в прогнозе пациентов с ХНИЗ.

По данным медико-социального опроса в поликлиниках Московской области половина врачей (50,4%) считает краткое профилактическое консультирование неэффективной мерой профилактики, 55,9% ответили, что пациенты неохотно обсуждают вопросы, связанные с табакокурением, избыточной массой тела, физической активностью, риском пагубного потребления алкоголя. Врачи осведомлены о принципах мотивационного консультирования — почти все выясняют отношение пациентов к факторам риска ХНИЗ, однако только 34,6% оценивают готовность пациента к изменению поведенческих факторов риска [2]. Согласно данным российского регистра ПРОФИЛЬ-ИМ (Перспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда), 39,4% пациентов с ИБС регулярно принимают лекарства, 23,1% при ухудшении самочувствия, а в 37,5% случаев эпизодически [6]. По данным амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА (РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний) частота должной кардиоваскулярной фармакотерапии была недостаточной (68,6%), особенно на амбулаторном этапе (55,6%). За период наблюдения (2-6 лет) средний показатель смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий в коморбидности с ХНИЗ за год составил 10,3%, но при этом существенно различался в регионах (от 3,7% в Москве до 9,7-12,5% в Ярославле, Рязани и Курске) [4].

Другой важный вопрос во вторичной профилактике ХНИЗ — это охват пациентов льготными препаратами. Около 70% врачей утверждают, что пациенты с ХНИЗ полностью или частично обеспечиваются льготными препаратами. В отдельных городах преобладает частичный охват лекарственными препаратами. По данным регистра РЕКВАЗА льготными лекарствами при ССЗ на момент включения в исследования пользовались 16,7% больных vs 33,1% в предыдущие годы ($p < 0,001$), т.е. доля пациентов, пользующихся системой льготного лекарственного обеспечения, уменьшилась в 2 раза. Причины неиспользования льготных лекарств по информации амбулаторной карты: отказ — 2,4%; другое — 0,2%; нет данных — 97,4% [7].

Необходимо отметить, что в условиях ряда ограничений пациенты пользуются доступными дженерическими препаратами, в т.ч. отечественного производства. Это отражается на достижении целевых уровней основных факторов риска и клинических показателей. По мнению врачей, в 2/3 случаев удается достигать целевых показателей с хорошим охватом (75%), что на наш взгляд несколько превышает реальную картину. С учетом приверженности пациентов к комплексной терапии и обеспечения льготными препаратами, очевидно, что этот показатель в реальной практике несколько ниже. По данным исследования

¹ Регионы России. Социально-экономические показатели. Статистический сборник. М.: Росстат, 2022. 1122 с.

ЭССЕ-РФЗ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, третье исследование) (выборка населения 15 регионов РФ 35-74 лет с откликом >70% (n=28611)) эффективность лечения АГ составляет 44,0%, выше среди женщин в сравнении с мужчинами: 48,2 vs 37,4%, и снижается с возрастом [8].

Своевременная госпитализация больных ХНИЗ по показаниям и взаимодействие со стационарными врачами также могут влиять на прогноз пациентов. В большинстве случаев врачи амбулаторного звена утверждают, что испытывают незначительные проблемы с госпитализацией пациентов или вовсе не испытывают подобных проблем. По мнению врачей, лучшие показатели демонстрируют мегаполисы и малые города. В каждом десятом случае врачи заявляют, о трудностях госпитализации пациентов, что, возможно, обусловлено спецификой отдельных заболеваний. Исследователи в российском проекте при анализе качества и эффективности диспансерного наблюдения определили следующее: число госпитализаций по поводу обострения заболевания среди пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении (ДН) у участкового врача-терапевта, составило 4,2% от общего числа лиц, состоящих на ДН, из них было госпитализировано 34,48% пациентов трудоспособного возраста и 65,51% пациентов старше трудоспособного возраста. Наиболее частыми причинами госпитализации являлись: АГ 1-3-й ст. (за исключением резистентной АГ — 30,6% госпитализаций; стабильная ИБС (за исключением следующих заболеваний или состояний, по поводу которых осуществляется ДН врачом-кардиологом: стенокардия III-IV функционального класса в трудоспособном возрасте; перенесенный инфаркт миокарда и его осложнения в течение 12 мес. после оказания медицинской помощи в стационарных условиях; период после оказания высокотехнологичных методов лечения, включая кардиохирургические вмешательства, в течение 12 мес. после оказания медицинской помощи в стационарных условиях) — 24,66% госпитализаций; СД 2 типа — 12,99% госпитализаций [5].

Одним из нерешенных вопросов, который относится, в первую очередь, к организации здравоохранения в первичном звене ЛПУ, является укомплектованность штатного расписания врачами и средним медперсоналом. Вопросы качества и результативности медицинской помощи не могут быть решены без наличия квалифицированных кадров в достаточном количестве. Этот вопрос также косвенно влияет на проведение вторичной профилактики ХНИЗ [9]. Анализ показателей кадрового обеспечения первичной медико-санитарной помощи и их динамики за период 2014-2022гг характеризовался снижением численности участковых врачей-терапевтов в 2014-2016гг и её постоянным увеличением на протяжении 2017-2022гг, темп прироста составил 10,10%. Темп

прироста показателя обеспеченности в 2017-2022гг составил в целом по России 10,37%. Между федеральными округами показатели численности участковых врачей-терапевтов различаются > чем в 4 раза, между субъектами РФ — > чем в 200 раз, различия в обеспеченности составили, соответственно, 1,5 и 4,3 раза. В изучаемый период снизилась доля участковых врачей-терапевтов, имеющих квалификационную категорию, как в целом, так и по каждой из категорий отдельно [10]. По мнению экспертов, практика расширения зон ответственности среднего и немедицинского персонала также способна оказать влияние на показатели кадрового обеспечения первичной врачебной помощи [11].

В настоящем исследовании, в каждом втором случае отмечается частичная укомплектованность штатного расписания. Причем наблюдается сопоставимая тенденция среди врачей и среднего медперсонала. В мегаполисах и малых городах ситуация несколько лучше по сравнению с городами с населением от 400 тыс. до 2 млн. Можно предположить, что частичная нерешенность кадрового вопроса оказывает влияние на качество проведения вторичной профилактики ХНИЗ на амбулаторном уровне.

Ограничение исследования. Организационные аспекты вторичной профилактики ХНИЗ оценивались по данным социологического исследования, что не исключает субъективных ответов врачей на вопросы анкеты. Обращения по другим причинам (вне перечня перечисленных в статье ХНИЗ) в анализ не включались. Для оценки вторичной профилактики ХНИЗ города из различных субъектов РФ были объединены в 4 группы по численности населения.

Заключение

Таким образом, для осуществления вторичной профилактики ХНИЗ необходимо проведение комплексных мер на амбулаторном уровне первичного звена здравоохранения. Наиболее важными являются просветительская работа по приверженности пациентов к медикаментозной и немедикаментозной коррекции, расширение охвата льготными лекарственными препаратами, улучшение взаимодействия с врачами стационаров и укомплектованность штатного расписания врачами и средним медперсоналом. Наряду с этим необходимо совершенствовать систему ДН пациентов с ХНИЗ и развитие школ здоровья для больных различными ХНИЗ. При разработке мер по улучшению вторичной профилактики ХНИЗ необходимо учитывать как общие тенденции, так и особенности существующих проблем в первичном звене здравоохранения в отдельных городах РФ с различной численностью населения.

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

#Соавторы статьи по опросу врачей в российских городах:

Балыкова Лариса Александровна — д.м.н., профессор, директор Медицинского института ФГБОУ ВО "МГУ им. Н.П. Огарёва", Саранск, ORCID: 0000-0002-2290-0013; Друк Инна Викторовна — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, ORCID: 0000-0001-8317-7765; Григорович Марина Сергеевна — д.м.н., зав. кафедрой семейной медицины и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, ORCID: 0000-0002-2485-396X; Ефремова Елена Владимировна — д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО "Ульяновский государственный университет", Ульяновск, ORCID: 0000-0002-7579-4824; Канорский Сергей Григорьевич — д.м.н., зав. кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Краснодар, ORCID: 0000-0003-1510-9204; Петрова Марина Михайловна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом послепломного образования ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России, Красноярск, ORCID: 0000-0002-8493-0058; Попонина Татьяна Михайловна — д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, ORCID: 0000-0002-6900-6190; Золотовская Ирина Александровна — д.м.н., начальник управления научных исследований и подготовки научно-педагогических кадров ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, Самара, ORCID: 0000-0002-0555-4016; Рубаненко Олеся Анатольевна — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, Самара, ORCID: 0000-0001-9351-6177; Хаишева Лариса Анатольевна — д.м.н., зав. кафедрой терапии ФГБУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0002-2419-4319; Искендеров Бахрам Гусейнович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей-филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, ORCID: 0000-0003-3786-7559; Невзорова Вера Александровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет", Владивосток, ORCID: 0000-0002-0117-0349; Уметов Мурат Анатольевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии медицинской академии ФГБОУ ВО "КБГУ им. Х.М. Бербекова" Минздрава России, Нальчик, ORCID: 0009-0009-2519-495X; Кузнецов Андрей Александрович — к.м.н., врач — кардиолог ФГБУ "Российский научный центр рентгенодиагностики" Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-6290-1195; Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7862-0937; Тыренко Вадим Витальевич — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" МО РФ, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-0470-1109; Бурсиков Александр Валерьевич — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО "Ивановский ГМУ" Минздрава России, Иваново, ORCID: 0000-0002-9971-6468; Манюгина Елена Алексеевна — к.м.н., врач-терапевт ОБУЗ "Городская клиническая больница № 7", Иваново, ORCID 0009-0006-5291-6549; Дроботья Наталья Викторовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО "РостГМУ" Минздрава России, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0002-6373-1615; Арабидзе Григорий Гурамович — д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии и подростковой медицины терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-3370-3506.

Литература/References

- Huijts T, Stornes P, Eikemo TA, Vambra C; HiNews Consortium. Prevalence of physical and mental non-communicable diseases in Europe: findings from the European Social Survey (2014) special module on the social determinants of health. Eur J Public Health. 2017;27(suppl_1):8-13. doi:10.1093/eurpub/ckw232.
- Kalinina AM, Sokolov GE, Gornyy BE. Medical prophylaxis of chronic noncommunicable diseases in primary health care: attitude, opinion and practice of doctors (medical and sociological research). The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020; 23(2):53-8. (In Russ.) Калинина А.М., Соколов Г.Е., Горный Б.Э. Медицинская профилактика хронических неинфекционных заболеваний в первичном звене здравоохранения: отношение, мнение и практика врачей (медико-социологическое исследование). Профилактическая медицина. 2020;23(2):53-8. doi:10.17116/profmed20202302153.
- 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.
- Loukianov MM, Andrenko EYu, Martsevich SYu, et al. Patients with Atrial Fibrillation in Clinical Practice: Comorbidity, Drug Treatment and Outcomes (Data from RECVASA Registries). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(6):888-98. (In Russ.) Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(6):888-98. doi:10.20996/1819-6446-2020-12-01.
- Drozдова LYu, Ivanova ES, Egorov VA, et al. Quality assessment of the secondary prevention of chronic noncommunicable diseases during the public dispensary observation in regions of the Russian Federation. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(6-2):21-25. (In Russ.) Дроздова Л.Ю., Иванова Е.С., Егоров В.А. и др. Оценка качества вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в рамках диспансерного наблюдения населения субъектов Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2020;23(6-2):21-25. doi:10.17116/profmed20202306221.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Sichinava DP, et al. Prospective outpatient registry of myocardial infarction patients (profile-mi): study design and first results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):81-6. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Сичинава Д.П. и др. Проспективный амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (профиль-им): дизайн исследования и первые результаты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):81-6. doi:10.15829/1728-8800-2018-1-81-86.
- Boytsov SA, Loukianov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (recvaza): diagnostics, concomitant cardiovas-

- cular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (реклама): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8.
8. Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3785. (In Russ.) Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространённости, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785.
9. Rugol LV, Son IM, Menshikova LI. The impact of primary health care staffing on the effectiveness of its activities. Social aspects of public health. 2020;66(3):10. (In Russ.) Рыголь Л.В., Сон И.М., Меньшикова Л.И. Влияние кадрового обеспечения первичной медико-санитарной помощи на эффективность ее деятельности. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020;66(3):10. doi:10.21045/2071-5021-2020-66-3-9.
10. Shepel RN, Senenko AS, Kalashnikova MA. Staffing for primary health care for the adult population of the Russian Federation in 2014-2022. part 1: focus on doctors-therapists. *Modern problems of health care and medical statistics*. 2023;3:1148-59. (In Russ.) Шепель Р.Н., Сененко А.Ш., Калашникова М.А. Кадровое обеспечение первичной медико-санитарной помощи взрослому населению Российской Федерации в 2014-2022 годах. Часть 1: фокус на врачей-терапевтов участковых. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;3:1148-59. doi:10.24412/2312-2935-2023-3-1148-1159.
11. Starodubov VI, Kupeeve IA, Senenko AS, et al. Models for organizing the provision of primary health care to the adult population with expansion of the areas of responsibility of nursing staff. *Guidelines*. Moscow: Publishing house of the Federal State Budgetary Institution "TsNII OIZ" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. p. 68. (In Russ.) Стародубов В.И., Купеева И.А., Сененко А.Ш. и др. Модели организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению с расширением зон ответственности среднего медицинского персонала. *Методические рекомендации*. М.: ФГБУ "ЦНИИОИЗ" МЗ РФ. 2021. с. 68 с. ISBN: 978-5-94116-065-5.

Оценка уровня грамотности в вопросах здоровья, включая вакцинацию, у работающего населения Российской Федерации по результатам опроса на платформе Атрия

Анциферова А. А., Лопатина М. В., Концевая А. В., Ипатов П. В., Драпкина О. М.

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

Грамотность в вопросах здоровья (ГЗ), включая вопросы вакцинации, является важной детерминантой здоровья, а для работающего населения — способствует поддержанию и повышению его трудоспособности. Несмотря на явные преимущества вакцинации, в последнее время доверие к вакцинам снизилось во всем мире, что может привести к снижению охвата вакцинацией и возобновлению инфекционных заболеваний. Исходя из этого, повышение уровня ГЗ, включая вопросы вакцинации, является одной из задач профилактической медицины, а трудовые коллективы представляются эффективным местом проведения мер по укреплению здоровья и вакцинопрофилактики работающего населения.

Цель. Оценить уровень ГЗ, включая вопросы вакцинации, среди работающего населения Российской Федерации при помощи цифровых технологий.

Материал и методы. Исследование проходило в онлайн-формате путем самостоятельного заполнения работниками опросника, размещенного на цифровой платформе Атрия, которая является инструментом оценки и внедрения корпоративных программ укрепления здоровья работников. ГЗ оценивалась при помощи адаптированного на русский язык и валидированного европейского опросника HLS₉-Q (Health Literacy Survey Questionnaire, обновленная версия 2019г). Продолжительность исследования составила 18 мес. (с декабря 2022г по май 2024г).

Результаты. В исследовании на цифровой платформе Атрия по оценке уровня ГЗ приняло участие 58357 работников, из них 47044 (80,6%) женщины. У работников в целом наблюдался преимущественно отличный уровень ГЗ (n=39637, 67,9%), у женщин данный показатель составил 69,4% (n=32644). Недостаточный уровень ГЗ незначительно варьировал у работников разных возрастных групп, меньше всего работников с отличным уровнем ГЗ зафиксировано в возрастной группе 40-49 лет (65,4%, n=11857), а больше всего — среди работников >60 лет (74,2%, n=3573). В ходе исследования выявлено, что 43,3% мужчин и 56,2% женщин вакцинируется

от гриппа ежегодно. Среди тех работников, кто вакцинируется от гриппа ежегодно, наибольший показатель ГЗ зафиксирован у работников >60 лет (63,4%, n=4188), а наименьший — у работников <30 лет (48,2%, n=4992). Работники с отличным уровнем ГЗ преимущественно вакцинируются от гриппа ежегодно (77,8%, n=21306).

Заключение. Впервые в Российской Федерации проведено исследование по оценке уровня ГЗ, включая вопросы вакцинации, у работников при помощи цифровых технологий. Полученные результаты свидетельствуют о том, что необходимо дальнейшее проведение мероприятий по повышению уровня ГЗ работников, в т.ч. в части вакцинации. На основании данных научных исследований необходима разработка методических документов и широкое внедрение корпоративных программ, направленных на улучшение текущей ситуации.

Ключевые слова: грамотность в вопросах здоровья, грамотность в вопросах вакцинации, работающее население, Атрия, Российская Федерация.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/07-2024

Рецензия получена 16/07-2024

Принята к публикации 23/07-2024



Для цитирования: Анциферова А. А., Лопатина М. В., Концевая А. В., Ипатов П. В., Драпкина О. М. Оценка уровня грамотности в вопросах здоровья, включая вакцинацию, у работающего населения Российской Федерации по результатам опроса на платформе Атрия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(8):4112. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4112. EDN AQBUDU

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: antsiferovaaleksandra@mail.ru

[Анциферова А. А. — н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2337-2723, Лопатина М. В. — к.м.н., магистр общественного здоровья, руководитель лаборатории интегрированных программ профилактики отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0001-6572-0592, 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, г.н.с., в.н.с. научно-организационного отдела, ORCID: 0000-0001-7724-6429, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Health literacy, including related vaccination, of the working Russian population: data from a survey on the Atria platform

Antsiferova A. A., Lopatina M. V., Kontsevaya A. V., Ipatov P. V., Drapkina O. M.

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

Health literacy (HL), including related vaccination, is an important health determinant. For the working population, it helps to maintain and improve their ability to work. Despite the clear benefits of vaccination, vaccine confidence has recently declined worldwide, which may lead to decreased vaccination coverage and a renewal of infectious diseases. Based on this, increasing the level of public health, including vaccination issues, is one of the preventive medicine tasks. Staff groups seem to be an effective place for implementing measures to improve the health and vaccination prevention of the working population.

Aim. To assess the level of public health, including vaccination issues, among the working Russian population using digital technologies.

Material and methods. The study was conducted online and included employees filling out a questionnaire on their own. The results were posted on the Atria digital platform, which is a tool for assessing and implementing corporate programs to improve employee health. HL was assessed using the updated 2019 Health Literacy Survey Questionnaire (HLS_{19-Q}) adapted into Russian and validated. The study lasted 18 months (from December 2022 to May 2024).

Results. A total of 58357 employees took part in the study on the Atria digital platform to assess the public health level, of which 47044 (80,6%) were women. In general, workers had a predominantly excellent HL (n=39637, 67,9%), while in women it was 69,4% (n=32644). The insufficient HL varied slightly among workers of different age groups. The fewest workers with an excellent HL were recorded in the age group of 40-49 years (65,4%, n=11857), and the most among workers >60 years old (74,2%, n=3573). The study found that 43,3% of men and 56,2% of women are vaccinated against influenza annually. Among those workers who are vaccinated against influenza annually, the highest HL rate was recorded among workers >60 years of age (63,4%, n=4188), and the lowest among workers <30 years of age (48,2%, n=4992). Workers with

an excellent HL are predominantly vaccinated against influenza annually (77,8%, n=21306).

Conclusion. For the first time in the Russian Federation, a study was conducted to assess the HL level, including vaccination issues, among workers using digital technologies. The results obtained indicate that further measures are needed to increase the HL level of workers, including in terms of vaccination. Based on research data, methodological documents and corporate programs aimed at improving the current situation should be developed and implemented.

Keywords: health literacy, vaccine literacy, working population, Atria, Russian Federation.

Relationships and Activities: none.

Antsiferova A. A.* ORCID: 0000-0003-2337-2723, Lopatina M. V. ORCID: 0000-0001-6572-0592, 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: antsiferovaaleksandra@mail.ru

Received: 10/07-2024

Revision Received: 16/07-2024

Accepted: 23/07-2024

For citation: Antsiferova A. A., Lopatina M. V., Kontsevaya A. V., Ipatov P. V., Drapkina O. M. Health literacy, including related vaccination, of the working Russian population: data from a survey on the Atria platform. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4112. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4112. EDN AQBUDU

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ГЗ — грамотность в вопросах здоровья, КП — корпоративная программа, РФ — Российская Федерация, Атрия — цифровая платформа — инструмент оценки и внедрения корпоративной программы укрепления здоровья работающих, HLS_{19-Q} — Health Literacy Survey Questionnaire, обновленная версия 2019г.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В последнее время доверие к вакцинам снизилось во всем мире, что может привести к снижению охвата вакцинацией и возобновлению инфекционных заболеваний.
- Повышение грамотности в вопросах здоровья (ГЗ) может привести к улучшению индивидуальных навыков в отношении укрепления здоровья и снижению профессиональных рисков и травматизма, а также к поддержанию и повышению трудоспособности работающего населения.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые в России проведено исследование по оценке уровня ГЗ, включая вопросы вакцинации, среди работающего населения страны.
- Результаты исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения мероприятий по повышению уровня ГЗ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Vaccine confidence has recently declined around the world, which may lead to decreased vaccination coverage and a renewal of infectious diseases.
- Improving health literacy (HL) can lead to improved individual health improvement skills and reduced occupational risks and injuries, as well as maintaining and increasing the work ability.

What might this study add?

- For the first time in Russia, a study was conducted to assess the HL level, including vaccination issues, among the working population of the country.
- The study results indicate the need for further measures to increase the HL level.

Введение

Работающее население проводит на работе значительную часть своей жизни и доказано, что меры по укреплению здоровья, проводимые на рабочем месте, оказывают благоприятное воздействие на здоровье работников [1]. Повышение грамотности в вопросах здоровья (ГЗ), и особенно в отношении знаний и навыков на рабочем месте, может привести не только к улучшению индивидуальных навыков в отношении укрепления здоровья, но и снижению профессиональных рисков и травматизма, а также к поддержанию и повышению трудоспособности [2]. Кроме того, индивидуальная ГЗ является ресурсом для сотрудников и связана с экономической жизнеспособностью и эффективностью организаций, в которых они работают [3].

С момента появления термина "грамотность в вопросах здоровья" в 1970-х гг в образовательном контексте [4] многочисленные публикации и исследования в области укрепления общественного здоровья и профилактики заболеваний демонстрируют растущее значение и актуальность данной темы в различных сферах жизни человека. Комплексное определение и концептуализация данного термина, обобщающая весь имеющийся опыт, была разработана Sørensen K, et al. [5]. ГЗ включает в себя знания, мотивацию и компетенции людей в отношении доступности, понимания, оценки и применения информации о здоровье для принятия решений в повседневной жизни в отношении профилактики и контроля заболеваний, а также укрепления здоровья для поддержания и улучшения качества жизни на протяжении всего жизненного цикла [5]. ГЗ — измеримый показатель, позволяющий оценить навыки обработки информации о здоровье, на основании оценки этих навыков формируется индекс ГЗ¹.

Базовое понимание и измерение ГЗ как индивидуальной компетенции в контексте трудовой деятельности необходимо для разработки целевых корпоративных программ (КП) и мероприятий по укреплению здоровья населения трудоспособного возраста и, как следствие, улучшения трудового потенциала и экономического развития страны в целом.

Повышение индивидуальной ГЗ работников может дать им возможность самостоятельно формировать навыки укрепления здоровья на рабочем месте в качестве поведенческой профилактической меры [6]. Одной из профилактических мер, ассоциированных с поведенческими факторами, является вакцинопрофилактика.

Вакцинация населения — эффективная мера профилактики, которая обеспечивает снижение заболеваемости и смертности от заболеваний, увеличивает продолжительность жизни в целом и здоровой жизни, в частности, уменьшает необходимость использования антибиотиков и других лекарственных средств, улучшает качество жизни, предотвращает госпитализацию и уменьшает финансовые затраты [7]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), только детские вакцины спасают >4 млн жизней каждый год и ежегодно предотвращают 3,5-5 млн случаев смерти в результате таких болезней, как дифтерия, столбняк, коклюш, грипп и корь². Однако детские вакцины не обеспечивают полную защиту населения во взрослом возрасте, и требуется ревакцинация согласно Национальному календарю профилактических прививок³.

Несмотря на явные преимущества вакцинации, в последнее время доверие к вакцинам снизилось во всем мире, что может привести к снижению охвата вакцинацией и возобновлению инфекционных заболеваний, например, вспышкам кори⁴. К социально-демографическим факторам, повышающим неуверенность в необходимости вакцинации, относят женский пол, молодой возраст, низкий уровень образования, низкий уровень дохода и проживание в сельской местности [8].

Проблема грамотности в вопросах вакцинации взрослого населения приобрела особую актуальность во время пандемии COVID-19 (COrona VIRus Disease 2019), когда наблюдалась инфодемия — переизбыток информации как онлайн, так и офлайн, в основном необъективной и содержащей искаженные факты, в то время как достоверная информация о вакцинации остается для населения труднодоступной [9].

Исходя из этого, повышение уровня грамотности в вопросах вакцинации является одной из задач профилактической медицины, а трудовые коллективы представляются эффективным местом проведения вакцинопрофилактики работающего населения. Во многих странах мира проводят исследования по оценке грамотности населения в вопросах

¹ The HLS19 Consortium of the WHO Action Network M-POHL: International Report on the Methodology, Results, and Recommendations of the European Health Literacy Population Survey 2019-2021 (HLS19) of M-POHL. Vienna: Austrian National Public Health Institute; 2021. <https://m-pohl.net/Results>.

² World health organization. Vaccines and immunization. 2024. https://www.who.int/ru/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1.

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. № 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок" (с изменениями и дополнениями). <https://base.garant.ru/403258640/>.

⁴ World Health Organization. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB). SAGE: Strategic Advisory Group of Experts on Immunization; 2017. https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2017/SAGE_Yellow_Book_Oct_2017.pdf.

Таблица 1

Формулировки вопросов, оценивающих ГЗ работников

№	Вопрос
	<i>Насколько Вам обычно легко или сложно ...</i>
1.	... узнать, где получить помощь специалиста, если Вы заболели? (доктора, медсестры, фармацевта или психолога)
2.	... понять информацию о том, что делать в экстренной медицинской ситуации?
3.	... оценить преимущества и недостатки разных вариантов лечения?
4.	... выполнять рекомендации врача или фармацевта?
5.	... найти информацию о том, как справиться с вредными привычками, такими как курение, низкая физическая активность, избыточное потребление алкоголя?
6.	... найти информацию о том, как справиться с проблемами психического здоровья? (например, стресс, депрессия или тревожность)
7.	... понять информацию о таких вредных привычках, как курение, низкая физическая активность, избыточное потребление алкоголя?
8.	... понять информацию по рекомендованным профилактическим обследованиям? (например, измерение уровня сахара в крови, обследование на онкологические заболевания)
9.	... оценить, надежна ли информация о таких вредных привычках, как курение, низкая физическая активность, избыточное потребление алкоголя?
10.	... оценить, надежна ли информация о рисках для здоровья, получаемая из средств массовой информации? (например, газеты, телевидение или интернет)
11.	... решить, как Вы можете защитить себя от болезней, используя информацию из средств массовой информации? (например, газеты, телевидение или интернет)
12.	... найти информацию о здоровом образе жизни, например, о физической активности, здоровом питании?
13.	... найти информацию о занятиях, которые полезны для Вашего психического здоровья и благополучия? (например, расслабление, физические упражнения)
14.	... найти информацию о том, как укрепить здоровье на рабочем месте, в школе или в месте проживания?
15.	... понять советы членов семьи и друзей в отношении Вашего здоровья?
16.	... понять информацию из средств массовой информации о том, как улучшить свое здоровье? (газеты, телевидение или интернет)
17.	... оценить, насколько Ваши жилищные условия могут влиять на Ваше здоровье и благополучие?
18.	... оценить, какие из Ваших повседневных привычек влияют на здоровье? (питание, потребление напитков, физическая активность и другие)
19.	... принимать решения по улучшению Вашего здоровья и благополучия?

Примечание: ГЗ — грамотность в вопросах здоровья.

вакцинации⁵ [10], в России такие исследования также проводятся [11, 12]. Однако на момент начала данного исследования авторы не нашли публикаций по оценке уровня грамотности в вопросах вакцинации трудоспособного населения с использованием цифровых технологий. Работы, проведенные при помощи цифровых технологий, позволяют за непродолжительное время обеспечить широкий охват респондентов.

Таким образом, цель настоящего исследования — оценить ГЗ, включая вопросы вакцинации среди работающего населения Российской Федерации (РФ) при помощи цифровых технологий.

Материал и методы

В рамках действующего законодательства РФ (Национальный проект "Демография", Федеральный проект "Укрепление общественного здоровья") Министерством здравоохранения совместно с ФГБУ "Национальный ме-

дицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России разработана цифровая платформа "Атрия" (<https://atriya.gnicpm.ru/>). "Атрия" — это инструмент оценки и внедрения КП укрепления здоровья работающих, доступный для пользователей с 2020г. Платформа постоянно совершенствуется, пополняется новыми функциями и возможностями.

Опросник для работника, размещенный на платформе Атрия, состоит из 119 вопросов, разделенных на 6 блоков: общие сведения о работнике, оздоровительные и профилактические мероприятия, образ жизни, влияние здоровья на трудоспособность (презентизм), ГЗ и сохранение психического здоровья.

Обзор литературы позволил выявить ряд инструментов, разработанных и применяющихся в международной практике для оценки ГЗ на рабочем месте. Так, 3 опросника для самостоятельного заполнения были разработаны и апробированы в различных группах работающего населения на английском [13], персидском [14] и тайском [15] языках. Однако для данного исследования был выбран комплексный инструмент оценки ГЗ (Health Literacy Survey 2019 Questionnaire), разработанный в рамках научного консорциума сети действий ВОЗ (WHO Action Network on Measuring Population and Organizational Health Literacy)¹, который успешно применяется в ряде стран мира и включает изучение проблемы грамотности

⁵ Nutbeam D. Promoting, measuring and implementing health literacy — Implications for policy and practice in non-communicable disease prevention and control. WHO, 2017. <https://bci-hub.org/documents/discussion-paper-promoting-measuring-and-implementing-health-literacy-implications-policy>.

в вопросах вакцинации. В 2019г опросник был успешно адаптирован для российского населения как применимый инструмент для оценки ГЗ [16].

Блок "грамотность в вопросах здоровья" был добавлен в структуру платформы Атрия в 2022г. и включает 19 вопросов (таблица 1), направленных на всестороннюю оценку у работников РФ их навыков находить, понимать, оценивать и применять информацию о здоровье, в т.ч. с точки зрения вакцинации [12]. На каждый вопрос данного блока работникам нужно было выбрать один из пяти вариантов ответа (очень легко, легко, сложно, очень сложно, затрудняюсь ответить), который наиболее правильно характеризует их навык.

В настоящем исследовании на вопрос, делал ли работник в прошлом году прививку от гриппа, необходимо выбрать один вариант ответа из предложенных (да, делаю прививки каждый год; да, но делаю прививки редко; нет; другое). Вариант ответа "Другое" в ходе проведения данного исследования не анализировался.

Методика расчета индекса ГЗ. Абсолютное значение индекса ГЗ "score" рассчитывается как отношение (выраженное в процентах) числа вопросов, на которые был дан ответ "легко" или "очень легко", к общему количеству вопросов, на которые был дан значимый ответ ("очень сложно"/"сложно"/"легко"/"очень легко"). При этом вопросы, на которые получен ответ "затрудняюсь ответить", не учитываются в анализе. Под "вопросами" здесь подразумеваются все вопросы, используемые для расчета соответствующего индекса.

Значение индекса "..._ group" определяется, исходя из значения индекса "score":

- Значение "1" присваивается индексу "group" при величине индекса "score" ≤ 50 ;
- Значение "2" — при величине индекса "score" ≥ 50 или $< 66,67$;
- Значение "3" — при величине индекса "score" $\geq 66,67$ или $< 83,33$;
- Значение "4" — при величине индекса "score" $> 83,33$.

При этом значение "1" означает "недостаточный уровень", значение "2" — "проблематичный уровень", "3" — "достаточный уровень", "4" — "отличный уровень".

Результаты опроса работников на цифровой платформе Атрия доступны в формате индивидуальных реко-

мендаций для каждого респондента, агрегированных для работников в рамках одной организации, на региональном и федеральном уровне. Для каждого работника, прошедшего опрос, доступны персональные рекомендации, в которых, в частности, определен его уровень ГЗ (недостаточный, проблематичный, достаточный и отличный) и рекомендации по его улучшению.

Критериями включения в исследование были возраст 18 лет, наличие официального трудоустройства в организации (компании), осуществляющей свою деятельность на территории РФ, и добровольное согласие работника на участие. Исследование проходило путем самостоятельного заполнения работниками опросника, размещенного на цифровой платформе Атрия. Время проведения исследования, направленного на оценку уровня ГЗ у работников РФ, зафиксировано с декабря 2022г по май 2024г.

Статистический анализ. В качестве статистического метода обработки данных использованы методы контент-анализа, экспертной оценки и социологический метод. Применены стандартные методы описательной статистики: номинальные качественные показатели представлены в абсолютных значениях и процентных отношениях.

Результаты

На цифровой платформе Атрия зарегистрировано 85654 работника РФ (68465 (80,0%) женщин и 17189 (20,0%) мужчин). Средний возраст женщин $43,4 \pm 11,6$ года, мужчин — $42,4 \pm 12,0$. Большинство работников состояло в браке ($n=53382$, 62,3%). В части исследования на цифровой платформе Атрия об оценке уровня ГЗ приняло участие 58357 работников, из них 47044 (80,6%) женщины.

Преимущественно у работников РФ наблюдался отличный уровень ГЗ ($n=39637$, 67,9%), у женщин данный показатель составил 69,4% ($n=32644$), у мужчин — 61,8% ($n=6993$) (рисунок 1). Недостаточный, проблематичный и достаточный уровень ГЗ наблюдался у 13,6% ($n=7907$), 9,8% ($n=5748$) и 8,7% ($n=5065$) работников, соответственно.

На рисунке 2 продемонстрировано распределение уровня ГЗ у работников в зависимости от воз-

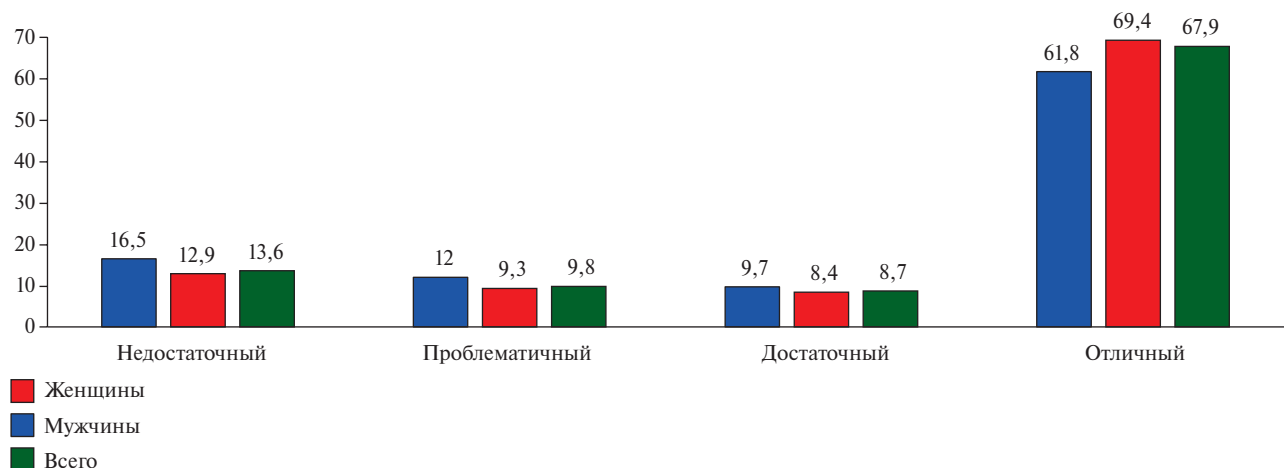


Рис. 1 Распределение уровней ГЗ у работников по полу, в %.

Примечание: ГЗ — грамотность в вопросах здоровья.

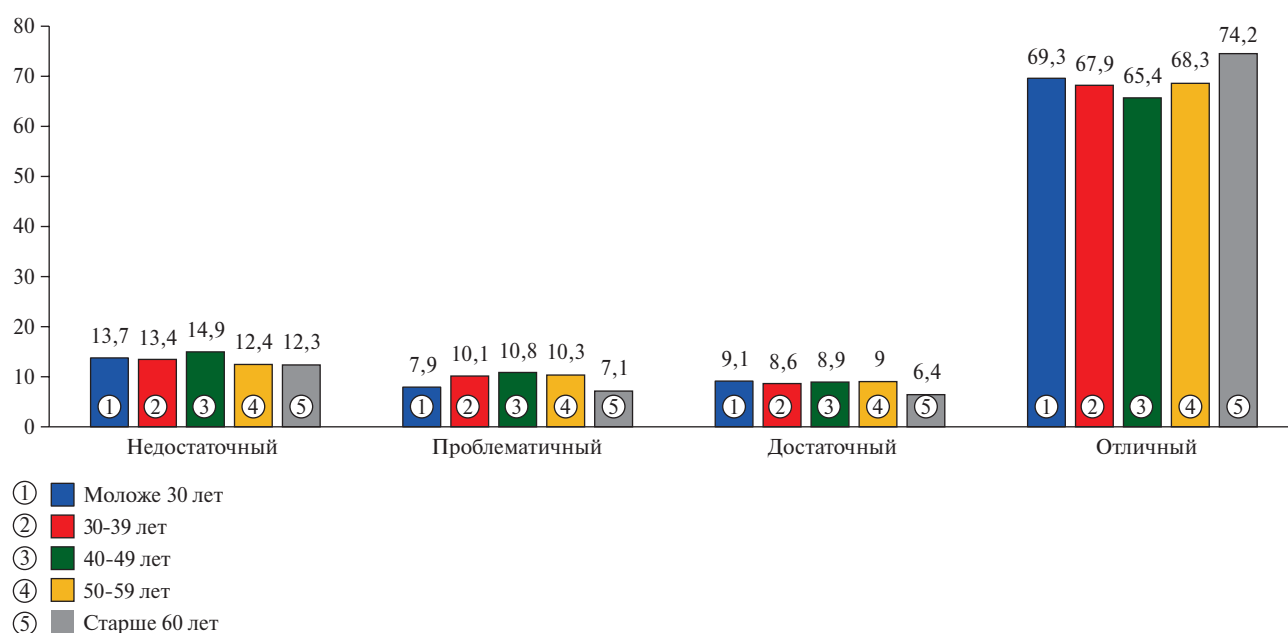


Рис. 2 Распределение уровней ГЗ у работников по возрасту, в %.
Примечание: ГЗ — грамотность в вопросах здоровья.

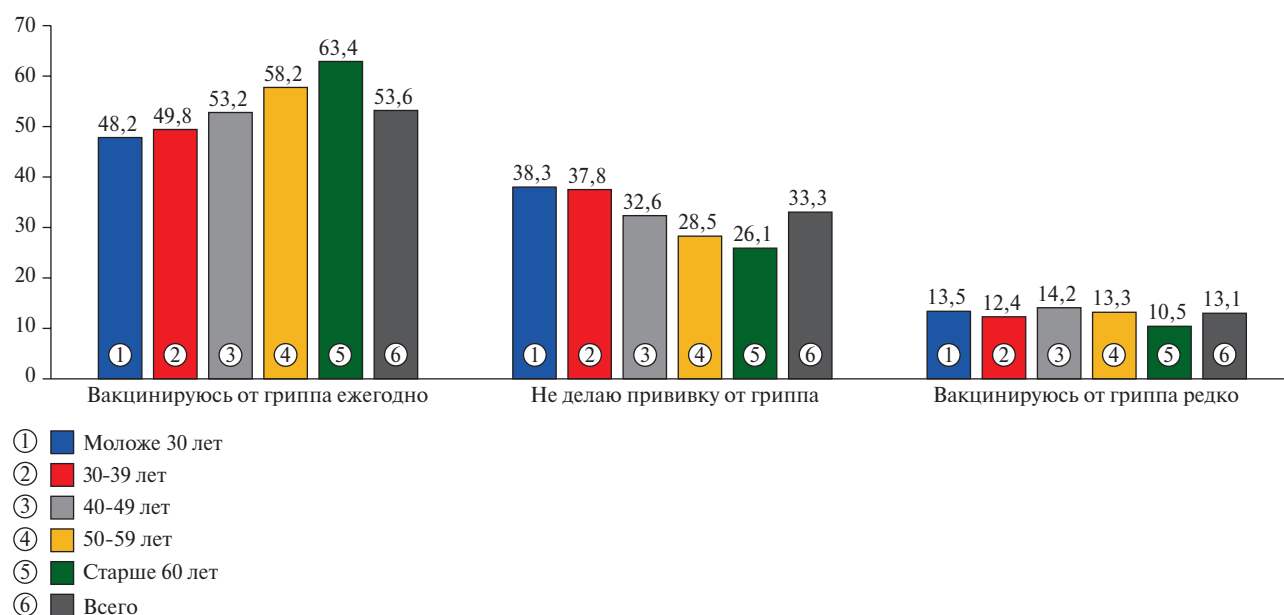


Рис. 3 Статус вакцинации от гриппа в зависимости от возраста работника, в %.

растных групп. Недостаточный уровень незначительно варьировал у работников разных возрастных групп (минимально 12,3% в группе >60 лет (n=564), максимально 14,9% в группе 40-49 лет (n=2694)). Меньше всего работников с отличным уровнем ГЗ зафиксировано в возрастной группе 40-49 лет (65,4%, n=11857), а больше всего — среди работников >60 лет (74,2%, n=3573).

В ходе исследования были собраны данные работников о статусе вакцинации от гриппа у 84894 работников: 43,3% мужчин и 56,2% женщин вакцинируются от гриппа ежегодно (7359 и 38128 человек,

соответственно), 38,9% мужчин и 31,9% женщин не делают прививку от гриппа (6610 и 21669 человек, соответственно) и оставшиеся 17,8% мужчин и 11,9% женщин вакцинируются от гриппа редко (3018 и 8110 человек, соответственно). На рисунке 3 продемонстрирован статус вакцинации от гриппа в зависимости от возраста работника. Среди тех работников, кто вакцинируется от гриппа ежегодно (53,6%, n=45487), наибольший показатель зафиксирован среди лиц >60 лет (63,4%, n=4188), а наименьший — среди лиц <30 лет (48,2%, n=4992). Не делают прививку от гриппа 33,3% (n=28279) работ-

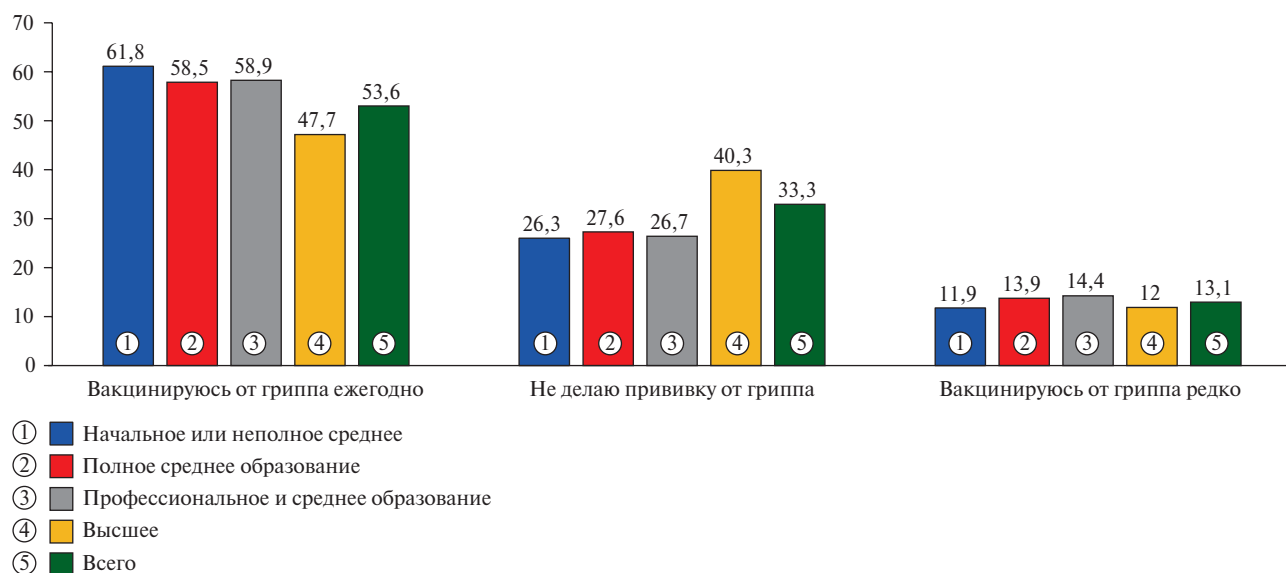


Рис. 4 Статус вакцинации от гриппа в зависимости от уровня образования работников, в %.

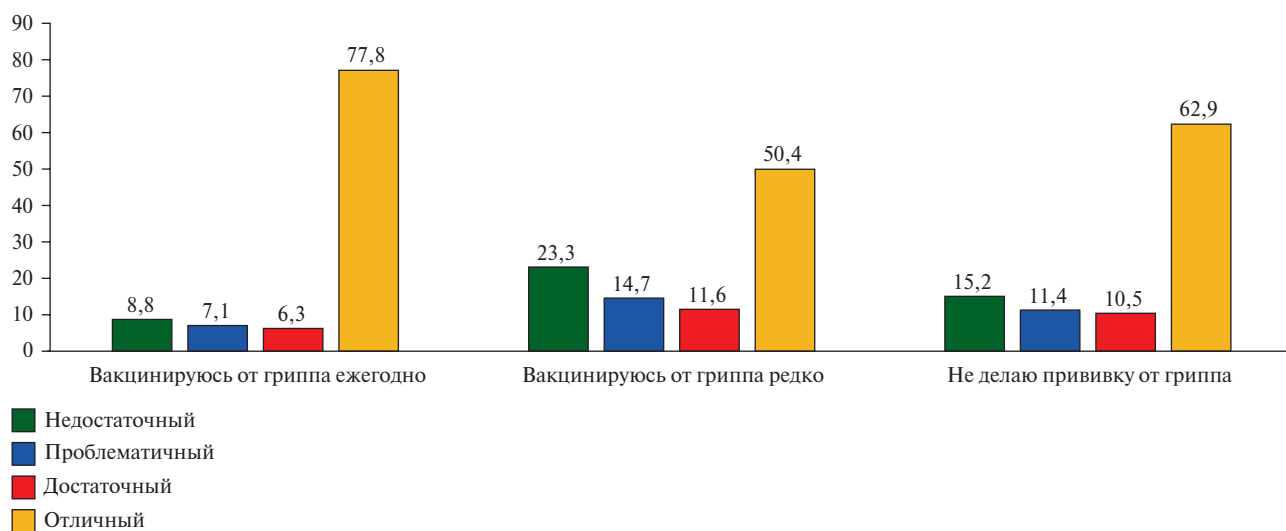


Рис. 5 Распределение работников по уровню ГЗ в зависимости от статуса вакцинации от гриппа. Примечание: ГЗ — грамотность в вопросах здоровья.

ников. Среди тех, кто вакцинируется от гриппа редко (13,1%, $n=11128$), не зафиксирована вариабельность по возрастным группам.

Наименьший показатель ежегодной вакцинации от гриппа отмечен у работников с высшим уровнем образования (47,7%, $n=19382$), а наибольший — у работников с начальным и неполным средним уровнем образования (61,8%, $n=1363$). Более подробная информация о статусе вакцинации от гриппа в зависимости от уровня образования работников представлена на рисунке 4.

У 57830 работников было проанализировано распределение уровней ГЗ в зависимости от статуса вакцинации от гриппа (рисунок 5). Работники с отличным уровнем ГЗ преимущественно вакцинируются от гриппа ежегодно (77,8%, $n=21306$), также отмечается тенденция к снижению количества ра-

ботников с отличным уровнем ГЗ, которые не вакцинируются от гриппа (62,9%, $n=13420$).

Таким образом, несмотря на то, что у большинства опрошенных работников выявлен отличный уровень ГЗ, есть резерв для улучшения ГЗ у работников путем снижения лиц с недостаточный уровнем ГЗ. Также имеется резерв для увеличения доли работников во всех возрастных группах и разными уровнями образования, которые вакцинируются от гриппа.

Обсуждение

ГЗ представляет собой важный ресурс, способствующий укреплению здоровья. Мероприятия по повышению ГЗ с позиций укрепления общественного здоровья и профилактики заболеваний проводятся в самых разных условиях, которые спо-

способствуют развитию знаний, навыков управления информацией и принятия решений для укрепления здоровья⁶.

Первое популяционное исследование по изучению ГЗ в РФ показало, что почти 40% населения сталкиваются со сложностями в отношении навыков обработки информации о здоровье, особенно это касается навыков критической оценки и применения информации в повседневной жизни. При этом было выявлено, что в зависимости от статуса занятости работающее население имеет более высокие показатели ГЗ, чем неработающее, что подчеркнуло важность мер по укреплению здоровья на рабочем месте [16].

В настоящее время в РФ продолжают исследования, направленные на изучение и повышение уровня ГЗ населения, включая вопросы вакцинации⁷ [12, 17]. На момент написания данной статьи вышеописанное исследование по оценке уровня ГЗ, включая вопросы вакцинации, среди работающего населения РФ при помощи цифровых технологий (платформа Атрия) является единственным в своем роде. В ходе исследования собрана уникальная информация, которая может быть использована для дальнейших исследований.

Исследование показало, что каждый второй опрошенный работник вакцинируется от гриппа ежегодно, причем важно отметить, что данный показатель увеличивается с возрастом (48,2% у работников <30 лет с постепенным увеличением до 63,4% у работников >60 лет), вероятно, это обусловлено наличием мультиморбидности у лиц старших возрастных групп. С увеличением возраста наблюдается снижение иммунитета (врожденного и адаптивного); это формирует когорту лиц, высоковосприимчивых к инфекционным заболеваниям, что приводит к вспышкам инфекций и летальным исходам. Наибольшее число осложнений и случаев смерти отмечаются среди лиц пожилого возраста с наличием ≥1 хронического заболевания [18]. Например, вакцинация в РФ 100 тыс. человек с одним хроническим заболеванием позволит предотвратить до 1124 случаев пневмококковой инфекции, с двумя хроническими заболеваниями — до 2159 случаев, с тремя — до 4105 случаев [7].

Важная роль в повышении ГЗ взрослого населения, включая вопросы вакцинопрофилактики, от-

водится рабочему месту, где работающее население проводит значительную часть своей жизни. Респираторные инфекции являются значимой причиной временной утраты нетрудоспособности работников, а также обуславливают экономический ущерб по причине презентеизма, в случае если работник из-за развития острого респираторного заболевания отказался от оформления листа временной нетрудоспособности [19]. Работодателям необходимо повышать уровень ГЗ в вопросах вакцинопрофилактики своих работников путем внедрения КП или мероприятий по укреплению здоровья.

Однако в настоящее время ГЗ в целом рассматривается как взаимодействие на индивидуальном и организационном уровнях: для повышения ГЗ важно учитывать как индивидуальные предпосылки, так и требования, а также сложность системы, в которой работают люди [20]. Важным инструментом для этого является разработка и внедрение КП укрепления здоровья, ведь, как демонстрируют данные исследования, высокий уровень ГЗ или образования не является готовностью к действию, но может повысить мотивацию к действиям.

В настоящее время в РФ КП реализуются почти на 6-ти тыс. предприятий и организаций в 1300 городах и населенных пунктах РФ, расположенных в 81-м субъекте РФ. Однако, как показал анализ КП, вопросами вакцинации занимаются только 107 предприятий, что представляет существенное поле для развития данного направления на рабочем месте. Задача повышения ГЗ, и в т.ч. в вопросах вакцинации, должна быть на передовой позиции в системе профилактической медицины, реализовать которую, в частности, возможно путем внедрения целевых КП в трудовых коллективах, разработанных на основании комплексной оценки.

По результатам, полученным в ходе настоящего исследования, у опрошенных работников выявлен отличный уровень ГЗ (67,9%), однако текущую ситуацию можно улучшить у трети оставшихся работников с недостаточным уровнем. По данным проведенного литературного обзора, рабочие места являются преимущественными с точки зрения реализации мер по повышению уровня ГЗ трудоспособного населения [2]. Известен положительный опыт повышения ГЗ, например, среди медицинских работников в Америке [21].

Систематический обзор мероприятий по повышению ГЗ у работников, проводимых на рабочем месте, выявил меры, направленные преимущественно на укрепление психического здоровья и благополучия [2]. На территории РФ в некоторых организациях реализуются КП, направленные на повышение ГЗ, преимущественно, в образовательном секторе⁸.

⁶ Rowlands G, Trezona A, Russell S, et al. Сводный доклад № 65 Сети фактических данных по вопросам здоровья. Обзор имеющихся фактических данных о методах, механизмах и показателях, используемых для оценки стратегий, программ и мероприятий в сфере развития грамотности в вопросах здоровья на региональном, национальном и организационном уровнях. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330365/9789289054690-rus.pdf>.

⁷ Оценка грамотности населения в вопросах здоровья, включая навигационную грамотность. Москва, 2023. https://mednet.ru/images/materials/statistika/2023/med_gr_v6.pdf?ysclid=bx042ziox792402037.

⁸ Корпоративная программа "Укрепления здоровья на рабочем месте". 2024. https://maou-do-t.buryatschool.ru/?section_id=227.

Заключение

Впервые в РФ проведено исследование по оценке уровня ГЗ, включая вакцинацию, у работников при помощи цифровых технологий. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения среди работников мероприятий по повышению уровня ГЗ, в т.ч. в части вакцинации. На основании данных научных иссле-

дований необходима разработка методических документов и широкое внедрение КП, направленных на улучшение текущей ситуации.

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

Литература/References

- Weevers H-JA. Work-related disease in general practice: A systematic review. *Fam Pract.* 2005;22:197-204. doi:10.1093/fampra/cmh727.
- Ehmann AT, Ög E, Rieger MA, et al. Work-Related Health Literacy: A Scoping Review to Clarify the Concept. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(19):9945. doi:10.3390/ijerph18199945.
- Wong BK. Building a Health Literate Workplace. *Workplace Health Saf.* 2012;60:363-9. doi:10.1177/216507991206000806.
- Simonds SK. Health education as social policy. *Health Educ. Monogr.* 1974;2:1-10. doi:10.1177/10901981740020S102.
- Sørensen K, van den Broucke S, Fullam J, et al. Health Literacy and Public Health: A Systematic Review and Integration of Definitions and Models. *BMC Public Health.* 2012;12:80. doi:10.1186/1471-2458-12-80.
- Georg A, Guhlemann K. Occupational safety and individual health literacy: Perspectives of prevention of work intensification in "Work 4.0". 2020;73:63-70. doi:10.5771/0342-300X-2020-1-63.10.
- Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, et al. Immunizatsiya vzroslykh. Metodicheskie rekomendatsii. M.: FGBU "NMIITs TPM" Minzdrava Rossii; 2020. p. 248. (In Russ.) Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П. и др. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации. М.: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России; 2020. с. 248. ISBN: 978-5-6043991-3-2.
- Failla G, Pantovic A, Al-Ajlouni Y, et al. How the population worldwide is reacting to the COVID-19 vaccines: a systematic review on hesitancy. *Eur J of Public Health.* 2021;31(Suppl_3):ckab164.405. doi:10.1093/eurpub/ckab164.405.
- Puri N, Coomes EA, Haghighian H, et al. Social media and vaccine hesitancy: new updates for the era of COVID-19 and globalized infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(11):2586-93. doi:10.1080/21645515.2020.1780846.
- Batterham R, Beauchamp A, Osborne R. Health literacy. *Int Encycl Public Health.* 2017;3:428-37. doi:10.1016/B978-0-12-803678-5.00190-9.
- Lopatina MV, Drapkina OM. Health literacy takes leading positions in the agenda for prevention and control of noncommunicable diseases. *The Russian Journal of 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.
- Lopatina MV, Yakovleva VA, Kontsevaya AV, et al. International approaches to a comprehensive assessment of the adults vaccination literacy. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2023;26(12):122-8. (In Russ.) Лопатина М.В., Яковлева В.А., Концевая А.В. и др. Международные подходы к комплекс-
- ной оценке грамотности населения в вопросах вакцинации. *Профилактическая медицина.* 2023;26(12):122-8. doi:10.17116/profmed202326121122.
- Shannon HA, Parker AW. Evaluation of a Health Literacy Instrument Designed for the Mining Industry. *Health Lit Res Pract.* 2020;4:e84-93. doi:10.3928/24748307-20200316-01.
- Azizi N, Karimy M, Abedini R, et al. Development and Validation of the Health Literacy Scale for Workers. *Int J Occup Environ Med.* 2019;10:30-9. doi:10.15171/ijoom.2019.1498.
- Suthakorn W, Songkham W, Tantranont K, et al. Scale Development and Validation to Measure Occupational Health Literacy Among Thai Informal Workers. *Saf Health Work.* 2020;11:526-32. doi:10.1016/j.shaw.2020.06.003.
- Lopatina MV, Popovich MV, Kontsevaya AV, et al. Determinants of health literacy: the results of the first population survey in the Russian Federation. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021;24(12):57-64. (In Russ.) Лопатина М.В., Попович М.В., Концевая А.В. и др. Детерминанты грамотности в вопросах здоровья: результаты первого популяционного исследования в Российской Федерации. *Профилактическая медицина.* 2021;24(12):57-64. doi:10.17116/profmed20212412157.
- Lopatina MV, Oussova EV, Kontsevaya AV, et al. "Woman — Health Model": Federal Project for health literacy promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(5):3585. (In Russ.) Лопатина М.В., Усова Е.В., Концевая А.В. и др. "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.
- Drapkina OM, Mamedov MN, Kutsenko VA, et al. Immunological efficacy and tolerability of vaccination in patients with noncommunicable diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3):4890. (In Russ.) Драпкина О.М., Мамедов М.Н., Куценко В.А. и др. Оценка иммунологической эффективности и переносимости вакцинации у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3):4890. doi:10.15829/1560-4071-2022-4890.
- Schultz A B, Chen CY, Edington DW. The cost and impact of health conditions on presenteeism to employers: a review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2009;27(5):365-78. doi:10.2165/00019053-200927050-00002.
- Farmanova E, Bonneville L, Bouchard L. Organizational Health Literacy: Review of Theories, Frameworks, Guides, and Implementation Issues. *Inquiry.* 2018;55:46958018757848. doi:10.1177/0046958018757848.
- Badua AR, Caraque KJ, Cruz M, et al. Vaccine literacy: A concept analysis. *Int J Ment Health Nurs.* 2022;31(4):857-67. doi:10.1111/inm.12988.

Ассоциация трансмуральной дисперсии реполяризации желудочков (интервал Tpeak-Tend) с компонентами метаболического синдрома (в рамках ЭССЕ-РФ3)

Гарбузова Е. В.¹, Кузнецов А. А.¹, Нестерец А. М.¹, Худякова А. Д.¹, Шрамко В. С.¹, Имаева А. Э.², Муромцева Г. А.², Баланова Ю. А.², Симонова Г. И.¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН). Новосибирск; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучение ассоциаций интервала Tpeak-Tend (Tp-Te) с компонентами метаболического синдрома (МС) на выборке жителей г. Новосибирска.

Материал и методы. В исследование вошло 1042 человека — жителей г. Новосибирска (510 (48,9%) мужчины) в возрасте 35–74 лет. В программу обследования входили сбор демографических и социальных данных, антропометрия, измерение артериального давления (АД), запись электрокардиограммы (ЭКГ). МС определяли согласно критериям 2013 г. Интервал Tp-Te от пика, как максимального позитивного или негативного отклонения зубца Т, до окончания зубца Т, измеряли мануально в отведении V₅; в исследовании использовали скорректированный интервал Tp-Te (сTp-Te).

Результаты. сTp-Te обратно ассоциирован с женским полом (В 3,390, 95% доверительный интервал (ДИ): (-5,516- -2,504), p=0,001). Интервал сTp-Te ассоциирован с уровнем АД ≥140/90 мм рт.ст. (В 3,154, 95% ДИ: (1,614-4,688), p=0,001), уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) >3,0 ммоль/л (В 1,818, 95% ДИ: (0,409-3,544), p=0,030), независимо от других компонентов МС, пола и возраста. Интервал сTp-Te был выше у лиц с АД ≥140/90 мм рт.ст. по сравнению с лицами с АД <140/90 мм рт.ст. (69,08 95% ДИ: 67,59-70,66 vs 65,93 95% ДИ: 64,60-67,24; p=0,001), и у лиц с ХС ЛНП >3,0 ммоль/л (68,41 95% ДИ: 67,11-69,63 vs 66,60 95% ДИ: 65,02-68,23; p=0,023), по сравнению с лицами с ХС ЛНП <3,0 ммоль/л.

Заключение. Интервал сTp-Te, рассматриваемый как индикатор трансмуральной дисперсии-реполяризации желудочков, короче у женщин, чем у мужчин и связан с артериальной гипертензией и атерогенной дислипидемией вне зависимости от других компонентов МС.

Ключевые слова: интервал Tpeak-Tend, компоненты метаболического синдрома, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия.

Отношения и деятельность. Работа была выполнена в рамках исследования ЭССЕ-РФ3 и бюджетной темы № 122031700115-7 (FWNR-2022-0013).

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность скрининговой бригаде исследования (Карасева А. А., Апарцева Н. Е., Каширина А. П., Тузовская О. В., Баум В. А.).

Поступила 13/05-2024

Рецензия получена 20/05-2024

Принята к публикации 09/07-2024



Для цитирования: Гарбузова Е. В., Кузнецов А. А., Нестерец А. М., Худякова А. Д., Шрамко В. С., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Симонова Г. И. Ассоциация трансмуральной дисперсии реполяризации желудочков (интервал Tpeak-Tend) с компонентами метаболического синдрома (в рамках ЭССЕ-РФ3). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4039. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4039. EDN RSZFEY

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: strukova.j@mail.ru

[Гарбузова Е. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Кузнецов А. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-3502-7599, Нестерец А. М. — к.м.н., м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0002-1432-0473, Худякова А. Д. — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7875-1566, Шрамко В. С. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Имаева А. Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Симонова Г. И. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-4030-6130].

Association of transmural dispersion of ventricular repolarization (Tpeak-Tend interval) with components of metabolic syndrome: data from the ESSE-RF3

Garbuzova E. V.¹, Kuznetsov A. A.¹, Nesterets A. M.¹, Khudyakova A. D.¹, Shramko V. S.¹, Imaeva A. E.², Muromtseva G. A.², Balanova Yu. A.², Simonova G. I.¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the associations of the Tpeak-Tend interval (TpTe) with components of metabolic syndrome (MS) in a sample of Novosibirsk residents.

Material and methods. The study included 1042 residents of Novosibirsk (510 (48,9%) men) aged 35-74 years. The examination included the collection of demographic and social data, anthropometry, blood pressure (BP) measurement, and electrocardiography (ECG). MS was determined according to the 2013 criteria. The TpTe interval from the peak, as the maximum positive or negative T wave deviation, to the end of the T wave, was measured manually in lead V₅. The corrected TpTe (cTpTe) interval was used in the study.

Results. The cTpTe is inversely associated with female sex (B 3,390, 95% confidence interval (CI): (-5,516- -2,504), p=0,001). The cTpTe interval is associated with a blood pressure (BP) ≥140/90 mm Hg (B 3,154, 95% CI: (1,614-4,688), p=0,001), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) >3,0 mmol/l (B 1,818, 95% CI: (0,409-3,544), p=0,030), regardless of other MS components, sex and age. The cTpTe interval was higher in individuals with BP ≥140/90 mm Hg compared with individuals with BP <140/90 mm Hg (69,08 95% CI: 67,59-70,66 vs 65,93 95% CI: 64,60-67,24; p=0,001), and in persons with LDL-C >3,0 mmol/l (68,41 95% CI: 67,11-69,63 vs 66,60 95% CI: 65,02-68,23; p=0,023), compared with individuals with LDL-C <3,0 mmol/l.

Conclusion. The cTpTe interval, considered as an indicator of transmural dispersion of ventricular repolarization, is shorter in women than in men and is associated with hypertension and atherogenic dyslipidemia, regardless of other MS components.

Keywords: Tpeak-Tend interval, metabolic syndrome components, hypertension, atherogenic dyslipidemia.

Relationships and Activities. The study was carried out within the ESSE-RF3 study and budget topic № 122031700115-7 (FWNR-2022-0013).

Acknowledgments. The team of authors are grateful to the screening team (A. A. Karaseva, N. E. Apartseva, A. P. Kashirina, O. V. Tuzovskaya, V. A. Baum).

Garbuzova E. V. * ORCID: 0000-0001-5316-4664, Kuznetsov A. A. ORCID: 0000-0003-3502-7599, Nesterets A. M. ORCID: 0000-0002-1432-0473, Khudyakova A. D. ORCID: 0000-0001-7875-1566, Shramko V. S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Simonova G. I. ORCID: 0000-0002-4030-6130.

*Corresponding author: strukova.j@mail.ru

Received: 13/05-2024

Revision Received: 20/05-2024

Accepted: 09/07-2024

For citation: Garbuzova E. V., Kuznetsov A. A., Nesterets A. M., Khudyakova A. D., Shramko V. S., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Balanova Yu. A., Simonova G. I. Association of transmural dispersion of ventricular repolarization (Tpeak-Tend interval) with components of metabolic syndrome: data from the ESSE-RF3. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4039. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4039. EDN RSZFEY

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МС — метаболический синдром, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиограмма, сТр-Те — скорректированный интервал Tpeak-Tend, JТс — скорректированный интервал JТ, JТрс — скорректированный интервал JТр, ЭССЕ-РФ3 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, третье исследование, TDR — Transmural dispersion of repolarization (трансмуральная дисперсия реполяризации желудочков).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Интервал Tpeak-Tend (Tp-Te) является индикатором трансмуральной дисперсии реполяризации желудочков.
- Увеличение интервала Tp-Te связано с внезапной сердечной смертью, риском сердечно-сосудистых заболеваний, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности.

Что добавляют результаты исследования?

- Корректированный интервал Tp-Te короче у женщин, чем у мужчин у жителей г. Новосибирска.
- Увеличение интервала Tp-Te связано с артериальной гипертензией и атерогенной дислипидемией вне зависимости от других компонентов метаболического синдрома у жителей г. Новосибирска.

Key messages

What is already known about the subject?

- The Tpeak-Tend interval (TpTe) is an indicator of transmural dispersion of ventricular repolarization.
- Increased Tp-Te interval is associated with sudden cardiac death, risk of cardiovascular disease, atrial fibrillation and heart failure.

What might this study add?

- The corrected TpTe interval is shorter in women than in men among Novosibirsk residents.
- An increase in the TpTe interval is associated with hypertension and atherogenic dyslipidemia, regardless of other metabolic syndrome components in Novosibirsk residents.

Введение

Поиск надежных предвестников сердечно-сосудистых событий, в т.ч. опасных желудочковых аритмий и внезапной смерти, остается актуальной задачей. Одним из перспективных и доступных маркеров аритмогенеза может служить увеличение интервала Tpeak — Tend (Tp-Te) на электрокардиограмме (ЭКГ).

Интервал Tp-Te впервые был предложен в качестве показателя дисперсии реполяризации желудочков, без уточнения ее пространственного характера и электрофизиологической основы, в 1995г [1]. Впоследствии были проведены исследования, обосновывающие использование интервала Tp-Te, как индикатора трансмуральной дисперсии реполяризации желудочков (Transmural dispersion of repolarization — TDR) [2]. Показано, что TDR в значительной степени обусловлена наличием М-клеток между эндокардиальным и эпикардиальным слоями сердца и различием во времени их реполяризации. М-клетки, открытые в начале 1990-х гг, гистологически сходны с основными эпикардиальными и эндокардиальными клетками, но электрофизиологически и при фармакологическом воздействии они проявляют себя как гибридные клетки Пуркинье и кардиомиоциты. Считается, что различия во времени реполяризации трех слоев миокарда обеспечивают формирование зубца Т на поверхностной ЭКГ. Пик зубца Т совпадает с эпикардиальной реполяризацией, которая начинается раньше всего, а окончание зубца Т — с реполяризацией М-клеток, которая развивается последней [3].

В дальнейшем, появились свидетельства в пользу того, что интервал Tp-Te может отражать не только TDR, но и глобальную дисперсию желудочковой

реполяризации [4], в т.ч. ее апико-базальный градиент [5], или являться производным морфологии петли зубца Т на векторокардиограмме [6].

Но, несмотря на противоречие в исследованиях, увеличение интервала Tp-Te связано с внезапной сердечной смертью [7], а удлинение и укорочение Tp-Te — с риском смерти от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности [8]. В метаанализе 2017г (33 обсервационных исследования с участием 155856 пациентов) увеличение интервала Tp-Te было значимым предиктором аритмических исходов или смерти — OR (odds ratio, отношение шансов) 1,14; (95% доверительный интервал (ДИ): 1,11-1,17; $p < 0,001$) [9], а также в метаанализе 2023г (29 обсервационных исследований с участием 23114 пациентов) пациенты с увеличенным интервалом Tp-Te имели более высокий риск смерти от всех причин по сравнению с пациентами с коротким интервалом Tp-Te в 2,33 раза (95% ДИ: 1,57-3,45) [10].

Показано, что интервал Tp-Te был значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом (МС) [11]. Следует отметить, что заболевания и патогенетические факторы, приводящие к увеличению TDR, до сих пор изучены недостаточно. Таким образом, изучение ассоциаций интервала Tp-Te с компонентами МС на выборке жителей г. Новосибирска представляется актуальным.

Материал и методы

В период с 2020 по 2022гг было проведено обследование населения г. Новосибирска в возрасте 35-74 лет в рамках исследования ЭССЕ-РФЗ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, третье исследование) [12] на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН.

Участники исследования. Была сформирована репрезентативная выборка из 2000 человек с помощью генератора случайных чисел. Отклик составил 60%, в обследование вошли 1200 человек, разделенных на половозрастные страты по 75 человек в каждой (35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74 лет). После исключения лиц с отсутствием данных биохимического и электрокардиографического исследования, а также лиц с фибрилляцией и трепетанием предсердий, феноменом предвозбуждения желудочков, искусственным водителем ритма, нарушением внутрижелудочковой проводимости

Антропометрия. Скрининг проводила бригада врачей, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам обследований. В программу обследования входили: стандартные эпидемиологические исследования, в частности, сбор демографических и социальных данных, антропометрия, 3-кратное измерение артериального давления (АД), запись ЭКГ.

Окружность талии измеряли сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним

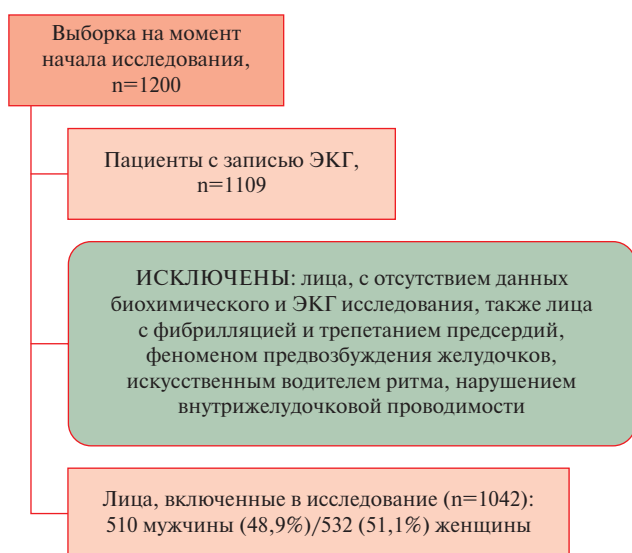


Рис. 1 Блок-схема исследуемой совокупности в соответствии с критериями включения и невключения.

Примечание: ЭКГ — электрокардиограмма (-фия).

краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости [14].

АД измеряли двукратно с интервалом в 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-мин. отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I с регистрацией среднего значения 2-х измерений.

Критерии МС определяли согласно Консенсусу Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с МС 2013г [15].

Электрокардиографическое исследование. Запись стандартной ЭКГ покоя осуществляли в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 6-канальной электрокардиографе КЗТЦ-3/6-04 АКЦИОН (Россия, "Аксион-холдинг") со скоростью 25 мм/сек и амплитудой 10 мм/мВ.

Интервал Тр-Те от пика, как максимального положительного или негативного отклонения зубца Т [16], до окончания зубца Т измеряли мануально в отведении V_5 [2, 7]. Если измерение в отведении V_5 было затруднено, в частности из-за амплитуды зубца Т <1,5 мм [7], использовали отведения V_4 , V_6 , II, III и I в указанной последовательности [17]. Точку окончания зубца Т определяли "методом касательной" [7, 16, 18, 19] (рисунок 2).

В настоящем исследовании использовали скорректированный на частоту сердечных сокращений по формуле Bazett [20] интервал сTpeak-Tend (сТр-Те), как более оптимальный вариант [16, 21].

Анализ ЭКГ проводили "слепо" по отношению к остальным данным исследования.

Биохимические исследования. Взятие крови из локтевой вены осуществляли натощак, после 12 ч голодания по стандартным правилам. Лабораторные исследования выполнялись в единой лаборатории ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) [22]. Лабораторная диагностика включала в себя определение показателей липид-транспортной системы, включая уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов, а также глюкозы. Уровни указанных параметров в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы "Abbot Diagnostic" (США).

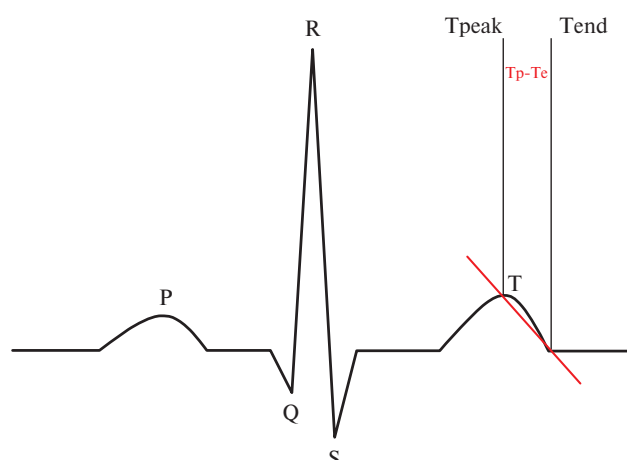


Рис. 2 Измерение интервала Тр-Те.
Примечание: Тр-Те — интервал Tpeak-Tend.

Таблица 1

Характеристика лиц, включенных в исследование

Показатель, Ме [Q25; Q75]; n (%)	Обследованные лица (n=1042)
Возраст, лет	53,00 [44,00; 63,00]
Мужчины/женщины	510 (48,9)/532 (51,1)
сТр-Те, мс	66,18 [60,00; 74,52]
Компоненты МС	
ОТ >80 см у женщин, >94 см у мужчин	624 (59,9)
АД ≥140/90 мм рт.ст.	446 (42,8)
ТГ ≥1,7 ммоль/л	323 (31)
ХС ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин	151 (14,5)
ХС ЛНП >3,0 ммоль/л	751 (72,1)
ГПН ≥6,1 ммоль/л	307 (29,5)

Примечание: АД — артериальное давление, ГПН — глюкоза плазмы крови натощак, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме — медиана, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, сТр-Те — скорректированный интервал Tpeak-Tend.

Таблица 2

Модель множественной линейной регрессии.
Ассоциации сТр-Те (мс) T_{res} с изучаемыми факторами

Показатель	Стандартная множественная линейная регрессионная модель		
	Коэффициент В	95% ДИ	p
Возраст, на 1 год	-0,024	-0,091; 0,044	0,490
Пол (женский vs мужского)	-3,990	-5,481; -2,499	<0,001*
ОТ >80 см у женщин, >94 см у мужчин	-0,905	-2,494; 0,685	0,264
АД ≥140/90 мм рт.ст.	3,154	1,594; 4,713	<0,001*
ТГ ≥1,7 ммоль/л	-0,435	-2,074; 1,204	0,603
ХС ЛНП >3,0 ммоль/л	1,818	0,240; 3,396	0,024
ГПН ≥6,1 ммоль/л	0,278	-1,410; 1,967	0,746
ХС ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин	0,925	-1,140; 2,990	0,380

Примечание: * — ДИ, вычисленные при помощи множественной линейной регрессионной модели с процедурой непараметрического анализа Бутстрэп (Bootstrap) были согласованы со стандартными ДИ, и, поэтому, не приведены. АД — артериальное давление, ГПН — глюкоза плазмы крови натощак, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась и использованием программного пакета SPSS. Проверку переменных на соответствие нормальному распределению проводили с использованием теста Шапиро-Уилка. Применяли методы непараметрической описательной статистики, множественную линейную регрессионную модель и общую линейную модель (GLM) с процедурой непараметрического анализа Бутстрэп (Bootstrap). Данные представлены для категориальных переменных в виде абсолютных и относительных значений — n (%), в случае непрерывных переменных — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значение $p < 0,05$.

Информированное согласие всех было получено на обследование и обработку персональных данных от каждого участника исследования. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (выписка из Протокола 04-08/20 от 02.07.2020г). Исследование выполнялось по единому Протоколу исследования ЭССЕ-РФ3, расширение Протокола было одобрено Новосибирским локальным этическим комитетом (Протокол № 69 от 29.09.2020г).

Результаты

Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1. Ме возраста составила 53,00 [44,00; 63,00] года. Мужчины составили 48,9%, женщины — 51,1%. Ме скорректированного интервала Тр-Те (сГр-Те) в общей выборке составила 66,18 [60,00; 74,52] мс.

Все вышеуказанные контролируемые в исследовании показатели были включены в стандартную множественную линейную регрессионную модель, а также стандартную множественную линейную регрессионную модель с процедурой непараметрического анализа Бутстрэп (Bootstrap), где интервал сГр-Те использовался в качестве зависимой переменной (таблица 2).

Результаты анализа модели множественной линейной регрессии показали, что сГр-Те обратно ассоциирован с женским полом, т.е. у женщин сГр-

Те был выше, чем у мужчин. Интервал сГр-Те ассоциирован с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., уровнем ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л, независимо от других компонентов МС, пола и возраста.

Для оценки стандартизованных средних сГр-Те у пациентов с уровнем ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л и АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. была использована общая линейная модель (GLM) с процедурой непараметрического анализа Бутстрэп (Bootstrap). Интервал сГр-Те был выше у лиц с АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. ($p=0,001$, рисунок 3) и у лиц с ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л ($p=0,023$, рисунок 4).

Обсуждение

Подобно интервалу QTc [23], интервалы JTc, JTрс и сГр-Те зависят от пола. Однако, в то время как интервалы JTрс у женщин длиннее, чем у мужчин, интервалы Тр-Те у мужчин длиннее, чем у женщин. В исследовании Hnatkova КС, et al. были изучены различия сГр-Те между здоровыми женщинами и мужчинами у 523 здоровых испытуемых (из них 254 женщины). У женщин интервалы сГр-Те были короче примерно на 10 мс по сравнению с мужчинами ($p < 0,001$) [24]. Кроме того, ранее сообщалось о морфологических различиях зубца Т между мужчинами и женщинами [25]. Вероятно, в будущих клинических исследованиях интервал различия в интервалах сГр-Те следует корректировать с учетом пола.

Ранее было обнаружено, что значения сГр-Те выше у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [26] и связан с индексом массы миокарда левого желудочка [26, 27], диастолической дисфункцией [28] и с пациентами non dipper (с отсутствием или недостаточным снижением АД ночью) [29], что характерно для лиц с АГ. Было показано, что Тр-Те зависит от возраста, пола у пациентов с АГ и связан с общим сердечно-сосудистым риском, оцениваемым с помощью модели SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [30]. В ретроспективном когортном

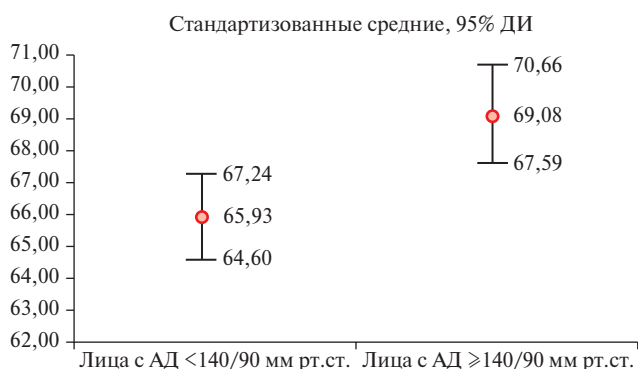


Рис. 3 Стандартизованные средние сГр-Те у пациентов с АГ и без АГ.

Примечание: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, сГр-Те — скорректированный интервал Tpeak-Tend.

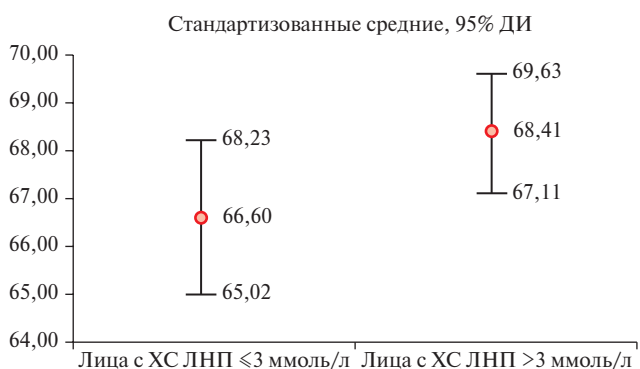


Рис. 4 Стандартизованные средние сГр-Те у пациентов с дислипидемией и без дислипидемии.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, сГр-Те — скорректированный интервал Tpeak-Tend.

исследовании была изучена корреляция между ЭКГ-показателями дисперсии реполяризации и их взаимосвязью с эхокардиографическими показателями ремоделирования желудочков у пациентов с легкой или умеренной АГ [31]. В частности, авторы исследования сообщили, что более высокие интервалы Тр-Те коррелируют с увеличением индекса массы левого желудочка и снижением соотношения Е/А (соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков), а также предсказывают возникновение преждевременных сокращений желудочков. Более того, эндотелиальная дисфункция, ригидность артерий, нарушение коронарной перфузии и ускоренное старение артерий, были в значительной степени связаны с увеличением интервала Тр-Те [32]. Исследование Bombelli M [33] показывает, что, хотя сТр-Те и играет прогностическую роль у пациентов с АГ, он не предсказывает риск развития АГ или одного из наиболее распространенных поражений органов, таких как гипертрофия левого желудочка. Авторы предположили, что неблагоприятная прогностическая роль интервала сТр-Те обусловлена на патофизиологическом уровне структурно-функциональными изменениями сердца, которые приводят к сердечно-сосудистым событиям посредством механизмов, в значительной степени независимых от повышения АД и индекса массы миокарда левого желудочка. И в проведенном нами исследовании интервал сТр-Те был ассоциирован с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. Вероятно, полученные данные поднимают вопрос о возможном включении сТр-Те в стратификацию сердечно-сосудистого риска, особенно у пациентов с АГ.

Первое исследование, в котором продемонстрировано увеличение интервала Тр-Те у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, а также улучшение их состояния после интенсивного снижения уровня ХС ЛНП с помощью статинов было проведено в 2020г [34]. Предыдущие экспериментальные исследования также продемонстрировали, что гиперхолестеринемия вызывает значительное проаритмогенное электрофизиологическое ремоделирование сердца [35–37]. Эти процессы электрофизиологического ремоделирования могут способствовать возникновению жизнеугрожающей желудочковой аритмии [35, 36]. В своем исследовании Liu YB, et al. [36] показали, что вызванная гиперхолестеринемией значительная гиперстимуляция симпатической нервной системы увеличивает про-

должительность потенциала действия и дисперсию реполяризации на модели кролика. В исследовании 2020г [34] также было показано, что нейронное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда, вызванное гиперхолестеринемией, было связано с повышенной уязвимостью желудочков к фибрилляции. Подводя итог, можно отметить, что в выборке жителей г. Новосибирска по данным настоящего исследования величина сТр-Те ассоциирована с важными гемодинамическим и метаболическим факторами сердечно-сосудистого риска — атерогенной дислипидемией и АГ независимо от других компонентов МС, пола и возраста.

Ограничения исследования. На данном этапе работы нами изучен ограниченный ряд показателей, которые можно рассматривать в качестве потенциальных предикторов величины интервала сТр-Те, например, нарушение коронарного кровотока, структурных-функциональных изменений сердца. Выборка ЭССЕ-РФЗ была ограничена возрастными рамками 35–74 лет, а также состояла из преимущественно здоровых лиц и не может быть экстраполирована на клинические группы. Ограничением исследования также следует признать зависимость точности и результатов измерений от используемой скорости 25 мм/с, а также использование мануального, а не автоматического анализа.

Заключение

Интервал сТр-Те, рассматриваемый как индикатор трансмуральной дисперсии-реполяризации желудочков, короче у женщин, чем у мужчин и связан с АГ и атерогенной дислипидемией вне зависимости от других компонентов МС. Зафиксированная нами ассоциация интервала сТр-Те, АГ и атерогенной дислипидемии, обладающих самостоятельной предикторной значимостью, свидетельствует о перспективности изучения возможного сложения их неблагоприятного прогностического потенциала.

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность скрининговой бригаде исследования (Карасева А. А., Апарцева Н. Е., Каширина А. П., Тузовская О. В., Баум В. А.).

Отношения и деятельность. Работа была выполнена в рамках исследования ЭССЕ-РФЗ и бюджетной темы № 122031700115-7 (FWNR-2022-0013).

Литература/References

1. Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. J Am Coll Cardiol. 1995;25(3):746–52. doi:10.1016/0735-1097(94)00446-W.
2. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? Heart Rhythm. 2007;4(8):1114–9. doi:10.1016/j.hrthm.2007.05.028.
3. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. Circulation. 1998;98(18):1928–36. doi:10.1161/01.cir.98.18.1928.
4. Opthof T, Coronel R, Wilms-Schopman FJ, et al. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp-e interval does not reflect transmural dispersion. Heart Rhythm. 2007;4(3):341–8. doi:10.1016/j.hrthm.2006.11.022.

5. Xia Y, Liang Y, Kongstad O, et al. Tpeak-Tend interval as an index of global dispersion of ventricular repolarization: evaluations using monophasic action potential mapping of the epi- and endocardium in swine. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;14(2):79-87. doi:10.1007/s10840-005-4592-4.
6. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):575-80. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.07.030.
7. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(4):441-7. doi:10.1161/CIRCEP.110.960658.
8. Bachmann TN, Skov MW, Rasmussen PV, et al. Electrocardiographic Tpeak-Tend interval and risk of cardiovascular morbidity and mortality: Results from the Copenhagen ECG study. *Heart Rhythm.* 2016;13(4):915-24. doi:10.1016/j.hrthm.2015.12.027.
9. Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The Tpeak — Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2017;14(8):1131-7. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.031.
10. Braun CC, Zink MD, Gozdowsky S, et al. A Longer Tpeak-Tend Interval Is Associated with a Higher Risk of Death: A Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(3):992. doi:10.3390/jcm12030992.
11. Karaagac K, Emul A, Tenekecioglu E, et al. The Effects of Metabolic Syndrome on TpTe Interval and TpTe/QT Ratio in Patients with Normal Coronary Arteries. *Eurasian J Med.* 2014;46(3):182-6. doi:10.5152/eajm.2014.48.
12. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(5):3246. (In Russ.) Драпкина О. М., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246.
13. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):976-81. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.013.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
15. Mychka VB, Vertkin AL, Vardaev LI, et al. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2013;12(6):41-82. (In Russ.) Мычка В. Б., Верткин А. Л., Вардаев Л. И. и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(6):41-82.
16. Rosenthal TM, Masvidal D, Abi Samra FM, et al. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention. *Europace.* 2018;20(4):698-705. doi:10.1093/europace/euw430.
17. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2009;42(6):555-60. doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.06.009.
18. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation.* 1952;6(3):378-88. doi:10.1161/01.cir.6.3.378.
19. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):982-91. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.014.
20. Bazett HS. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920;7:353-67.
21. Chua KC, Rusinaru C, Reinier K, et al. Tpeak-to-Tend interval corrected for heart rate: A more precise measure of increased sudden death risk? *Heart Rhythm.* 2016;13(11):2181-5. doi:10.1016/j.hrthm.2016.08.022.
22. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
23. Linde C, Bongiorni MG, Birgersdotter-Green U, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2018;20:1565-1565a. doi:10.1093/europace/euy067.
24. Hnatkova K, Toman O, Šišáková M, et al. Sex and race differences in J-Tend, J-Tpeak, and Tp-Te intervals. *Sci Rep.* 2019;9(1):19880. doi:10.1038/s41598-019-56328-8.
25. Smetana P, Batchvarov VN, Hnatkova K, et al. Sex differences in repolarization homogeneity and its circadian pattern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H1889-97. doi:10.1152/ajpheart.00962.2001.
26. Ferrucci A, Canichella F, Battistoni A, et al. A Novel Electrocardiographic T-Wave Measurement (Tp-Te Interval) as a Predictor of Heart Abnormalities in Hypertension: A New Opportunity for First-Line Electrocardiographic Evaluation. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(6):441-9. doi:10.1111/jch.12522.
27. Porthan K, Virolainen J, Hiltunen TP, et al. Relationship of electrocardiographic repolarization measures to echocardiographic left ventricular mass in men with hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9):1951-7. doi:10.1097/HJH.0b013e328263088b.
28. Sauer A, Wilcox JE, Andrei AC, et al. Diastolic electromechanical coupling: association of the ECG T-peak to T-end interval with echocardiographic markers of diastolic dysfunction. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(3):537-43. doi:10.1161/CIRCEP.111.969717.
29. Karaagac K, Tenekecioglu E, Yontar OC, et al. Effect of non-dipper and dipper blood pressure patterns on Tp-Te interval and

30. Ciobanu A, Gheorghe GS, Ababei M, et al. Dispersion of ventricular repolarization in relation to cardiovascular risk factors in hypertension. *J Med Life*. 2014;7(4):545-50.
31. Ciobanu A, Tse G, Liu T, et al. Electrocardiographic measures of repolarization dispersion and their relationships with echocardiographic indices of ventricular remodeling and premature ventricular beats in hypertension. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(12):717-24. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2017.12.001.
32. Mozos I. The link between ventricular repolarization variables and arterial function. *J Electrocardiol*. 2015;48(2):145-9. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.11.008.
33. Bombelli M, Maloberti A, Raina L, et al. Prognostic relevance of electrocardiographic Tp-Te interval in the general and in the hypertensive population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. *J Hypertens*. 2016;34(9):1823-30. doi:10.1097/HJH.0000000000001005.
34. Küçükösmanoğlu M, Kılıç S, Saraçoğlu E, et al. Effect of Statin Therapy in Tpe-Interval and Tpe/Qtc Ratio in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Eur J Ther*. 2023;26(3):165-71. doi:10.5152/eurjther.2020.19018.
35. Liu YB, Lee YT, Pak HN, et al. Effects of simvastatin on cardiac neural and electrophysiologic remodeling in rabbits with hypercholesterolemia. *Heart Rhythm*. 2009;6(1):69-75. doi:10.1016/j.hrthm.2008.10.004.
36. Liu YB, Wu CC, Lu LS, et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling, and increased vulnerability to ventricular fibrillation in hypercholesterolemic rabbits. *Circ Res*. 2003;92(10):1145-52. doi:10.1161/01.RES.0000072999.51484.92.
37. Luo TY, Wu CC, Liu YB, et al. Dietary cholesterol affects sympathetic nerve function in rabbit hearts. *J Biomed Sci*. 2004;11(3):339-45. doi:10.1007/BF02254438.

Динамика закрытия резидуального шунта в течение одного года после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: клиническое исследование

Терещенко А. С., Меркулов Е. В.

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

Цель. Изучить динамику закрытия резидуального шунта (РШ) после выполнения эндоваскулярного закрытия открытого овального окна (ООО) в течение 12 мес.

Материал и методы. Проанализированы данные 80 пациентов, которым выполняли эндоваскулярное закрытие ООО в ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России в период 2018-2023 гг. Всем пациентам выполняли полный объем обследований согласно действующим клиническим рекомендациям. Степень выраженности РШ непосредственно после имплантации окклюдера, а также через 1, 6 и 12 мес. после вмешательства оценивали на основании чреспищеводной эхокардиографии с пузырьковой пробой в рамках контрольного визита пациентов.

Результаты. В послеоперационном периоде РШ визуализировался у 17,5% (n=14) пациентов. Значимым являлся сброс у 7,5% (n=6) больных. Через 1 мес. после вмешательства остаточный значимый сброс сохранялся у 10,0% (n=8) пациентов. Через 6 мес. РШ визуализировался у 2,5% (n=2) пациентов, а через 12 мес. только у одного больного (1,3%). Доля пациентов с РШ через 1 мес. после вмешательства снизилась до 42,9%, через 6 мес. до 85,7%, а через 12 мес. до 92,9% (p<0,05).

Заключение. Для большинства пациентов с РШ после эндоваскулярного вмешательства по поводу ООО характерна полная эндокардиализация окклюдера и закрытие ООО в течение первого года.

Ключевые слова: открытое овальное окно, резидуальный шунт, динамика закрытия, эндокардиализация.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/05-2024

Рецензия получена 20/05-2024

Принята к публикации 25/06-2024



Для цитирования: Терещенко А. С., Меркулов Е. В. Динамика закрытия резидуального шунта в течение одного года после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна: клиническое исследование. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(8): 4040. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4040. EDN PDPRER

Dynamics of residual shunt closure within one year after endovascular patent *foramen ovale* closure: a clinical study

Tereshchenko A. S., Merkulov E. V.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Aim. To study 12-month dynamics of residual shunt (RS) closure after endovascular patent *foramen ovale* (PFO) closure.

Material and methods. We analyzed the data of 80 patients who underwent endovascular PFO closure at the Chazov National Medical Research Center for Cardiovascular Diseases in the period 2018-2023. All patients underwent a full range of examinations in accordance with current clinical guidelines. The severity of RS immediately after occluder implantation, as well as after 1, 6 and 12 months post-intervention assessment was based on transesophageal echocardiogram bubble study at the control visit.

Results. In the postoperative period, RS was visualized in 17,5% (n=14) of patients. Discharge was significant in 7,5% (n=6) of patients. One month after the intervention, residual significant discharge persisted in 10,0% (n=8) of patients. After 6 months, RS was

visualized in 2,5% (n=2) of patients, and after 12 months, only in one patient (1,3%). The proportion of patients with RS 1 month after the intervention decreased to 42,9%, after 6 months to 85,7%, and after 12 months to 92,9% (p<0,05).

Conclusion. Most patients with RS after endovascular intervention for PFO are characterized by complete endocardialization of the occluder and PFO closure within the first year.

Keywords: patent *foramen ovale*, residual shunt, closure dynamics, endocardialization.

Relationships and Activities: none.

Tereshchenko A. S.* ORCID: 0000-0002-4198-0522, Merkulov E. V. ORCID: 0000-0001-8193-8575.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Andrew034@yandex.ru

[Терещенко А. С.* — к.м.н., с.н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-4198-0522, Меркулов Е. В. — д.м.н., г.н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575].

*Corresponding author: Andrew034@yandex.ru

Received: 13/05-2024

Revision Received: 20/05-2024

Accepted: 25/06-2024

For citation: Tereshchenko A. S., Merkulov E. V. Dynamics of residual shunt closure within one year after endovascular patent *foramen ovale* closure: a clinical study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4040. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4040. EDN PDPRE

ООО — открытое овальное окно, РШ — резидуальный шунт, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, LAVi — Left Atrial Volume index, RoPe — Risk of Paradoxical Embolism.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Наличие остаточного сброса после имплантации окклюдера сопряжено с развитием повторных ишемических событий головного мозга.
- У 29% пациентов с резидуальным шунтом (РШ) в течение 6 мес. после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна наступает эндокардиализация окклюдера.

Что добавляют результаты исследования?

- Через 1 мес. после эндоваскулярного закрытия открытого овального окна доля пациентов с РШ снизилась в половину.
- У 85,7% пациентов не визуализировался РШ через 6 мес. после вмешательства.
- Для большинства пациентов с РШ после имплантации окклюдера характерно его полное закрытие в течение первого года.

Key messages

What is already known about the subject?

- Residual shunt after occluder implantation is associated with recurrent brain ischemic events.
- In 29% of patients with residual shunt (RS), occluder endocardialization occurs within 6 months after endovascular closure of the patent *foramen ovale*.

What might this study add?

- One month after endovascular closure of the patent *foramen ovale*, the proportion of patients with RS decreased by half.
- In 85,7% of patients, RS was not visualized 6 months after the intervention.
- For most patients with RS, after implantation of an occluder, complete closure is reached within the first year.

Введение

Открытое овальное окно (ООО) — малая аномалия развития сердца, представляющая собой отверстие, располагающееся в межпредсердной перегородке в области овальной ямки [1]. Распространенность ООО, по данным литературы, достигает 25% [2]. Впервые данную аномалию описал итальянский хирург Леонардо Боттали в 1564г [3].

Развитие эндоваскулярных методов лечения способствовало тому, что в 1976г King TD выполнил первую имплантацию окклюдера по типу "double umbrella" в зону дефекта межпредсердной перегородки [4]. В настоящее время эндоваскулярная коррекция патологического межпредсердного сообщения стала полноправной альтернативой "открытому" хирургическому вмешательству [5].

Несмотря на высокие показатели безопасности и эффективности транскатетерных вмешательств, после эндоваскулярного закрытия может отмечаться неполная окклюзия дефекта [6, 7]. В большинстве случаев после имплантации окклюдера происходит постепенное закрытие межпредсердного сообщения за счет эндокардиализации [8]. Однако, согласно опубликованным данным, у 20% пациентов может сохраняться остаточный сброс крови в левое предсердие, так называемый "резидуальный шунт" (РШ) [6, 7]. Клинические проявления РШ

зависят от его размера. "Золотым стандартом" диагностики и оценки объемов право-левостороннего патологического сброса является проведение "bubble test" (пузырьковой пробы), основанной на внутривенном введении физиологического раствора, содержащего микропузырьки воздуха. В результате, при тугом заполнении правого предсердия за счет право-левостороннего сброса в левых камерах сердца визуализируются микропузырьки, на основании подсчета которых возможно определить размер РШ [9, 10]. Малые дефекты не оказывают негативного влияния на организм человека, тогда как шунты средних или больших размеров в 4 раза увеличивают риск развития повторных эмболических событий [11, 12].

В связи с этим актуальной исследовательской задачей является изучение динамики закрытия РШ после эндоваскулярного закрытия ООО.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 80 пациентов, госпитализированных в ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России за период 2018-2023гг для планового эндоваскулярного закрытия ООО.

Критериями включения в исследование являлось наличие в анамнезе криптогенного инсульта и/или транзиторной ишемической атаки. Все пациенты, принимав-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов
и результаты инструментальных исследований до эндоваскулярного вмешательства

Показатель	n=80
Клинико-anamnestическая характеристика	
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	43,2 [35,8; 50,3]
Женский пол, n (%)	48 (60,0)
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	26,0 [22,7; 30,1]
Курение, n (%)	8 (10,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (7,5)
Дислипидемия, n (%)	21 (26,3)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	3 (3,8)
ОНМК, n (%)	54 (67,5)
ТИА, n (%)	26 (32,5)
Сахарный диабет, n (%)	3 (3,8)
Систолическое АД при поступлении, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	118,7 [110,0; 130,0]
Диастолическое АД при поступлении, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	75,0 [70,0; 80,0]
Шкала RoPe, балл, Ме [Q25; Q75]	6,9 [6,0; 8,0]
Результаты инструментальных исследований	
ЭхоКГ	
Размер ЛП, мм, Ме [Q25; Q75]	3,5 [3,1; 4,0]
Объем ЛП, мл, Ме [Q25; Q75]	54,7 [41,0; 64,3]
Дилатация ЛП (LAVi), мл/м ² , Ме [Q25; Q75]	29,1 [22,9; 31,7]
LAVi ≥34, мл/м, n (%)	6 (14,3)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм, Ме [Q25; Q75]	4,8 [4,5; 5,0]
Фракция выброса ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	59,9 [60,0; 60,0]
Толщина МЖП, см, Ме [Q25; Q75]	0,9 [0,8; 0,9]
Масса миокарда ЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	75,6 [65,3; 88,4]
Размер ПП, мм, Ме [Q25; Q75]	16,5 [13,0; 18,0]
СДЛА, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	26,6 [24,0; 29,8]
ЧП-ЭхоКГ	
Прерывный шунт, n (%)	27 (33,8)
Постоянный шунт, n (%)	53 (66,3)
Аневризма МПП, n (%)	54 (67,5)
Аневризма по классификации Olivares-Reyes >3, n (%)	29 (36,3)
Длина тоннеля >12 мм, n (%)	49 (61,3)
Шунт, n (%):	
— средний (<20 пузырей)	21 (26,6)
— большой (≥20 пузырей/занавес)	59 (73,4)
Дополнительные структуры, n (%):	
— сеть Хиари	1 (1,2)
— Евстахиева заслонка	4 (5,0)
— нет дополнительных структур	75 (93,8)

Примечание: LAVi — Left atrial volume index, RoPe — Risk of Paradoxical Embolism, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МПП — межпредсердная перегородка, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление легочной артерии, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

шие участие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие на проведение медицинских вмешательств и участие в клиническом исследовании.

Всем пациентам выполнялся объем диагностических мероприятий, соответствующий актуальным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ООО Минздрава России [13]. Связь между криптогенным инсультом и наличием ООО основывалась на подсчете баллов по шкале RoPe (Risk of Paradoxical Embolism) [14].

Перед проведением эндоваскулярного вмешательства по поводу ООО у всех пациентов оценивались клинико-anamnestические данные, а также результаты инструментальных (эхокардиография (ЭхоКГ), чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ)) исследований. Для оценки объема право-левостороннего патологического сброса при ЧП-ЭхоКГ выполнялась пузырьковая проба с подсчетом микропузырьков, визуализируемых в левых камерах сердца: "малым" считался сброс с визуализацией <20

пузырьков, "большим" — сброс с визуализацией ≥ 20 пузырей или занавесом.

Отдаленные исходы оценивались через 1, 6 и 12 мес. после проведенного вмешательства в рамках повторного визита, в ходе каждого из которых отмечалось наличие или отсутствие субъективных жалоб и выполнялась ультразвуковая визуализация для оценки эндокардиализации имплантированного окклюдера с проведением пузырьковой пробы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного комплекса SPSS Statistica v. 26 ("IBM", США) и MedCalc v. 22.017 ("MedCalc Ltd", Бельгия). Проверка распределения непрерывных показателей на нормальность выполнялась с помощью теста Шапиро-Уилка. Показатели с распределением, отличным от нормального, описывались в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ([Q25; Q75]). Качественные признаки представлены в виде долей и частот выявления признака (%). Достоверность различия между изучаемыми несвязанными группами для качественных признаков выполнялась с использованием критерия χ^2 Пирсона, в случае связанных выборок — с помощью теста МакНемара. Уровень значимости при проверке статистических гипотез соответствовал уровню ошибки первого рода, не превышающей 5%.

Результаты

После эндоваскулярного закрытия ООО были проанализированы данные 80 пациентов, средний возраст которых составил $43,2 \pm 11,8$ лет, 60,0% (n=48) пациентов были женского пола. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У четверти пациентов отмечалось нарушение липидного обмена (увеличение уровня общего холестерина $\geq 5,0$ ммоль/л и/или холестерина липопротеинов низкой плотности $\geq 3,0$ ммоль/л), обращала на себя внимание низкая распространенность артериальной гипертензии и сахарного диабета 1 и 2 типов в изученной когорте. Острое нарушение мозгового кровообращения ранее перенесли 67,5% пациентов. Средний балл по шкале RoPe (Risk of Paradoxical Embolism) составил 6,9 [6,0; 8,0].

Перед эндоваскулярным вмешательством всем больным выполнялись ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ с пузырьковой пробой. Результаты инструментальных исследований представлены в таблице 1.

По данным ЭхоКГ дилатация левого предсердия — LAVi (Left Atrial Volume index) ≥ 34 мл/м², отмечалась у 14,3% (n=6) пациентов. У 66,3% (n=53) пациентов визуализировался постоянный шунт, аневризма межпредсердной перегородки — у 67,5% (n=54) больных. При проведении пузырьковой пробы у 73,4% (n=59) пациентов визуализировалось ≥ 20 пузырьков в левых камерах сердца вплоть до занавеса, что свидетельствовало о большом размере шунта. Наличие дополнительных структур, таких как сеть Хиари или Евстахиева заслонка, выявлялись у 6,3% (n=5) пациентов.

Технический успех вмешательства составил 100% (n=80). Средняя длительность операции составила 58,3 [44,8; 70,0] мин. У большинства пациентов имплантирован окклюдер Amplatzer PFO (40% (n=32)), в остальных случаях применялись устройства Figulla Flex PFO и UNI. Развитие интраоперационных осложнений отмечено в 12,5% (n=10) случаев. При этом развитие осложнений было связано непосредственно с техническими аспектами вмешательства и не являлось реакцией на имплантированный окклюдер — 7,5% (n=6) vs 5,0% (n=4). Течение оперативного вмешательства представлено в таблице 2.

В послеоперационном периоде всем пациентам назначалась антитромбоцитарная терапия по схеме: прием Ацетилсалициловой кислоты по 100 мг и Клопидогрела по 75 мг 1 раз/сут. ежедневно в течение 6 мес. после эндоваскулярного закрытия ООО, затем в течение 5 лет монотерапия Ацетилсалициловой кислотой в дозировке по 100 мг 1 раз/сут. После имплантации окклюдера осложнения на госпитальном этапе возникли у 16,3% (n=13) пациентов. В послеоперационном периоде всем больным после закрытия ООО выполняли контрольную ультразвуковую визуализацию. РШ визуализировался у 17,5% (n=14) пациентов, при этом по данным пузырьковой пробы значимый сброс отмечен у 7,5% (n=6) больных. Течение раннего послеоперационного периода представлено в таблице 2.

Средний срок госпитализации составил 6,2 [4,0; 7,0] дней. В стабильном состоянии все пациенты были выписаны из стационара.

Через 1 мес. после вмешательства по данным контрольной ЧП-ЭхоКГ РШ со значимым сбросом сохранялся только у 10,0% (n=8) больных, по сравнению с данными в послеоперационном периоде. Через 6 мес. остаточный сброс сохранялся только у 2,5% (n=2) пациентов, по сравнению с предыду-

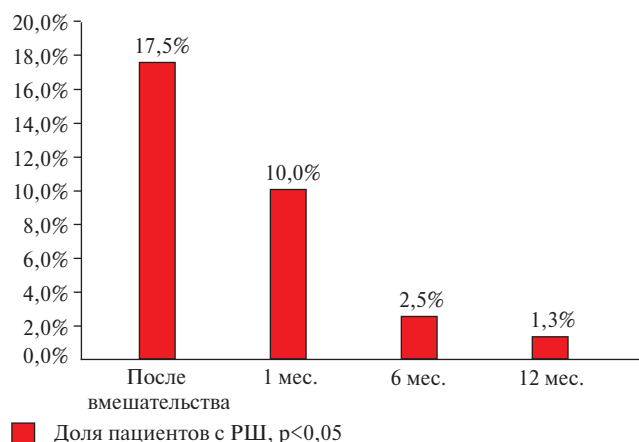


Рис. 1 Доля пациентов с РШ после эндоваскулярного закрытия ООО за весь период наблюдения.

Примечание: ООО — открытое овальное окно, РШ — резидуальный шунт.

Таблица 2

Эндоваскулярное закрытие ООО и течение госпитального периода

Показатель	n=80
Оперативное вмешательство	
Длительность операции, мин, Ме [Q25; Q75]	58,3 [44,8; 70,0]
Время облучения, сек, Ме [Q25; Q75]	652,9 [306,0; 742,5]
Доза облучения, мЗВ, Ме [Q25; Q75]	8,8 [3,8; 12,6]
Пункция МПП, n (%)	4 (5,0)
Окклюдер, n (%):	
— Amplatzer PFO	32 (40,0)
— Figulla Flex PFO	30 (37,5)
— Figulla Flex UNI	18 (22,5)
Интраоперационные осложнения, n (%)	10 (12,5)
Интраоперационные осложнения, связанные с устройством, n (%)	4 (5,0)
Интраоперационные осложнения, связанные с процедурой, n (%)	6 (7,5)
Течение госпитального периода	
Срок госпитализации, дней, Ме [Q25; Q75]	6,2 [4,0; 7,0]
Летальный исход, n (%)	0
Осложнения на госпитальном этапе, n (%):	13 (16,3)
— осложнения места доступа	6 (7,5)
— повышение t тела >37,1°	6 (7,5)
УЗ-контроль после вмешательства	
Контрольная визуализация, n (%):	
— трансторакальная ЭхоКГ	50 (62,5)
— ЧП-ЭхоКГ	16 (20,0)
— ВС-ЭхоКГ	14 (17,5)
Значимый сброс по данным пузырьковой пробы, n (%)	6 (7,5)
Остаточный кровоток, n (%)	14 (17,5)

Примечание: ВС-ЭхоКГ — внутрисердечная эхокардиография, МПП — межпредсердная перегородка, ООО — открытое овальное окно, УЗ — ультразвуковой, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

щими показателями. По результатам контрольной визуализации через 12 мес. после имплантации окклюдера доля пациентов с сохранившимся РШ снизилась до 1,3% (n=1). Несмотря на наличие РШ, тромбоэмболических осложнений у всей когорты пациентов в течение периода наблюдения отмечено не было.

Таким образом, при анализе результатов ультразвуковой визуализации непосредственно после эндоваскулярного вмешательства, а также через 1, 6 и 12 мес. после имплантации окклюдера зарегистрировано статистически значимое уменьшение доли пациентов с РШ, как при оценке динамики в целом, так и при попарном сравнении измерений ($p<0,01$), (рисунок 1).

Так, через 1 мес. после оперативного лечения число больных с остаточным сбросом снизилось на 42,9%, через 6 мес. — на 85,7%, а через 12 мес. — на 92,9% от исходного количества пациентов с РШ ($p<0,01$). Случаев рецидива право-левостороннего сброса за период наблюдения не отмечено.

Обсуждение

Наличие патологического сообщения между предсердиями даже после имплантации окклюдера тесно сопряжено с негативными последствиями

в отдаленном периоде, в частности, с развитием повторных ишемических событий головного мозга [1, 15, 16].

В результате проведенного анализа установлено, что у большинства пациентов с визуализируемым остаточным сбросом непосредственно после эндоваскулярного закрытия ООО наблюдается его полная окклюзия в течение 12 мес.

Наличие остаточного сброса после имплантации окклюдера является широко распространённым осложнением после вмешательства. Так, на ранних этапах становления транскатетерных методов коррекции данной аномалии, число РШ, визуализируемых непосредственно после вмешательства, достигало 38% [7]. В более поздних исследованиях авторы отмечали небольшое снижение числа РШ. В исследовании Hammerstingl C, et al. (2011) из 124 пациентов с ООО у 34,7% (n=43) больных визуализировался остаточный межпредсердный сброс при контрольном обследовании через 24 ч после имплантации окклюдера [17]. Нами получены в целом более позитивные результаты: РШ визуализировался только в 17,5% случаев на госпитальном этапе.

Ряд авторов указывает на эндокардиализацию окклюдера в течение первых 3-х мес. после эндо-

васкулярного вмешательства. Так, в одноцентровом когортном исследовании, включавшем 730 пациентов с имплантированным окклюдером, у 7,1% (n=46) пациентов визуализировался РШ через 3 мес. после операции [18]. Схожие данные представлены в наблюдении Sorensen SG, et al. (2012), где, проанализировав данные 315 пациентов после эндоваскулярного закрытия ОО, у 7% (n=21) отмечалось сохранение остаточного кровотока через 3 мес. после вмешательства [6]. В нашем исследовании уже через 1 мес. после лечения количество РШ снизилось практически вполнину (динамика -42,9%, p=0,041).

При контрольном обследовании через 6 мес. после вмешательства нами также отмечено значимое снижение числа РШ до 2,5% (n=2), (p=0,0015). Уменьшение доли пациентов с остаточным сбросом через полгода после операции также было отмечено в опубликованных работах других исследователей. По мнению, Diaz T, et al. (2010), уменьшение числа больных с РШ через 6 мес. после эндоваскулярного вмешательства обусловлено размером исходного шунта. Так, проанализировав результаты обследования 424 пациентов после закрытия ОО, авторы отметили, что шунты малого размера, как правило, закрывались через 6 мес. после операции, тогда как шунты среднего или большого размеров визуализировались и на более поздних сроках [7]. На протяжении 6 мес. РШ среднего и большого размеров сохранялись у 5% (n=21) пациентов [7]. В исследовании Cheli M, et al. (2015) выполнили контрольную визуализацию у 120 пациентов с имплантированным окклюдером, при этом у 29% (n=35) больных ранее визуализируемый РШ отсутствовал через 6 мес. после проведенного вмешательства [8]. В недавно представленном исследовании Laissac Q, et al. (2023) из 174 пациентов, РШ через 6 мес. после имплантации окклюдера визуализировался только в 19,6% (n=31) случаев [19].

В изученной нами когорте больных через 12 мес. после эндоваскулярного закрытия ОО полу-

чены достаточно оптимистичные результаты — РШ сохранился только лишь у 1 пациента. В целом, опубликованные данные указывают на высокую частоту полного закрытия РШ у большинства пациентов. Так, в исследовании Gaspardone A, et al. (2020), при контроле 247 пациентов через год после вмешательства, отсутствие остаточного шунта отмечалось у 62% (n=142) больных [20]. Схожие результаты получены Nakayama R, et al. (2024), проанализировавших показатели 106 пациентов с имплантированным окклюдером за период с марта 2011г по январь 2022г. Через год после эндоваскулярного вмешательства РШ визуализировался лишь в четверти случаев [21]. По мнению ряда авторов, сохранение значимости остаточного сброса по данным пузырьковой пробы характерно для РШ, визуализируемых в отдаленном периоде после эндоваскулярного вмешательства [19, 21]. В нашем исследовании также было отмечено, что через год после имплантации окклюдера единственный сохранившийся РШ являлся значимым.

Ограничением настоящего исследования являлся малый объем выборки пациентов, которые прошли все контрольные обследования через 1, 6 и 12 мес. после эндоваскулярного закрытия ОО.

Заключение

Наличие РШ после эндоваскулярного вмешательства является распространенным осложнением, однако у большинства пациентов происходит полная эндокардиализация окклюдера и закрытие дефекта в течение первого года после лечения. Полученные данные указывают на высокую эффективность имплантации окклюдизирующих устройств пациентам с ОО, что в свою очередь может способствовать более эффективной профилактике повторных ишемических событий у больных данной группы.

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

Литература/References

1. Komarov AL, Krivosheeva EN, Makeev MI, et al. Patent foramen ovale as the cause of recurrent embolic strokes. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(9):1109-14. (In Russ.) Комаров А. Л., Кривошеева Е. Н., Макеев М. И. и др. Открытое овальное окно как причина рецидивирующих эмболических инсультов. Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1109-14. doi:10.26442/00403660.2022.09.201842.
2. Kuzhel DA, Matyushin GV, Savchenko EA. Problems of diagnosis PFO. *Siberian Medical Review*. 2014;1(85):70-5. (In Russ.) Кужель Д. А., Матюшин Г. В., Савченко Е. А. Вопросы диагностики открытого овального окна. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;1(85):70-5.
3. Igisheva LN, Knyazeva EV, Bolgova IV, et al. Patent foramen ovale in infants. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2014;1(56):18-23. (In Russ.) Игишева Л. Н., Князева Е. В., Болгова И. В. и др.
4. King TD, Thompson SL, Steiner C, et al. Secundum atrial septal defect: nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA*. 1976;235(23):2506-9. doi:10.1001/jama.1976.03260490024013.
5. Troshkin NM, Tarasov RS. The problem of transcatheter closure of multiple atrial septal defects: interventional approaches and results. Literature review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(4S):184-95. (In Russ.) Трошкин Н. М., Тарасов Р. С. Транскатетерное закрытие множественных дефектов межпредсердной перегородки: интервенционные подходы и результаты. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(4S):184-95. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4S-184-195.

6. Sorensen SG, Spruance SL, Smout R, et al. Transcranial Doppler quantification of residual shunt after percutaneous patent foramen ovale closure: correlation of device efficacy with intracardiac anatomic measures. *J Interv Cardiol.* 2012;25(3): 304-12. doi:10.1111/j.1540-8183.2011.00714.x.
7. Diaz T, Cubeddu RJ, Rengifo-Moreno PA, et al. Management of residual shunts after initial percutaneous patent foramen ovale closure: A single center experience with immediate and long-term follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;76(1):145-50. doi:10.1002/ccd.22475.
8. Cheli M, Canepa M, Brunelli C, et al. Recurrent and Residual Shunts After Patent Foramen Ovale Closure: Results From a Long-Term Transcranial Doppler Study. *J Interv Cardiol.* 2015; 28(6):600-8. doi:10.1111/joic.12255.
9. Kulesh AA, Demin DA, Belopasova AV, et al. Cryptogenic stroke. Part 2: paradoxical embolism. *Meditinskiy sovet.* 2021;(19):16-33. (In Russ.) Кулеш А.А., Демин Д.А., Белопасова А.В. и др. Криптогенный инсульт. Часть 2: парадоксальная эмболия. Медицинский совет. 2021;19:16-33. doi:10.21518/2079-701X-2021-19-16-33.
10. Rybin SYu. Patent foramen ovale as a risk factor of stroke (a clinical case). *Brain universe.* 2019;1(3):31-4. (In Russ.) Рыбин С.Ю. Открытое овальное окно, как фактор риска развития ОНМК (клинический случай). Вселенная мозга. 2019;1(3):31-4.
11. Spies C, Strasheim R, Timmermanns I, et al. Patent foramen ovale closure in patients with cryptogenic thrombo-embolic events using the Cardia PFO occlude. *Eur Heart J.* 2006;27(3):365-71. doi:10.1093/eurheartj/ehi617.
12. Windecker S, Wahl A, Chatterjee T, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism: long-term risk of recurrent thromboembolic events. *Circulation.* 2000;101(8):893-8. doi:10.1161/01.CIR.101.8.893.
13. Bokeriya LA, Arkhipov AN, Bolotova EV, et al. Clinical guidelines for the management of adult patients with congenital heart defects. М.: А.Н. Бакулев Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, 2010. p. 358. (In Russ.) Бокерия Л.А., Архипов А.Н., Болотова Е.В. и др. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. М.: НЦССХ им. АН Бакулева РАМН, 2010. с. 358. ISBN: 978-5-7982-0258-4.
14. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013;81(7):619-25. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
15. Kuznetsov AN, Vinogradov OI, Rybalko NV. Etiopathogenesis of cardioembolic stroke. *Clinical pathophysiology.* 2014;2:3-8. (In Russ.) Кузнецов А.Н., Виноградов О.И., Рыбалко Н.В. Этиопатогенез кардиоэмболического инсульта. Клиническая патофизиология. 2014;2:3-8.
16. Bogdanov EI. Ischemic stroke in young patients. *Neurology Bulletin.* 2012;44(2):30-40. (In Russ.) Богданов Э.И. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Неврологический вестник. 2012;44(2):30-40.
17. Hammerstingl C, Bauriedel G, Stüsser C, et al. Risk and fate of residual interatrial shunting after transcatheter closure of patent foramen ovale: a long term follow-up study. *Eur J Med Research.* 2011;16:13-9. doi:10.1186/2047-783X-16-1-13.
18. Taggart NW, Reeder GS, Lennon RJ, et al. Long-term follow-up after PFO device closure: outcomes and complications in a single-center experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(1):124-33. doi:10.1002/ccd.26518.
19. Laissac Q, Levesque T, Bettinger N, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic impact of residual shunt after percutaneous patent foramen ovale closure. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 2023;15(1):63-4. doi:10.1016/j.acvdsp.2022.10.118.
20. Gaspardone A, Sgueglia GA, De Santis A, et al. Predictors of residual right-to-left shunt after percutaneous suture-mediated patent fossa ovalis closure. *Cardiovasc Interv.* 2020;13(18):2112-20. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.004.
21. Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, et al. Relationship between patent foramen ovale anatomical features and residual shunt after patent foramen ovale closure. *Cardiovasc Interv Ther.* 2024;39:200-6. doi:10.1007/s12928-023-00979-y.

Актуальные подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией в свете современных рекомендаций

Полякова Е. А.^{1,2}, Конради А. О.², Баранова Е. И.¹, Галявич А. С.³, Ионин В. А.¹,
Остроумова О. Д.⁴, Скибицкий В. В.⁵, Чумакова Г. А.⁶

¹ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России. Санкт-Петербург; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России. Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Казань; ⁴ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; ⁵ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Краснодар; ⁶ФГБОУ ВО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России. Барнаул, Россия

Вопросы диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ), а также профилактики осложнений этого заболевания — актуальная проблема кардиологии. 21 июня 2023г в журнале Journal of Hypertension опубликованы рекомендации по АГ Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension, ESH), которые впервые были представлены общественности на ежегодном Европейском конгрессе по АГ 24 июня 2023г в Милане. В данной публикации отражены основные положения и ключевые обновления рекомендаций, а также охарактеризована клиническая значимость этих рекомендаций. Российские эксперты также обсудили актуальные проблемы патогенеза, диагностики и лечения АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диагностика, лечение, рекомендации.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/08-2024

Принята к публикации 05/08-2024



Для цитирования: Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С., Ионин В. А., Остроумова О. Д., Скибицкий В. В., Чумакова Г. А. Актуальные подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией в свете современных рекомендаций. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4140. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4140. EDN UMFADR

Current approaches to the treatment of hypertensive patients in view of modern guidelines

Polyakova E. A.^{1,2}, Konradi A. O.², Baranova E. I.¹, Galyavich A. S.³, Ionin V. A.¹, Ostroumova O. D.⁴, Skibitsky V. V.⁵, Chumakova G. A.⁶

¹First Pavlov State Medical University. Saint Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center. Saint Petersburg; ³Kazan State Medical University. Kazan; ⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ⁵Kuban State Medical University. Krasnodar; ⁶Altai State Medical University. Barnaul, Russia

The issues of diagnosis and treatment of hypertension (HTN), as well as the prevention of its complications, are an urgent problem in cardiology. On June 21, 2023, the Journal of Hypertension published guidelines on HTN from the European Society of Hypertension (ESH), which were first presented to the public at the annual European Hypertension Meetings on June 24, 2023 in Milan. This publication describes the highlights and key updates of the guidelines and outlines its clinical significance. Russian experts also discussed current problems of pathogenesis, diagnosis and treatment of HTN.

Keywords: hypertension, diagnosis, treatment, guidelines.

Relationships and Activities: none.

Polyakova E. A.* ORCID: 0000-0002-3231-6152, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076,

Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Ionin V. A. ORCID: 0000-0001-7293-1144, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-4855-418X, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

*Corresponding author: polyakova_ea@yahoo.com

Received: 02/08-2024

Accepted: 05/08-2024

For citation: Polyakova E. A., Konradi A. O., Baranova E. I., Galyavich A. S., Ionin V. A., Ostroumova O. D., Skibitsky V. V., Chumakova G. A. Current approaches to the treatment of hypertensive patients in view of modern guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4140. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4140. EDN UMFADR

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: polyakova_ea@yahoo.com

[Полякова Е. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-3231-6152, Конради А. О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Ионин В. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Остроумова О. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. акад. М. С. Вовси, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4855-418X, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-2810-6531].

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ББ — β-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПОМ — поражение органов-мишеней, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, Т/ТП — тиазидный/тиазидоподобный, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), которым страдает >1 млрд людей трудоспособного возраста [1, 2]. АГ — основная причина развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической болезни почек (ХБП) и смерти от этих заболеваний; при этом АГ является модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска (ССР) [2]. Несмотря на наличие большого арсенала антигипертензивных препаратов (АГП), роль АГ в формировании высокой сердечно-сосудистой заболеваемости остается чрезвычайно значимой, т.к. ~50% пациентов не достигают рекомендованных целевых диапазонов артериального давления (АД) [3].

Рекомендации по АГ Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) 2023г имеют **ряд особенностей и обновлений** по сравнению с предшествующими и касаются следующих разделов:

1. Модификация и упрощение классов рекомендаций;
2. Патогенетические механизмы эссенциальной АГ;
3. Методы измерения АД и их роль в разных клинических условиях и при разных состояниях;
4. Детальное описание клинического, амбулаторного и домашнего измерений АД и их значение в различных демографических когортах и в разных клинических ситуациях;
5. Повышение значимости измерения АД вне медицинского учреждения для терапии АГ;
6. Новые методы оценки поражения органов-мишеней (ПОМ) и их клиническое значение у пациентов с АГ;
7. Новые факторы ССР и обновление позиций по оценке ССР;
8. Обновленная исчерпывающая информация по вторичным формам АГ;
9. Обновление рекомендаций по изменению образа жизни;
10. Обновление пороговых и целевых значений АД при проведении антигипертензивной терапии (АГТ) с учетом демографических параметров и клинических групп пациентов;
11. Подтверждение предпочтительного назначения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), блокаторов медленных кальциевых каналов (БКК), тиазидовых/тиазидоподобных (Т/ТП) диуретиков и их комбинаций в качестве АГТ. Включение β-адреноблокаторов (ББ) в состав основных классов АГП;
12. Обновление доступной информации по кватертерапии и политаблеткам;

13. Обновление позиций по диагностике и лечению истинно резистентной АГ;

14. Обновление рекомендаций по применению ренальной денервации в лечении АГ;

15. Влияние АГ и ее лечения на когнитивную дисфункцию и деменцию;

16. Лечение АГ у пожилых в соответствии с функциональным статусом и выраженностью старческой астении;

17. Обновление рекомендаций/новые подходы к лечению АГ при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (ФВ) и сердечной недостаточности с сохраненной ФВ;

18. Новые подходы к диагностике и лечению больных с АГ и фибрилляцией предсердий;

19. Обновление рекомендаций по лечению ХБП, включая трансплантацию почки;

20. Обновление рекомендаций и новые подходы к лечению больных сахарным диабетом 2 типа (СД2);

21. Эпидемиология, диагностика и лечение разных фенотипов АД;

22. Подробные рекомендации по длительному ведению пациентов, включая преодоление низкой приверженности и терапевтической инертности;

23. Упоминание новых подходов к лечению АГ с ограничением нагрузки на систему здравоохранения с использованием новых технологий (телемедицина, работа в команде, роль фармацевта);

24. Изменение возрастных диапазонов: 18-64 года; 65-79 лет; ≥80 лет;

25. Рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению отдельных категорий пациентов с АГ, тактика ведения которых была недостаточно освещена либо не упомянута в предшествующих рекомендациях:

- Дети, подростки, период юношества;
- Молодые пациенты;
- Половые различия;
- Беременность и перинатальный период;
- Заболевания периферических артерий;
- Аневризма аорты;
- Клапанные пороки сердца;
- Лечение АГ при острых нарушениях мозгового кровообращения;
- Неотложные и экстренные состояния при АГ;
- Периоперационная АГ;
- Ожирение;
- Новая коронавирусная инфекция;
- Хронические воспалительные заболевания;
- АГ при онкологических заболеваниях;
- Нарушения вегетативной нервной системы, барорефлекторная недостаточность;
- Глаукома.

Определены **новые фенотипы АГ**. Гипертония "белого халата" и маскированная АГ представлены в виде неконтролируемых форм АГ. В рекомендациях уделено внимание изолированной систолической АГ у молодых и изолированной диастолической АГ, ортостатической гипотонии, ортостатической гипертензии, барорефлекторной недостаточности и эфферентной (автономной) вегетативной недостаточности.

К фенотипам АГ, впервые описанным в рекомендациях, отнесены:

- неконтролируемая АГ "белого халата";
- изолированная диастолическая АГ;
- ночная АГ и диппинг;
- ортостатическая гипертензия;
- ортостатическая гипотония;
- барорефлекторная недостаточность и эфферентная вегетативная недостаточность.

В ходе обсуждения эксперты установили следующее:

Стратификация риска при АГ не изменилась. Особое внимание следует обратить на 1-ю стадию АГ, которая требует наиболее детальной характеристики риска. В зависимости от наличия факторов риска (ФР), ПОМ и ассоциированных заболеваний первая стадия АГ может характеризоваться низким, умеренным, высоким или очень высоким риском.

ССР рекомендовано оценивать по новой шкале SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation (для лиц 40-69 лет)) и SCORE2-OP (Systematic COronary Risk Evaluation-Older Persons (оценка коронарного риска у пожилых)) (I B) у обследованных ≥ 40 лет, у которых может не быть ФР, ПОМ, ССЗ, ХБП, СД2. Шкала учитывает 10-летний риск не только фатальных, но и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Главное отличие от предыдущей версии шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) — это стратификация риска по уровню холестерина (ХС), не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП) вместо общего ХС. Показатель липидного обмена в виде ХС неЛВП определяется как разность между общим ХС и ХС ЛВП и более объективно отражает атерогенный потенциал сыворотки крови пациента.

У пациентов с ФР, наличием ССЗ или ХБП, длительно существующим или осложненным СД2, ПОМ необходимо стратифицировать ССР как высокий или очень высокий. Рекомендации содержат **новые ФР ССЗ** у пациентов с АГ: низкая масса тела при рождении, злокачественная гипертензия в анамнезе, повышение уровня липопротеина (а) в крови, неблагоприятные исходы беременности (невынашивание беременности, преждевременные роды, повышенное АД во время беременности, гестационный диабет), старческая астения, а также социально-экологические факторы: миграция, загрязнение воздуха и шум.

К клиническим состояниям, **повышающим риск ССЗ**, отнесены резистентная АГ, нарушения сна, хроническая обструктивная болезнь легких, подагра, хронические воспалительные заболевания, неалкогольная жировая болезнь печени, хронические инфекции (включая длительную новую коронавирусную инфекцию), мигрень, депрессия и эректильная дисфункция.

Среди **ПОМ**, которые рекомендовано анализировать в динамике для оценки эффективности проводимой АГТ, указаны:

- оценка динамики скорости клубочковой фильтрации (СКФ) через 6 мес. терапии (не через год, как было указано в рекомендациях по АГ 2018г);
- соотношение альбумин/креатинин;
- индекс почечного сопротивления, который, однако, характеризуется низкой чувствительностью и медленной динамикой на фоне лечения;
- оценка состояния сетчатки глаз рекомендована как метод с высокой чувствительностью, воспроизводимостью, с умеренной ожидаемой скоростью изменений на фоне терапии и низкой доступностью.

Ассоциированные клинические состояния дополнены двумя новыми критериями: тяжелая альбуминурия >300 мг/24 ч или повышение соотношения альбумин/креатинин >300 мг/г (предпочтительно в утренней порции мочи), также отдельным пунктом выделены 4-я и 5-я стадии ХБП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Впервые в клинических рекомендациях по АГ появилась глава "**Патофизиология первичной (эссенциальной) АГ**". Перечень внешних факторов, способствующих патологическому повышению АД, дополнен такими факторами, как шум и загрязнение воздуха. Приведены факторы образа жизни и внутренние факторы (генетические и факторы старения), влияющие на развитие АГ.

Среди патогенетических механизмов развития АГ упомянуты дисфункция иммунной системы, дисбаланс микробиома кишечника и ряд других механизмов, а патогенез АГ охарактеризован как мультисистемный, поэтому многокомпонентная терапия АГ обоснована и имеет преимущество перед монотерапией за счет влияния на разные патофизиологические механизмы.

Центральным звеном патогенеза АГ является **гиперактивация симпатической нервной системы (СНС)** [4]. Регуляция тонуса СНС происходит в ростровентролатеральном отделе продолговатого мозга, который интегрирует импульсы, поступающие из других отделов головного мозга [5]. Из ростровентролатерального отдела продолговатого мозга нервные импульсы проводятся к симпатическим преганглионарным нейронам тораколюмбальной части спинного мозга. Далее импульсы передаются

по симпатическим нервам к эффекторным органам (почкам, надпочечникам, сердцу и кровеносным сосудам) [4, 5]. Одним из факторов, способствующих повышению центральной симпатической импульсации, является ожирение [6]. Исследования региональной секреции норадреналина показали повышенное высвобождение нейротрансмиттеров в стволе головного мозга, что подтверждает гипотезу о значимой роли центральной нервной системы в эфферентной симпатической стимуляции [4-6]. У пациентов с АГ отмечается повышенная симпатическая активность мышечных периферических нервов и увеличение высвобождения норадреналина симпатическими нервными окончаниями сердца и почек [6]. Активация эфферентных симпатических нервов почек сопровождается снижением почечного кровотока, повышением секреции ренина с последующей активацией РААС и задержкой натрия [7]. Повышение общего периферического сосудистого сопротивления и развитие гипертрофии левого желудочка, формирование его ригидности и диастолической дисфункции в значительной степени обусловлено повышением симпатической активности, что, в частности, описано у пациентов с ночной АГ [8].

В связи с этим важный раздел в клинических рекомендациях занимают вопросы ночной АГ и ее вариантов, **феномен "dipping"** — **диппинга** (неадекватное или чрезмерное ночное снижение АД на >20% по сравнению с дневным АД) и подчеркивается роль суточного мониторинга АД (СМАД) в диагностике этих состояний. Рекомендуется оценивать АД в ночное время, поскольку именно ночное АД в большей степени, чем дневное, связано с повышенным риском ССЗ (I B). Ночная АГ — одна из значимых причин остаточного ССР даже при целевом уровне АД в течение дня [8].

Клинические состояния и **ФР**, ассоциированные с **ночной АГ** и/или **"nondipping"** — **нон-диппингом** (отсутствием адекватного снижения АД ночью) многообразны. К **ФР** такого течения АГ относятся: пожилой возраст, раса (негроидная и азиатская), чрезмерное потребление соли и препаратов, способствующих задержке жидкости (например, нестероидные противовоспалительные препараты), высокая температура окружающей среды (климат или условия труда), курение, алкоголь, никтурия, умственное перенапряжение, ночные дежурства и вахты, повышенная физическая активность ночью, низкая активность днем, низкий социально-экономический уровень [7, 9]. Возможные механизмы ночной АГ включают: задержку натрия и/или перегрузку объемом, гиперстимуляцию РААС, автономную дисфункцию СНС, повышенную активность СНС, гиперкортицизм, нарушение выработки мелатонина, гиперпаратиреоз, нарушения функции щитовидной железы [9, 10].

Следует учитывать и клинические состояния, при которых часто развивается ночная АГ, к ним относятся: солечувствительная АГ, злокачественная АГ, синдром обструктивного апноэ сна, феохромоцитома, (пре)эклампсия, синдром Иценко-Кушинга, СД2, ожирение, метаболический синдром, ХБП, трансплантация почек и сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с промежуточной и низкой ФВ, пожилой возраст, инсульт в анамнезе, депрессия, синдром "беспокойных ног" [4, 11]. Именно таким пациентам в первую очередь следует рассмотреть возможность проведения СМАД [1]. Наряду с этим, СМАД отводится роль не только как дополнительному методу более точной оценки ССР (II B), но и как инструменту, определяющему ночные фенотипы АГ (I B). Внимание, уделенное проблеме ночной АГ и диппинга, обусловлено повышенным риском развития таких осложнений как сердечная недостаточность, инсульт, деменция, заболевания периферических артерий, ХБП.

Именно роли регуляции АД в ночное время, **циркадным особенностям АГ** в каждом конкретном клиническом случае и основанному на этом выбору фармакотерапии в современных рекомендациях уделено особое внимание. Так называемая **хронотерапия АГ** остается одним из наиболее спорных и обсуждаемых аспектов лечения больных АГ и *подразумевает назначение лекарственных препаратов в соответствии с естественным ритмом колебаний АД и изменений концентраций его регуляторов с целью усиления их преимуществ и минимизации нежелательных эффектов в течение суток* [12]. Хронотерапевтический подход подразумевает при выборе оптимальной дозы и времени приема препарата использование специальных лекарственных форм с контролируемым началом действия ("controlled-onset") и с замедленным высвобождением ("extended-release") [1, 12].

Доказательная база обоснованности хронотерапевтического подхода при лечении АГ продолжает пополняться данными тщательно спланированных проспективных рандомизированных клинических исследований, таких как крупномасштабное децентрализованное исследование TIME (Treatment in the Morning Versus Evening) и 12-нед. исследование с перекрестным дизайном HARMONY (Hellenic-Anglo Research into Morning or Night Antihypertensive Drug Delivery). В этих исследованиях показано, что утренний и вечерний режимы назначения АГТ сопоставимы по влиянию на среднесуточное, дневное, ночное и клиническое АД. Вместе с тем, оба эти исследования не подтвердили и влияния утреннего или вечернего приема терапии на ССР. Ранее проведенные исследования Hygia Chronotherapy и MAPEC (Monitorización Ambulatoria para Predicción de Eventos Cardiovasculares) демонстрировали значимость хронотерапевтического подхода

и преимущество вечернего назначения терапии АГ, но имели спорный дизайн и ряд методологических проблем и несоответствий, поэтому их результаты следует трактовать с осторожностью [13, 14].

Наряду с этим данных о неблагоприятном влиянии вечернего назначения АГП также не выявлено, в связи с чем допустимы как утренний, так и вечерний прием препаратов, что зависит от предпочтений пациента. Однако при утреннем приеме препаратов приверженность была выше. Наибольшее внимание следует уделять выбору самих АГП с учетом их эффективности, а также повышению приверженности к лечению, в связи с чем оптимальным является однократное применение препаратов пролонгированного действия и использование фиксированных комбинаций [15].

Рекомендации ESH 2023г предписывают в большинстве случаев стараться придерживаться назначений однократного приема препаратов, преимущественно утром. В общей популяции пациентов с АГ прием препаратов утром или перед сном приводит к аналогичному результату (I B) и допускается рекомендация приема препарата утром или вечером на усмотрение пациента. Обсуждается, что развитие АГ — это следствие нарушения суточного ритма колебаний АД, а целью хронотерапии является нормализация дневного и ночного АД и "перевод" нарушенного суточного ритма в нормальный.

Эксперты выразили точку зрения, что основное значение при выборе стратегии терапии АГ и оценки эффективности хронотерапии имеет персонифицированный подход с учетом:

- особенностей суточного профиля АД (ночное АД, его чрезмерный утренний подъем или нарушение ночного снижения);
- циклические детерминанты фармакокинетики и фармакодинамики АГП;
- предпочтение пациента.

В связи с этим важно уделять внимание необходимости **домашнего самоконтроля АД**. Оценка динамики (домашнее мониторирование) АД позволяет исключить гипертонию "белого халата" и маскированную гипертензию (I B), а также информативна при анализе вариабельности АД и призвана повысить приверженность пациента к лечению, вовлекая его в процесс самоконтроля. При выборе устройства для измерения АД врачом и пациентом предпочтение отдается валидированным электронным устройствам с манжетой, расположенной на плече с соблюдением техники измерения, включая подбор правильного размера манжеты в соответствии с окружностью плеча в средней трети. Неправильно подобранная манжета может стать причиной завышенного или заниженного показателя АД.

Важно отметить, что **приборы без манжеты** не рекомендуются для оценки АД и постановки диагноза АГ (III C) в связи с отсутствием данных о ва-

лидации таких приборов, а также гетерогенностью получаемых результатов в разных диапазонах АД. Однако применение безманжетных устройств для клинического применения и оценки АД в ближайшем будущем допустимо [1].

В рекомендациях уделено внимание проблеме **долгосрочной вариабельности АД**. Ранее колебания АД оценивали только в течение суток (краткосрочная вариабельность). Оказалось, что не только краткосрочная, но и долгосрочная вариабельность АД коррелирует с повышением ССР при АГ [16].

Как было упомянуто выше, в текущей версии клинических рекомендаций изменены **диапазоны возраста пациентов**: 18-64 года, 65-79 лет, ≥80 лет. Если в возрастной группе 65-79 лет большинство пациентов с АГ имеют сохраненный функциональный статус, то пациенты ≥80 лет в основном гетерогенны по уровню выраженности астении и функциональному состоянию. Именно поэтому рекомендации предлагают новые упрощенные подходы к оценке функционального состояния пациента, т.е. не только биологического возраста.

Главная цель такого подхода — **адаптация стратегий АГТ** в отношении целевых значений АД, которые остались прежними, а также скорости титрации фармакотерапии и случаев отмены терапии. Однако доказательная база рандомизированных клинических исследований в группе пациентов старшего возраста недостаточна и существует необходимость проведения таких исследований, особенно в группе пациентов более старшего возраста для сохранения и поддержания способности пожилых пациентов к самообслуживанию, независимости от посторонней помощи и высокого качества жизни.

Российские эксперты поддерживают позицию европейских коллег в том, что для пациента с АГ на первом месте стоит задача контроля АГ — достижения целевого диапазона АД, который является оптимальным для больного. Наряду с этим целесообразно учитывать и особенности подходов к терапии. Важно применять персонифицированный подход к лечению пациентов.

Независимо от возраста у большинства больных АГ целесообразно **начинать лечение сразу с 2-компонентной фармакотерапии (I A)**, что обеспечивает возможность контроля АД у 60% пациентов. Предпочтительными комбинациями по-прежнему являются: ингибиторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)) с БКК или Т/ТП диуретиками. Также могут быть рассмотрены другие комбинации пяти основных классов антигипертензивных средств. Вместе с тем, в рекомендациях ESH 2023г содержится мнение о том, что подагру не следует относить к абсолютным противопоказаниям для назначения Т/ТП диуретиков.

Пять основных классов АГП не изменились — это ингибиторы РААС (иАПФ или АРА), БКК, Т/ТП диуретики, ББ (I A).

В рекомендациях перечислены состояния, являющиеся основанием для назначения ББ пациентам с АГ как при старте терапии, так и на любом последующем этапе:

- сердечная недостаточность с низкой ФВ;
- антиишемическая терапия при хронических коронарных синдромах;
- контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) при фибрилляции предсердий.

Начало лечения АГ в виде монотерапии возможно (I C), однако рекомендациями предусмотрен ограниченный спектр показаний к такому лечению:

- у пациентов с АГ I-й ст. с низким ССР и незначительным повышением АД <150/95 мм рт.ст.;
- у пациентов с высоким ССР и высоким нормальным уровнем АД;
- у пациентов старческого возраста и пациентов с астенией.

Использование **фиксированных комбинаций** более предпочтительно в сравнении с назначением свободных комбинаций на любом этапе терапии, включая начало лечения, для более быстрого достижения целевых значений АД, повышения эффективности, предсказуемости контроля АД (I B) и повышения приверженности пациентов к терапии.

Вместе с тем, не все пациенты достигают целевых показателей АД на фоне терапии основными классами АГП.

Особо следует отметить потенциал группы **препаратов центрального действия** из категории дополнительных антигипертензивных средств, к которым относятся селективные агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов, снижающих активность СНС [5]. Селективные агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов, расположенных в ростровентrolатеральном отделе продолговатого мозга, эффективно снижают АД и, в отличие от других препаратов центрального действия, обычно хорошо переносятся пациентами, редко вызывая сухость во рту [17]. В отечественной практике лечения больных АГ широко используется один из представителей этого класса препаратов — моксонидин.

Моксонидин, снижая активность СНС, восстанавливает симпатовагальный баланс, возможно, выполняя функцию вегетативной коррекции. Оценить активность СНС в клинической практике достаточно сложно. Один из простых показателей, характеризующих гиперактивацию этой системы, это ЧСС [17]. Моксонидин снижает повышенную ЧСС, что имеет особое значение для пациентов с метаболическим синдромом, т.к. у них нередко наблюдается синусовая тахикардия, особенно на фоне абдоминального ожирения. Легкий седатив-

ный эффект, свойственный моксонидину, также уменьшает проявления симпатикотонии и улучшает сон [5]. Нарушения сна — частое следствие влияния психоэмоциональных и стрессорных факторов, также ассоциированных с гиперактивацией СНС, способствующей вариабельности АД [18]. Терапия моксонидином у пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время на фоне нарушений сна, с учетом центрального действия препарата, корректирует нарушенный баланс вегетативной нервной системы, что способствует дополнительному контролю АД [18].

Ранее проведенные исследования показали, что терапия моксонидином, наряду с эффективным снижением АД, сопровождается уменьшением массы тела, повышением чувствительности к инсулину, устранением лептинорезистентности, улучшением показателей липидного обмена, что может быть дополнительным аргументом в пользу выбора этого препарата у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением [19]. В частности, в исследовании ALMAZ установлено, что моксонидин оказывает положительное влияние на чувствительность к инсулину, и наиболее значимыми эти изменения были у больных с ЧСС >80 уд./мин, что характерно для пациентов с симпатикотонией [20]. Особое значение имеет тот факт, что на фоне терапии моксонидином повышалась чувствительность к инсулину; в исследовании ALMAZ было показано, что этот эффект был сопоставим с влиянием метформина и наиболее выражен у пациентов с высоким уровнем симпатической активности [20].

Органопротективные свойства моксонидина продемонстрированы в ряде проспективных исследований и характеризуются снижением индекса массы миокарда левого желудочка, уменьшения объема левого предсердия и улучшения параметров диастолической функции левого желудочка [19]. Моксонидин оказывает и благоприятное влияние на показатели, характеризующие функциональное состояние почек, снижая степень альбуминурии и повышая эффективный почечный кровоток [5].

Антигипертензивный эффект моксонидина сопоставим со всеми основными классами препаратов. Моксонидин доказал свой эффект у больных с метаболическим синдромом [14]. В многонациональном открытом наблюдательном исследовании MERSY, в котором изучалась эффективность и безопасность моксонидина у 5603 больных с неконтролируемой АГ и метаболическим синдромом, установлено, что терапия моксонидином приводит к значительному снижению АД [17].

Наряду с этим, терапия моксонидином у женщин с АГ в период пери- и постменопаузы показала не только высокую антигипертензивную эффективность, которая сочетается с любыми классами АГП и менопаузальной гормональной терапией,

но и ряд плейотропных эффектов, к которым относятся: снижение тонуса СНС, повышение чувствительности к инсулину и лептину, а также выявлена тенденция к снижению массы тела, уменьшение проявлений климактерического синдрома и риска остеопороза [18, 19].

В соответствии с современными рекомендациями по лечению больных АГ большинству пациентов с высоким АД показана комбинированная терапия, в состав которой, как правило, следует включать блокатор РААС в сочетании с БКК или Т/ТП диуретиками [1]. Эффективность комбинированной АГТ, в состав которой входит моксонидин, также доказана [17]. Следует отметить, что моксонидин можно сочетать с АГП любых классов (с ограничениями в сочетании с ББ) [19]. В частности, применение моксонидина в сочетании с периндоприлом и метформином у больных АГ и предиабетом обеспечивало антигипертензивный и вазопротективный эффекты, сопоставимые с таковыми на фоне терапии периндоприлом, индапамидом и амлодипином [21, 22], а комбинация периндоприла, моксонидина и метформина может быть предпочтительной у больных АГ в сочетании с СД2, благодаря наличию их положительных метаболических эффектов [17, 21].

При выборе препаратов следует принимать во внимание тот факт, что оригинальный моксонидин снижает АД в большей степени и быстрее, чем генерики моксонидина, что имеет особое значение при проведении неотложной АГТ неконтролируемой АГ в комплексе мер при развитии резкого подъема АД или неосложненного гипертонического криза, по старой классификации, что было показано в исследовании В. В. Руксина и др. [23].

Согласно действующим национальным клиническим рекомендациям по АГ у взрослых, термин "неосложненный гипертонический криз" не рекомендован к использованию, заменой ему служит термин "неконтролируемая АГ" [24]. В то же время эксперты отметили, что существует достаточное количество пациентов с резкими подъемами АД без ПОМ, которые требуют быстрого медикаментозного вмешательства для снижения АД. И данный подход существенно отличается от планового лечения АГ. Причем, в данной ситуации, в отличие от парентерального введения, пероральный прием препаратов удобен и прост, не требует специальных навыков и инструментария, может использоваться пациентом для самопомощи, и не имеет побочных действий, связанных с внутривенным вмешательством. Поэтому эксперты предлагают вернуться в будущем к обсуждению вопроса о терминологии этого состояния и его лечения специалистами-кардиологами Российского кардиологического общества.

Эффективность оригинального моксонидина при резких подъемах АД без ПОМ была доказана

в рандомизированном исследовании АВЕС (Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом) [25], а также в исследованиях Руксина В. В. и др., в которых сравнивали оригинальный моксонидин и генерики, показавших превосходство препарата Физиотенз по эффективности [23, 26]. Ряд авторов предлагает рассматривать оригинальный моксонидин как препарат выбора для снижения высокого АД в условиях работы выездных бригад скорой и неотложной медицинской помощи с учетом невозможности использования клонидина, применявшегося ранее [25, 26].

Анализ рутинной клинической практики, проведенный в рамках международного исследования STRAIGHT (Selective imidazoline receptor agonists Treatment Recommendation and Action In Global management of HyperTension), показал, что в Российской Федерации частота назначения агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов выше, чем в других странах, участвовавших в исследовании [27]. Как правило агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов назначали в качестве 3-й линии терапии, а при непереносимости препаратов основных классов были рекомендованы в составе 2-й линии или в качестве монотерапии. Нередко в составе двойной комбинации лекарственных препаратов агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов сочетали с иАПФ [27].

В клинических рекомендациях ESH по АГ 2023г назначение препаратов центрального действия нашло отражение в общей стратегии терапии пациента с АГ и ХБП, которая в целом существенно изменилась. Так, пациенты с АГ и ХБП 1-3-й стадий и СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² должны получать Т/ТП диуретик. При недостаточном контроле АД к основным классам АГ препаратов рекомендуется добавить спиронолактон, или ББ, или альфа-1 блокатор, или препарат центрального действия. В настоящее время с учётом сложности назначения клонидина и его плохой переносимости, единственный доступный препарат центрального действия — это моксонидин. Категорией пациентов с АГ и повышенной активностью СНС: метаболическими нарушениями, у женщин в перименопаузе, при отсутствии контроля АД на фоне АГТ основными классами препаратов, целесообразно рассмотреть назначение моксонидина на различных этапах терапии с целью достижения целевого АД, а также дополнительного положительного влияния на метаболический профиль, улучшения чувствительности к инсулину.

Долгосрочный и эффективный контроль АД у пациентов с АГ имеет большое значение в профилактике развития, прогрессирования, а также в лечении ХСН [28]. Однако в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата, одобренной

к применению в Российской Федерации, назначение агонистов имидазолиновых рецепторов, в частности, моксонидина ограничено у пациентов с АГ при сопутствующей ХСН. В инструкции к препарату в числе противопоказаний указаны острая и ХСН. Данные противопоказания были зарегистрированы после публикации результатов исследования MOXCON (MOXonidine CONgestive Heart Failure trial), по данным которого у пациентов с ХСН II-IV функционального класса и ФВ $\leq 35\%$ использование пролонгированной формы моксонидина с максимальной дозой до 3 г/сут. у пациентов без повышенного АД приводило к увеличению смертности [29]. Следует отметить, что в данном исследовании применялись очень высокие дозы препарата и включались больные с низкой ФВ, тогда как закономерным осложнением АГ является ХСН с сохраненной ФВ. Это открывает возможность проведения дополнительных исследований в таких группах больных для уточнения противопоказаний.

Таким образом, несмотря на большое число нововведений в текущих клинических рекомендациях, остаются проблемы, которые требуют дополнительных исследований, сбора данных реальной клинической практики и накопления опыта. Существует ряд вопросов, которые будут утоняться в ближайшие годы, также нельзя отрицать влияния на клиническую практику опыта конкретной стра-

ны и сложившихся стереотипов. К числу наиболее спорных вопросов по-прежнему можно отнести классификацию гипертонических кризов, лечение пациентов низкого риска, применение хронотерапии и индивидуального подхода, роль и место центральных препаратов, ББ и многие другие. Эксперты уверены, что по мере накопления данных будут вноситься коррективы и в международные, и в российские национальные рекомендации, что ускоряется цифровизацией здравоохранения и накоплением больших массивов данных, позволяющих делать выводы не только на основании клинических исследований, но и данных реальной клинической практики. Подготовка национальных рекомендаций всегда предполагает тщательный анализ российского опыта, а также широкую дискуссию, что делает рекомендации более приближенными к практической реализации. При этом необходимо сохранять баланс следования международным рекомендациям и учета локальных норм и особенностей, а также продолжать поиск новых доказательств, проведение национальных исследований и широкое привлечение общества к обсуждению спорных вопросов.

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

Литература/References

- 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension Journal of Hypertension 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Kobalava JD, Kolesnik EL, Troitskaya EA. Current European guidelines on arterial hypertension: new positions and unsolved issues. Clinical pharmacology and therapy. 2019;28(2):7-18. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Колесник Э. Л., Троицкая Е. А. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(2):7-18. doi:10.32756/0869-5490-2019-2-7-18.
- Grassi G, Drager LF. Sympathetic overactivity, hypertension and cardiovascular disease: state of the art. Curr Med Res Opin. 2024;40(sup1):5-13. doi:10.1080/03007995.2024.2305248.
- Schlaich MP, Tsiofufis K, Taddei S, et al. Targeting the sympathetic nervous system with the selective imidazoline receptor agonist moxonidine for the management of hypertension: an international position statement. J Hypertens. 2024 May 15. doi:10.1097/HJH.0000000000003769.
- Patel M, Braun J, Lambert G, et al. Central mechanisms in sympathetic nervous dysregulation in obesity. J Neurophysiol. 2023;130(6):1414-24. doi:10.1152/jn.00254.2023.
- Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic Neural Mechanisms in Hypertension: Recent Insights. Curr Hypertens Rep. 2023;25(10):263-70. doi:10.1007/s11906-023-01254-4.
- Tobushi T, Floras JS. Sleep Apnea, Autonomic Disturbances, and Blood Pressure Variability. Hypertension. 2024 Jul 3. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.20433.
- Barris CT, Faulkner JL, De Chantemèle EJB. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Women. Hypertension. 2023;80:268-78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17952.
- Santisteban MM, Iadecola C, Carnevale D. Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment. Hypertension. 2023;80(1):22-34. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18085.
- Shariati F, Tandan N, Lavie CJ. Resistant hypertension. Curr Opin Cardiol. 2024;39(4):266-72. doi:10.1097/HCO.0000000000001134.
- Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Chronotherapy of hypertension: current state of the problem and prospects. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(3):5395. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А. Хронотерапия артериальной гипертензии: современное состояние проблемы и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3):5395. doi:10.15829/1560-4071-2023-5395.
- Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al.; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J. 2020;41:4565-76. doi:10.1093/eurheartj/ehz754.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk:

- results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010;27:1629-51. doi:10.3109/07420528.2010.510230.
15. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al.; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet.* 2022;400(10361):1417-25. doi:10.1016/S0140-6736(22)01786-X.
16. Sheikh AB, Sobotka PA, Garg I, et al. Blood Pressure Variability in Clinical Practice: Past, Present and the Future. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(9):e029297. doi:10.1161/JAHA.122.029297.
17. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens.* 2013;2023(1). doi:10.1155/2013/541689.
18. Bakhshaliev AB, Sabzalieva GM, Dzhakhangirov TSh. An imidazoline receptor agonist, moxonidine, in optimization of arterial hypertension treatment among postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006;5(1):37-44. (In Russ.) Бахшалиев А. Б., Сабзалиева Г. М., Джанхангиров Т. Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(1):37-44.
19. Polyakova EA, Konradi AO, Baranova EI, et al. Hypertension in peri- and postmenopausal women: mechanisms, management, observation. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(1):5729. (In Russ.) Полякова Е. А., Конради А. О., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у женщин в пери- и постменопаузальный период: особенности патогенеза, лечения, наблюдения. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(1):5729. doi:10.15829/1560-4071-2024-5729.
20. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:456-65. doi:10.1111/J.1463-1326.2006.00606.X.
21. Skibitskiy VV, Gutova SR, Fendrikova AV, Skibitskiy AV. Anti-hypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients with Arterial Hypertension and Prediabetes. *Kardiologija.* 2020;60(4):10-7. (In Russ.) Скибицкий В. В., Гутова С. Р., Фендрикова А. В. и др. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология.* 2020;60:10-7. doi:10.18087/CARDIO.2020.4.N1112.
22. Kulkarni S, Glover M, Kapil V, et al. Management of hypertensive crisis: British and Irish Hypertension Society Position document. *J Hum Hypertens.* 2023;37(10):863-79. doi:10.1038/s41371-022-00776-9.
23. Ruksin VV, Grishin OV, Onuchin MV. Comparison of the effectiveness of drugs containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. *Systemic hypertension.* 2015;12(2):8-12. (In Russ.) Руксин В. В., Гришин О. В., Онучин М. В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии.* 2015;12(2):8-12.
24. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
25. Tereshchenko SN, Gaponova NI, Abdrakhmanov VR. Randomized multicenter comparative study of moxonidine efficacy in patients with uncomplicated hypertensive crisis (AVes, Aves). *Arterial hypertension.* 2011;17(4):316-24. (In Russ.) Терещенко С. Н., Гапонова Н. И., Абдрахманов В. Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (АВес, Авес). *Артериальная гипертензия.* 2011;17(4):316-24.
26. Ruksin VV, Grishin OV, Syamtomov AS. Emergency medical care for high blood pressure — an original drug or a generic? *Emergency medical care.* 2015;3:16-20. (In Russ.) Руксин В. В., Гришин О. В., Сямтомов А. С. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления — оригинальный препарат или дженерик? *Скорая медицинская помощь.* 2015;3:16-20.
27. Schlaich MP, Almahmeed W, Arnaout S, et al. The role of selective imidazoline receptor agonists in modern hypertension management: an international real-world survey (STRAIGHT). *Curr Med Res Opin.* 2020;36(12):1939-45. doi:10.1080/03007995.2020.1835852.
28. Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and Heart Failure: Prevention, Targets, and Treatment. *Cardiol Clin.* 2022;40(2):237-44. doi:10.1016/j.ccl.2021.12.011.
29. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al.; MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003;5(5):659-67. doi:10.1016/s1388-9842(03)00163-6.

Гематологическая маска инфекционного эндокардита как причина лихорадки неясного генеза: клинический случай

Лутохина Ю. А., Андрущишина Т. Б., Эрдниев Т. Н., Мехтиева Г. А., Петушков И. Л., Яснева А. С., Благова О. В.

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Лихорадка неясного генеза, несмотря на широкие диагностические возможности современной медицины, остается непростой проблемой для клиницистов. Нередко для постановки правильного диагноза необходимо всестороннее обследование пациента, а также совместная работа врачей разных специальностей.

Пациент, 57 лет, госпитализирован в связи с эпизодом потери сознания, немотивированным снижением массы тела и ежедневными вечерними подъемами температуры до 38–39°C, сопровождающимися ознобом и повышенным потоотделением. Ранее обследовался у терапевта, кардиолога и неоднократно у гематолога: данных за инфекционное заболевание, нарушения ритма и проводимости, множественную миелому, лимфопролиферативное заболевание не получено, диагностирована моноклональная гаммапатия неопределенного значения (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS). В анализах крови обнаружены нейтрофильный лейкоцитоз — 9,8 тыс./мкл, анемия средней степени тяжести. Пациент был госпитализирован для установления причины лихорадки неясного генеза. При осмотре в ходе аускультации сердца выявлен систолический шум в проекции митрального клапана, который ранее отсутствовал. При эхокардиографии обнаружены подвижное экзопозитивное образование на митральном клапане, тяжелая митральная регургитация, в связи с чем диагностирован инфекционный эндокардит. Проводилась эмпирическая антибактериальная терапия цефтриаксоном и левофлоксацином. В дальнейшем посеве крови получен рост представителя HACEK-группы, *Aggregatibacter actinomycetem comitans*, чувствительного к обоим препаратам. В ходе обследования пациента установлена одонтогенная природа эндокардита. На фоне лечения достигнута стойкая нормотермия, значительная положительная динамика в анализах крови, однако терапия фторхинолонами привела к развитию тендинопатии. В связи с сохраняющейся митральной не-

достаточностью 3 ст. пациенту в плановом порядке выполнено протезирование митрального клапана. При наблюдении в динамике состояние пациента удовлетворительное.

Особенностью данного клинического случая является атипичное течение инфекционного эндокардита, протекающего под гематологической маской, что затруднило его диагностику. При обследовании пациента с лихорадкой неясного генеза необходимо обязательно включать в спектр возможных причин инфекционный эндокардит, принимая во внимание не только классическую клиническую картину, но и многочисленные маски этого заболевания.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, HACEK, лихорадка неясного генеза, гематологическая маска, анемия, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, MGUS, тендинопатия, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/06-2024

Рецензия получена 26/06-2024

Принята к публикации 05/07-2024



Для цитирования: Лутохина Ю. А., Андрущишина Т. Б., Эрдниев Т. Н., Мехтиева Г. А., Петушков И. Л., Яснева А. С., Благова О. В. Гематологическая маска инфекционного эндокардита как причина лихорадки неясного генеза: клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4070. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4070. EDN IJRSLM



Hematologic mask of infective endocarditis as a cause of fever of unknown origin: a case report

Lutokhina Yu. A., Andrushchishina T. B., Erdniev T. N., Mekhtieva G. A., Petushkov I. L., Yasneva A. S., Blagova O. V.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Fever of unknown origin (FUO), despite the wide diagnostic potential of modern medicine, remains a difficult problem for clinicians. Often, making a correct diagnosis requires a comprehensive examination of the patient, as well as the joint work of doctors from different specialties.

A 57-year-old male patient was hospitalized due to an episode of loss of consciousness, unmotivated weight loss and daily evening temperature rises to 38–39°C, accompanied by chills and increased sweating. Previously, he was examined by a general practitioner, a cardiologist, and repeatedly by a hematologist. There was no evidence of an

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lebedeva12@gmail.com

[Лутохина Ю. А. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Андрущишина Т. Б. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0001-7940-4443, Эрдниев Т. Н. — студент, ORCID: 0000-0003-4253-1646, Мехтиева Гюнель Арзу кызы — студент, ORCID: 0000-0002-9423-1920, Петушков И. Л. — студент, ORCID: 0000-0002-9204-4064, Яснева А. С. — студент, ORCID: 0000-0003-3009-4143, Благова О. В. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-5253-793X].

infectious disease, arrhythmias, multiple myeloma, lymphoproliferative disorders. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) was diagnosed. Blood tests revealed neutrophilia (9800 cells/ μ l) and moderate anemia. The patient was hospitalized to determine the FUO cause. Heart auscultation revealed a systolic murmur in the mitral valve, which was previously absent. Echocardiography revealed a mobile masses on the mitral valve, severe mitral regurgitation, and therefore infective endocarditis was diagnosed. Empirical antibiotic therapy with ceftriaxone and levofloxacin was administered. Further blood culture revealed growth of a HACEK representative *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, sensitive to both drugs. Examination established the odontogenic nature of endocarditis. During treatment, stable normothermia and significant blood count improvement were achieved. However, fluoroquinolone therapy led to tendinopathy. Due to persistent grade 3 mitral regurgitation, the patient underwent routine mitral valve replacement. Further follow-up revealed satisfactory condition of the patient.

A feature of this case is the atypical course of infective endocarditis, occurring under a hematological mask, which made its diagnosis difficult. When examining a FUO patient, infective endocarditis should be included in the range of possible causes, taking into account not only the typical clinical picture, but also the numerous masks of this disease.

Keywords: infective endocarditis, HACEK, fever of unknown origin, hematological mask, anemia, monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS, tendinopathy, case report.

Relationships and Activities: none.

Lutokhina Yu. A.* ORCID: 0000-0002-7154-6794, Andrushchishina T. B. ORCID: 0000-0001-7940-4443, Erdniev T. N. ORCID: 0000-0003-4253-1646, Mekhtieva G. A. ORCID: 0000-0002-9423-1920, Petushkov I. L. ORCID: 0000-0002-9204-4064, Yasneva A. S. ORCID: 0000-0003-3009-4143, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X.

*Corresponding author: lebedeva12@gmail.com

Received: 07/06-2024

Revision Received: 26/06-2024

Accepted: 05/07-2024

For citation: Lutokhina Yu. A., Andrushchishina T. B., Erdniev T. N., Mekhtieva G. A., Petushkov I. L., Yasneva A. S., Blagova O. V. Hematologic mask of infective endocarditis as a cause of fever of unknown origin: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(8):4070. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4070. EDN IJRSLM

ИЭ — инфекционный эндокардит, ЛЖ — левый желудочек, ЛНГ — лихорадка неясного генеза, ЭхоКГ — эхокардиография, HACEK — *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella kingae*; MGUS — Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (моноклональная гаммапатия неопределенного значения).

Ключевые моменты

- При обследовании пациента с лихорадкой неясного генеза необходимо включать в спектр возможных причин инфекционный эндокардит (ИЭ).
- Гематологическая маска ИЭ может вызывать объективные трудности при постановке диагноза.
- Длительная антибактериальная терапия ИЭ требует мониторинга побочных эффектов, с которыми клиницисты редко сталкиваются при коротких курсах назначения антибиотиков.

Key messages

- When evaluating a patient with fever of unknown origin, infective endocarditis (IE) should be included in the range of possible causes.
- Hematological mask of IE can cause difficulties in making a diagnosis.
- Long-term antibiotic therapy for IE requires monitoring for side effects, which clinicians rarely encounter with short antibiotic courses.

Введение

Лихорадка неясного генеза (ЛНГ) — диагноз, с которым часто сталкиваются врачи разных специальностей в клинической практике. Это состояние характеризуется повышением температуры тела $>38,3^{\circ}\text{C} \geq 3$ раз на протяжении ≥ 3 нед.; причём его этиологию установить не удастся, несмотря на 1 нед. стационарного обследования [1]. Чаще всего причиной данной лихорадки являются инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, а также воспалительные заболевания соединительной ткани [2]. ЛНГ должна становиться для пациента не заключительным диагнозом, а поводом для детального дообследования, поскольку за этим диагнозом могут скрываться туберкулёз, ВИЧ-инфекция, инфекционный эндокардит (ИЭ), лейкозы, лимфомы, болезнь Крона, системная красная волчанка, саркоидоз и др. жиз-

неугрожающие заболевания, требующие адекватной этиотропной и патогенетической терапии.

Несмотря на достижения современной медицины, проблема ЛНГ не утратила своей актуальности. Сложность заключается в том, что нередко для постановки правильного диагноза необходимо всестороннее обследование пациента, а также совместная работа врачей разных специальностей.

В настоящей статье представлен клинический случай, иллюстрирующий этапы обследования и лечения пациента, который поступил в клинику в связи с ЛНГ. В ходе диагностического поиска было верифицировано наличие ИЭ, который не был своевременно распознан на догоспитальном этапе в связи с тем, что основное внимание уделялось внесердечным проявлениям ИЭ, имитировавшим картину иного заболевания (маска ИЭ [3]).

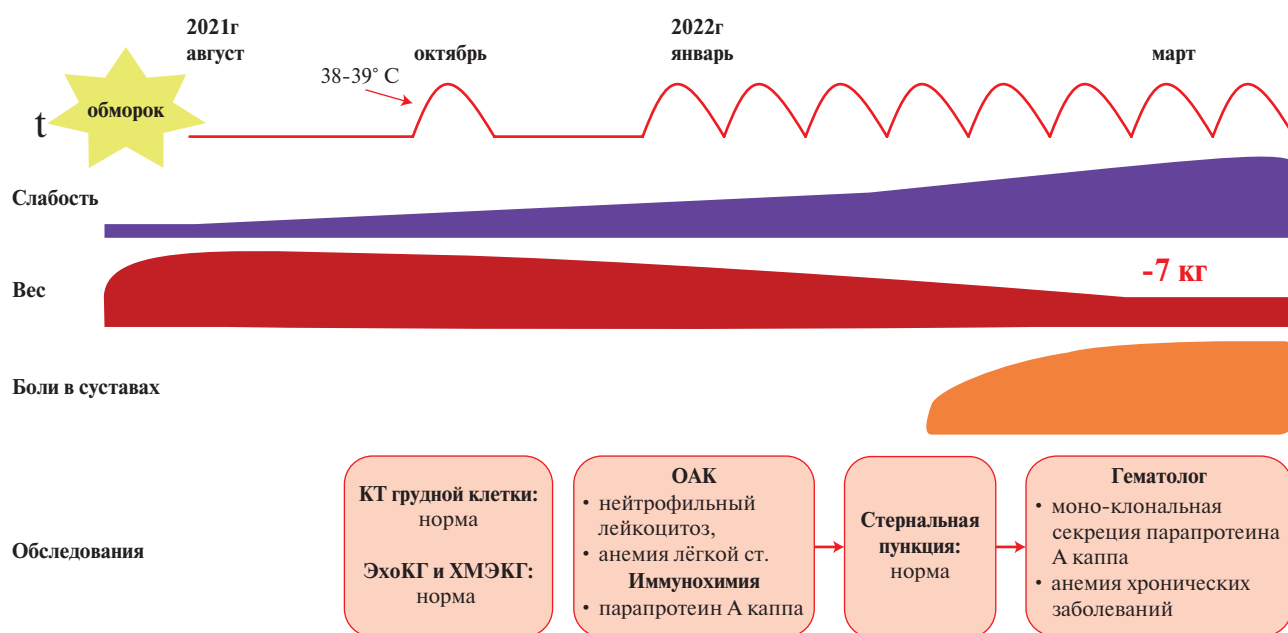


Рис. 1 Графический анамнез пациента Ш. (временная шкала).

Примечание: КТ — компьютерная томография, ОАК — общий анализ крови, ст. — степень, ХМЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭхоКГ — эхокардиография.

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациент Ш., 57 лет, поступил в больницу с жалобами на ежедневные подъемы температуры тела до 38-39°C по вечерам в течение 5 ч, сопровождающиеся ознобом, повышенным потоотделением, купирующиеся самостоятельно, на общую слабость, быструю утомляемость (рисунок 1).

Из анамнеза известно, что вплоть до 57 лет считал себя здоровым человеком, за медицинской помощью не обращался, не обследовался, физические нагрузки переносил хорошо.

В августе 2021г однократный эпизод потери сознания в вертикальном положении (во время жары на похоронах). В конце октября 2021г эпизод повышения температуры тела до 38-39°C, кашля не отмечал. При выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки инфильтративных изменений не выявлено. В последующем температура тела нормализовалась, однако сохранялись общая слабость, быстрая утомляемость, похудел на 5 кг за несколько месяцев.

С января 2022г вновь стал отмечать ежедневные подъемы температуры тела до 38-39°C по вечерам в течение 5 ч, сопровождающиеся ознобом, повышенным потоотделением, в течение последнего месяца возникли боли в коленных, голеностопных суставах. Обследовался амбулаторно у терапевта, кардиолога, инфекциониста и гематолога. На электрокардиограмме (ЭКГ): ритм синусовый, признаки значимой гипертрофии левого желудочка (ЛЖ). При эхокардиографии (ЭхоКГ) — увеличение конечного диастолического размера ЛЖ до

6 см, фракция выброса не снижена, клапаны не изменены. В анализе крови — нейтрофильный лейкоцитоз (9,8 тыс./мкл), анемия средней степени тяжести. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи в зоне бета-2-глобулинов выявлен моноклональный компонент, представленный парапротеином А-каппа (1,39 г/л), в моче следовые количества парапротеина А-каппа.

При выполнении стеральной пункции (от 20.01.2022) — костномозговой пунктат полиморфный с небольшим избытком бластов (2,4%) и расширением гранулоцитарного ряда (промиелоциты снижены (0,4%), повышение метамиелоцитов (20%), нейтрофильных миелоцитов (19,8%), снижение лимфоцитов до 16% (эритроцитоз нормобластический с чертами мегалобластозности). Состояние расценено гематологом как моноклональная секрция парапротеина А-каппа, или моноклональная гаммапатия неопределенного значения (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS), анемия хронического заболевания легкой степени. Данных за множественную миелому, лимфопролиферативное заболевание не получено. В анализе крови на антитела к Ig SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) к RBD-домену S ниже диагностического титра. Поступил в Факультетскую терапевтическую клинику им. В. Н. Виноградова 22 марта 2022г.

Результаты физикального осмотра

При первичном осмотре в отделении состояние средней степени тяжести. Рост 170 см. Вес 65,0 кг. Индекс массы тела 22,49 кг/м². Температура тела 37,5°C. Кожные покровы обычной окраски. Пастоз-

Таблица 1

Данные лабораторного обследования пациента

Показатель	При поступлении	Перед выпиской	После хирургического лечения	Референсные значения
Общий анализ крови				
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,52	4,19	4,59	4,3-6,1
Гемоглобин, г/л	87,1	107	132	132-180
Гематокрит, %	26,4	34,8	38,5	39-52
Цветовой показатель	0,74	0,77	0,86	0,8-1,05
Лейкоциты, $10^9/л$	13,55	9,77	8,44	4-11
Тромбоциты, $10^9/л$	660	508	364	150-450
СОЭ, мм/ч	110	80	7	2-20
Нейтрофилы, %	78,96	47,9	50	45-72
Лимфоциты, %	14,56	35,1	38,4	18-44
Моноциты, %	4,98	8,9	7,7	2-12
Эозинофилы, %	1,07	7,1	3,1	0-5
Базофилы, %	0,43	1,0	0,8	0-5
Нейтрофилы, $10^9/л$	10,71	4,68	4,22	1,5-7
Лимфоциты, $10^9/л$	1,97	3,43	3,24	1-3,7
Моноциты, $10^9/л$	0,67	0,87	0,65	0,1-0,7
Эозинофилы, $10^9/л$	0,14	0,69	0,27	0-0,4
Базофилы, $10^9/л$	0,06	0,1	0,06	0-0,1
Биохимический анализ крови				
Креатинин, мкмоль/л	94	96	104	80-115
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77	75	67,8	>90
СРБ, мг/л	123,7	14	3,7	0-5
Ферритин, нг/мл	631	330	132	30-300
Железо, мкмоль/л	1,8	6,8	10,99	11-33
Коагулограмма				
Фибриноген, г/л	6,4	4,9	3,89	1,8-4
Исследование мочи по Нечипоренко				
Лейкоциты, кл./мл	1000	4500	250	<2000
Эритроциты, кл./мл	17500	5750	100	<1000

Примечание: кл. — клеток, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

ность голеней. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16/мин. Область сердца: пульсация верхушечного толчка определяется в 6 межреберье, на 1 см кнаружи от среднеключичной линии. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Интенсивный систолический шум в проекции верхушки сердца, распространяющийся на левую подмышечную область. Частота сердечных сокращений 75 уд./мин, артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена. Пальпируется нижний полюс селезенки. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

Предварительный диагноз

Подострый ИЭ с поражением митрального клапана.

Временная шкала (рисунок 1).**Диагностическая оценка**

При поступлении в клинику по данным клинического анализа крови отмечалась микроцитарная гипохромная анемия средней степени тяжести — эритроциты — $3,52 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 87,1 г/л, гематокрит — 26,4%, средний объем эритроцита (mean corpuscular volume, MCV) — 75 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (mean cell hemoglobin, MCH) — 24,7 пг, цветовой показатель — 0,74. Кроме того, в анализах крови присутствовал ярко выраженный воспалительный синдром: нейтрофильный лейкоцитоз — $13,55 \times 10^9/л$, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 110 мм/ч, концентрации ферритина — до 631 нг/мл, С-реактивного белка — до 123,7 мг/л (таблица 1).

В общем анализе мочи обращала на себя внимание микрогематурия (эритроциты — 15-20 в поле зрения), что было верифицировано при исследовании мочи по Нечипоренко — эритроциты 17500 клеток/мл.

По данным ЭхоКГ выявлен пролапс задней створки митрального клапана с митральной регургитацией 3 ст., из межпредсердной перегородки в сторону левого предсердия определялось подвижное эхопозитивное образование размерами 8×5 мм. Далее было выполнена чреспищеводная ЭхоКГ, по данным которой подтверждено наличие вегетации на задней створке митрального клапана размером 8×4 мм.

Таким образом, наиболее вероятной причиной ЛНГ представлялся ИЭ. Проведен 3-кратный посев крови на высоте лихорадки, после которого по согласованию с клиническим фармакологом начата эмпирическая монотерапия цефтриаксоном 2,0 г внутривенно (в/в).

В состоянии пациента на фоне антибактериальной терапии отмечена положительная динамика в виде тенденции к снижению температуры тела, однако в вечерние часы ее подъемы до 37,7°С сохранялись, в связи с чем к лечению был добавлен левофлоксацин 1000 мг/сут., после чего температура полностью нормализовалась.

В посевах крови во всех 3-х пробах получен рост микроорганизма из НАСЕК-группы *Aggregatibacter actinomycetem comitans*, чувствительного как к цефтриаксону, так и к левофлоксацину. Кроме того, проводилась кардиотропная терапия конкором и верошпирином.

В рамках поиска источника инфекции пациент был осмотрен стоматологом: подтверждена одонтогенная природа эндокардита. Больной не обращался к стоматологу >20 лет. При осмотре выявлены 7 кариозно измененных зубов, генерализованный периодонтит, подвижность зубов 3 ст. После экстракции суммарно 7 зубов (в два этапа) отмечался однократный эпизод повышения температуры тела до 37,8°С, в дальнейшем температура тела стойко нормализовалась.

В анализах мочи сохранялась микрогематурия. При ультразвуковом исследовании почек патологических изменений не выявлено, в связи с чем изменения в анализе мочи рассмотрены как проявление специфического гломерулонефрита в рамках ИЭ.

В динамике отмечено снижение провоспалительных показателей крови (таблица 1), нарастания признаков нефрита также не отмечено, напротив, в анализе мочи по Нечипоренко количество эритроцитов снизилось до 5750 клеток/мл.

На 15 сут. пребывания в стационаре пациент стал отмечать боль, отек и гиперемия в области левой стопы в отсутствие предшествующей травмы. Выполнено ультразвуковое исследование: данных за тромбоз вен нижней конечности не получено, однако ближе к медиальному краю стопы со стороны подошвы обнаружена межмышечная гематома (скопление жидкости) 12×25 мм. В анализах крови отмечен воспалительный ответ в виде нейтрофиль-

ного лейкоцитоза, нарастания острофазовых показателей, гиперурикемии не отмечено. Консультирован ревматологом. Состояние расценено как тендинопатия на фоне терапии левофлоксацином. Рекомендовано местное и системное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. По согласованию с клиническим фармакологом доза препарата была снижена до 500 мг/сут., затем левофлоксацин был отменен.

В контрольных анализах крови отмечена тенденция к снижению уровня провоспалительных маркеров. На фоне проводимого лечения достигнута стойкая нормотермия, гемодинамические показатели оставались в пределах нормальных значений.

Пациент консультирован кардиохирургом, рекомендовано оперативное лечение (протезирование митрального клапана) в плановом порядке.

Клинический диагноз

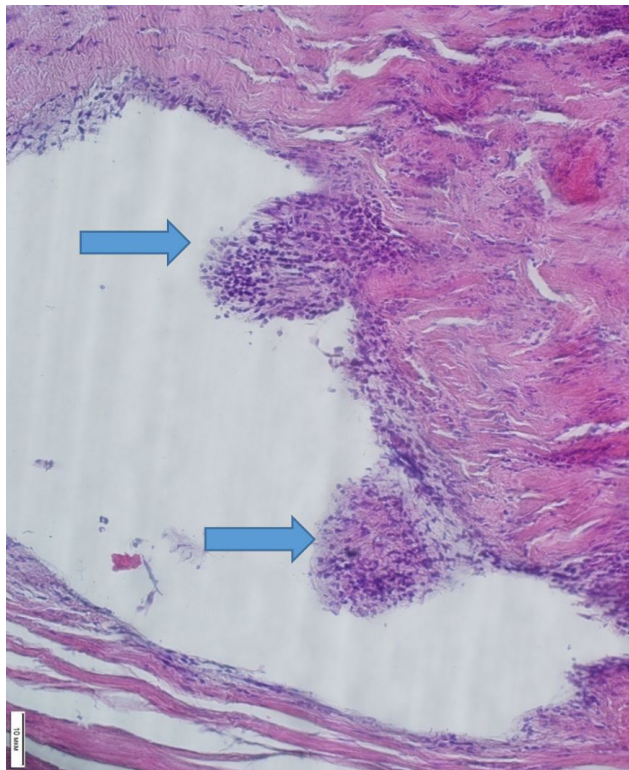
Основное заболевание: вторичный подострый ИЭ, вызванный *Aggregatibacter actinomycetem comitans*, с поражением митрального клапана и формированием недостаточности 3 ст. Пролапс митрального клапана.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, 1-2 функционального класса. Острый гломерулонефрит, гематурическая форма, с исходом в выздоровление. Хроническая болезнь почек 3б стадии — скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ минимально 42 мл/мин/1,73 м². Тендинопатия обеих стоп на фоне терапии левофлоксацином. Анемия хронических заболеваний средней степени тяжести.

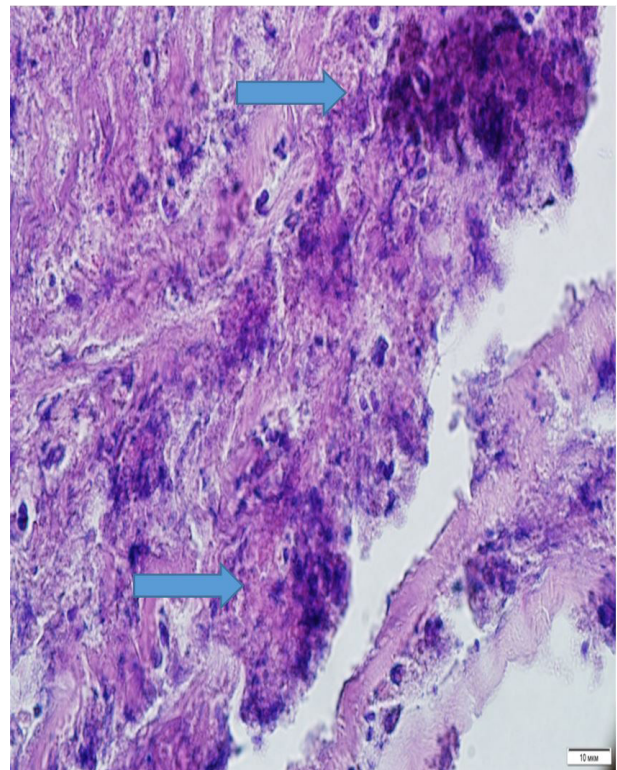
Фоновое заболевание: моноклональная гаммапатия неопределенного значения (уровень парапротеина А каппа 1,39 г/л).

Дифференциальная диагностика

Трудности, возникшие с постановкой диагноза ИЭ на догоспитальном этапе, связаны с атипичным течением заболевания. ИЭ протекал под так называемой гематологической маской, когда на первый план в клинической картине выходили высокий нейтрофильный лейкоцитоз с анемией, сопровождавшиеся лихорадкой, что нередко встречается при миелопролиферативных заболеваниях. В связи с этим пациент неоднократно направлялся к гематологу. Даже после того, как изменения, полученные по результатам стеральной пункции, были расценены гематологом как вторичные, дальнейший поиск возможного очага инфекции не дал результатов. Амбулаторно не проводилось повторной ЭхоКГ (ни трансторакальной, ни чреспищеводной), т.к. ИЭ не был включен в спектр возможных причин ЛНГ. Вместе с тем, уже при первичном осмотре пациента при госпитализации в клинику обращал на себя внимание интенсивный систолический шум в области верхушки сердца, а тяжелая митральная недостаточность и вегетация были об-



А



В

Рис. 2 Препараты клапанов сердца, полученные во время хирургического вмешательства: А) Участки фибриноидного некроза в клапане; В) Тромботические наложения с примесью колонии микробов на поверхности клапана.

наружены при трансторакальной ЭхоКГ и в дальнейшем верифицированы при чреспищеводном исследовании.

Медицинские вмешательства

06.06.2022 пациенту была выполнена операция: протезирование митрального клапана из миниторакотомного доступа. По данным морфологического исследования иссеченного клапана поставлен диагноз: септический (инфекционный) эндокардит склерозированного митрального клапана (рисунок 2).

Динамика и исходы

17.08.2022 пациенту проведена контрольная ЭхоКГ: функция протеза митрального клапана не нарушена, камеры сердца вернулись к нормальным размерам, митральная регургитация не >1 ст., локальная и глобальная сократимость ЛЖ не нарушены. В клиническом и биохимическом анализах крови патологических изменений не выявлено (таблица 1), как и в общем анализе мочи и анализе мочи по Нечипоренко.

На данный момент, спустя 2 года после хирургического лечения, состояние пациента остается удовлетворительным, результаты ЭхоКГ без отрицательной динамики.

Обсуждение

ИЭ является одной из частых причин ЛНГ [2]. Заболеваемость ИЭ варьирует от 46,3 до 150 чело-

век/1 млн жителей/год, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1 [4]. Лишь в 1-3% случаев возбудителями ИЭ становятся бактерии группы НАСЕК. Средний срок постановки диагноза ИЭ составляет от 1 (*Haemophilus spp.*) до 3 мес. (*Aggregatibacter* и *Cardiobacterium spp.*) [5, 6]. В описанном нами случае прошло около 8 мес. от начала заболевания, прежде чем был поставлен верный диагноз. От момента появления первого эпизода лихорадки (октябрь 2021г) и стойкого повышения температуры (январь 2022г) до назначения этиотропного лечения прошло 5 и 3 мес., соответственно.

Существуют различные варианты атипичного течения ИЭ, именуемые "масками ИЭ", которые затрудняют постановку правильного диагноза. К таковым относится почечная маска, которая может проявляться симптомами острого гломерулонефрита, выходящего на первый план в клинической картине; эмболическая маска, когда наиболее яркими проявлениями заболевания становятся эмболии в почки, головной мозг (с развитием инсульта), селезенку; сосудистая маска, при которой болезнь начинается с развития геморрагического васкулита; кардиологическая, проявляющая себя развитием инфаркта миокарда и нарушениями ритма; неврологическая маска, при которой в начале заболевания могут развиваться менингит, инфаркт мозга или субарахноидальное кровоизлияние [7]. Кроме того, ИЭ может начинаться по типу острого инфекционного заболе-

вания, например, гриппа, малярии и других инфекций [4]. В данном же случае сложность установления причины ЛНГ заключалась в том, что ИЭ протекал под гематологической маской, которая проявлялась нейтрофильным лейкоцитозом и анемией, в связи с чем пациент неоднократно был проконсультирован гематологом. Примечательно, что на протяжении всего периода диагностического поиска на амбулаторном этапе больному не была назначена антибиотикотерапия. Именно на этом основании до получения результатов посевов крови было принято решение о назначении монотерапии цефтриаксоном, к которому в последующем оказался чувствителен выделенный возбудитель. Вместе с тем, на 3 сут. у пациента сохранялись подъемы температуры тела в вечернее время, в связи с чем к лечению был добавлен левофлоксацин с последующей отменой цефтриаксона.

ИЭ, вызванный *Aggregatibacter Actinomycetem comitans*, представляет собой подострое или хроническое заболевание, при котором выраженность симптомов (основным из которых является лихорадка) может меняться, что усложняет раннюю диагностику. Диагноз в острой фазе ставится крайне редко [6]. Представители *Aggregatibacter* обнаруживаются в 36% случаев эндокардитов, вызванных НАСЕК-группой [5]. Это грамотрицательные бактерии, которые являются частью нормальной флоры полости рта и верхних дыхательных путей человека. В частности, *Aggregatibacter Actinomycetem comitans* наиболее распространена в десневых и наддесневых щелях и является частой причиной агрессивного периодонтита [8]. Как правило, эти микроорганизмы определяются у пациентов с ранее существовавшим структурным заболеванием сердца [5]. У нашего пациента при ЭхоКГ выявлен пролапс задней створки митрального клапана, который, вероятно, и послужил фоном для развития настоящего заболевания.

Поскольку данные бактерии являются обитателями ротовой полости, они способны попадать в кровоток во время стоматологических манипуляций или на фоне заболеваний пародонта. Существует исследование, в котором проанализировано 102 случая ИЭ, вызванного конкретно *Aggregatibacter actinomycetem comitans* [6]. Установлено, что у 43 пациентов из 102 одним из главных факторов риска развития эндокардита послужило стоматологическое заболевание (кариес и болезни пародонта). Спонтанная бактериемия на фоне кариозного поражения зубов становится причиной ИЭ [6]. Из анамнеза пациента известно, что он многие годы не посещал врачей, в т.ч. стоматологов, т.к. считал себя здоровым и не нуждающимся в консультациях специалистов. Причиной возникновения ИЭ в данном случае стало кариозное поражение 7 зубов пациента.

Основной линией лечения ИЭ, вызванного бактериями группы НАСЕК, являются цефтриак-

сон и фторхинолоны [4]. На фоне лечения данными препаратами у пациента отмечались положительные динамика в отношении провоспалительных показателей, улучшение общего состояния, была достигнута стойкая нормотермия. Вместе с тем, поскольку ИЭ лечится длительным приёмом антибактериальных препаратов в больших дозах, растёт вероятность возникновения различных побочных эффектов препаратов. Терапия фторхинолонами связана с риском развития тендинопатии, которая может возникнуть в среднем через 18 сут. от начала приёма [9]. В описанном случае тендинопатия проявилась ещё в более ранние сроки — на 12 сут. С целью регресса симптомов тендинопатии левофлоксацин был отменён. Тем не менее, суммарная продолжительность антибактериальной терапии составила около 3 нед., что является достаточным сроком для подавления инфекционного процесса при ИЭ нативного клапана [4]. Пациенту было успешно выполнено хирургическое лечение в связи с сохраняющейся тяжелой митральной регургитацией. При наблюдении за пациентом в динамике было отмечено существенное улучшение его состояния: возросла толерантность к физическим нагрузкам и полностью нормализовались лабораторные показатели, при ЭхоКГ размеры камер сердца пришли в норму, данных за дисфункцию протеза не получено.

Следует отдельно отметить наличие у больного MGUS. Распространенность олигосекреторной моноклональной гаммапатии в популяции >50 лет, к которой принадлежит наш пациент, составляет не <3% [10, 11]. MGUS — самостоятельная гематологическая патология, и не является "маской" ИЭ. В то же время, есть данные, согласно которым MGUS повышает риск инфекций [12]. В частности, в литературе описано 3 случая развития ИЭ у больных MGUS (в 2-х случаях возбудителем являлась *Coxiella Burnetii*, а в одном *Lactobacillus plantarum*) [13-15]. Тем не менее, ИЭ не относится к заболеваниям, ассоциированным с MGUS.

Заключение

При обследовании пациента с ЛНГ необходимо обязательно включать в спектр возможных причин ИЭ, принимая во внимание не только классическую клиническую картину, но и многочисленные маски этого заболевания. В связи с продолжительной антибактериальной терапией ИЭ следует сохранять настороженность в отношении высокого риска развития побочных эффектов, в т.ч. тех, с которыми врачи редко сталкиваются в рутинной клинической практике.

Прогноз для пациента

В целом, прогноз для пациента благоприятный. Однако он находится в группе высокого риска рецидива ИЭ (ранее перенесенный ИЭ плюс протезиро-

ванный митральный клапан), что требует антибактериальной профилактики при вмешательствах, сопровождающихся бактериемией.

MGUS имеет благоприятное течение с частотой прогрессирования в злокачественную форму ~1% в год, однако требуется регулярный скрининг в виде оценки клинического анализа крови и тестов на моноклональную гаммапатию [10, 11].

Литература/References

1. Mukhin N.A. Fever of unknown origin. Pharmateca. 2011;19:9-14. (In Russ.) Мухин Н.А. Лихорадка неясного генеза. Фарматека. 2011;19:9-14.
2. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, et al. Fever of unknown origin (FUO): Which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review. BMC Infect Dis. 2019;19(1):653-63. doi:10.1186/s12879-019-4285-8.
3. Vinogradova TL, Chipigina NS, Butkevich OM. Diagnosis of infectious endocarditis with extra-cardiac (systemic) manifestations. Bulletin of the Russian State Medical University. 2001;1;40-3. (In Russ.) Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С., Буткевич О.М. Диагностика инфекционного эндокардита с внесердечными (системными) проявлениями. Вестник РГМУ. 2001;1;40-3.
4. Tyurin VP. Infectious endocarditis: a guide edited by Yu. L. Shevchenko, 2nd ed., reprint. and additional M.: Geotar-Med, 2013. 368 p. (In Russ.) Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство под ред. Ю.Л. Шевченко, 2-е изд., перераб. и доп. М.: Гэотар-Мед, 2013. 368 с. ISBN: 978-5-9704-2554-1.
5. Demin AA, Kobalava ZhD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):5233. (In Russ.) Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):5233. doi:10.15829/1560-4071-2022-5233.
6. Paturel L, Casalta JP, Habib G, et al. Actinobacillus actinomycetemcomitans endocarditis. Clin Microbiol Infect. 2004;10(2):98-118. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00794.x.
7. Chipigina NS, Ozeretskiy KS. Infectious endocarditis: extra-cardiac manifestations. Heart. 2003;2(5):231-5. (In Russ.) Чипигина Н.С., Озеретский К.С. Инфекционный эндокардит: внесердечные проявления. Сердце. 2003;2(5):231-5.
8. Revest M, Egmann G, Cattoir V, et al. HACEK endocarditis: state-of-the-art. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14(5):523-30. doi:10.1586/14787210.2016.1164032.
9. Alves C, Mendes D, Marques FB. Fluoroquinolones and the risk of tendon injury: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(10):1431-43. doi:10.1007/s00228-019-02713-1.
10. Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. Nephrology. 2019;23(6):9-28. (In Russ.) Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. Нефрология. 2019;23(6):9-28. doi:10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28.
11. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24(6):1121-7. doi:10.1038/leu.2010.60.
12. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. Haematologica. 2012;97(6):854-8. doi:10.3324/haematol.2011.054015.
13. Bozza S, Graziani A, Borghi M, et al. Case report: Coxiella burnetii endocarditis in the absence of evident exposure. Front Med (Lausanne). 2023;4;10:1220205. doi:10.3389/fmed.2023.1220205.
14. Struve J, Weiland O, Nord CE. Lactobacillus plantarum endocarditis in a patient with benign monoclonal gammopathy. J Infect. 1988;17(2):127-30. doi:10.1016/s0163-4453(88)91599-x.
15. Marschall HU, Döller G. Chronische Q-Fieber-Infektion (Q-Fieber-Endokarditis) mit benigner monoklonaler Gammopathie [Chronic Q fever infection (Q fever endocarditis) with benign monoclonal gammopathy]. Internist (Berl). 1985;26(10):640-2.

Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 01.06.2024).

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

Аномальное отхождение левой коронарной артерии. RAC-sign. Клинический случай

Косулина В. М., Башняк В. С., Широбоких О. Е., Крупичка К. С.

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

Аномальное отхождение коронарной артерии (КА) является редко диагностируемым состоянием, первым проявлением которого может стать внезапная сердечная смерть. Диагностика данной патологии, как и других аномалий строения сердца и коронарных сосудов, основывается на применении визуализирующих методов исследования. Трансторакальная эхокардиография является наиболее доступным скрининговым методом, позволяющим описать признак RAC-sign (Retroaortic Anomalous Coronary — ретроаортальная аномальная КА). Однако ввиду низкой частоты выявления данного состояния и неоптимальной чувствительности эхокардиографии, нередко аномальное отхождение аорты остается недиагностированным. В настоящей статье представлена диагностика аномального отхождения левой КА посредством эхокардиографии и компьютерной томографии у пациентки пожилого возраста, ранее длительно наблюдавшейся по поводу других сердечно-сосудистых заболеваний. Этим клиническим случаем мы хотим подчеркнуть важность осведомленности клиницистов и врачей функциональной диагностики о врожденной патологии КА для своевременной маршрутизации пациентов и оказания им медицинской помощи.

Ключевые слова: клинический случай, эхокардиография, компьютерная томография, аномальное отхождение коронарной артерии, RAC-sign.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/05-2024

Рецензия получена 17/06-2024

Принята к публикации 22/07-2024



Для цитирования: Косулина В. М., Башняк В. С., Широбоких О. Е., Крупичка К. С. Аномальное отхождение левой коронарной артерии. RAC-sign. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4050. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4050. EDN UWEZJU



Anomalous origin of left coronary artery. RAC-sign. A case report

Kosulina V. M., Bashnyak V. S., Shirobokikh O. E., Krupichka K. S.

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

Anomalous coronary origin is a rarely diagnosed condition, the first manifestation of which may be sudden cardiac death. Diagnosis of this pathology, as well as other cardiac and coronary anomalies, is based on imaging diagnostic methods. Transthoracic echocardiography is the most accessible screening method to describe the retroaortic anomalous coronary (RAC) sign. However, due to the low detection rate of this condition and the suboptimal sensitivity of echocardiography, anomalous aortic origin often remains undiagnosed. This article presents the diagnosis of an anomalous origin of the left coronary artery through echocardiography and computed tomography in an elderly patient who had previously been observed for a long time for other cardiovascular diseases. With this case report, we want to emphasize the importance of awareness about congenital coronary artery pathology for the timely routing of patients and providing proper care.

Keywords: case report, echocardiography, computed tomography, anomalous coronary artery origin, RAC-sign.

Relationships and Activities: none.

Kosulina V. M.* ORCID: 0009-0008-3682-3216, Bashnyak V. S. ORCID: 0000-0001-9378-9378, Shirobokikh O. E. ORCID: 0009-0005-0891-2658, Krupichka K. S. ORCID: 0000-0001-8711-7348.

*Corresponding author: vasilisa.kosulina@mail.ru

Received: 20/05-2024

Revision Received: 17/06-2024

Accepted: 22/07-2024

For citation: Kosulina V. M., Bashnyak V. S., Shirobokikh O. E., Krupichka K. S. Anomalous origin of left coronary artery. RAC-sign. A case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4050. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4050. EDN UWEZJU

АД — артериальное давление, КА — коронарная(-ые) артерия(-и), ЛЖ — левый желудочек, ЛКА — левая КА, ПКС — правый коронарный синус, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография(-ческий), RAC-sign — Retroaortic Anomalous Coronary (ретроаортальная аномальная коронарная артерия).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vasilisa.kosulina@mail.ru

[Косулина В. М.* — ординатор, ORCID: 0009-0008-3682-3216, Башняк В. С. — врач-кардиолог, лаборант-исследователь отдела изучения патогенетических аспектов старения, аспирант, ORCID: 0000-0001-9378-9378, Широбоких О. Е. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0009-0005-0891-2658, Крупичка К. С. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8711-7348].

Ключевые моменты

- Аномальное строение коронарных артерий является потенциально опасным состоянием и может стать причиной внезапной сердечной смерти, однако в настоящее время сохраняются трудности в диагностике данной патологии и дальнейшей стратификации риска ввиду низкой редкой встречаемости.
- Эхокардиография, обладающая неоптимальной чувствительностью, является скрининговым методом диагностики. Достоверно визуализировать анатомические особенности коронарного кровоснабжения позволяют магнитно-резонансная ангиография сердца и компьютерная томография коронарного русла.
- Хирургическая коррекция аномального отхождения коронарных артерий целесообразна при наличии симптомов стенокардии или скрытой ишемии миокарда по данным нагрузочных проб.

Key messages

- Abnormal coronary structure is a potentially dangerous condition and can cause sudden cardiac death, but currently there are still difficulties in its diagnosis and further risk stratification due to its low rarity.
- Echocardiography, which has suboptimal sensitivity, is a diagnostic screening method. Cardiac magnetic resonance angiography and computed tomography allow reliable visualization of coronary system anatomical features.
- Surgical treatment of anomalous coronary origin is advisable with symptoms of angina or silent myocardial ischemia according to stress testing.

Введение

Аномальное отхождение коронарных артерий (КА) встречается редко и, по имеющимся данным, составляет приблизительно 0,64% среди новорожденных [1]. При этом распространенность отхождения левой КА (ЛКА) от правого коронарного синуса (ПКС) составляет от 0,1 до 0,3% в популяции [2]. Диагноз аномального отхождения КА может быть установлен с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). По данным исследования, опубликованного в журнале Американской коллегии кардиологов, чувствительность ЭхоКГ-признака RAC-sign (Retroaortic Anomalous Coronary — ретроаортальная аномальная коронарная артерия) составляет 63,3%, специфичность — 93,9% [3, 4].

В настоящем клиническом случае пациентке, длительно наблюдавшейся в различных медицинских организациях по поводу сердечно-сосудистой патологии, впервые на ЭхоКГ был описан признак RAC-sign.

Клинический случай**Информация о пациенте**

Пациентка 3. 76 лет была госпитализирована с жалобами на кратковременные приступы неритмичного учащенного сердцебиения, сопровождающиеся колющей болью в левой половине грудной клетки и ощущением тревоги, а также одышку при умеренной физической нагрузке, повышение артериального давления (АД) до 160/90 мм рт.ст.

Из анамнеза известно, что пациентка в течение многих лет страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением АД до 200/110 мм рт.ст., установлен диагноз пароксизмальной формы

фибрилляции предсердий (ФП). Регулярно получает гипотензивную, антиаритмическую, антикоагулянтную терапию. В мае 2023г пациентка перенесла транзиторную ишемическую атаку, после чего отметила учащение приступов сердцебиения до нескольких раз/нед., ухудшение субъективной переносимости (рисунок 1).

При обследовании на ЭхоКГ от 2023г наблюдается расширение левого и правого предсердий, уплотнение створок митрального и аортального клапанов, регургитация 2 ст. на митральном и аортальном клапанах, в остальном без особенностей. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) от 58 до 98 уд./мин. Ишемической динамики сегмента ST не зарегистрировано. По данным лабораторных методов обследования — повышение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида до 465 пг/мл.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка длительное время является пенсионеркой. Ранее работала учителем в школе. Спортом, интенсивной физической активностью никогда не занималась. Семейный анамнез не отягощен, внезапные смерти у родственников отрицает. Вредные привычки отсутствуют. Менопауза с 56 лет, беременностей — 1, роды — 1. Беременность протекала без осложнений.

При объективном осмотре обращает на себя внимание ожирение по абдоминальному типу, варикозное расширение вен нижних конечностей и пастозность голеней. При аускультации легких дыхание жесткое, патологических дыхательных

Анамнез заболевания

1983г (35 лет)	1995г (47 лет)	2008г (61 год)	Май 2023г (76 лет)	Июнь-август 2023г (76 лет)
Впервые повышение АД на фоне стрессовых ситуаций с максимальными цифрами до 200/110 мм рт.ст. Отсутствие медикаментозной терапии и регулярного наблюдения врача	На ЭКГ впервые зарегистрирована ФП, тахисистолическая форма ↓ После восстановления синусового ритма пароксизмы ФП 1-2 раза в нед., с удовлетворительной переносимостью Пропранолол Амиодарон Дипиридамол (дозы препаратов неизвестны)	Инициация регулярной гипотензивной терапии с сохранением эпизодов дестабилизации АД до 200/100 мм рт.ст. Фозиноприл 5 мг/сут. Амлодипин 5 мг/сут.	На фоне повышения АД до 180/100 мм рт.ст. — изменение речи и поведения, растерянность, слабость, головокружение ↓ Экстренная госпитализация в неврологическое отделение. КТ ГМ — без очаговых изменений. Заключительный диагноз: ЦВБ, ТИА от 29.05.2023г ↓ После выписки учащение пароксизмов ФП до нескольких раз в нед., ухудшение субъективной переносимости	Сохранение повышения АД до 160/90 мм рт.ст., пароксизмы ФП до нескольких раз в нед. с неудовлетворительной переносимостью ↓ Консультирована кардиологом. Скорректирована терапия: Апиксабан 10 мг/сут. Бисопролол 2,5 мг/сут. Фозиноприл 20 мг/сут. Индапамид 1,5 мг/сут. Амлодипин 10 мг/сут. Аторвастатин 20 мг/сут. Рекомендована госпитализация для дообследования

Рис. 1 Временная шкала.

Примечание: АД — артериальное давление, КТ ГМ — компьютерная томография головного мозга, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 1

Показатели трансторакальной ЭхоКГ

Результаты измерения			
Показатель	Значение	Показатель	Значение
Индекс объема ЛП	52 мл/м ²	УО ЛЖ	61 мл
Индекс объема ПП	42 мл/м ²	ФВ ЛЖ (по Симпсону)	60%
КДР ЛЖ	47 мм	СДЛА	25 мм рт.ст.
КСР ЛЖ	31 мм	Е/А	1,17
Толщина МЖП	11 мм	е'(l)	9,6 см/сек
Толщина ЗСЛЖ	10 мм	е'(s)	7,6 см/сек
Индекс ММЛЖ	82 г/м ²	Vmax TP	1,1 м/сек
ОТС	0,43	Е/е'	10,58
КДО ЛЖ	109 мл	НПВ	19 мм
КСО ЛЖ	43 мл	Размер ПЖ	28 мм

Примечание: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечный систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НПВ — нижняя полая вена, ОТС — относительная толщина стенки, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — среднее давление в легочной артерии, УО ЛЖ — ударный объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Е/А — отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), Е/е' — отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу (е'), е'(l) — максимальная скорость движения латеральной части кольца митрального клапана в раннюю диастолу, е'(s) — максимальная скорость движения септальной части кольца митрального клапана в раннюю диастолу, Vmax TP — максимальная систолическая скорость трикуспидальной регургитации.

шумов нет. При аускультации сердца тоны ритмичные, приглушены с ЧСС 76 уд./мин. Акцент II тона над аортой. АД 160/90 мм рт.ст. на обеих руках. Пульс ритмичный, симметричный, 76/мин. По остальным органам и системам без особенностей.

При поступлении пациентке проведена ЭхоКГ (таблица 1), по данным которой визуализирована

дилатация обоих предсердий, концентрическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), диастолическая дисфункция, умеренный кальциноз стенок аорты, створок и фиброзного кольца аортального клапана, створок митрального клапана, аортальная и митральная регургитация 1 ст. Обращает на себя внимание тубулярная структура с четкими

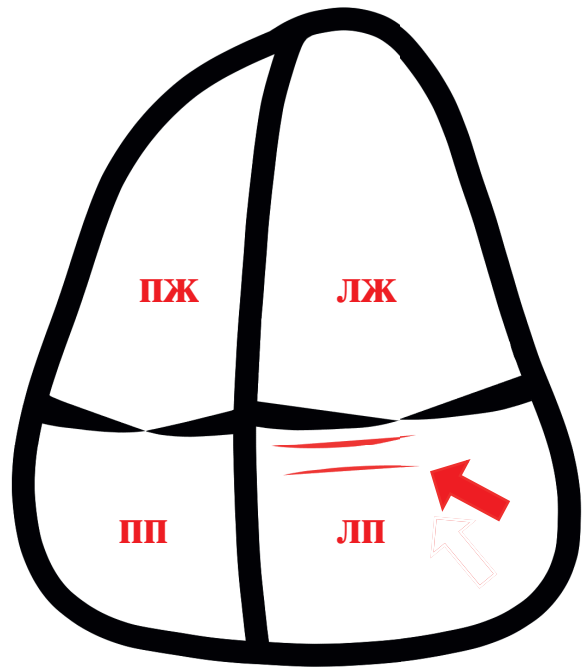
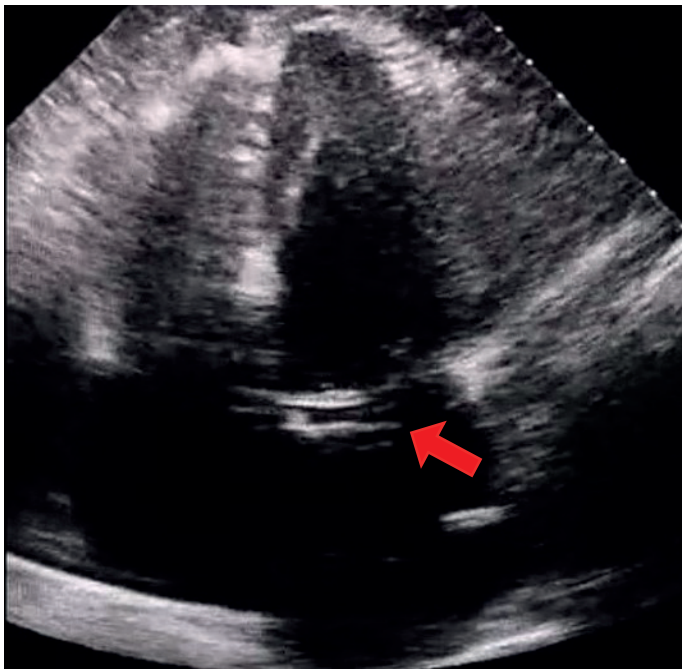


Рис. 2 Схематическое изображение феномена RAC-sign (отмечен стрелкой) на трансторакальной эхокардиографии в апикальном доступе из 4-камерной позиции.

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, RAC-sign — Retroaortic Anomalous Coronary (ретроаортальная аномальная коронарная артерия).

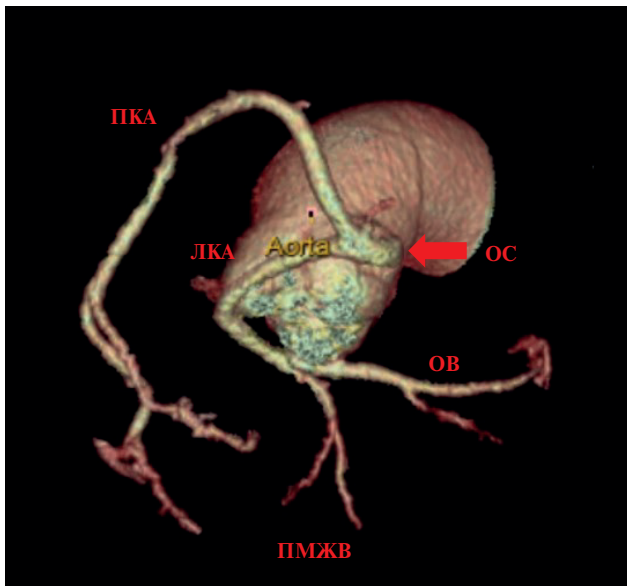


Рис. 3 Компьютерная томография аорты с реконструкцией КА. Примечание: КА — коронарная артерия, ЛКА — левая КА, ОВ — огигающая ветвь, ОС — общий ствол, ПКА — правая КА, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь.

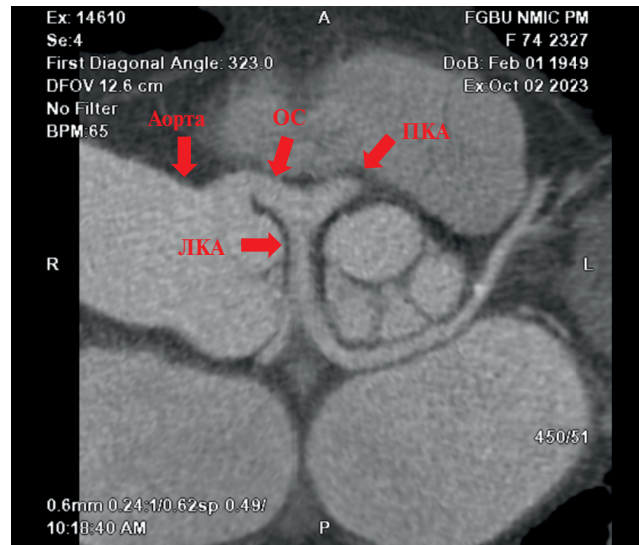


Рис. 4 Компьютерная томография сердца с контрастированием. Примечание: ОС — общий ствол, ПКА — правая коронарная артерия, ЛКА — левая коронарная артерия.

гиперэхогенными контурами, пересекающая перпендикулярно область корня аорты и предсердия — RAC-sign. Предположено аномальное отхождение огигающей ветви ЛКА от ПКС (рисунок 2).

С целью верификации диагноза пациентке была проведена компьютерная томография сердца с контрастированием и реконструкцией КА (рису-

нок 3). Визуализируется отхождение ЛКА и правой КА общим стволом от ПКС, длина ствола составляет 12 мм. ЛКА огигает корень аорты по задней и нижней поверхности, проходит в пространстве между корнем аорты и правым, а затем левым предсердием (рисунок 4). Признаков сдавления артерии не выявлено. Признаков наличия стенозов и кальциноза КА также не выявлено.

Учитывая выявленную аномалию анатомии КА и жалобы на кардиалгию, сопровождающую пароксизмы ФП, пациентке был проведен тредмил-тест с целью исключения скрытой ишемии миокарда вследствие сдавления ЛКА. Была достигнута ЧСС 140 уд./мин на синусовом ритме, ишемической динамики на ЭКГ не зарегистрировано. Примечательно, что на максимуме нагрузки развился пароксизм ФП с максимальной частотой сокращений желудочков до 189 уд./мин, не сопровождавшийся жалобами и значимой ишемической динамикой на ЭКГ. Синусовый ритм восстановился спонтанно на 5-й мин после прекращения физической нагрузки.

Клинический заключительный диагноз сформулирован следующим образом:

Основное заболевание: Нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма ФП, тахисистолический вариант. 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 фибрилляцией предсердий) 6 баллов. HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly) — шкала для оценки риска кровотечения у больных с фибрилляцией предсердий) 1 балл.

Сочетанное заболевание: Аномальное отхождение ЛКА общим стволом с правой КА от ПКС.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, достигнуты целевые значения АД, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4. Целевой уровень АД <140/80 мм рт.ст. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий. Дислипидемия IIa типа.

Осложнения основного заболевания: Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ IIa стадии I функционального класса по NYHA.

Сопутствующие заболевания: Цереброваскулярная болезнь. Транзиторная ишемическая атака от 29.05.2023. Хроническая ишемия головного мозга.

Клиническая картина и жалобы пациентки, вероятнее всего, не были обусловлены аномальным отхождением ЛКА. Учитывая бессимптомность данного состояния и пожилой возраст пациентки, было рекомендовано наблюдение в динамике с контролем ЭхоКГ ежегодно по поводу сопутствующих заболеваний. Назначена антикоагулянтная, антиаритмическая, гипотензивная, гиполипидемическая терапия. Пациентке также был проведен кардиореспираторный мониторинг, по результатам которого диагностирован синдром обструктивного апноэ сна средней степени тяжести. На амбулаторном этапе инициирована ViPAP-терапия, в динамике отмечалось достижение целевых значений АД и отсутствие пароксизмов ФП.

Обсуждение

Отхождение ЛКА от ПКС сопряжено с увеличением риска внезапной сердечной смерти вследствие компрессии ЛКА и острой ишемии миокарда [5]. Пациенты с данной аномалией могут предъявлять жалобы на боли стенокардитического характера, перебои в работе сердца, пресинкопальные и синкопальные состояния [6]. Chelini MD, et al. (1974) была высказана гипотеза, что физическая нагрузка приводит к расширению корня аорты и легочного ствола, что, в дополнение к внешней компрессии, может увеличить ранее существовавший угол наклона КА, уменьшая диаметр просвета в ее проксимальном отделе [7]. Поэтому мы считаем, что первичная диагностика аномального строения КА остается актуальным вопросом.

В 2017г рабочей группой Американской ассоциации торакальной хирургии были представлены первые и на данный момент единственные рекомендации по тактике ведения пациентов с аномальным отхождением КА [8]. ЭхоКГ исследование, обладающее неоптимальной чувствительностью, является скрининговым методом диагностики. Достоверно визуализировать анатомические особенности коронарного кровоснабжения позволяют магнитно-резонансная ангиография сердца и компьютерная томография коронарного русла. Бессимптомным пациентам также рекомендована оценка риска ишемии миокарда посредством нагрузочной пробы [9]. При наличии симптомов стенокардии или скрытой ишемии миокарда по данным нагрузочной пробы целесообразно хирургическое вмешательство: аортокоронарное шунтирование, маришпализация или стентирование аномальной артерии, транслокация легочной артерии [10-12].

В настоящем клиническом случае была выбрана тактика динамического наблюдения без хирургического вмешательства, учитывая отсутствие у пациентки клиники стенокардии, стенозирующего поражения КА и скрытой ишемии миокарда по данным обследования. Подобрана оптимальная пульс-урежающая терапия по поводу основного заболевания и с целью профилактики ишемии миокарда на фоне тахисистолии.

Заключение

Аномальное строение КА является потенциально опасным состоянием и нередко приводит к внезапной сердечной смерти. В описанном клиническом случае аномальное отхождение ЛКА не обуславливало жалобы пациентки и на протяжении всей жизни оставалось недиагностированным. Учитывая увеличивающуюся доступность ЭхоКГ в первичном звене здравоохранения, считаем, что следует обратить более пристальное внимание на скрининг данной патологии для своевременной маршрутизации пациентов и оказания им медицинской помощи.

Информированное согласие. От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 02.10.2023).

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

Литература/References

1. Kimbiris D, Iskandrian AS, Segal BL, et al. Anomalous aortic origin of coronary arteries. *Circulation*. 1978;58(4):606-15. doi:10.1161/01.cir.58.4.606.
2. Brothers J, Gaynor JW, Paridon S, et al. Anomalous Aortic Origin of a Coronary Artery with an Interarterial Course: Understanding Current Management Strategies in Children and Young Adults. *Pediatr Cardiol*. 2009;30(7):911-21. doi:10.1007/s00246-009-9461-y.
3. Frommelt PC, Frommelt MA, Tweddell JS, et al. Prospective echocardiographic diagnosis and surgical repair of anomalous origin of a coronary artery from the opposite sinus with an interarterial course. *JACC*. 2003;42(1):148-54. doi:10.1016/s0735-1097(03)00503-5.
4. Witt CM, Elvert LA, Konik EA et al. The RAC Sign. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2018;11(4):648-9. doi:10.1016/j.jcmg.2017.06.011.
5. Taylor AJ, Rogan KM, Virmani R. Sudden cardiac death associated with isolated congenital coronary artery anomalies. *JACC*. 1992;20(3):640-7. doi:10.1016/0735-1097(92)90019-j.
6. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Catheter Cardiovasc Diagn*. 1990;21(1):28-40. doi:10.1002/ccd.1810210110.
7. Cheitlin MD, De Castro CM, McAllister HA. Sudden Death as a Complication of Anomalous Left Coronary Origin From the Anterior Sinus of Valsalva: A Not-So-Minor Congenital Anomaly. *Circulation*. 1974;50(4):780-7. doi:10.1161/01.cir.50.4.780.
8. Brothers JA, Frommelt MA, Jaquiss RDB et al. Expert consensus guidelines: Anomalous aortic origin of a coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(6):1440-57. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.06.066.
9. Agrawal H, Mery CM, Day PE, et al. Current practices are variable in the evaluation and management of patients with anomalous aortic origin of a coronary artery: Results of a survey. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(5):610-14. doi:10.1111/chd.12511.
10. Romp RL, Herlong JR, Landolfo CK, et al. Outcome of unroofing procedure for repair of anomalous aortic origin of left or right coronary artery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(2):589-95; discussion 595-6. doi:10.1016/s0003-4975(03)00436-3.
11. Gulati R, Reddy VM, Culbertson C, et al. Surgical management of coronary artery arising from the wrong coronary sinus, using standard and novel approaches. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(5):1171-8. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.02.051.
12. Doorey AJ, Pasquale MJ, Lally JF, et al. Six-month success of intracoronary stenting for anomalous coronary arteries associated with myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2000;86(5):580-2. doi:10.1016/s0002-9149(00)01023-7.

Маммографическая плотность молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Обзор литературы

Бочкарева Е. В.¹, Рожкова Н. И.^{2,3}, Бутина Е. К.¹, Ким И. В.¹, Молчанова О. В.¹, Микушин С. Ю.^{2,3}, Ипатов П. В.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России. Москва; ³ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва, Россия

В мире ведется поиск новых простых и экономически доступных гендер-специфических маркеров для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин. Целью настоящего обзора является анализ связи маммографической плотности (МП) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Показано, что при низкой МП, т.е. высоком относительном содержании жира в молочной железе, наблюдается более высокая частота основных факторов риска ССЗ: артериальной гипертензии, гиперлипидемии, гипергликемии, избыточной массы тела, а также увеличение объема жировых депо, висцерального и эктопического жира. Низкая МП связана с более высоким 10-летним риском таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий, реваскуляризация, сердечная недостаточность, и может служить предиктором их развития. Включение МП в модель оценки риска ССЗ Framingham Risk Score повышает ее точность. Выявление низкой МП, как маркера высокого сердечно-сосудистого риска, позволяет использовать маммографию для раннего выявления и профилактики двух наиболее опасных заболеваний среди женского населения — рака молочной железы и ССЗ.

Ключевые слова: маммография, плотность молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/06-2024

Рецензия получена 15/07-2024

Принята к публикации 02/08-2024



Для цитирования: Бочкарева Е. В., Рожкова Н. И., Бутина Е. К., Ким И. В., Молчанова О. В., Микушин С. Ю., Ипатов П. В., Драпкина О. М. Маммографическая плотность молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Обзор литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4064. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4064. EDN HHWMOF

Mammographic breast density and cardiovascular disease in women. A literature review

Bochkareva E. V.¹, Rozhkova N. I.^{2,3}, Butina E. K.¹, Kim I. V.¹, Molchanova O. V.¹, Mikushin S. Yu.^{2,3}, Ipatov P. V.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology. Moscow; ³Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

The world is searching for new simple and economically available gender-specific markers to improve cardiovascular risk stratification in women. The aim of this review was to analyze the association of mammographic density (MD) with cardiovascular disease (CVD). In low MD, i.e., high relative mammary gland fat content, there is a higher incidence of the main risk factors for CVD: hypertension, hyperlipidemia, hyperglycemia, excess body weight, as well as an increase in the volume of fat depots, visceral and ectopic fat. Low MD is associated with a higher 10-year risk of adverse cardiovascular events such as coronary artery disease, stroke, peripheral arterial disease, revascularization, and heart failure, and may serve as a predictor of their development. Including MD in the Framingham Risk Score model improves its accuracy. Identification

of low MD, as a marker of high cardiovascular risk, allows the use of mammography for early detection and prevention of the two most dangerous diseases among the female population — breast cancer and CVD.

Keywords: mammography, breast density, cardiovascular diseases, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Bochkareva E. V. ORCID: 0000-0003-0836-7539, Rozhkova N. I. ORCID: 0000-0003-0920-1549, Butina E. K. ORCID: 0000-0003-2960-7044, Kim I. V.* ORCID: 0000-0001-5122-4723, Molchanova O. V. ORCID: 0000-0003-3623-5752, Mikushin S. Yu. ORCID: 0000-0002-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ivkimivkim@gmail.com

[Бочкарева Е. В. — д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0003-0836-7539, Рожкова Н. И. — д.м.н., профессор, зав. Национальным центром онкологии репродуктивных органов, профессор кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики, лучевой терапии, ORCID: 0000-0003-0920-1549, Бутина Е. К. — к.м.н., с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2960-7044, Ким И. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0001-5122-4723, Молчанова О. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0003-3623-5752, Микушин С. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-3495-4895, Ипатов П. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., 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].

3495-4895, Ipatov P. V. ORCID: 0000-0001-7724-6429, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: ivkimivkim@gmail.com

Received: 05/06-2024

Revision Received: 15/07-2024

Accepted: 02/08-2024

For citation: Bochkareva E. V., Rozhkova N. I., Butina E. K., Kim I. V., Molchanova O. V., Mikushin S. Yu., Ipatov P. V., Drapkina O. M. Mammographic breast density and cardiovascular disease in women. A literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4064. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4064. EDN HHWMOF

АГ — артериальная гипертензия, БНСС — большое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — жировая ткань, МЖ — молочная железа, МП — маммографическая плотность, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, АСР — American College of Radiology, BI-RADS — Breast Imaging Reporting and Dated System, FRS — Framingham Risk Score, HR — hazard ratio (отношение рисков), OR — odds ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В мире ведется разработка подходов по использованию маммографии не только для диагностики рака молочной железы (МЖ), но и для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин. В качестве одного из потенциальных маммографических маркеров сердечно-сосудистого риска в последние несколько лет рассматривается маммографическая плотность (МП) МЖ.
- МП МЖ зависит от относительного содержания жира в этом органе, при низкой МП МЖ преимущественно состоит из жировой ткани.

Что добавляют результаты исследования?

- Современные литературные данные свидетельствуют о том, что низкая МП связана с более высоким 10-летним риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий, реваскуляризация, сердечная недостаточность).
- При низкой МП наблюдается более высокая частота основных факторов риска ССЗ, в т.ч. увеличение объема жировых депо, висцерального и эктопического жира.
- Включение МП в модель оценки риска ССЗ Framingham Risk Score повышает ее точность.

Key messages

What is already known about the subject?

- The world is developing approaches to using mammography not only for diagnosing breast cancer (BC), but also for determining the risk of cardiovascular disease (CVD) in women. In the last few years, mammographic breast density (MD) has been considered as one of the potential mammographic markers of cardiovascular risk.
- The MD depends on the relative fat content in this organ; with a low MD, the breast predominantly consists of adipose tissue.

What might this study add?

- Current literature suggests that low MD is associated with a higher 10-year risk of major adverse cardiovascular events (coronary artery disease, stroke, peripheral arterial disease, revascularization, heart failure).
- With low MD, there is a higher frequency of the main risk factors for CVD, including an increase in the volume of fat depots, visceral and ectopic fat.
- Including MD into the Framingham Risk Score model improves its accuracy.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти в женской популяции [1], но, к сожалению, службы здравоохранения до сих пор не располагают эффективными и действенными методологиями для проведения широкомасштабного скрининга этих заболеваний среди женщин, что приводит к недооценке уровня риска и позднему началу профилактических мероприятий [2, 3]. Ведется поиск новых подходов к повышению точности прогнозирования ССЗ у женщин, среди которых в последние годы активно обсуждается проблема использования с указанной

целью некоторых маммографических параметров. Накоплены многочисленные данные о связи легко выявляемого при маммографии кальциноза артерий молочной железы (МЖ) с высокой заболеваемостью и смертностью от ССЗ среди женского населения [4-6]. В самые последние годы появились сведения о том, что еще один маммографический показатель — плотность МЖ может служить суррогатным маркером риска ССЗ [7, 8]. Результаты этих исследований дают основания рассматривать маммографию в качестве инструмента для совместного скрининга рака МЖ и ССЗ в женской популяции. Преимуществом такого подхода является отсут-

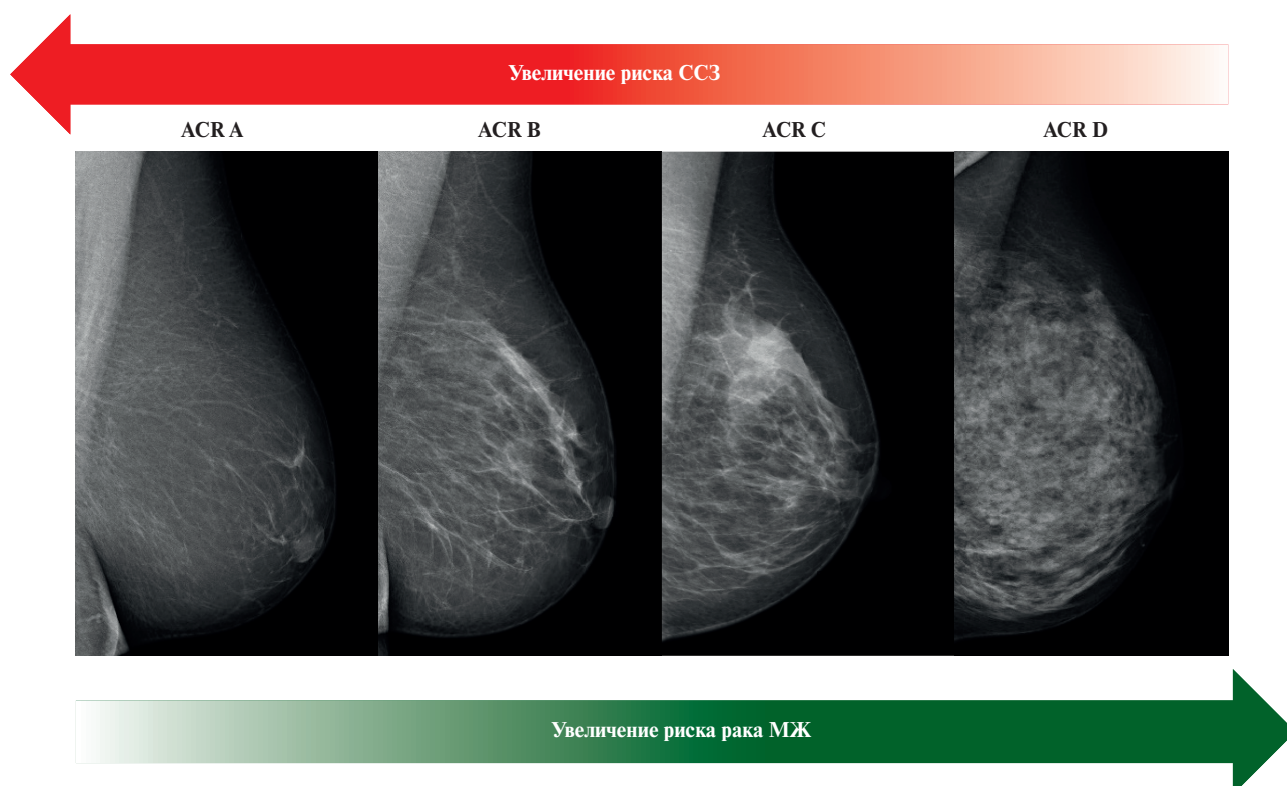


Рис. 1 Связь плотности МЖ (категории по ACR BI-RADS) с риском CC3 и рака МЖ.

Примечание: МЖ — молочная железа, CC3 — сердечно-сосудистые заболевания, ACR — American College of Radiology, BI-RADS — Breast Imaging Reporting and Dated System, ACR A — жировая ткань, ACR B — небольшие зоны железистой ткани, ACR C — преимущественно железистая ткань, ACR D — железистая ткань.

ствие необходимости в дополнительных экономических затратах и увеличении лучевой нагрузки на пациента.

Цель обзора — проанализировать данные литературы о связи маммографической плотности (МП) МЖ с риском CC3 у женщин, включая патофизиологические механизмы и проблемы визуализации.

Методологические подходы

Представлен несистематический обзор по проблеме выявления связи МП МЖ с риском CC3 у женщин. Для достижения цели обзора проведен поиск оригинальных статей из баз данных PubMed и eLibrary без ограничения срока публикации. Поиск данных выполнен в марте 2024г по ключевым словам: маммография (mammography), плотность молочной железы (breast density), сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular diseases), сердечно-сосудистый риск (cardiovascular risk). Не включались публикации, содержащие сведения только о факторах риска CC3, без информации о конкретных заболеваниях. В результате поиска были найдены 4 оригинальные статьи, из которых 2 статьи содержали данные одномоментных исследований и 2 статьи — данные проспективных исследований. Помимо этого, в обзоре представлены первоисточники по вопросам оценки МП МЖ, связи этого показателя с объемом и распределением жи-

ровой ткани (ЖТ) в организме, патофизиологической роли висцеральной и эктопической ЖТ.

Результаты

МП обусловлена соотношением в МЖ железистой и ЖТ [9]. ЖТ, в отличие от железистой, рентгенологически прозрачна, поэтому чем выше доля ЖТ, тем меньше МП МЖ [10]. МП является признанным независимым фактором риска рака МЖ (рисунок 1). Действительно, у женщин с плотной МЖ риск развития рака МЖ > в 4 раза по сравнению с женщинами с невысокой плотностью МЖ [11]. Помимо этого, высокая МП является ограничением маммографии, снижающим ее чувствительность, поскольку оказывает маскирующий эффект при выявлении рака МЖ [12].

Плотность МЖ визуально оценивается и классифицируется рентгенологами в соответствии с различными системами оценки, среди которых наиболее распространенной является 4-категорийная шкала BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Dated System) Американской коллегии радиологов (American College of Radiology — ACR) [13]. По данной шкале в зависимости от соотношения ЖТ и железистой ткани выделяют 4 категории плотности МЖ: ACR A — МЖ практически полностью представлена ЖТ и имеет наименьшую МП (от 0 до 25%); ACR B — преимущественно состоит из ЖТ,

Таблица 1

Исследования по проблеме связи между МП МЖ с риском ССЗ

Исследование, год, ссылка, страна, дизайн, длительность наблюдения, название*	Пациенты (n), возраст, лет, критерии исключения	Методы		Основные результаты и выводы
		Определение МП	Стандартизация	
Тан TX, et al., 2023 [16], Республика Корея, Ретроспективное когортное, 10,9 лет	n=4268578, 52,5±8,3 лет, без ИБС, инсульта, онкологических заболеваний	Визуально, ACR [13]	По компонентам FRS†	В общей популяции женщины с МП категории ACR A имели наиболее высокий кумулятивный инцидент ССЗ за весь период наблюдения (p<0,001). Женщины с менее плотной МЖ по сравнению с женщинами с наиболее плотной МЖ (ACR D), имели более высокий риск ССЗ: HR (95% ДИ) составило, соответственно, при МП категории C — 1,12 (1,09-1,14), категории B — 1,19 (1,17-1,22), категории A — 1,29 (1,26-1,32). Добавление категории МП к FRS сопровождалось увеличением NRI на 7,15%; 95% ДИ: 6,85-7,69 (p<0,001). Наибольшим показателем NRI был в группе низкого сердечно-сосудистого риска. Резюме: МП МЖ является независимым предиктором возникновения ССЗ среди женщин. Добавление МП МЖ к FRS повышает точность прогноза ССЗ, особенно у лиц с низким риском.
Al-Mohaisen M, et al., 2022 [17], Саудовская Аравия, Одномоментное	n=1406, 53,8 лет, без рака МЖ	Визуально, ACR	Возраст, ИМТ, статус ожирения	При МП наиболее низкой категории ACR A по сравнению с ACR B, C, D чаще встречалась АГ: 56,1 vs 46,3; 30,8; 20,6%; СД: 43,6 vs 37,9; 27,6; 9,3%; гиперхолестеринемия (ХС >4,9 ммоль/л): 65,4 vs 51,7; 42,2; 32,0%; имелись более высокий ИМТ: 34,5 vs 33,5; 30,9; 26,8 кг/м² и уровень триглицеридемии (p<0,001 для всех показателей). При ACR A вероятность наличия гиперхолестеринемии увеличивается в 1,6 раза (OR=1,60; 95% ДИ: 1,00-2,54, p=0,048). При сочетании "ожирения с ACR A" вероятность АГ увеличивается > чем в 5 раз: OR=5,37; 95% ДИ 2,77-10,43 (p<0,001) Резюме: Низкая плотность МЖ (ACR A) ассоциирована с увеличением ИМТ и имеет такой же характер связи с факторами риска ССЗ, что и ожирение. Предлагается рассматривать МП категории ACR A, как новый <i>неантропометрический</i> индекс/маркер ожирения или нарушенного распределения жира в организме.
Sardu C, et al., 2021 [18], Италия, Проспективное, 10 лет, BRECARD	n=3272, 47,4±4,2 лет, отобрано методом PSM из 16763 чел. по 818 чел. категорий ACR A-D, без менопаузы, ССЗ/ЦВЗ, хронических воспалительных, онкологических, неопластических заболеваний, кальциноз артерий МЖ	Компьютеризированный планиметрический метод расчета плотности МЖ в % с последующим определением категории ACR	ИМТ, отношение окружности талии/бедер, СД, гиперлипидемия, глюкоза, гликозилированный гемоглобин, курение, ЧСС, фолликулоstimулирующий гормон, маркеры воспаления	Частота БНСС в группе ACR A составила 19,6% и была выше, чем женщин с ACR B — 7,6%; ACR C — 3,3%; ACR D — 2% (p<0,05 для всех показателей). Наличие до наступления менопаузы ACR A ассоциируется с более высокой 10-летней вероятностью БНСС: HR=3,234; 95% ДИ: 1,259-7,889 (p=0,004). Женщины с ACR A имели более высокий 10-летний кумулятивный риск БНСС: $\chi^2=225,28$ (p<0,01) (лог-ранговый тест Мантелла-Кокса). Женщины с ACR A имели более высокий ИМТ, отношение окружности талии/бедер, среди них чаще выявлялась дислипидемия, АГ, СД или предиабет, курение; маркеры воспаления; более низкий уровень эстрадиола, фолликулоstimулирующего гормона (p<0,05 для всех показателей). Резюме: Женщины в пременопаузе с МП МЖ ACR A имеют более высокий риск БНСС, чем женщины с более плотной МЖ. Авторы рекомендуют проводить маммографию женщинам с избыточным весом для определения плотности МЖ с целью прогнозирования вероятности БНСС.

Таблица 1. Продолжение

Исследование, год, ссылка, страна, дизайн, длительность наблюдения, название*	Пациенты (n), возраст, лет, критерии исключения	Методы		Основные результаты и выводы
		Определение МП	Стандартизация	
Grassman F, et al., 2021 [19], Швеция.	n=57867, 55,6 лет,	Автоматическое определение плотности МЖ в % по методу STRATUS [20]	Возраст, курение, ИМТ, липид-снижающие, антигипертензивные, гормональные, контрацептивные препараты, физическая активность, алкоголь, возраст первых родов, менопауза, образование	Изучена связь МП МЖ с наличием и исходами кардиометаболических заболеваний, коды по МКБ-10: I20-I25 (ИБС), I34, I52.0 (другие болезни сердца). При наибольшей МП МЖ риск кардиометаболической смерти был ниже по сравнению с группами с меньшей МП: HR=0,64 (95% ДИ: 0,46-0,90) (p=0,010). Высокая исходная МП связана с более низкой вероятностью новых случаев СД — OR=0,67 (95% ДИ: 0,52-0,85), АГ — OR=0,85; 95% ДИ: 0,78-0,94; неспецифической боли в груди — OR=0,88; 95% ДИ: 0,81-0,97; заболеваний периферических артерий — OR=0,70; 95% ДИ: 0,56-0,88 (p<0,01 для всех показателей). Резюме: Мамографические особенности МЖ могут быть новым и доступным инструментом для оценки кардиометаболического здоровья женщин, проходящих маммографический скрининг.

Примечание: * — при наличии, † — компоненты FRS: возраст, ИМТ, систолическое и диастолическое артериальное давление, холестерин общий и липопротеинов высокой плотности, глюкоза, антигипертензивная, липид-снижающая терапия, курение. АГ — артериальная гипертония, БНСС — большое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, инсульт/транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний), ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МЖ — молочная железа, МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра, МП — маммографическая плотность, СД — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, АCR — American College of Radiology, FRS — Framingham Risk Score, HR — hazard ratio (отношение рисков), NRI — Net Reclassification Improvement, OR — odds ratio (отношение шансов), PSM — Propensity Score Matching, BRECARD — BREast Density in Premenopausal Women is Predictive of Cardiovascular Outcomes at 10 Years of Follow-up, KARMA — The Karolinska Mammography Project for Risk Prediction of Breast Cancer.

есть небольшие зоны железистой ткани (25-50%), ACR C — преимущественно состоит из железистой ткани (50-75%), ACR D — очень плотная МЖ, практически полностью состоит из железистой ткани и имеет самую высокую плотность (>75%) (рисунки 1). Реже применяются также 6-категорийная шкала Бойда (Boyd NF) [14] и 5-категорийная система Табара (Tabar L) [15].

К настоящему времени известно 4 крупных исследования по сопоставлению МП МЖ с риском ССЗ [16-19] (таблица 1).

Наиболее крупное по числу наблюдений исследование Tran TXM, et al. (2023) [16], выполненное на основе Национальной базы данных медицинской информации Национальной службы медицинского страхования Республики Корея, охватывает 4268578 женщин ≥40 лет, прошедших скрининговую маммографию (популяционный скрининг рака МЖ) в 2009-2010гг, с последующим наблюдением до 2020г (таблица 1). Параметры МП МЖ по BI-RADS были сопоставлены с уровнем сердечно-сосудистого риска (ССР) по Фремингемской шкале риска (Framingham Risk Score, FRS) и 10-летним инцидентом сердечно-сосудистых событий (ССС), включающим ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярную болезнь, заболевания периферических артерий, сердечную недостаточность. Оказалось, что в группе женщин с высоким ССР МП категории ACR A (МЖ, состоящая преимущественно из ЖТ) встречалась достоверно чаще, чем в группах умеренного и низкого риска: 51,0, 49,2 и 23,2%, соответственно. Всего за период наблюдения (в среднем, 10,9 лет) зарегистрировано 135475 ССС, при этом, чем ниже была МП на начальном этапе наблюдения, тем выше был риск неблагоприятных исходов. По сравнению с группой женщин с чрезвычайно плотной МЖ (МП категории ACR D), отношение рисков (hazard ratio — HR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) развития ССС составило при МП категории ACR C — 1,12 (1,09-1,14), при МП категории ACR B — 1,19 (1,17-1,22) и МП категории ACR A (МЖ преимущественно состоит из ЖТ) — 1,29 (1,26-1,32), соответственно.

Добавление категории МП МЖ к FRS показало увеличение индекса улучшения реклассификации (Net Reclassification Improvement — NRI) на 7,15%; 95% ДИ: 6,85-7,69 (p<0,001), при этом наиболее значимое улучшение реклассификации было отмечено в группе низкого ССР. В работе делается заключение, что МП МЖ является независимым предиктором возникновения ССЗ среди женщин.

В одномоментном исследовании [17], включающем значительную по численности группу женщин (n=1406), установлена связь низкой плотности МЖ с наличием артериальной гипертонии (АГ), а также с увеличением частоты факторов риска ССЗ — гиперхолестеринемии (уровень хо-

лестерина $\geq 4,9$ ммоль/л), сахарного диабета (СД), избыточной массы тела, с более высоким уровнем триглицеридов в крови ($p < 0,001$ для всех факторов) (таблица 1). У женщин с ожирением и наличием МП категории ACR A наблюдалось 5-кратное увеличение риска АГ: отношение шансов (odds ratio, OR)=5,37; 95% ДИ: 2,77-10,43 ($p < 0,001$). Поскольку низкая плотность МЖ была связана с увеличением индекса массы тела и при этом имела аналогичный ожирению характер связи с другими факторами риска ССЗ, авторы предлагают рассматривать МП категории ACR A как новый *неантропометрический* индекс/маркер ожирения или нарушенного распределения жира в организме.

Наиболее убедительная доказательная база, подтверждающая целесообразность использования показателя МП МЖ в качестве предиктора ССЗ, представлена в многоцентровом методически четко спланированном исследовании BRECARD (BREast Density in Premenopausal Women is Predictive of CARDiovascular Outcomes at 10 Years of Follow-up) [18], включающем большую когорту женщин ($n=3272$), не имеющих менопаузы на начальном этапе наблюдения, и сформированную методом Propensity Score Matching из 4-х подгрупп, равных по численности (по $n=818$), женщин с категорией МП ACR A, B, C и D (таблица 1). Длительность проспективного наблюдения составила 10 лет.

Показано, что у женщин, имеющих до наступления менопаузы наименее плотную МЖ (МП категории ACR A), т.е. практически полностью состоящую из ЖТ, 10-летняя частота больших неблагоприятных ССС (БНСС) составила 19,6%, что в несколько раз превышало этот показатель у женщин с более плотной МЖ: 7,6, 3,3 и 2% для МП категорий ACR B, C и D, соответственно ($p < 0,05$). Наличие до наступления менопаузы МП категории ACR A ассоциировалось с 3-кратным увеличением 10-летнего риска БНСС: HR=3,234; 95% ДИ: 1,259-7,889 ($p=0,004$).

На начальном этапе наблюдения у женщин с МП категории ACR A имелись также: более высокая частота факторов риска ССЗ — повышенное артериальное давление, дислипидемия, СД 2 типа, предиабет, курение; глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), маркеров воспаления (лейкоциты, гранулоциты, С-реактивный белок, интерлейкин-1, 6, фактор некроза опухоли альфа); более низкий уровень гормонов репродуктивной системы — эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона ($p < 0,05$ для всех показателей), что указывает на связь низкой плотности (параметров плотности) МЖ с основными патогенетическими механизмами ССЗ. Наличие высокого риска БНСС у женщин с преимущественно "жировой грудью" обосновывает, по мнению авторов, возможность использования маммографии вне рамок онкомаммоскрининга, со специальной целью — для прогнозирования

риска БНСС у женщин с избыточным весом в зависимости от категории МП.

В проспективном исследовании [19], включающем большую когорту женщин, прошедших скрининговую маммографию и не имеющих на начальном этапе рака и пластических операций на МЖ ($n=57867$), изучена связь МП с развитием кардиометаболических заболеваний в соответствии с кодами международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10): I20-I25 (ишемическая болезнь сердца), I34, I52.0 (другие болезни сердца). В отличие от исследований [16-18], в данной скрининговой программе определяли относительную вероятность развития ССЗ у женщин с наиболее плотной МЖ (МП категории ACR D) по сравнению с женщинами, имеющими менее плотную МЖ (категории ACR A, B, C). Высокая МП была связана с более низкой вероятностью смерти от кардиометаболических заболеваний: HR=0,64 (95% ДИ: 0,46-0,90) ($p=0,010$), а также с более низкой вероятностью новых случаев (низким инцидентом) АГ, заболеваний периферических артерий, СД 2 типа и неспецифических болей в грудной клетке ($p < 0,01$ для всех показателей).

Таким образом, в исследовании [19] был выявлен такой же характер связи между плотностью МЖ, как и в других исследованиях по данной проблеме [16-18, 20]: более высокий риск ССЗ наблюдался при низкой МП и наименьший риск ССЗ — у женщин с плотной МЖ.

В исследовании Grassmann F, et al. [19] парадоксальной находкой явилась более высокая частота нарушений ритма сердца у женщин с наиболее плотной МЖ: OR=1,19 ($p < 0,01$). Потенциальным объяснением этой связи может быть частый прием в период менопаузы женщинами с плотной МЖ гормон-заместительной терапии [21], повышающей риск аритмий [22].

Связь более высокого риска ССЗ с низкой плотностью МЖ, т.е. с преобладанием объема ЖТ над железистой в структуре данного органа, может быть обусловлена несколькими патогенетическими механизмами. Так, уменьшение с возрастом плотности ("старение") ткани МЖ, особенно при переходе к менопаузе, является следствием общего биологического процесса — снижения уровня циркулирующих половых гормонов [23], приводящего к дольковой инволюции, постепенному уменьшению площади протокового эпителия и, как следствие, к уменьшению объема плотной железистой ткани [24, 25]. Параллельно с этим вызванное менопаузой снижение уровня гормонов репродуктивной системы приводит к сосудистой дисфункции и нарушениям липидного обмена, оказывая негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы [26].

Установлена связь низкой МП МЖ с увеличением объема жировых депо и распределением жира в организме. Имеется выраженная положительная

корреляция между неплотной МЖ, обусловленной преобладанием ЖТ, и индексом массы тела [27], а также с гиноидным типом ожирения у молодых женщин [28].

Особенно важно, что объем ЖТ в МЖ и низкая МП положительно коррелируют с объемом не только подкожного, но также эктопического и висцерального жира [29, 30]. При этом необходимо учитывать, что избыточное накопление жира в висцеральных депо (висцеральное ожирение), является наиболее значимым фактором, определяющим негативное влияние ожирения на здоровье человека [31]. Висцеральное ожирение приводит к нарушениям метаболизма печени: снижению связывания инсулина, увеличению продукции липопротеинов, богатых триглицеридами, и выработки глюкозы в печени [32]. Избыток висцерального жира сопровождается увеличением продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6) и сниженным образованием защитного адипокина адипонектина — антиатерогенного, антидиабетического и противовоспалительного белка [33]. В целом, увеличение объема висцеральной ЖТ связано с хроническим вялотекущим воспалением и нарушением регуляции эндокринной и иммунной системы, что приводит к инсулинорезистентности, протромботическому и провоспалительному состоянию, приводящим к повреждению эндотелия, развитию атеросклероза и, следовательно, к возникновению и прогрессированию ССЗ [34, 35].

Высказывается предположение [18], что большой объем ЖТ в МЖ, по аналогии с висцеральным жиром, может обладать метаболической активностью, и благодаря этому механизму являться специфическим для женщин независимым патогенетическим фактором развития ССЗ, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, представленные крупные исследования показали, что повышенное содержание жира в МЖ, оцениваемое по показателю МП, имеет патогенетическую связь с ССЗ и может служить предиктором их развития (рисунок 1). На примере FRS показано, что включение плотности МЖ в модель оценки риска ССЗ повышает её прогностическую точность [16], особенно в группе низкого ССР. Эти данные имеют важное практическое значение для совершенствования инструментов прогнозирования ССЗ у женщин, поскольку недооценка уровня риска среди женского населения является серьезной про-

блемой для профилактической кардиологии и клинической медицины.

Важный организационно-методический аспект использования МП в качестве маркера риска ССЗ — необходимость внедрения в скрининговые программы методов автоматического определения этого показателя на основе технологий искусственного интеллекта, поскольку оценка плотности МЖ в высшей степени субъективна и зависит от опыта и привычек рентгенологов, что приводит к существенной межоператорской вариабельности получаемых данных [36, 37]. Уже разработан ряд полностью автоматизированных программ, которые могут применяться в качестве дополнений к маммографическим системам, и обеспечивать надежную и воспроизводимую оценку этого показателя [38, 39].

В настоящее время при проведении маммографии показатель МП обычно учитывается только как фактор риска для рака МЖ, а кальциноз артерий МЖ вообще рассматривается как случайная доброкачественная находка, редко упоминаемая во врачебном заключении. Вместе с тем, эти два биомаркера, определяемые с помощью маммографии, могут быть использованы для улучшения стратификации ССР, что особенно важно у женщин в период до наступления менопаузы, и исследования в этом направлении должны быть продолжены. Использование этих маркеров открывает новые возможности для разработки методологии проведения популяционного скрининга ССЗ среди женщин; в связи с этим следует добиваться систематического и стандартизированного представления информации о МП и кальцинозе артерий МЖ, как части рутинной интерпретации данных маммографии.

Заключение

Результаты представленных исследований демонстрируют новые аспекты использования маммографии как скрининговой методики, а также большой потенциал научно-практического сотрудничества между кардиологами и специалистами по визуализации МЖ в области профилактики и лечения двух наиболее распространенных и опасных заболеваний среди женского населения — рака МЖ и ССЗ.

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

Литература/References

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J. 2019;20(41):12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.
2. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. Ann Intern Med. 2015;162:266-75. doi:10.7326/M14-1281.
3. Koh TJW, Tan HJH, Ravi PRJ, Sng JWZ, et al. Association Between Breast Arterial Calcifications and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2023; 39(12):1941-50. doi:10.1016/j.cjca.2023.07.024.
4. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NK, et al. Association of breast arterial calcification and carotid atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology.

- 2023;19(5):435-43. (In Russ.) Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Байрамкулова Н. Х. и др. Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(5):435-43. doi:10.20996/1819-6446-2023-2950.
5. Amin NP, Martin SS, Blaha MJ, et al. Headed in the right direction but at risk for miscalculation: a critical appraisal of the 2013 ACC/AHA risk assessment guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2789-94. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.0102-7.
6. Lee SC, Phillips M, Bellinge J, et al. Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236598. doi:10.1371/journal.pone.0236598.
7. Margolies LR. Mammography, Breast Density, and Major Adverse Cardiac Events: Potential Buy-One-Get-One-Free Lifesaving Bonus Finding. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(2):439-41. doi:10.1016/j.jcmg.2020.09.008.
8. Magni V, Capra D, Cozzi A, et al. Mammography biomarkers of cardiovascular and musculoskeletal health: A review. *Maturitas*. 2023;167:75-81. doi:10.1016/j.maturitas.2022.10.001.
9. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5):dju078. doi: 10.1093/jnci/dju078.
10. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer*. 2018; 25(3):259-67. doi:10.1007/s12282-018-0857-5.
11. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-69. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0034.
12. Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*. 2015; 35(2):302-15. doi:10.1148/rg.352140106.
13. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW. ACR BI-RADS® Mammography. ACR BI-RADS® Atlas, 5th, American College of Radiology, Reston, VA, USA, 2013. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>.
14. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(9):670-5. doi:10.1093/jnci/87.9.670.
15. Gram IT, Funkhouser E, Tabár L. The Tabár classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur J Radiol*. 1997;24(2): 131-6. doi:10.1016/s0720-048x(96)01138-2.
16. Tran TXM, Chang Y, Kim S, et al. Mammographic breast density and cardiovascular disease risk in women. *Atherosclerosis*. 2023;387:117392. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117392.
17. Al-Mohaissen M, Alkhedeiri A, Al-Madani O, et al. Association of mammographic density and benign breast calcifications individually or combined with hypertension, diabetes, and hypercholesterolemia in women ≥40 years of age: a retrospective study. *J Investig Med*. 2022;70(5):1308-15. doi:10.1136/jim-2021-002296.
18. Sardu C, Gatta G, Pieretti G, et al. Pre-Menopausal Breast Fat Density Might Predict MACE During 10 Years of Follow-Up: The BRECARD Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(2):426-38. doi:10.1016/j.jcmg.2020.08.028.
19. Grassmann F, Yang H, Eriksson M, et al. Mammographic features are associated with cardiometabolic disease risk and mortality. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3361-70. doi:10.1093/eurheartj/ehab502.
20. Eriksson M, Li J, Leifland K, et al. A comprehensive tool for measuring mammographic density changes over time. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(2):371-9. doi:10.1007/s10549-018-4690-5.
21. Azam S, Lange T, Huynh S, et al. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Causes Control*. 2018;29(6):495-505. doi:10.1007/s10552-018-1033-0.
22. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, et al. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):878-94. doi:10.1093/cvr/cvz020.
23. Burton A, Maskarinec G, Perez-Gomez B, et al. Mammographic density and ageing: A collaborative pooled analysis of cross-sectional data from 22 countries worldwide. *PLoS Med*. 2017;14(6):e1002335. doi:10.1371/journal.pmed.1002335.
24. Henson DE, Tarone RE, Nsouli H. Lobular involution: the physiological prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(22):1589-90. doi:10.1093/jnci/djj454.
25. Boyd NF, Stone J, Martin LJ, et al. The association of breast mitogens with mammographic densities. *Br J Cancer*. 2002;87(8): 876-82. doi:10.1038/sj.bjc.6600537.
26. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-84. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1044.
27. Hudson S, Vik Hjerkind K, Vinnicombe S, et al. Adjusting for BMI in analyses of volumetric mammographic density and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):156. doi:10.1186/s13058-018-1078-8.
28. Dorgan JF, Klifa C, Shepherd JA, et al. Height, adiposity and body fat distribution and breast density in young women. *Breast Cancer Res*. 2012;14(4):R107. doi:10.1186/bcr3228.
29. Schautz B, Later W, Heller M, et al. Associations between breast adipose tissue, body fat distribution and cardiometabolic risk in women: cross-sectional data and weight-loss intervention. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(7):784-90. doi:10.1038/ejcn.2011.35.
30. Janiszewski PM, Saunders TJ, Ross R. Breast volume is an independent predictor of visceral and ectopic fat in premenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(6):1183-7. doi:10.1038/oby.2009.336.
31. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-25. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
32. Neeland IJ, Hughes C, Ayers CR, et al. Effects of visceral adiposity on glycerol pathways in gluconeogenesis. *Metabolism*. 2017;67:80-9. doi:10.1016/j.metabol.2016.11.008.
33. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921.
34. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
35. Manrique-Acevedo C, Chinnakotla B, Padilla J, et al. Obesity and cardiovascular disease in women. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(6): 1210-26. doi:10.1038/s41366-020-0548-0.
36. Ooms EA, Zonderland HM, Eijkemans MJ, et al. Mammography: interobserver variability in breast density assessment. *Breast*. 2007;16(6):568-76. doi:10.1016/j.breast.2007.04.007.
37. Alomaim W, O'Leary D, Ryan J, et al. Variability of Breast Density Classification Between US and UK Radiologists. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2019;50(1):53-61. doi:10.1016/j.jmir.2018.11.002.
38. Lehman CD, Yala A, Schuster T, et al. Mammographic Breast Density Assessment Using Deep Learning: Clinical Implementation. *Radiology*. 2019;290(1):52-8. doi:10.1148/radiol.2018180694.
39. Magni V, Interlenghi M, Cozzi A, et al. Development and Validation of an AI-driven Mammographic Breast Density Classification Tool Based on Radiologist Consensus. *Radiology. Artif Intell*. 2022;4(2):e210199. doi:10.1148/ryai.210199.

Гендерные особенности сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин: акцент на факторы беременности

Шперлинг М. И.¹, Мольс А. А.¹, Косулина В. М.¹, Аболмасов Д. В.², Джигоева О. Н.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГКУ "1469 Военно-морской клинический госпиталь" Минобороны России. Североморск, Россия

В связи с неуклонным нарастанием бремени сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), особенно у женщин, важной задачей является поиск новых маркеров и ранних предикторов, связанных с данным заболеванием. Представляется важным изучение ассоциации факторов беременности и ее осложнений с развитием как ранних, так и поздних форм СН. Особый интерес представляет изучение более молодой когорты женщин в связи с высокой выявляемостью СНсФВ у таких пациенток в России. Цель обзора — оценить гендерные различия формирования и течения СН, обобщить результаты исследований, изучающих ассоциацию неблагоприятных факторов беременности и развития СНсФВ. В обзорной статье описаны гендерные особенности формирования различных форм СН: рассмотрены морфофункциональные, нейрогуморальные и возрастные факторы, ассоциированные с развитием СН у женщин, а также различия во влиянии ведущих факторов риска СН между мужчинами и женщинами. Особое место уделено роли факторов беременности в развитии различных форм СН. Определены варианты развития СН у женщин — ранняя (перипартальная) и поздняя (диагностированная в постменопаузе). Отдельно описаны патофизиологические механизмы воздействия экстрагенитальных осложнений беременности (ОБ) на развитие СН. Особое внимание уделено изучению связи между ОБ и развитием СНсФВ в отдаленном прогнозе, как наиболее характерной формы СН для женщин. Установлено, что ведущими ОБ, ассоциированными

с развитием СНсФВ в постменопаузе, являются гипертензивные расстройства (в т.ч. преэклампсия и эклампсия) и гестационный сахарный диабет. Более широкое изучение ассоциации ОБ с развитием СНсФВ в будущем женщины является необходимым для определения новых механизмов формирования данной патологии.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, гендерные особенности, неблагоприятные факторы беременности, артериальная гипертензия, гестационный диабет.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 07/04-2024

Рецензия получена 08/05-2024

Принята к публикации 03/06-2024



Для цитирования: Шперлинг М. И., Мольс А. А., Косулина В. М., Аболмасов Д. В., Джигоева О. Н., Драпкина О. М. Гендерные особенности сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин: акцент на факторы беременности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4006. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4006. EDN EEKFMJ



Gender-specific characteristics of heart failure with preserved ejection fraction in women: focus on pregnancy factors

Sherpling M. I.¹, Mols A. A.¹, Kosulina V. M.¹, Abolmasov D. V.², Dzhigoeva O. N.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²1469th Naval Clinical Hospital. Severomorsk, Russia

The prevalence of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is relentlessly increasing, especially in women. Therefore, an important task is search for novel markers and early predictors of the disease. Evaluation of the association between physiological factors and complications of pregnancy and the development both early and long-term heart failure (HF) is also a substantial question. The younger women cohort is of particular interest because of the high prevalence of HFpEF among women in Russia. The purpose of the review is to assess gender differences in the HF, as well as to summarize the results of studies on the association of adverse pregnancy outcomes and development

of HFpEF. The article describes the gender characteristics of the development of various HF types. We considered the morphofunctional, neurohumoral and age factors associated with the HF development in women, as well as the differences in the influence of the leading risk factors for HF between men and women. Particular attention is paid to the role of pregnancy factors in the development of various HF types. The following HF development variants in women have been identified: early (peripartum) and late (diagnosed in postmenopause). The pathophysiological mechanisms of the impact of extragenital pregnancy complications on HF development are described separately. Particular

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: MaxCardio@yandex.ru

[Шперлинг М. И.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-3274-2290, Мольс А. А. — клинический ординатор, ORCID: 0000-0002-6795-7654, Косулина В. М. — клинический ординатор, ORCID: 0009-0008-3682-3216, Аболмасов Д. В. — старший ординатор пульмонологического отделения, ORCID: 0009-0009-8717-6263, Джигоева О. Н. — д.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

attention is paid to studying the relationship between pregnancy complications and HFpEF development in the long-term prognosis, as the most characteristic form of HF for women. The leading pregnancy complications associated with HFpEF development in postmenopause are hypertensive disorders (including preeclampsia and eclampsia) and gestational diabetes mellitus. A wider study of the association of pregnancy complications with HFpEF in a woman's future is necessary to identify new mechanisms for its development.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, gender features, adverse pregnancy outcomes, hypertension, gestational diabetes mellitus.

Relationships and Activities: none.

Shperling M. I.* ORCID: 0000-0002-3274-2290, Mols A. A. ORCID: 0000-0002-6795-7654, Kosulina V. M. ORCID: 0009-0008-3682-3216,

Abolmasov D. V. ORCID: 0009-0009-8717-6263, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

MaxCardio@yandex.ru

Received: 07/04-2024

Revision Received: 08/05-2024

Accepted: 03/06-2024

For citation: Shperling M. I., Mols A. A., Kosulina V. M., Abolmasov D. V., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Gender-specific characteristics of heart failure with preserved ejection fraction in women: focus on pregnancy factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4006. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4006. EDN EEKFMJ

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ОБ — осложнения беременности, ПКМП — перипартальная кардиомиопатия, ПЭ — преэклампсия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН с низкой фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФР — фактор(-ы) риска, ХБП — хроническая болезнь почек, HR — hazard ratio (отношение рисков), I^2 — коэффициент гетерогенности, OR — odds ratio (отношение шансов), RR — relative risk (относительный риск).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является гетерогенным заболеванием, причины и механизмы формирования которого продолжают активно изучаться.
- СНсФВ преобладает у женщин по сравнению с мужчинами.
- Поиск новых факторов, ассоциированных с развитием СНсФВ, является одним из приоритетных направлений в кардиологии.

Что добавляют результаты исследования?

- Гендерные различия формирования СН значительны и определяются морфофункциональными, нейрогуморальными и возрастными особенностями у женщин, а также влиянием естественных факторов беременности.
- Варианты течения СН у женщин более разнообразны, чем у мужчин.
- Экстрагенитальные осложнения беременности, такие как артериальная гипертензия и сахарный диабет, являются предикторами развития СНсФВ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF) is a heterogeneous disease, the causes and development mechanisms of which continue to be actively studied.
- HFpEF is more prevalent in women compared to men.
- The search for new factors associated with HFpEF development is one of the priorities in cardiology.

What might this study add?

- Gender differences in HF development are significant and are determined by morphofunctional, neurohumoral and age-related characteristics in women, as well as the influence of natural pregnancy factors.
- The course of HF in women is more varied than in men.
- Extragenital pregnancy complications, such as hypertension and diabetes, are HFpEF predictors.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) занимает особое место в структуре кардиологической патологии. Во многом это связано с активной модернизацией подходов к диагностике СН. С каждым годом возможности кардиовизуализации значительно увеличиваются, что ведет к динамическим переменам в критериях установки диагноза. В наибольшей степени эти изменения затрагивают СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) — ФВ левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$. Значимость СНсФВ неуклонно возрастает по мере увеличения средней

продолжительности жизни населения, а также распространенности ожирения и кардиометаболических расстройств [1]. Если в недалеком прошлом СН воспринималась как наднозологическое понятие, представляющее собой осложнение основной сердечной патологии, то на сегодняшний день в связи с большей выявляемостью СНсФВ последнюю можно рассматривать как отдельное многофакторное заболевание. Пациенты с СНсФВ составляют около половины популяции больных с СН, что в совокупности со сложностями в понимании патофизиологических механизмов заболевания представляет

значимую проблему для клинической практики [1, 2]. В связи с неуклонным нарастанием бремени СН, особенно у женщин, важной задачей является поиск новых маркеров и ранних предикторов, ассоциированных с развитием данного заболевания. Ведущими факторами, предрасполагающими к развитию СНсФВ, являются пожилой возраст, метаболические нарушения, ишемическая болезнь сердца (ИБС). Кроме того, установлена значимая связь с такими параметрами, как женский пол, злоупотребление алкоголем, курение, наличие сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП), артериальной гипертензии (АГ) и др. [3].

Преобладание СНсФВ у женщин по сравнению с мужчинами [4] определяет особый интерес к изучению ассоциации факторов беременности и ее осложнений с развитием различных форм СН как в раннем, так и в отдаленном периодах, поскольку это фактор ассоциирован исключительно с женским полом. Известно, что значительные изменения в организме женщины во время беременности сопряжены с развитием важных структурных и гемодинамических изменений сердечно-сосудистой системы, которые при отсутствии неблагоприятного фона носят в большинстве случаев обратимый характер. Однако выявленная во время беременности патология нередко является пусковым фактором формирования структурного ремоделирования сердца и сосудов, что может в дальнейшем приводить к развитию СН [5].

Несмотря на наличие крупных зарубежных исследований, демонстрирующих высокую частоту развития различных форм хронических неинфекционных заболеваний у женщин с неблагоприятными факторами в гестационном периоде, взаимосвязь осложнений беременности (ОБ), таких как гипертензивные расстройства беременных, СД, ожирение и др. с развитием отдаленной сердечной патологии, в частности, СНсФВ, изучена недостаточно [5]. Особый интерес представляет изучение более молодой когорты женщин в связи с высокой выявляемостью СНсФВ у таких пациенток в России [6]. Изучение характера этой взаимосвязи позволит расширить понимание роли ОБ в развитии структурных и функциональных изменений сердца у женщины в постменопаузе.

Цель обзора — осуществить оценку гендерных различий формирования и течения СН, обобщить результаты исследований, изучающих ассоциацию неблагоприятных факторов беременности и развития СНсФВ.

Методология исследования

Для достижения цели обзора был проведен поиск и анализ литературных обзоров и оригинальных статей из баз данных PubMed, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с 2018–2024гг

с использованием следующих ключевых слов: heart failure (сердечная недостаточность), heart failure preserved ejection fraction (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса), gender features (гендерные особенности), women heart failure (сердечная недостаточность у женщин), adverse pregnancy outcomes (неблагоприятные факторы беременности), arterial hypertension (артериальная гипертензия), preeclampsia (преэклампсия), gestational diabetes (гестационный сахарный диабет). Всего проанализировано 78 источников. Глубина поиска составила 6 лет: 2018–2023гг. В обзоре также представлены источники, опубликованные ранее 2018г, если в них содержится ценная информация, касающаяся данной темы.

Результаты

Гендерные особенности формирования СН у женщин

Несмотря на то, что СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и СНсФВ формально представляют собой подтипы одного заболевания, патофизиологические основы формирования данных состояний принципиально отличаются. Если снижению сократительной способности миокарда чаще всего сопутствует выраженная органическая патология сердца, то в основе диастолической дисфункции лежит более широкий спектр факторов, часто скрытых и разнородных.

Одним из отражений данных отличий является значительная разница в выявлении этих заболеваний в зависимости от пола. Так, развитие СНнФВ более характерно для мужчин, в то время как от СНсФВ чаще страдают женщины [4]. Согласно данным отечественного регистрового проспективного исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН (n=6255), доля амбулаторных пациентов мужского пола с СНнФВ составляет 76,9%, в то время как на СНсФВ приходится 43,9% [7]. В зарубежных популяционных исследованиях выявление СНсФВ достигает соотношения 2:1 с преобладанием женщин [8].

Столь критическая разница характеризует, во-первых, различия во влиянии "традиционных" факторов риска (ФР) на структурные изменения миокарда: по данным ряда исследований, АГ, СД или курение увеличивают риск развития СН у женщин в большей степени, чем у мужчин [9, 10]. Доля женщин в структуре СНсФВ также значительно возрастает за счет ожирения, которое значимо ассоциировано с формированием диастолической дисфункции, но при этом у мужчин встречается реже [11].

Во-вторых, морфофункциональные параметры сердечно-сосудистой системы также имеют существенные различия. Если мужчины в большей степени подвержены развитию макрососудистой патологии, то для женщин чаще характерна микроангиопатия. В контексте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) это во многом определяет боль-

шую частоту выявления у мужчин различных форм ИБС и, как следствие, СНсФВ, в то время как у женщин предрасполагает к формированию диастолической дисфункции [12]. Весомый вклад в различное течение СН вносят также малый диастолический резерв, повышенная артериальная жесткость и пульсовое давление, большая предрасположенность к формированию концентрического ремоделирования миокарда желудочков и более выраженное эндотелиальное воспаление [13].

В-третьих, установлена связь нейрогуморальных факторов с развитием СН. Известна протективная роль эстрогенов в процессе развития ССЗ, в т.ч. СНсФВ [14]. В большей степени это характерно для гормонов естественного происхождения. Защитное влияние экзогенных эстрогенов на сегодняшний день противоречиво и однозначно не доказано. С этим также связано и влияние менопаузы — наступление ранней менопаузы (до 45 лет) значимо ассоциировано с повышением риска возникновения СН у женщин (относительный риск (relative risk, RR)=1,66; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01-2,73) [15]. Низкие уровни эстрогенов у женщин в постменопаузе способствуют снижению релаксационной способности сосудистой стенки и ЛЖ, формированию гипоксии и активации неоангиогенеза [16].

Возрастные особенности. Известно, что развитие СНсФВ характерно для женщин пожилого возраста. Однако на сегодняшний день имеет место тенденция к повышению риска формирования СНсФВ у более молодого населения, имеющего значимые ФР. По данным метаанализа при наличии СД риск впервые выявленной СН был значимо выше в когорте пациентов <60 лет по сравнению с более пожилыми независимо от пола (RR=2,60 (95% ДИ: 2,38-2,84) vs RR=1,95 (95% ДИ: 1,79-2,13), $p<0,001$), а риск формирования СНсФВ (при наличии СН в анамнезе) был наиболее высокий у молодых женщин (RR=1,53 (95% ДИ: 1,40-1,68), $p<0,001$) [17].

Анализируя многочисленные крупные популяционные исследования, можно отметить тенденцию к снижению среднего возраста в выборках больных СНсФВ — от 75-80 лет по данным Фремингемского исследования до 60-70 лет во многих современных исследованиях [4, 7, 17]. Данный факт представляется парадоксальным, если учитывать общее старение населения в европейской популяции. Обосновать данный тренд можно с профессиональной точки зрения (увеличение качества и доступности методов диагностики, повышение осведомленности и осторожности врачей по поводу СНсФВ, унификация алгоритмов и критериев установки диагноза), а также с позиции роста неблагоприятных факторов, связанных с урбанизацией населения (метаболический синдром, мало-

подвижный образ жизни, психоэмоциональный стресс, социально-экономические факторы и др.). Весомое значение вносит и снижение количества беременностей в популяции. По данным Росстата среднее количество родившихся детей на 1 женщину в 2021г в России составило 1,505, в то время как в 2015г — 1,777 [18]. По данным метаанализа отсутствие беременности в анамнезе женщины ассоциировано с более ранним наступлением менопаузы (отношение рисков (hazard ratio, HR)=0,79, 95% ДИ: 0,74-0,85) [19]. Это приводит к уменьшению протективного влияния эстрогенов и более раннему формированию сердечно-сосудистой патологии, о чем было сказано выше.

Влияние естественных факторов беременности. Гемодинамические изменения в кровообращении матери начинаются уже в первом триместре со снижения системного сосудистого сопротивления и увеличения сердечного выброса. На более поздних сроках гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует умеренному повышению артериального давления, задержке натрия и жидкости в связи с необходимостью поддержания дополнительного круга кровообращения плода [20]. Прогестерон и фактор роста фибробластов (FGF21) оказывают выраженное пролиферативное действие, что способствует гипертрофии миокарда. Вместе с тем, в первом триместре осуществляется умеренная вазодилатация и снижение сосудистого сопротивления за счет действия эстрогенов, прогестерона и релаксина [21].

В совокупности рост объема циркулирующей крови и рост сосудистого сопротивления на поздних сроках способствуют повышению пред- и постнагрузки, ремоделированию сердца, увеличению массы миокарда ЛЖ и, как следствие, нарушению его релаксации. Согласно метаанализу по данным 48 исследований, масса миокарда в последнем триместре женщин без АГ в среднем на 28% превышала таковую у небеременных [22]. Также получены данные, что конечный диастолический диаметр ЛЖ и правого желудочка к поздним срокам беременности увеличиваются на ~20% от исходных значений [23].

Данные изменения в большинстве случаев имеют естественное течение и являются полностью обратимыми. Однако при наличии выраженных факторов сердечно-сосудистого риска (поздний гестационный возраст, предшествующие ССЗ, АГ, СД, ожирение, курение и др.) состояние длительной гемодинамической перегрузки может привести к декомпенсации, что создает предпосылки для формирования как поздней, так и ранней СН, в т.ч. в рамках перипартальной кардиомиопатии (ПКМП), а также ишемических повреждений. При этом важно отметить, что развитие ПКМП тесно связано с развитием СНсФВ в отдаленном прогнозе [24].

Таким образом, развитие ССЗ у женщин, в т.ч. СНсФВ, во многом может быть ассоциировано

с гестационными нарушениями. Важность и необходимость оценки этих нарушений в анамнезе с целью долгосрочного прогноза отражена в клинических рекомендациях Европейского общества по АГ 2023г, где патологические изменения в период гестации впервые выделены как отдельный независимый ФР [25].

Варианты развития СН у женщин

Типы и варианты развития СН у женщин, в отличие от мужчин, более разнообразны, что определяется, в частности, наличием специфических перипартальных форм. Соответственно, по отношению к беременности СН у женщин можно условно разделить на раннюю (возникшую в перипартальном периоде) и позднюю.

1. Перипартальная СН

Возникновение СН во время беременности вносит значимый вклад в структуру материнской смертности от экстрагенитальной сердечно-сосудистой патологии. По данным популяционного исследования в США ($n=50995050$, 2001–2011гг), количество госпитализаций женщин в связи с СН составило 112/100 тыс. случаев; при этом в течение исследовательского периода динамика выявления СН у женщин неуклонно росла [26].

СН может развиваться у женщины как во время беременности (чаще — во втором и третьем триместрах), так и в перипартальный период. Ряд авторов дополнительно подразделяют перипартальную СН по периодам возникновения на 3 подтипа — пред-родовую, внутриродовую и послеродовую [27].

1.1. СНнФВ

СНнФВ у беременных может развиваться как первичная или вторичная (при декомпенсации имеющейся ранее кардиологической патологии). Ведущими причинами развития вторичной СНнФВ являются клапанная патология сердца, ИБС и легочная гипертензия. Наличие преэклампсии (ПЭ) также служит важным предиктором формирования СН [28].

ПКМП, согласно определению рабочей группы Европейского общества кардиологов (2010), называют снижение ФВ ЛЖ $<50\%$ при исключении объективных причин (идиопатическое), развивающуюся в последний месяц беременности или в течение 5 мес. после родов [29]. Причины развития ПКМП и ассоциированные с ее развитием ФР неизвестны и в настоящее время активно изучаются. Течение ПКМП характеризуется высокой смертностью и относительно частым развитием необратимой систолической дисфункции ЛЖ спустя 6 и 12 мес. с момента установки диагноза, что отображено в крупном международном наблюдательном исследовании Hoeselmann J, et al. (2022). Так, общемировая смертность от всех причин при ПКМП составляет 8,0% (95% ДИ: 5,5–10,8, коэффициент гетерогенности (I^2)=79,1%) и 9,8% (95% ДИ: 6,2–14,0,

$I^2=80,5\%$) через 6 и 12 мес., соответственно. Полное восстановление систолической функции ЛЖ отмечается в среднем лишь в половине случаев — 44,1% (95% ДИ: 36,1–52,2, $I^2=91,7\%$) через 6 мес. и 58,7% (95% ДИ: 48,1–68,9, $I^2=75,8\%$) через 12 мес., что зависит от региона проживания (наилучшие показатели — в странах Европы и Северной Америки) и принимаемой терапии (β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бромокрипин ассоциированы со снижением смертности и улучшением восстановления функции ЛЖ) [30].

Важно отметить, что крупных исследований, посвященных отдаленному прогнозу после ПКМП (за исключением данных о 5-летней смертности), недостаточно [31]. Имеются данные о высоком риске повторного развития ПКМП при последующих беременностях у женщин. В связи с этим следует активно рассматривать вопрос о воздержании от последующих беременностей, особенно при сохранении сниженной ФВ ЛЖ [30]. Отдельный интерес для изучения представляет возможная взаимосвязь ПКМП с развитием СН в дальнейшем. Так, в одном из исследований в отдаленном прогнозе (медиана наблюдения 91 мес., $n=84$) наблюдались более значимые нарушения диастолической функции со снижением пиковой скорости наполнения ЛЖ и объема пассивного опорожнения левого предсердия у женщин с диагностированной ПКМП в анамнезе по сравнению с контрольной группой [32].

1.2. СНсФВ

Изучение СНсФВ во время беременности стало предметом интенсивного внимания лишь в последние годы. Как было сказано выше, выявление СН у беременных женщин возрастает [26]. Эта тенденция характерна и для СНсФВ: в период 2002–2014гг доля госпитализаций беременных с СНсФВ в США выросла на 19,4% (95% ДИ: 13,9–25,1). Более половины (56%) случаев выявления СНсФВ приходится на послеродовой период [27]. Для большинства беременных с выявленной СНсФВ характерно сочетание с гипертензивными расстройствами — ПЭ, гестационная АГ. Также установлена ассоциация с общепринятыми ФР развития диастолической дисфункции, такими как ожирение, СД, ХБП, инсулинорезистентность и метаболический синдром [33].

2. СН, диагностированная в постменопаузе

Как и во время беременности, в отдаленном периоде хроническая СН у женщин подразделяется по общепринятой классификации в зависимости от ФВ ЛЖ: СНнФВ (ФВ ЛЖ $<40\%$), СН с умеренно сниженной ФВ (ФВ ЛЖ =41–49%) и СНсФВ (ФВ ЛЖ $>50\%$) [34]. Причины развития данных форм разнообразны и обширны, поэтому оценка независимого влияния факторов беременности на формирование поздней СН весьма затруднительна.

В вопросе развития СН в отдаленном прогнозе особое внимание следует уделить различным фенотипам пациентов. В наибольшей степени это актуально для СНсФВ, т.к. причины и механизмы ее развития очень гетерогенны. Выделение фенотипических подклассов больных с СНсФВ основано на значимых патофизиологических различиях, что, как следствие, позволяет применить более персонализированный подход в тактике ведения таких пациентов. Тем не менее, практическое применение подтипов СНсФВ в клинической практике на сегодняшний день сопряжено с определенными трудностями ввиду отсутствия единой фенотипической классификации. Первые публикации, посвященные изучению различных фенотипов СНсФВ, появились относительно недавно ~10 лет назад [35]. На сегодняшний день к фенотипированию СНсФВ применяются различные подходы, в основе которых лежат этиология, патофизиологические механизмы или клинические проявления данной патологии.

В работе Cohen B, et al. (2020) пациенты, принимавшие участие в исследовании TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) (n=3445), были ретроспективно разделены на 3 фенотипы: 1-я группа характеризовалась пациентами более молодого возраста с более высокой распространенностью курения и наименьшей выраженностью структурных изменений сердца и сосудов; для 2-й группы были свойственны старший возраст, высокая частота фибрилляции предсердий и наиболее выраженная ригидность ЛЖ и сосудов; 3-ю группу составляли преимущественно пациенты с выраженными дисметаболическими расстройствами, ХБП и более высоким уровнем провоспалительных маркеров [6]. Авторы обнаружили, что первый, более молодой фенотип пациентов, в большей степени характерен для популяций Грузии и России. Этот факт указывает на необходимость тщательного изучения особенностей формирования и вопросов профилактики развития ранней СНсФВ в России.

Ассоциация ОБ и СН

В ряде исследований на основе больших массивов данных изучалась взаимосвязь ОБ с развитием отдаленных ССЗ и исходов. Было выявлено, что среди ОБ ведущим фактором развития отдаленных сердечно-сосудистых событий являются гипертензивные расстройства. Это утверждение также справедливо и в отношении развития СН [36].

В метаанализе ПЭ была связана с 4-кратным увеличением долгосрочного риска СН и 2-кратным увеличением риска ИБС и инсульта [37]. По данным другого метаанализа была установлена связь между АГ беременных и развитием СН — RR=1,77 (95% ДИ: 1,47-2,13) [38]. В ретроспективном исследовании CALIBER (Preeclampsia and Cardiovascular

Disease in a Large UK Pregnancy Cohort of Linked Electronic Health Records) (Великобритания, 2019г, n=1899150, период наблюдения 1997-2016гг) были установлены ассоциации между наличием ПЭ во время беременности и возникновением инсульта любой этиологии (HR=1,9 (95% ДИ: 1,54-2,35)), инфаркта миокарда (HR=1,67 (95% ДИ: 1,54-1,81)), АГ (HR=4,47 (95% ДИ: 4,32-4,62)) и СН вне зависимости от ФВ ЛЖ (HR=2,13 (95% ДИ: 1,64-2,76)) [39]. В другом похожем по дизайну исследовании (Канада, 2018, n=1070667, период наблюдения 1989-2013гг), посвященном изучению связи других ОБ, в частности, гестационного СД, с отдаленными исходами, была установлена ассоциация СД с ССЗ и сердечно-сосудистыми катастрофами (преимущественно атеросклеротического генеза), в т.ч. с развитием СН (HR=2,05 (95% ДИ: 1,73-2,42)) [40]. Однако следует отметить, что однозначная интерпретация результатов многих подобных исследований весьма затруднительна — зачастую за столь крупным объемом данных скрываются значимые различия в подходах к установлению диагноза, тактике ведения и наблюдения пациентов, что является смещающим фактором.

Неблагоприятные факторы беременности в отдаленном прогнозе развития СНсФВ. С учетом того, что доминирующим вариантом течения СН у женщин является именно СНсФВ, поиск связанных с беременностью предикторов развития СНсФВ имеет особую важность. В основе такой связи лежат различные патофизиологические механизмы. Наличие разного рода ОБ — АГ, ПЭ, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода, HELLP-синдром — способствуют нарушению нормального ангиогенеза как во время беременности, так и спустя длительное время после родоразрешения [41]. В частности, концентрация антиангиогенных белков, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFLT1) и растворимый эндоглин (sENG), а также провоспалительных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции, была значительно выше у женщин, имеющих ОБ в анамнезе, чем у женщин с нормально протекавшей беременностью [42]. В ряде исследований было показано, что вышеперечисленные пути активации эндотелиального воспаления и микроангиопатии имеют значительное сходство с механизмом развития СНсФВ [43]. В конечном итоге это приводит к более высокой артериальной жесткости, что играет одну из ведущих ролей в формировании СНсФВ [44].

Другим связующим фактором является изменение резерва коронарного кровотока. Женщины с ОБ в анамнезе имели более низкие значения коронарного резерва ($2,39 \pm 0,48$ vs $2,90 \pm 0,49$; $p < 0,001$), а также значимое утолщение комплекса интима-медиа и увеличение концентрации высокочувствительного

Влияние факторов беременности на развитие СНсФВ

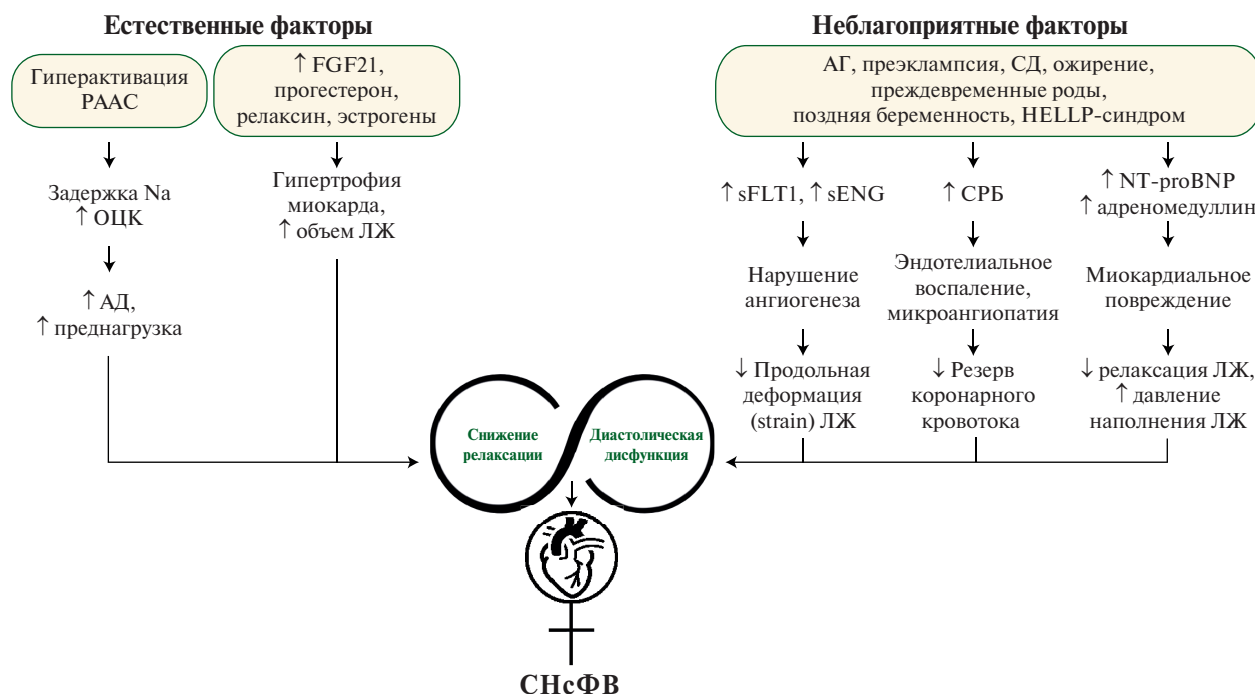


Рис. 1 Влияние естественных и неблагоприятных факторов беременности на развитие СНсФВ.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ОЦК — объем циркулирующей крови, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, LP — low platelet count (тромбоцитопения), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sENG — растворимая форма эндоглина, sFLT1 — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1. FGF21 — фактор роста фибробластов 21; HELLP-синдром — H — hemolysis (гемолиз); EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени).

С-реактивного белка по сравнению с контрольной группой [45]. Следует отметить, что низкий коронарный резерв является независимым маркером СНсФВ и выявляется более чем в 60% случаев [46].

Отдельно стоит сказать о роли гипертензивной патологии беременности. В метаанализе было показано, что гипертензивные расстройства беременности и СНсФВ имеют некоторые общие биомаркеры иммунной активации и миокардиального повреждения, включая мозговой натрийуретический пептид, С-реактивный белок, адреномедуллин и др. [47]. Также установлено, что женщины, имевшие АГ во время беременности, в отдаленном прогнозе имеют худшие эхокардиографические параметры диастолической функции по сравнению с женщинами с нормотензией во время беременности — нарушение релаксации — соотношение пиков Е/А (максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы), более высокое давление наполнения ЛЖ — соотношение Е/с' (показателя наполнения левого желудочка), увеличение массы миокарда ЛЖ и относительной толщины его стенки [48]. И, как было сказано выше, АГ во время беременности ассоции-

рована со снижением резерва коронарного кровотока [12] (рисунок 1).

Несмотря на немногочисленное количество исследований на данную тему, за последние годы наблюдается значительный интерес к данной проблеме. Hansen AL, et al. (2021) провели ретроспективное когортное исследование (США, n=10292) по изучению ассоциации ведущих ОБ с развитием СНсФВ у женщин в постменопаузе на основании крупного проспективного исследования WHI (Women's Health Initiative). В результате авторам удалось установить значимую связь между наличием гипертензивных расстройств во время беременности в анамнезе (включая ПЭ) с СНсФВ (отношение шансов (odds ratio, OR)=2,06 (95% ДИ: 1,29-3,27)); при этом такой ассоциации с СНсФВ обнаружено не было (OR=1,17 (95% ДИ: 0,59-2,30)). При оценке опосредованного эффекта ведущими медиаторами оказались АГ (24%), ИБС (23%) и ожирение (20%) [5].

Приведенные выше данные не в полной мере соответствуют другим исследованиям. Так, в работе Williams D (США, n=2404486) была отмечена ассоциация ПЭ/эклампсии с госпитализациями как по поводу СНсФВ (HR=2,09 (95% ДИ: 1,80-2,44)), так

и СНнФВ (HR=1,92 (95% ДИ: 1,76-2,10)) [49]. При этом важно отметить, что ввиду того, что период наблюдения в данном исследовании был выбран относительно недавний (выписка из стационара после родоразрешения в 2005-2014гг) и что в работу была включена вся популяция больных, медиана возраста больных с СН оказалась крайне низкой: 34,0 года у женщин с СНсФВ и 33,4 года у женщин с СНнФВ. Значимым отличием от предыдущего исследования также является иной подход к выделению гипертензивной патологии беременности (только наличие ПЭ и эклампсии).

Значимость гипертензивных гестационных расстройств отмечается в рекомендациях Американской коллегии кардиологов по СНсФВ 2023г, где ПЭ представлена как один из ФР формирования отдаленной СНсФВ [50].

Заключение

Несмотря на то, что СН занимает ключевое место среди нозологий и для практикующих врачей, и для исследователей, многогранность и сложность этого заболевания не вызывает сомнений. Это определяет крайне высокую вариабельность и из-

менчивость в отношении СН: от развития новых патофизиологических концепций до значительных изменений лечебно-диагностических подходов. При анализе только лишь гендерных особенностей формирования и течения СН обнаруживается немалое количество противоречий, требующих продолжения активного изучения данной проблемы.

В статье проанализированы особенности СН у женщин. Приведены варианты формирования и течения СН у женщин, рассмотрены особые формы СН, ассоциированные с беременностью. Особое внимание уделено изучению связи между ОБ и развитием СНсФВ в отдаленном прогнозе, как наиболее характерной формы СН для женщин. Ведущими ОБ, ассоциированными с наличием СНсФВ, являются гипертензивные расстройства и гестационный СД. Дальнейший поиск предикторов формирования СНсФВ у пациентов женского пола, особенно более молодого возраста, является важным и значимым направлением.

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

Литература/References

1. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1810-34. doi:10.1016/j.jacc.2023.01.049.
2. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russ J Cardiol.* 2020;25(11): 4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(4): 531-40. doi:10.31083/j.rcm.2020.04.154.
4. Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient "portrait", clinic, and diagnostics. *Kardiologiia.* 2018;58(4S):55-64. (In Russ.) Гаврюшина С. В., Агеев Ф. Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, "портрет" больного, клиника, диагностика. *Кардиология.* 2018;58(4S):55-64. doi:10.18087/cardio. 2467.
5. Hansen AL, Søndergaard MM, Hlatky MA, et al. Adverse Pregnancy Outcomes and Incident Heart Failure in the Women's Health Initiative. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2138071. doi:10. 1001/jamanetworkopen.2021.38071.
6. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):172-84. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.009.
7. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(10):5593. (In Russ.) Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблю-
8. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, et al. Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Phenotyping, and Prognostic and Therapeutic Implications. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(6):505-15. doi:10.1016/j.jchf.2019.03.011.
9. Chandramouli C, Teng THK, Tay WT, et al. Impact of diabetes and sex in heart failure with reduced ejection fraction patients from the ASIAN-HF registry. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(3):297-307. doi:10.1002/ehf.1358.
10. Drapkina OM, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Prevalence of smoking and its changes over time in Russia: data from the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023; 22(8S):3790. (In Russ.) Драпкина О. М., Максимов С. А., Шальнова С. А. и др. Распространенность и динамика курения в России по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(8S):3790. doi:10.15829/1728-8800-2023-3790.
11. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
12. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J.* 2018; 39(37):3439-50. doi:10.1093/eurheartj/ehy531.

13. Lala A, Tayal U, Hamo CE, et al. Sex Differences in Heart Failure. *J Card Fail.* 2022;28(3):477-98. doi:10.1016/j.cardfail.2021.10.006.
14. Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacol Therapeut.* 2012;135(1):54-70. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.03.007.
15. Ebong IA, Watson KE, Goff DC, et al. Age at Menopause and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Meno-pause.* 2014;21(6):585-91. doi:10.1097/GME.0000000000000138.
16. Serezhina EK, Obrezan AG. The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(6):3710. (In Russ.) СЕРЕЖИНА Е. К., ОБРЕЗАН А. Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(6):3710. doi:10.15829/1560-4071-2020-3710.
17. Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, et al. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2146-74. doi:10.1002/ehf2.12782.
18. Klimaeв SN, Nikitina SU, Frolova EB, et al. Family and children in Russia. 2021. М: "Pero", 2022. р. 120. (In Russ.) Климаев С. Н., Никитина С. Ю., Фролова Е. Б. и др. Семья и дети в России. 2021. М.: "Перо", 2022. 120 с. ISBN 978-5-00204-632-4.
19. Roman Lay AA, Do Nascimento CF, Horta BL, et al. Reproductive factors and age at natural menopause: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2020;131:57-64. doi:10.1016/j.maturitas.2019.10.012.
20. Chung E, Leinwand LA. Pregnancy as a cardiac stress model. *Cardiovasc Res.* 2014;101(4):561-70. doi:10.1093/cvr/cvu013.
21. Conrad KP, Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306(10):F1121-35. doi:10.1152/ajprenal.00042.2014.
22. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, et al. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(6):683-96. doi:10.1002/uog.17410.
23. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, et al. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the cardiac hemodynamic imaging and remodeling in pregnancy (CHIRP) study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):1. doi:10.1186/1532-429X-16-1.
24. Rich MW. Peripartum Cardiomyopathy and Pregnancy-Associated Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: More Similar Than Different. *J Card Fail.* 2021;27(2):157-8. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.015.
25. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
26. Mogos MF, Piano MR, McFarlin BL, et al. Heart Failure in Pregnant Women: A Concern Across the Pregnancy Continuum. *Circ Heart Fail.* 2018;11(1):e004005. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004005.
27. Briller JE, Mogos MF, Muchira JM, et al. Pregnancy Associated Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Risk Factors and Maternal Morbidity. *J Card Fail.* 2021;27(2):143-52. doi:10.1016/j.cardfail.2020.12.020.
28. Ruys TPE, Roos-Hesselink JW, Hall R, et al. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from the ROPAC. *Heart.* 2014;100(3):231-8. doi:10.1136/heartjnl-2013-304888.
29. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):767-78. doi:10.1093/eurjhf/hfq120.
30. Hoevelmann J, Engel ME, Muller E, et al. A global perspective on the management and outcomes of peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(9):1719-36. doi:10.1002/ehfj.2603.
31. Sliwa K, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(6):951-62. doi:10.1002/ehfj.1178.
32. Ersbøll AS, Bojer AS, Hauge MG, et al. Long-Term Cardiac Function After Peripartum Cardiomyopathy and Preeclampsia: A Danish Nationwide, Clinical Follow-Up Study Using Maximal Exercise Testing and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20):e008991. doi:10.1161/JAHA.118.008991.
33. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. High Risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753. doi:10.1136/bmj.i1753.
34. Lindley KJ, Williams D, Conner SN, et al. The Spectrum of Pregnancy-Associated Heart Failure Phenotypes: An Echocardiographic Study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(9):1637-45. doi:10.1007/s10554-020-01866-w.
35. Shah AM, Solomon SD. Phenotypic and pathophysiological heterogeneity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1716-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs124.
36. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62. doi:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.
37. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):e003497. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
38. Lo CCW, Lo ACQ, Leow SH, et al. Future Cardiovascular Disease Risk for Women With Gestational Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e013991. doi:10.1161/JAHA.119.013991.
39. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, et al. Preeclampsia and Cardiovascular Disease in a Large UK Pregnancy Cohort of Linked Electronic Health Records: A CALIBER Study. *Circulation.* 2019;140(13):1050-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038080.
40. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profitts J, et al. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol.* 2018;55(4):315-22. doi:10.1007/s00592-017-1099-2.
41. Lane-Cordova Abbi D, Khan SS, Grobman WA, et al. Long-Term Cardiovascular Risks Associated With Adverse Pregnancy Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(16):2106-16. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.092.
42. Shahul S, Medvedofsky D, Wenger JB, et al. Circulating Anti-angiogenic Factors and Myocardial Dysfunction in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Hypertension.* 2016;67(6):1273-80. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07252.
43. Hage C, Michaëlsson E, Linde C, et al. Inflammatory Biomarkers Predict Heart Failure Severity and Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Holistic Proteomic Approach. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(1):e001633. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001633.

44. Grand'Maison S, Pilote L, Okano M, et al. Markers of Vascular Dysfunction After Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;68(6):1447-58. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07907.
45. Ciftci FC, Caliskan M, Ciftci O, et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in pre-eclampsia. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(11):820-6. doi:10.1016/j.jash.2014.08.012.
46. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(16):1582-93. doi:10.1093/eurheartj/ehab775.
47. Alma LJ, Bokslag A, Maas AH, et al. Shared biomarkers between female diastolic heart failure and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2017;4(2):88-98. doi:10.1002/ehf2.12129.
48. Boardman H, Lamata P, Lazdam M, et al. Variations in Cardiovascular Structure, Function, and Geometry in Midlife Associated With a History of Hypertensive Pregnancy. *Hypertension*. 2020;75(6):1542-50. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14530.
49. Williams D, Stout MJ, Rosenbloom JL, et al. Preeclampsia Predicts Risk of Hospitalization for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(23):2281-90. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.1360.
50. Kittleson MM, Panjra GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1835-78. doi:10.1016/j.jacc.2023.03.393.

Ответ на мнение эксперта о статье "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России"

Зеленина А. А., Шальнова С. А., Максимов С. А.

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

Ответ на мнение эксперта о статье "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России", опубликованной в журнале Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2024;23(3):3903, содержит комментарии и пояснения, для лучшего понимания читателями журнала вопросов, поднятых в экспертном мнении.

Ключевые слова: индекс депривации, смертность от болезней системы кровообращения, контекстуальные факторы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/07-2024

Принята к публикации 21/07-2024



Для цитирования: Зеленина А. А., Шальнова С. А., Максимов С. А. Ответ на мнение эксперта о статье "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(8):4120. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4120. EDN ZAZMHX



Response to an expert opinion on the article "Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia"

Zelenina A. A., Shalnova S. A., Maksimov S. A.

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

Response to an expert opinion on the article "Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia", published in the Cardiovascular Therapy and Prevention 2024;23(3):3903, contains comments and explanations for a better understanding of issues raised in expert opinion.

Keywords: deprivation index, cardiovascular mortality, contextual factors.

Relationships and Activities: none.

Zelenina A. A.* ORCID: 0000-0003-4720-6674, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586.

*Corresponding author:
nasty-zelenin@yandex.ru

Received: 17/07-2024

Accepted: 21/07-2024

For citation: Zelenina A. A., Shalnova S. A., Maksimov S. A. Response to an expert opinion on the article "Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia". Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(8):4120. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4120. EDN ZAZMHX

БСК — болезни системы кровообращения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nasty-zelenin@yandex.ru

[Зеленина А. А.* — м.н.с. лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4720-6674, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Максимов С. А. — д.м.н., руководитель лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0545-2586].

Нам, как авторам статьи "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России" [1], приятно, что рукопись вызвала интерес, тем более, у заслуженного эксперта из уважаемого научно-исследовательского учреждения, одного из флагманов по направлению демографических исследований в области здоровья населения. В рамках научного диспута считаем целесообразным дать комментарии и пояснения для лучшего понимания читателями журнала вопросов, поднятых в экспертном мнении [2].

В первую очередь, хотелось бы отметить спорность оценки актуальности научного исследования через призму возможности прямого воздействия на изучаемое явление. Несомненно, в экспертном мнении присутствует доля правды о том, что прямое управление социальной, экономической и экологической депривацией находится вне рамок возможностей и функций здравоохранения. Однако, несомненно, и то, что в медицине изучение явлений без возможности прямого управления ими происходит очень часто, поскольку инициатором постановки задач, связанных со здоровьем, часто бывает именно медицина. Например, половые и возрастные аспекты здоровья чрезвычайно актуальны в медицинской науке несмотря на то, что она не может влиять на пол и возраст человека. Однако изучение половозрастных закономерностей здоровья дает новые знания, активно используемые в прогнозировании индивидуального здоровья (например, в многочисленных прогностических шкалах), в разработке и оптимизации групповых и индивидуализированных медицинских вмешательствах. Точно так же актуально для медицины, в т.ч. практической, изучение зависимости здоровья человека от условий его проживания, что подтверждается огромным количеством российских и зарубежных исследований в этой области. Несмотря на то, что в задачи здравоохранения не входит прямое изменение условий проживания, полученные знания необходимы для прогнозирования здоровья населения, планирования и распределения ресурсов здравоохранения во временных и региональных аспектах и для многих других научных и практических целей. Депривация, собственно говоря, и характеризует условия проживания человека с позиций удовлетворенности его основных жизненных потребностей. При этом, если в зарубежной фундаментальной медицине влияние депривированности территорий проживания активно изучается и используется в практических аспектах здравоохранения, то в отечественной научной медицинской литературе по этой тематике большой пробел. И это несмотря на то, что региональные различия в России, как самого большого государства в мире, намного выше, чем в других странах.

В экспертном мнении прозвучало довольно много критических замечаний в отношении методологии проведенного исследования. Однако методологическая часть исследования, на наш взгляд, выверена, как с позиций используемых для анализа показателей, так и с точки зрения статистического анализа, а также методологии разработки Российского индекса депривации.

В экспертном мнении прослеживается некоторое заблуждение и в отношении невозможности использования в одном анализе показателей смертности и Российского индекса депривации, рассчитанного на основании данных Всероссийской переписи населения. Автор обосновывает это тем, что смертность характеризует генеральную совокупность, а Всероссийская перепись населения — выборочную (домохозяйства). На самом деле все эти показатели являются характеристиками регионов России и метод их получения не важен: по индивидуальным ли случаям смерти, по опросу ли домохозяйств или по статистическим данным площади погибших лесных насаждений (как в случае расчета экологической депривации). Например, если рассматривать такие индивидуальные характеристики, как возраст, уровень холестерина и место проживания (город или село), то по логике уважаемого эксперта, их тоже нельзя совместно анализировать. Так, возраст представляет собой индивидуальную характеристику объекта (т.е. человека), в то время как уровень холестерина описывает концентрацию вещества в крови, а место проживания вообще относится к территориальным характеристикам. Тем не менее, несмотря на разность методологии получения показателей, все они характеризуют конкретных людей, точно так же показатели смертности и данные Всероссийской переписи населения характеризуют конкретные регионы. Очевидная приемлемость нашего подхода подтверждается многократным применением в научных работах территориальных показателей, полученных с помощью разной методологии [3].

В экспертном мнении отмечена сомнительность метрологической состоятельности выбранных признаков депривации. Однако, как раз для полноценного обоснования методологических подходов к разработке территориальных индексов (в т.ч. метрологической составляющей) и применению их в сфере здравоохранения нами ранее проведено систематическое обзорное исследование [3]. На основе этого исследования была разработана классификация индексов депривации, которая позволила научно-обоснованно выбрать подходящий метод взвешивания и отобрать показатели депривации для создания индекса. Непосредственный отбор показателей проводился с помощью метода главных компонент, очень часто используемого в подобного рода исследованиях [4],

с учетом теории о депривации, а также социально-экономических и экологических особенностях нашей страны и предыдущим опытом построения аналогичных индексов в других странах. Непонятно, почему эксперт пытается анализировать "правильность" включения отдельных показателей в индекс, однако при этом плохо осведомлен о самой концепции депривации, заложенной в наш индекс, и принципах работы с методом главных компонент. В экспертном мнении дается определение абсолютной депривации (состояние недостаточного удовлетворения основных жизненных потребностей в течение длительного времени), хотя мы при создании нашего индекса придерживались концепции относительной депривации. Относительная депривация (relative deprivation) — это отсутствие ресурсов для поддержания определенного уровня жизни, к которому привыкли индивиды, семьи, социально-экономические группы населения, или принят в обществе, в котором они живут [5]. В частности, мы не ассоциируем депривацию с бедностью, в отличие от экспертного мнения, где приводится в пример семьи с ≥ 3 детьми (данный показатель включён в наш индекс) и выражается такая мысль, что многодетные семьи нельзя считать бедными. Придерживаясь концепции относительной депривации, мы считаем, что, безусловно, данные семьи нуждаются в социальной поддержке государства, что соответствует государственной политике в России¹ и реализуется в рамках национального проекта "Демография".

В экспертном мнении ставится под сомнение качество Российской базы данных по рождаемости и смертности Центра демографических исследований Российской экономической школы, что довольно странно, т.к. данную базу активно используют российские ученые для проведения исследований и успешно публикуют результаты как в отечественных [6], так и в авторитетных зарубежных изданиях [7, 8].

В отношении методологии используемого нами в исследовании регрессионного анализа в экспертном мнении отмечается необходимость проверки данных на нормальное распределение, о которой мы не упоминаем в своей статье, однако, учитывая тип данных для создания наших регрессионных моделей, этого и не требуется. Также в экспертном мнении отмечается сложность восприятия данных с использованием информационного критерия Акаике. Данное замечание для нас непонятно, т.к. журнал "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" является профессиональным научным журналом, соответственно, в публикациях следует отталкиваться не от простоты материала,

а от его научной доказательности. Критерий Акаике, несмотря на кажущуюся эксперту сложность, активно используется в мировой научной практике для оценки качества регрессионных моделей [9, 10].

В отношении мнения эксперта о неверном в нашем исследовании вычитании одной интенсивной величины из другой, следует подчеркнуть, что в рассматриваемой статье представлен показатель, который в эпидемиологии называется разностью плотностей инцидентности (incidence rate difference, rate difference). Данный показатель рассчитывается как разность между плотностью инцидентности в субкогорте лиц, подверженных воздействию фактора, и плотностью инцидентности в неэкспонированной субкогорте и отражает, какую плотность инцидентности создает действие рассматриваемого фактора риска [11, 12]. В нашем случае данный показатель используется в адаптированной форме и вместо инцидентности применялись стандартизированные коэффициенты смертности, разность которых демонстрирует зависимость смертности от уровня депривации территорий.

В экспертном мнении отмечается сомнительность использования показателя смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в качестве меры общественного здоровья. Действительно, кодирование причин смерти в Российской Федерации вызывает много вопросов, и в значительной степени эти вопросы касаются как раз смертности от БСК. Однако с этим фактом недочетов официальной статистики приходится существовать (с надеждой на повышение качества диагностики причин смерти) и использовать показатели смертности в практическом планировании, прогнозировании, экспертных оценках² и в т.ч. в научных исследованиях показателей общественного здоровья [13, 14]. Поэтому, несмотря на правоту в этом вопросе эксперта, очевидно, что данные официальной статистики по смертности от БСК использовались, используются и в дальнейшем будут использоваться в аналогичных нашему исследованию.

Непонятен комментарий в экспертном мнении в отношении использования стандартизованных показателей смертности. С одной стороны, эксперт совершенно правильно поясняет преимущество использования показателей смертности, скорректированных на различия в структуре населения регионов. С другой стороны, непонятно недовольство, выражаемое в экспертном мнении, при использовании этого преимущества в нашей статье — анализ без корректировки на различия структуры населения.

¹ Указ Президента РФ от 23.01.2024 № 63 "О мерах социальной поддержки многодетных семей".

² Об итогах работы Минздрава России в 2022 году и задачах на 2023 год. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. Ссылка на электронный вариант: <http://medinvestclub.ru/wp-content/uploads/2023/04/%D0%9E%D0%B1-%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B3%D0%B0%D1%85-%D1%80%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D1%82%D1%8B.pdf>.

ния в регионах приведет к тому, что ассоциации смертности с депривированностью регионов будут "зашумлены". Утверждение эксперта, что "...когда ... исследователь заменяет величину зависимой переменной условной величиной, то и другие переменные (независимые) также должны быть заменены на условные...", безосновательно. Конкретные задачи исследования и тип используемых в статистическом анализе переменных определяют необходимость корректировки/некорректировки разных показателей. Как, например, уважаемый эксперт видит возможность стандартизации квартилей Российского индекса депривации или его элементов, которые представляют собой группировку регионов на основании безразмерных значений, полученных с помощью факторного анализа? И, самое главное, что это дало бы? Тем более непонятно замечание эксперта в отношении стандартизованных показателей в связи с тем, что в регрессионном анализе использовались как раз абсолютные (нестандартизованные) показатели смертности, с корректировкой на ковариаты пола и возраста.

Хотелось бы также остановиться на некоторых терминологических моментах, которые упомянуты в экспертном мнении. В частности, эксперт отмечает, что "...рассматриваемое исследование не является популяционным, т.к. авторы не изучали систематически группу лиц с определенными характеристиками, взятыми из общей популяции...". Согласно русскому словарю, слово "популяционный" характеризует отношение к "популяции" и в медицинской науке зачастую противопоставляется "индивидуализированным данным". В случае нашего исследования изучалась популяция населения России. То, что подразумевает эксперт (систематическое изучение группы лиц с определенными характеристиками, взятыми из общей популяции) под "популяционным", как раз не является таковым, а относится скорее к когортным исследованиям.

В отношении слов "индекс" и "российский" в термине "Российский индекс депривации" в экспертном мнении отмечается, что "...Авторы нарушают дефинитивные правила, используя в названии разработанного ими инструмента... термин, который находится в другой специальной, в т.ч. охраняемой законом, системе понятий...". В отношении слова "индекс" эксперт отмечает преимущественное его употребление в почтовой службе, что абсолютно неверно. На самом деле слово "индекс" имеет несколько значений и областей применения: индекс — как код (почтовый индекс), индекс — как показатель (например, индекс массы тела, индекс цитирования, Российский индекс депривации), индекс — как символ (верхний или нижний индекс строки), индекс — как список и др. В отношении применения слова "российский" все еще проще. Уважаемый эксперт совершенно верно отмечает,

что "...прилагательное "российский" можно использовать только для характеристики государственной принадлежности...". Собственно говоря, мы использовали слово "российский" для указания принадлежности разработанного индекса депривации к России. В чем здесь видит противоречия уважаемый эксперт, непонятно. В качестве примера в экспертном мнении ссылаются на пункт 4 статьи 1473 Гражданского кодекса РФ, но ссылка явно неудачная, т.к. данная статья применима только к фирменным наименованиям юридических лиц, к которым никак нельзя отнести Российский индекс депривации.

В завершении комментариев хотелось бы обратить внимание на абсолютно неприемлемое с этической точки зрения утверждение в экспертном мнении: "...когда авторы предлагают учитывать индекс депривации при организации профилактических программ, фактически они пропагандируют "сизифов труд" по интенсификации медицинской профилактики среди наиболее бедного населения, часто уже лишенного по причине своей бедности не только здоровья, но и рутинных медицинских услуг приемлемого качества...". Декларируемые цели систем здравоохранения стран мира и Всемирной организации здравоохранения практически всегда включают фразы о преодолении экономического и социального неравенства в отношении здоровья, доступа к медицинским и профилактическим услугам, что отвечает понятиям справедливого общества. В нашем понимании фраза эксперта свидетельствует о его убежденности в отсутствии необходимости интенсификации профилактической помощи категориям граждан, максимально нуждающихся в ней. Надеемся, что уважаемый эксперт имел в виду что-то иное и мы его просто неправильно поняли.

Заключение

В заключение отметим, что подобную дискуссию на страницах журнала считаем чрезвычайно полезной, т.к. в ее рамках происходит рассмотрение и разъяснение нюансов исследовательской работы, что, несомненно, способствует повышению профессионализма российских исследователей. Касательно рассматриваемой публикации надеемся, что достаточно полно ответили на сомнения, представленные в экспертном мнении, в отношении её соответствия общим критериям качества научных исследований, таких как актуальность для здравоохранения, правильность выбора и использования статистических методов, достоверность и научно-практическая ценность результатов исследования.

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

Литература/References

1. Zelenina AA, Shalnova SA, Muromtseva GA, et al. Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3903. (In Russ.) Зеленина А.А., Шальнова С.А., Муромцева Г.А. и др. Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3903. doi:10.15829/1728-8800-2024-3903.
2. Perkhov VI. Expert opinion on the article "Association between cardiovascular mortality and deprivation in the adult population of Russia". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024; 23(3):3979. (In Russ.) Перхов В.И. Мнение эксперта о статье "Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3): 3979. doi:10.15829/1728-8800-2024-3979.
3. Zelenina A, Shalnova S, Maksimov S, et al. Classification of Deprivation Indices That Applied to Detect Health Inequality: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16): 10063. doi:10.3390/ijerph191610063.
4. Zelenina A. Russian subject-level index of multidimensional deprivation and its association with all-cause and infant mortality. *J Prev Med Hyg*. 2022;63(4):E533-40. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.4.2498.
5. Townsend P. Poverty in the United Kingdom: A Survey of household resources and standards of living, Penguin Books. 1979. p. 1216. ISBN: 978-0140221398.
6. Shalnova SA, Drapkina OM. The Trends of Cardiovascular and Cancer Mortality in Russian Men and Women from 2000 to 2016 years. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):77-83. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин в 2000-2016 гг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(1):77-83. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83.
7. Oksuzyan A, Shkolnikova M, Vaupel JW, et al. Sex differences in health and mortality in Moscow and Denmark. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(4):243-52. doi:10.1007/s10654-014-9893-4.
8. Nikoloski Z, Shkolnikov VM, Mossialos E. Preventable mortality in the Russian Federation: a retrospective, regional level study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;29:100631. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100631.
9. Ganeshalingam V, Kaestli M, Norton RE, et al. The effect of climate on melioidosis incidence in Townsville, Australia: a dry tropical region. *Environ Health Prev Med*. 2023;28:33. doi:10.1265/ehpm.22-00177.
10. Puvvula J, Abadi AM, Conlon KC, et al. Evaluating the Sensitivity of Heat Wave Definitions among North Carolina Physiographic Regions. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(16):10108. doi:10.3390/ijerph191610108.
11. Kholmatova KK, Kharkova OA, Grijbovski AM. Cohort Studies in Medicine and Public Health. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2016;28(4):56-64. (In Russ.) Холматова К.К., Харьковская О.А., Гржибовский А.М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении. *Экология человека*. 2016;28(4):56-64.
12. Porta M, editor. *A Dictionary of Epidemiology*. 6th ed. Oxford University Press; Oxford: 2014. doi:10.1093/acref/9780199976720.001.0001.
13. Boytsov SA, Samorodskaya IV. Rate trends and grouping of the subjects of the Russian Federation in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the period 2000-2011. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2014;17(2):3-11. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика показателей и группировка субъектов Российской Федерации в зависимости от общей и сердечно-сосудистой смертности за период 2000-2011 гг. *Профилактическая медицина*. 2014;17(2):3-11.
14. Sabgayda TP, Evdokushkina GN, Ivanova AE. Mortality from circulatory diseases as a reflection of demographic aging. *Health care of the Russian Federation*. 2023;67(5):436-43. (In Russ.) Сабгайда Т.П., Евдокухина Г.Н., Иванова А.Е. Смертность от болезней системы кровообращения как отражение демографического старения. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023;67(5):436-43. doi:10.47470/0044-197X-2023-67-5-436-443.

