

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>

№ 1, 2025

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: 24.02.2025

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 24 1'2025

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)
Явелов И. С. (Москва, Россия)

Авксентьева М. В. (Москва, Россия)
Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Баланова Ю. 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)
Галявич 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, Россия)
Скрипникова 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: cardiovasc.journal@yandex.ru, Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силица-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.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.24 1'2025

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)
Yulia A. Balanova (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. Dzhiyeva (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, UK)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)

Professional education

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)
Diana I. Abduganieva (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

5

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Андрейченко А. Е., Ермак А. Д., Гаврилов Д. В.,
Новицкий Р. Э., Драпкина О. М., Гусев А. В.
Разработка и валидация моделей машинного
обучения, прогнозирующих госпитализации
пациентов с артериальной гипертензией в течение
12 месяцев

6

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

Рюмина Н. И., Кошельская О. А., Нарыжная Н. В.,
Харитонов О. А., Кравченко Е. С., Завадовский К. В.
Висцеральная жировая ткань по данным
магнитно-резонансной томографии как фактор,
ассоциированный с лептинорезистентностью
при стабильной ишемической болезни сердца

19

Аверьянова Е. В., Тонкоглаз А. А., Чернова А. А.,
Донецкая Н. А., Олейников В. Э.

Комплексная модель многофакторного
прогнозирования жизнеугрожающих
желудочковых нарушений ритма у больных
инфарктом миокарда

29

Сердечная недостаточность

Hanna Jassim Dohei, Maitham Ali Al-Rikabi
Влияние дапагlifлозина на уровень
сывороточного N-концевого промозгового
натрийуретического пептида у пациента с острой
декомпенсированной сердечной недостаточностью

37

Колесникова Е. В., Мячина О. В., Пашков А. Н.,
Пашкова А. А.

Изучение роли свободных нуклеотидов при
хронической сердечной недостаточности

45

Кардиоонкология

Соколова И. Я., Кардовская С. А., Салахеева Е. Ю.,
Кириченко Ю. Ю., Сидерко Е. А., Боцкарникова О. В.,
Щендрыгина А. А., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С.
Изучение провоспалительных маркеров, уровня
галектина-3, параметров липидного обмена,
сердечно-сосудистого статуса и их взаимосвязей
у пациентов с лимфомами до начала
противоопухолевой терапии

54

Методы исследования

Заирова А. Р., Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В.,
Шальнова С. А., Трубачева И. А., Кавешников В. С.,
Бойцов С. А.

Стратификация сердечно-сосудистого
риска с использованием шкалы SCORE2
в популяционной выборке взрослого городского
населения и оценка ее эффективности
по результатам 5-летнего наблюдения

65

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Andreychenko A. E., Ermak A. D., Gavrilov D. V.,
Novitsky R. E., Drapkina O. M., Gusev A. V.
Development and validation of machine learning
models predicting hospitalizations of hypertensive
patients over 12 months

Ischemic heart disease and myocardial infarction

Ryumshina N. I., Koshelskaya O. A., Naryzhnaya N. V.,
Kharitonova O. A., Kravchenko E. S., Zavadovsky K. V.
Visceral adipose tissue according to magnetic resonance
imaging as a factor associated with leptin resistance
in stable coronary artery disease

Averyanova E. V., Tonkoglaз A. A., Chernova A. A.,
Donetskaya N. A., Oleynikov V. E.

Complex multifactorial prediction model
for life-threatening ventricular arrhythmias
in patients with myocardial infarction

Heart failure

Hanna Jassim Dohei, Maitham Ali Al-Rikabi
Effect of dapagliflozin on serum N-terminal
fragment-proB-type natriuretic peptide level
in patient with acute decompensated heart failure

Kolesnikova E. V., Myachina O. V., Pashkov A. N.,
Pashkova A. A.

The role of free nucleotides in heart failure

Cardiooncology

Sokolova I. Ya., Kardovskaya S. A., Salakheeva E. Yu.,
Kirichenko Yu. Yu., Siderko E. A., Bochkarnikova O. V.,
Shchendrygina A. A., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S.
Study of proinflammatory markers, galectin-3 level,
lipid metabolism parameters, cardiovascular status
and their relationship in patients with lymphomas
before antitumor therapy

Methods of research

Zairova A. R., Rogoza A. N., Oshchepkova E. V.,
Shalnova S. A., Trubacheva I. A., Kaveshnikov V. S.,
Boytsov S. A.
SCORE2 cardiovascular risk stratification
of an urban adult population sample and evaluation
of its effectiveness based on 5-year follow-up

Мнение по проблеме

Эрлих А. Д., Родионов А. В., Явелов И. С.,
Шекочихин Д. Ю., Кашталап В. В., Марцевич С. Ю.,
Мацкеплишвили С. Т.

О практике быстрого снижения артериального
давления пероральными препаратами.
Научное мнение

76

Opinion on a problem

Erlikh A. D., Rodionov A. V., Yavelov I. S.,
Shchekochikhin D. Yu., Kashtalap V. V., Martsevich S. Yu.,
Matskeplishvili S. T.

On the practice of rapid blood pressure reduction
with oral medications. A scientific view

Мнение приглашенного редактора

Карпов Ю. А.

Снижать быстро повышенное артериальное
давление или нет? А если быстро не снижать,
то как вести пациента?

85

Opinion of invited editor

Karpov Yu. A.

Should high blood pressure be reduced rapidly or not?
If not, how should the patient be managed?

Клинический случай

Сукмарова З. Н., Мацкевич Л. А., Андреев Е. Ю.,
Береговская С. А., Максимова О. Б., Евсеев Е. П.,
Никитюк Т. Г., Драпкина О. М.

Перикард удален, анасарка осталась.
Случай мультидисциплинарного ведения
констриктивного перикардита

88

Clinical case

Sukmarova Z. N., Matskevich L. A., Andreenko E. Yu.,
Beregovskaya S. A., Maksimova O. B., Evseev E. P.,
Nikityuk T. G., Drapkina O. M.

Pericardium is removed, but the anasarca remains.
Multidisciplinary management of constrictive
pericarditis: a case report

Обзор литературы

Тарадин Г. Г., Игнатенко Г. А., Ракитская И. В.,
Драпкина О. М.

Фармакологические возможности в регрессии
гипертрофии левого желудочка у пациентов
с артериальной гипертензией

95

Literature review

Taradin G. G., Ignatenko G. A., Rakitskaya I. V.,
Drapkina O. M.

Pharmacological potential in regression of left
ventricular hypertrophy in hypertensive patients

Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Гамбарян М. Г., Чащин М. Г., Концевая А. В.,
Горшков А. Ю., Драпкина О. М.

COVID-19 и курение в России:
как связаны госпитализации, течение и исходы
коронавирусной инфекции с потреблением
табака? 

109

Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases

Gambaryan M. G., Chashchin M. G., Kontsevaya A. V.,
Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.

COVID-19 and smoking in Russia:
how are hospitalizations, course, and outcomes
of coronavirus infection related to tobacco use? 



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

XXXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2025

14.04 - 15.04

ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

16.04 - 17.04
ТОЛЬКО ТРАНЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Уважаемые читатели,

в первом номере журнала обсуждаются ключевые вопросы ведения пациентов, связанные с оценкой риска.

В настоящее время для относительно здоровых лиц рекомендована ступенчатая шкала SCORE2. Однако огромный массив данных эпидемиологического исследования ЭСCE-РФ ставит *вопрос о необходимости разработки отечественной шкалы оценки сердечно-сосудистого риска*, поскольку применение шкалы SCORE2 вызывает жаркие дискуссии.

По данным *группы авторов*, основная часть сердечно-сосудистых событий приходится на долю лиц высокого и очень высокого риска по клинико-анамнестическим данным и результатам ультразвукового исследования сонных артерий.

В реальной клинической практике для быстрого снижения высокого бессимптомного/малосимптомного артериального давления (АД) нередко применяются пероральные/сублингвальные препараты. Научное мнение *Эрлиха А.Д. и соавт.* обосновывает подходы к быстрому купированию. Авторы описывают разумные действия врача при выявлении бессимптомного/малосимптомного повышения АД, возможные подходы к домашнему самоконтролю АД, а также тактику лечения истинных гипертонических кризов (неотложных гипертонических состояний). Это мнение частично поддерживается *Карповым Ю.А.* в статье "Снижать быстро повышенное артериальное давление или нет? А если быстро не снижать, то как вести пациента?", который предлагает индивидуализацию выбора тактики ведения пациента с повышенным АД в ситуациях "неосложненного гипертонического криза" и "с повышенным АД". Автор предлагает для помощи врачам и экспертам по артериальной гипертонии (АГ) *"разработать практический алгоритм по ведению пациентов с выраженным повышением АД с отсутствием клинических признаков острого повреждения органов-мишеней впервые в жизни или на фоне проводимой антигипертензивной терапии или прерванной терапии; дома при вызове скорой (неотложной) по-*



мощи или медицинской консультации, включая телемедицину; в отделении неотложной помощи стационаров".

Прогнозирование течения АГ, оценка риска внеплановой госпитализации, своевременное вмешательство в тактику ведения пациентов возможны с использованием методов машинного обучения. *Андрейченко А.Е. и соавт.* проанализировали данные более чем 150 тыс. пациентов с АГ, и разработали ряд предиктивных моделей для прогнозирования внеплановых госпитализаций.

Полученные результаты *Гамбарян М.Г. и соавт.* открывают возможности для проведения дополнительных исследований, направленных на углубленное изучение причинно-следственных связей между курением и исходами COVID-19.

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

Разработка и валидация моделей машинного обучения, прогнозирующих госпитализации пациентов с артериальной гипертензией в течение 12 месяцев

Андрейченко А. Е.¹, Ермак А. Д.¹, Гаврилов Д. В.¹, Новицкий Р. Э.¹, Драпкина О. М.², Гусев А. В.^{3,4}

¹ООО "К-Скай". Петрозаводск; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России. Москва; ⁴ГБУЗ города Москвы "Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ". Москва, Россия

Цель. Разработать с использованием алгоритмов машинного обучения модели прогнозирования госпитализаций пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в течение 12 мес. и провести их валидацию на данных реальной клинической практики.

Материал и методы. По сведениям из деперсонифицированных электронных медицинских карт, полученных из платформы Webiomed, отобрано 1165770 записей 151492 пациентов с АГ. В качестве предикторов, после первоначальной селекции, были использованы анамнестические, конституциональные, клинические, инструментальные и лабораторные данные, широко применяемые в рутинной врачебной практике, всего 43 признака. Для создания моделей применялись инструменты автоматического машинного обучения. Рассматривался широкий набор алгоритмов, включая логистическую регрессию, методы, основанные на деревьях решений с использованием градиентного бустинга и бэггинга, дискриминантный анализ, алгоритм на основе нейронных сетей и наивный байесовский классификатор. Для внешней валидации использованы данные отдельного региона.

Результаты. Наилучшие результаты показала модель XGBoost, достигнув AUROC (площадь под характеристической кривой) 0,849 (95% доверительный интервал: 0,825-0,873) при внутреннем тестировании и 0,815 (95% доверительный интервал 0,797-0,835) при внешней валидации.

Закключение. В результате исследования разработана новая высокоточная модель прогнозирования госпитализации пациен-

тов с АГ по данным реальной клинической практики. Результаты внешней валидации предложенного прогностического инструмента показали относительную устойчивость к новым данным из другого региона, что в совокупности с показателями качества отражает возможность ее апробации в реальной клинической практике.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, госпитализация, прогнозные модели, машинное обучение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/07-2024

Рецензия получена 30/09-2024

Принята к публикации 07/11-2024



Для цитирования: Андрейченко А. Е., Ермак А. Д., Гаврилов Д. В., Новицкий Р. Э., Драпкина О. М., Гусев А. В. Разработка и валидация моделей машинного обучения, прогнозирующих госпитализации пациентов с артериальной гипертензией в течение 12 месяцев. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1):4130. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4130. EDN YXVRIN

Development and validation of machine learning models predicting hospitalizations of hypertensive patients over 12 months

Andreychenko A. E.¹, Ermak A. D.¹, Gavrilo D. V.¹, Novitsky R. E.¹, Drapkina O. M.², Gusev A. V.^{3,4}

¹ООО K-Sky. Petrozavodsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Central Research Institute for Health Organization and Informatics. Moscow; ⁴Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies. Moscow, Russia

Aim. To develop models for predicting hospitalizations of hypertensive (HTN) over 12 months using machine learning algorithms and to validate them using real-world practice data.

Material and methods. Based on the data from depersonalized electronic health records obtained from the Webiomed platform,

1165770 records of 151492 patients with HTN were selected. After the initial selection, a total of 43 anamnestic, constitutional, clinical, and paraclinical features were used as predictors. Automatic machine learning tools were used to create the models. A wide range of algorithms was considered, including logistic regression, decision tree-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: aermak@webiomed.ru

[Андрейченко А. Е. — к.ф.-м.н., руководитель направления искусственного интеллекта, ORCID: 0000-0001-6359-0763, Ермак А. Д.* — аналитик данных направления искусственного интеллекта, ORCID: 0000-0002-0513-8557, Гаврилов Д. В. — эксперт по медицине, ORCID: 0000-0002-8745-857X, Новицкий Р. Э. — генеральный директор, ORCID: 0000-0002-2350-977X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Гусев А. В. — к.т.н., с.н.с. отдела научных основ организации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-7380-8460].

based methods using gradient boosting and bagging, discriminant analysis, a neural network algorithm and a naive Bayes classifier. Data from a single region were used for external validation.

Results. The XGBoost model showed the best results, achieving an area under the ROC curve (AUC) of 0,849 (95% confidence interval: 0,825-0,873) during internal testing and 0,815 (95% confidence interval: 0,797-0,835) during external validation.

Conclusion. A new highly accurate model for predicting hospitalization of HTN patients based on real-world data was developed. The results of external validation of the final model showed relative resistance to new data from another region that in combination with quality metrics presents the possibility of its approval for application in clinical practice.

Keywords: hypertension, hospitalization, predictive models, machine learning.

Relationships and Activities: none.

Andreychenko A. E. ORCID: 0000-0001-6359-0763, Ermak A. D.* ORCID: 0000-0002-0513-8557, Gavrilov D. V. ORCID: 0000-0002-8745-857X, Novitsky R. E. ORCID: 0000-0002-2350-977X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Gusev A. V. ORCID: 0000-0002-7380-8460.

*Corresponding author: aermak@webiomed.ru

Received: 31/07-2024

Revision Received: 30/09-2024

Accepted: 07/11-2024

For citation: Andreychenko A. E., Ermak A. D., Gavrilov D. V., Novitsky R. E., Drapkina O. M., Gusev A. V. Development and validation of machine learning models predicting hospitalizations of hypertensive patients over 12 months. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4130. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4130. EDN YXVRIN

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра, МО — машинное обучение, ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата, ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ЭМК — электронная медицинская карта, AUROC — площадь под характеристической кривой.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Методы машинного обучения хорошо зарекомендовали себя в разработке прогностических инструментов для определения исходов различных многофакторных заболеваний.
- Прогнозирование течения артериальной гипертензии, а также оценка риска внеплановой госпитализации пациентов с этим заболеванием и своевременное вмешательство в тактику ведения таких пациентов особенно важны для всего здравоохранения и для профилактики развития осложнений у отдельного пациента.

Что добавляют результаты исследования?

- Сформирован набор данных, включающий записи более чем 150 тыс. пациентов с артериальной гипертензией.
- С использованием общепризнанных технологий, на основе различных алгоритмов машинного обучения, был разработан ряд предиктивных моделей для прогнозирования внеплановых госпитализаций этих пациентов.
- Модель на основе XGBoost показала лучшие метрики точности и стабильность на внешних данных.

Key messages

What is already known about the subject?

- Machine learning methods have proven effectiveness in developing predictive tools for determining outcomes of various multifactorial diseases.
- Predicting the progression of hypertension, along with non-elective hospitalization risk for patients with this condition, and implementing timely interventions in their management are crucial for the healthcare system as a whole and for preventing complications in individual patients.

What might this study add?

- A data set was formed, including records of more than 150 thousand patients with hypertension.
- Using generally accepted technologies, based on various machine learning algorithms, a number of predictive models were developed to predict non-elective hospitalizations of these patients.
- The XGBoost-based model showed the best accuracy metrics and stability on external data.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — это синдром повышения систолического (САД) артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., обусловленный известной причиной (вторичная АГ), либо не связанный с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ (гипертоническая болезнь) [1].

АГ относится к категории заболеваний с неуклонными темпами роста распространенности и представляет большую угрозу за счет ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов. Согласно приблизительным оценкам, ~10% мировых расходов на здравоохранение приходится на лечение и профилактику АГ [2]. При этом, на примере системы здравоохранения США, показано, что ежегодные расходы на госпитализацию по поводу

АГ увеличились с 40 млрд за период с 1979 по 1982гг до 113 млрд за период с 2003 по 2006гг [3]. Таким образом, стабильный популяционный рост, увеличение продолжительности жизни, распространенность АГ и тяжесть ее осложнений приводят к значительному социальному ущербу и колоссальным экономическим расходам.

В научной литературе опубликованы результаты нескольких исследований, связанных с разработкой моделей на основе алгоритмов машинного обучения (МО) с целью прогнозирования развития отдельных осложнений у пациентов с АГ [4–11]. В этих работах сильно варьировали размеры наборов данных (от 3395 до 2037027 записей), а также были использованы различные клинические группы пациентов с АГ. В исследовании Lee SJ, et al. [6] в анализируемую группу дополнительно вошли пациентки с повышением АД во время беременности, а в исследовании Wu X, et al. [7] акцент сделан на АГ у молодых пациентов в возрасте 14–39 лет. Значение площади под характеристической кривой (AUROC) либо C-index, как интегральной метрики качества в задаче бинарной классификации, при проведении внутреннего тестирования существующих моделей, находилось в интервале 0,60–0,932 со средним значением 0,772 согласно результатам 4-х исследований [4, 6, 10, 11]. В единственной публикации с описанием процедуры проведения внешней валидации [9] исследованы результаты модели, использующей значения 555 признаков, что делает ее неприменимой для клинической практики.

Таким образом, оценка риска внеплановой госпитализации пациентов с АГ и своевременное вмешательство в тактику их ведения на амбулаторном этапе особенно важны как для всего здравоохранения, так и для профилактики развития осложнений у отдельного пациента, а создание и внедрение многофакторной персонифицированной модели прогнозирования этих госпитализаций для дальнейшей ее практической апробации остается актуальной задачей.

Цель исследования — разработать с использованием алгоритмов МО модели прогнозирования госпитализаций пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в течение 12 мес. и провести их валидацию на данных реальной клинической практики.

Материал и методы

Проведено многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование. Основой для него послужила база данных платформы Webiomed, содержащая обезличенные данные электронных медицинских карт (ЭМК) 11,6 млн пациентов. Для анализа был собран набор данных, включающий 1165770 записей о 151492 пациентах с диагнозом АГ, обозначенным в ЭМК соответствующими кодами международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) (таблица 1), в возрасте 18–100 лет за период с 2000 по 2023гг из 11 регионов РФ. Каждая за-

пись представляла собой случай оказания медицинской помощи, включая врачебные осмотры, а также инструментальные и лабораторные исследования. Из полученного набора данных были отложены 44527 записей из одного отдельного региона для проведения внешней валидации [12]. Оставшиеся данные были разделены на обучающую (80%) и тестовую выборки (10%), 10% были использованы для настройки гиперпараметров различных алгоритмов МО (рисунок 1).

В качестве целевого события в исследовании выступал факт госпитализации пациента в круглосуточный стационар по поводу самой АГ и/или ее осложнений в течение года после исследуемого случая лечения. В процессе сбора данных случаи, после которых не было зафиксировано таких госпитализаций, но отсутствовала какая-либо информация о пациенте через >12 мес., исключались из набора. Коды МКБ-10, использовавшиеся для отбора пациентов с АГ, а также определения наличия целевого события (класс 1) или его отсутствия (класс 0), представлены в таблице 1.

Платформа Webiomed поддерживает автоматическое извлечение >2900 машиночитаемых признаков из ЭМК, включая социо-демографические, антропометрические, лабораторные, инструментальные, физикальные и анамнестические данные. Из всего этого множества медицинским экспертом изначально был отобран 61 признак в качестве предикторов госпитализации пациентов с АГ (приложение 1). Количественные признаки с заполненностью менее чем в 10% записей для разработки и валидации моделей не использовались.

Основные этапы обработки данных и моделирования проводились согласно разработанной методике, описанной в предыдущих работах [13, 14]. Для статистического анализа и построения моделей МО использовали язык программирования Python версии 3.9. Результаты анализа количественных данных представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75), а также минимальных и максимальных значений (Min–Max), а категориальных — в виде долей. Сравнение количественных переменных между группами с целевым событием и без него проводилось с использованием теста Манна-Уитни, категориальных — с помощью χ^2 . Значение $p < 0,05$ принималось за статистически значимое. Для анализа эффективности и качества моделей использовали AUROC [15]. Доверительные интервалы (ДИ) метрики оценивали с помощью метода бутстрапинг на основе случайной генерации тысячи псевдовыборок из 5 тыс. наблюдений [16]. Пороговые значения для активации определялись с использованием индекса Юдена, а также целевых уровней прогностических ценностей для отрицательного (0,999) и положительного (0,5) результатов (ПЦОР/NPV/negative predictive value и ПЦПР/PPV/positive predictive value, соответственно).

При обработке наборов данных к пропущенным значениям в количественных признаках, а также значениям, выходящим за границы, установленные медицинским экспертом на основании клинической практики, применялось заполнение фиксированной константой "–10000" [17]. Упомянутые границы значений представлены в приложении 1. Заполнение пропусков в бинарных признаках проводилось с помощью нулей (отрицание наличия признака). На этапе масштабирования данных использовали несколько подходов: их трансформацию

Таблица 1

Группы кодов МКБ-10, наличие которых в ЭМК пациента учитывалось на разных этапах формирования набора данных

Группа	Коды МКБ
Критерий включения пациентов в исследование	I10*, I11*, I12*, I13*, I15*
Определение наличия целевого события	
Основное заболевание	I10*, I11*, I12*, I13*, I15*
Кардиологические осложнения	I20-I25*, I48*, I49*, I50*, I51.7, I51.8, I51.9, I46.0, I42.0
Нефрологические осложнения	N18*, N19*, N20, R80, N26
Цереброваскулярные осложнения	I61*, I63-I66*, I69*, G45*, F01.1, F01.2, F01.3, F01.8, F01.9, I67.3
Офтальмологические осложнения	H35.0
Сосудистые осложнения	I70*, I73.8, I73.9

Примечание: * — включая все подкоды. МКБ-10 — международная классификация болезней, ЭМК — электронная медицинская карта.

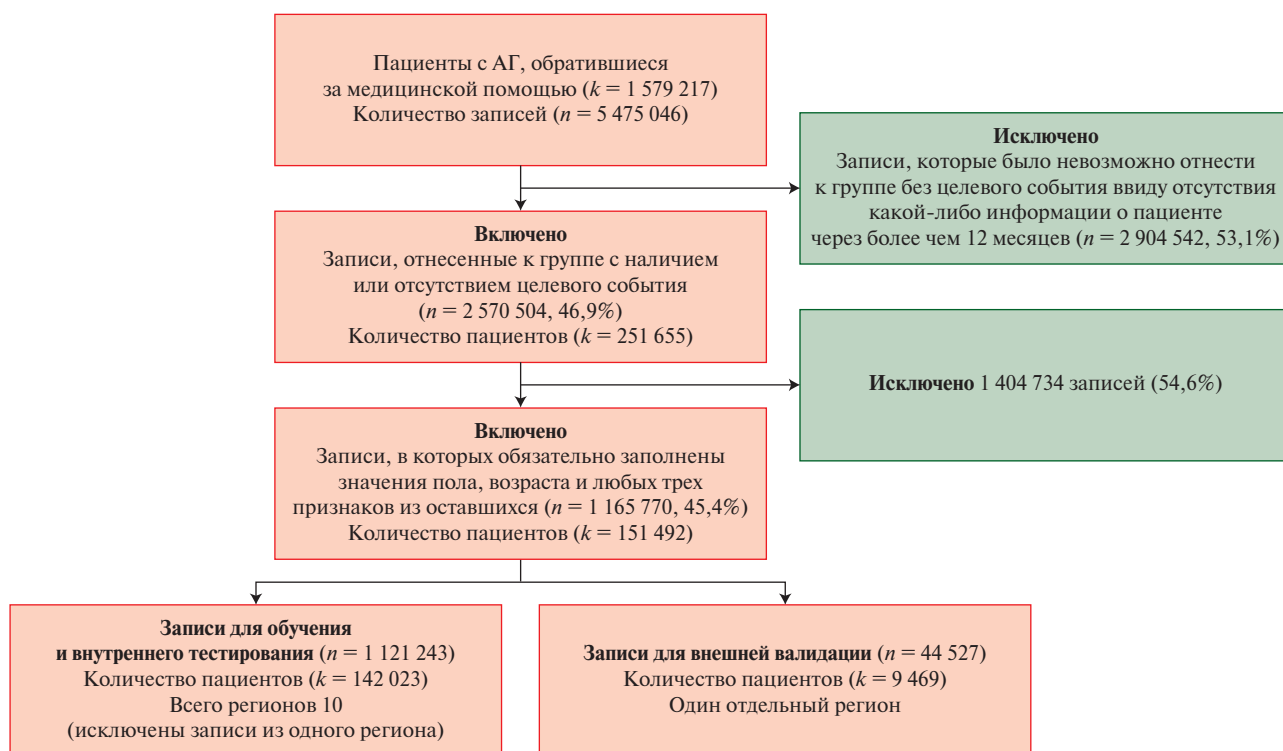


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

с помощью гистограммной нормализации или стандартизации, а также использование данных в изначальной размерности [18, 19]. Для исследования целесообразности коррекции дисбаланса классов использовались следующие алгоритмы: Random Undersampling, Random Oversampling, Synthetic Minority Oversampling Technique и Adaptive Synthetic Sampling Approach [20].

Моделирование включало использование логистической регрессии (LR) с L2 регуляризацией, алгоритмов градиентного бустинга (AdaBoost, LightGBM, XGBoost, CatBoost), бэггинга (Random Forest, Extra Trees), линейного и квадратичного дискриминантного анализа, наивного байесовского классификатора и нейронной сети (Multi-layer Perceptron) с одним скрытым слоем из ста нейронов, функцией активации "Relu", L2 регуляризацией и оптимизацией на основе стохастического градиентного спуска.

Первый этап моделирования проводили с использованием всех признаков, включенных в набор после консультации с медицинским экспертом (приложение 1). Для каждой из архитектур итеративно проверяли все возможные подходы к обработке данных с использованием различных комбинаций заполнения пропусков, масштабирования, и коррекции дисбаланса классов. Для дальнейшего изучения использовали ту обработку, при которой, после обучения модели с дефолтными гиперпараметрами, было получено максимальное значение AUROC на наборе данных для внутреннего тестирования. Определение же оптимальных гиперпараметров для всех алгоритмов проводилось с использованием PyCaret [21] и Random Grid Search [22] на обработанных соответствующим образом данных, оптимизируя AUROC на отложенном наборе для настройки гиперпараметров. Сам поиск заложен в структуру модуля и происходит по заранее

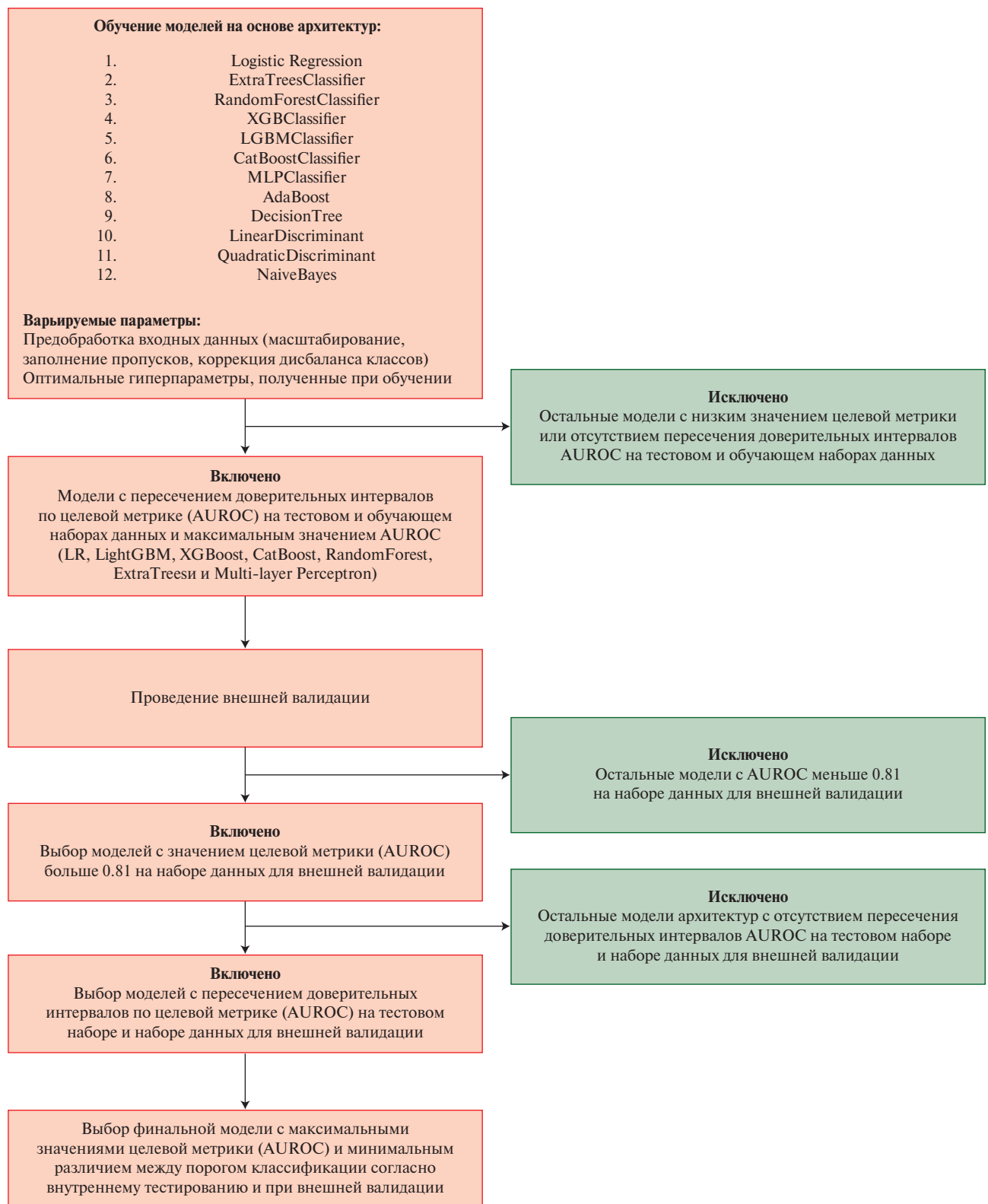


Рис. 2 Алгоритм выбора итоговой модели.

Примечание: AUROC — площадь под характеристической кривой.

сформированным на основе опыта создателей библиотеки сеткам значений, которые могут, при необходимости, быть модифицированы. После этой процедуры модели были повторно обучены на обучающем наборе с использованием отобранных гиперпараметров.

На основании чисел Шепли [23] были отобраны признаки, совокупная значимость которых составила не <95% от значимости всех признаков для лучшей по итогам первой фазы обучения модели на основе XGBoost (приложение 2). С использованием только этих предикторов,

Таблица 2

AUROC [95% ДИ] на наборах для обучения, внутреннего тестирования и внешней валидации для исследованных методов МО

Модель	Обучение	Внутреннее тестирование	Внешняя валидация
XGBoost	0,861 [0,840-0,882]	0,856 [0,833-0,878]	0,816 [0,797-0,834]
LightGBM	0,865 [0,841-0,888]	0,860 [0,834-0,883]	0,814 [0,795-0,830]
Random Forest	0,921 [0,901-0,942]	0,918 [0,896-0,938]	0,811 [0,792-0,829]
Extra Trees	0,897 [0,871-0,920]	0,895 [0,871-0,919]	0,780 [0,760-0,800]
CatBoost	0,916 [0,898-0,934]	0,912 [0,893-0,930]	0,777 [0,756-0,798]
LR	0,783 [0,750-0,814]	0,779 [0,747-0,809]	0,775 [0,754-0,795]
Multi-layer Perceptron	0,669 [0,633-0,703]	0,671 [0,636-0,705]	0,665 [0,640-0,690]

Примечание: ДИ — доверительный интервал, МО — машинное обучение, AUROC — площадь под характеристической кривой. Проведена сортировка по значению метрики при проведении внешней валидации.

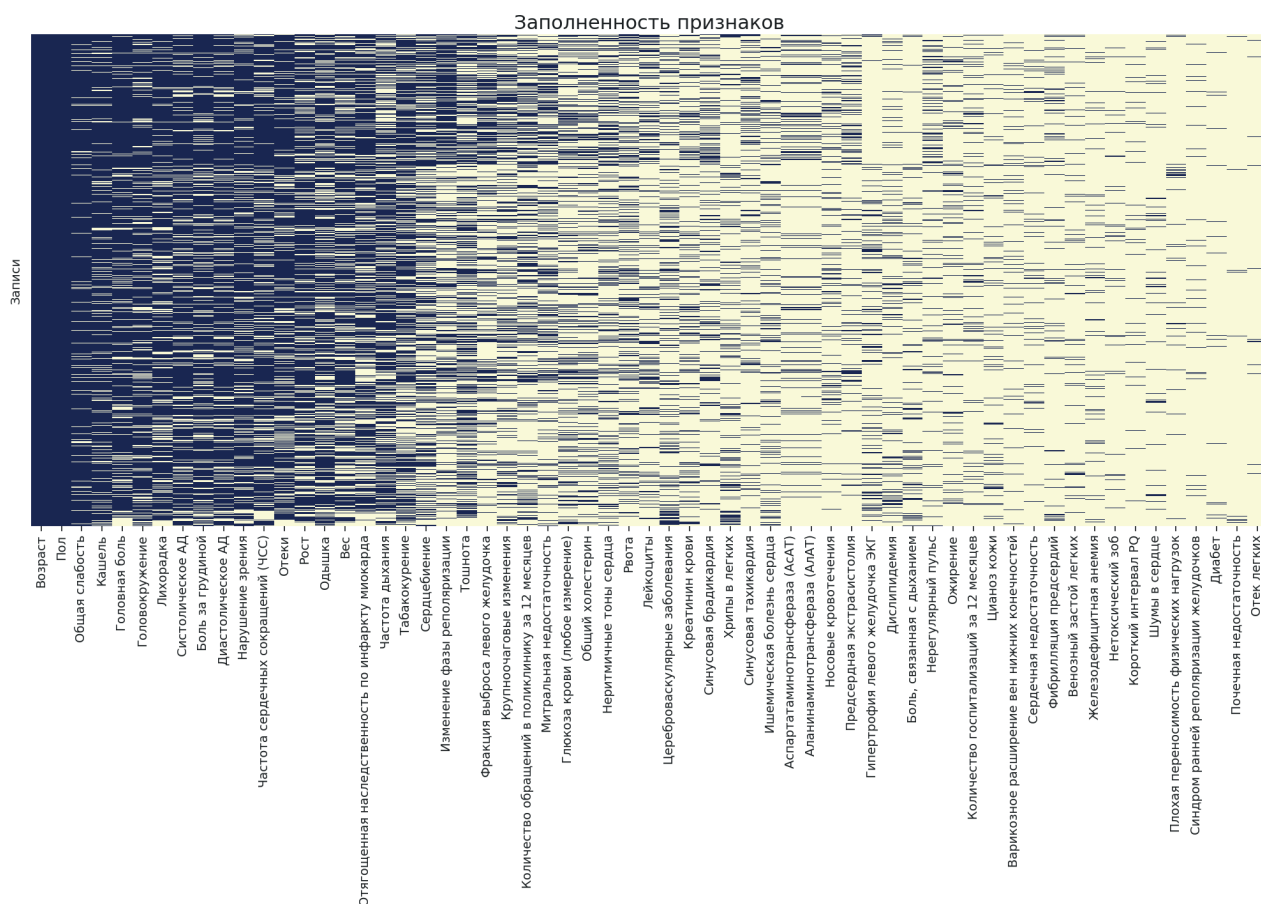


Рис. 3 Заполненность значений в итоговом наборе данных.

Примечание: поля, выделенные синим цветом, обозначают заполненные значения признаков; поля, выделенные жёлтым цветом, обозначают пропуски. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

в уже определенной ранее соответствующей обработке, для всех алгоритмов был проведен второй этап моделирования, в котором были повторены шаги с настройкой гиперпараметров и непосредственным обучением моделей. До внешней валидации допускались те модели, которые показали пересечение 95% ДИ AUROC на наборах данных для обучения и внутреннего тестирования (рисунок 2). В этот список вошли модели на основе LR, LightGBM, XGBoost, CatBoost, RandomForest, ExtraTrees и Multi-layer Perceptron. Выбор итоговой модели основыв-

вался на максимальном значении AUROC по итогам проведенной внешней валидации, пересечении ДИ метрики и минимальном различии порогов активации на основе индекса Юдена при внутреннем тестировании и внешней валидации.

Результаты

Заполненность признаков в наборе данных до разделения его на выборки для разработки и внеш-

ней валидации отражена на рисунке 3. Среди жалоб чаще всего встречались слабость, кашель, головная боль, головокружение, боль за грудиной, нарушение зрения, отеки и одышка. Самыми распространенными осложнениями были цереброваскулярные

катастрофы, ишемическая болезнь сердца (ИБС), аритмии, варикозное расширение вен нижних конечностей и сердечная недостаточность (СН).

В результате формирования набора данных для разработки в группу с целевым событием были включены 49634 (4%) записи. Оставшиеся 1071609 (96%) были отнесены к группе без целевого события (класс 0). При сравнении двух классов в этом наборе были выявлены статистически значимые различия ряда предикторов (приложение 1), таких как масса тела, возраст, количество госпитализаций и обращений в поликлинику за последние 12 мес., уровни глюкозы, холестерина, САД, ДАД, частота дыхательных движений и частота сердечных сокращений. В классе 1 чаще встречались жалобы на боль за грудиной, головную боль, головокружение, нарушение зрения, носовые кровотечения, одышку, отеки, тошноту и рвоту. Пациенты класса 1 чаще имели отягощенную наследственность по инфаркту миокарда, а также ожирение, сахарный диабет (СД), ИБС, СН, аритмии и цереброваскулярные заболевания.

В набор данных для внешней валидации вошло 44527 записей пациентов: класс 1 — 4335 (9,7%), класс 0 — 40192 (90,3%). При сравнении распределения и частоты выявления предикторов между двумя наборами обнаружены значимые различия для СД, дислипидемии, железодефицитной анемии, ИБС, почечной недостаточности, фибрилляции предсердий, цереброваскулярных заболеваний, СН и ряда других признаков.

Значения AUROC, полученные на наборах для внешней валидации, внутреннего тестирования

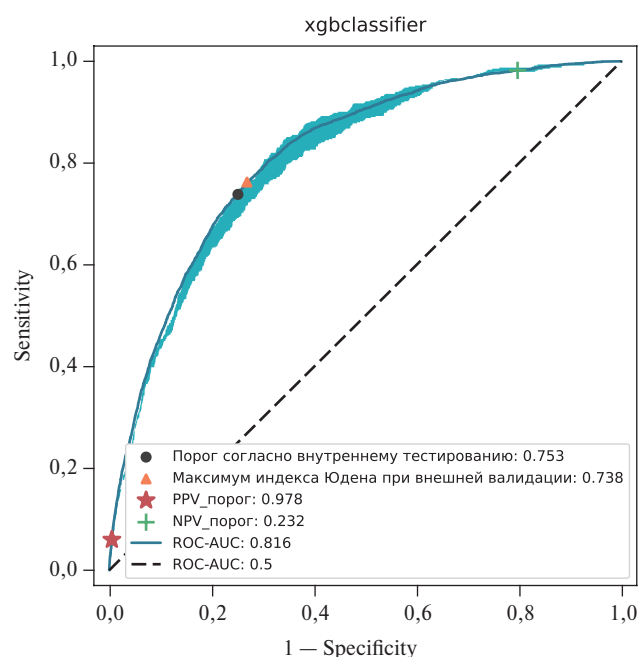


Рис. 4 ROC-кривая с 95% ДИ итоговой модели XGBoost, полученная по результатам прогнозирования на наборе данных для внешней валидации.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, PPV_порог — порог при целевом значении ПЦПР (прогностическая ценность положительного результата), NPV_порог — порог при целевом значении ПЦОР (прогностическая ценность отрицательного результата).



Рис. 5 Топ-10 значимых признаков лучшей модели XGBoost.

Примечание: АД — артериальное давление.

и обучения для всех отобранных архитектур, представлены в таблице 2. Модель XGBoost продемонстрировала лучшую способность различать классы 1 и 0, а также стабильность на внешних данных, используя итоговые 43 признака. Значение метрики AUROC составило 0,849 (95% ДИ: 0,825-0,873) при внутреннем тестировании и 0,815 (95% ДИ: 0,797-0,835) при внешней валидации. Модель на основе LightGBM также успешно прошла внешнюю валидацию и соответствовала всем критериям алгоритма отбора (рисунок 2). Однако предпочтение было отдано XGBoost на основании наименьшего различия между рассчитанными максимумами индекса Юдена согласно внутреннему тестированию и при внешней валидации.

Для разделения записей на три группы риска [24] на наборе данных для тестирования нами дополнительно рассчитаны два порога активации в зависимости от целевых ПЦОР (0,999) и ПЦПР (0,5). ROC-кривая модели XGBoost при проведении внешней валидации с указанием трех порогов представлена на рисунке 4. Для внешних данных точность модели с порогом классификации 0,232, при котором достигнуто целевое значение ПЦОР на внутреннем тестировании (0,999), составила 0,2 (95% ДИ: 0,189-0,021). Чувствительность при этом составила 0,996 (95% ДИ: 0,986-1,000), а специфичность — 0,163 (95% ДИ: 0,152-0,173). При использовании второго порога (0,978) с ожидаемой ПЦПР при тестировании, равной 0,5, метрики качества были следующими: точность — 0,956 (95% ДИ: 0,950-0,961), чувствительность — 0,083 (95% ДИ: 0,047-0,012), специфичность — 0,996 (95% ДИ: 0,994-0,998). Значимость 10-и наиболее значимых для итоговой модели признаков, определённых по модулю чисел Шепли, показана на рисунке 5.

Обсуждение

Методы МО хорошо зарекомендовали себя в разработке прогностических инструментов для определения исходов многофакторных заболеваний. При этом в качестве предикторов, используются рутинные клинические и лабораторно-инструментальные параметры, которые можно легко отслеживать и контролировать при визите пациента. Однако среди опубликованной на настоящий момент литературы, нами не было найдено ни одной публикации, где в качестве целевого события использовался именно факт госпитализации пациента по поводу осложнений АГ. Среди немногих работ, связанных с изучением течения этого заболевания, в качестве цели исследования чаще всего использовалось прогнозирование развития сердечно-сосудистых катастроф или заболеваний почек [4-11].

В ряде публикаций, как и в нашей работе, был отмечен выраженный дисбаланс классов в сфор-

мированных наборах данных. При этом только несколько коллективов описали использование алгоритмов балансировки при разработке моделей [4, 6, 8], однако без проведения аналогичных нашему сравнений влияния различных подходов на значение целевой метрики качества. Только в двух работах был описан сам алгоритм определения целевого события, и основывался он на наличии выбранных кодов по МКБ-10 в ЭМК пациента и датах их регистрации [5, 6]. Данная особенность является недостатком как настоящего, так и упомянутых исследований, ввиду возможности оказания медицинской помощи пациенту в медицинской организации, данные от которой не использовались, а также риска ошибки с кодированием диагнозов в реальной практике. Другими важными ограничениями являются изменение подходов к лекарственной терапии за период сбора данных в 21 год, невысокая точность извлечения препаратов и их доз, а также невозможность оценки приверженности пациентов терапии, которые не позволили нам включить лекарственную терапию в обучение моделей. Вместе с тем необходимо отметить, что лекарственная терапия напрямую влияет на значения признаков, участвующих в прогнозе модели (показатели АД, поражение органов-мишеней), и таким образом — на целевое событие разработанной модели.

Отдельного внимания заслуживает присутствие пропусков среди значений количественных признаков. Использование таких данных, с одной стороны, позволяет подготовить модель к условиям реальной практики и работе с ограниченной информацией о пациенте, а с другой — может приводить к смещениям оценок. На примере этого набора нами была выявлена примечательная особенность интерпретации данных линейными алгоритмами МО, обученными при подавляющем количестве пропусков. В этом случае они оказались чувствительны к используемому методу заполнения и переставали оценивать количественные признаки как дискретные, а вместо этого выделяли две категории: записи с реальным значением и заполненной константой. Данная проблема, с нашей точки зрения, значима ввиду потери большого объёма информации, которую можно получить из изменчивости признака, и, возможно, стала основной причиной слабых результатов методов, основанных не на деревьях решений. Все это открывает перспективу для новых исследований, в которых стоит определить оптимальную пороговую заполненность количественных признаков в наборах данных для обучения моделей.

В настоящей работе предложено разделение пациентов на три группы риска с помощью двух порогов активации, что имеет значительную клиническую ценность. Первый порог позволяет точно и эффективно выделить пациентов с низким

риском госпитализации, что дает возможность избежать излишней медицинской нагрузки и проведения ненужных обследований. Второй порог, с высокой специфичностью, помогает с уверенностью выявить пациентов с высоким риском, что позволяет заранее корректировать стратегию лечения и более агрессивно вмешиваться в процессе их наблюдения. Это может существенно улучшить прогноз и качество жизни таких пациентов, снизив вероятность развития осложнений, требующих госпитализации. Такой подход способствует более точному и персонализированному оказанию помощи, что является критически важным в условиях перегрузки системы здравоохранения. Эти факты подчеркивают значительный потенциал разработанной модели как дополнительного инструмента для скрининга пациентов с АГ. С учетом устойчивости модели, продемонстрированной при внешней валидации, ее можно использовать в практических проспективных исследованиях.

Литература/References

- Kobalava ZD, 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.
- Gaziano TA, Bitton A, Anand S, et al. The global cost of nonoptimal blood pressure. J Hypertens. 2009;27:1472-7. doi:10.1097/HJH.0b013e32832a9ba3.
- Wang G, Fang J, Ayala C. Hypertension-associated hospitalizations and costs in the United States, 1979-2006. Blood Pressure. 2014;23:126-33. doi:10.3109/08037051.2013.814751.
- Lee W, Lee J, Lee H, et al. Prediction of hypertension complications risk using classification techniques. Ind Eng Manag Syst. 2014;13:449-53. doi:10.7232/iems.2014.13.4.449.
- Feng Y, Leung AA, Lu X, et al. Personalized prediction of incident hospitalization for cardiovascular disease in patients with hypertension using machine learning. BMC Med Res Methodol. 2022;22:325. doi:10.1186/s12874-022-01814-3.
- Lee SJ, Lee SH, Choi HI, et al. Deep learning improves prediction of cardiovascular disease-related mortality and admission in patients with hypertension: analysis of the Korean National Health Information Database. J Clin Med. 2022;11:6677. doi:10.3390/jcm11226677.
- Wu X, Yuan X, Wang W, et al. Value of a machine learning approach for predicting clinical outcomes in young patients with hypertension. Hypertension. 2020;75:1271-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13404.
- Ren Y, Fei H, Liang X, et al. A hybrid neural network model for predicting kidney disease in hypertension patients based on electronic health records. BMC Med Inform Decis Mak. 2019;19:51. doi:10.1186/s12911-019-0765-4.
- Park J, Kim JW, Ryu B, et al. Patient-level prediction of cerebrovascular events in hypertension using Nationwide Claims Data. J Med Intern Res. 2019;21:11757. doi:10.2196/11757.
- Lacson RC, Baker B, Suresh H, et al. Use of machine-learning algorithms to determine features of systolic blood pressure variability that predict poor outcomes in hypertensive patients. Clin Kidney J. 2019;12:206-12. doi:10.1093/ckj/sfy049.
- Chen R, Yang Y, Miao F, et al. 3-year risk prediction of coronary heart disease in hypertension patients: a preliminary study. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2017;1182-5. doi:10.1109/EMBC.2017.8037041.
- Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2015;162:W1-73. doi:10.7326/M14-0698.
- Andreychenko AE, Ermak AD, Gavrilov DV, et al. Development and validation of machine learning models to predict unplanned hospitalizations of patients with diabetes within the next 12 months. Diabetes mellitus. 2024;27(2):142-57. (In Russ.) Андрейченко А.Е., Ермак А.Д., Гаврилов Д.В. и др. Разработка и валидация моделей машинного обучения, прогнозирующих риск госпитализации пациентов с сахарным диабетом в течение последующих 12 месяцев. Сахарный диабет. 2024;27(2):142-57. doi:10.14341/DM13065.
- Andreychenko AE, Luchinin AS, Ivshin AA, et al. Development and validation of models to predict total and early-onset preeclampsia in the first trimester of pregnancy using machine learning algorithms. Akusherstvo i Ginekologiya. 2023;2:94-107. (In Russ.) Андрейченко А.Е., Лучинин А.С., Ившин А.А. и др. Разработка и валидация моделей прогнозирования общего риска преэклампсии и риска ранней преэклампсии с использованием алгоритмов машинного обучения в первом триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2023;2:94-107. doi:10.18565/aig.2023.101.
- Sokolova M, Lapalme G. A systematic analysis of performance measures for classification tasks. Information Processing & Management. 2009;45:427-37. doi:10.1016/j.ipm.2009.03.002.
- Zoubir AM, Iskander DR. Bootstrap Methods and Applications: A Tutorial for the Signal Processing Practitioner. IEEE Signal Processing Magazine. 2007;24:10-9. doi:10.1109/MSP.2007.4286560.
- Ding Y, Simonoff JS. An investigation of missing data methods for classification trees applied to binary response data. J Mach Learn Res. 2010;11:131-70. doi:10.1145/1756006.1756012.
- Cao XH, Stojkovic I, Obradovic Z. A robust data scaling algorithm to improve classification accuracies in biomedical data. BMC Bioinformatics. 2016;17. doi:10.1186/s12859-016-1236-x.

Заключение

В результате исследования была успешно разработана и валидирована модель МО на основе XGBoost, метрики которой соответствовали результатам инструментов, представленных в ранее опубликованных исследованиях. Результаты внешней валидации подтвердили, что модель сохраняет свою стабильность при обработке данных из других регионов, что, в сочетании с её качественными характеристиками, свидетельствует о возможности ее применения в реальной клинической практике. Подход, включающий выделение трех групп риска, значительно увеличивает ценность настоящей разработки, позволяя формировать группы пациентов с реально высоким или низким риском госпитализации.

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

19. Amorim LB, Cavalcanti GD, Cruz RM. The choice of scaling technique matters for classification performance. Appl Soft Comput. 2023;133. doi:10.1016/j.asoc.2022.109924.
20. Weiss GM. Foundations of Imbalanced Learning. In: Haibo H, Yunqian M. Imbalanced Learning: Foundations, Algorithms, and Applications. USA: John Wiley & Sons. 2013:13-41. ISBN: 9781118074626.
21. Gain U, Hotti V. Low-code AutoML-augmented data pipeline — a review and experiments. JPCS. 2021;1828. doi:10.1088/1742-6596/1828/1/012015.
22. Bergstra J, Bengio Y. Random search for hyper-parameter optimization. J Mach Learn Res. 2012;13:281-305.
23. Lundberg SM, Erion G, Chen H, et al. From local explanations to global understanding with explainable AI for trees. Nat Mach Intell. 2020;2:56-67. doi:10.1038/s42256-019-0138-9.
24. Fischer BG, Evans AT. SpPin and SnNout are not enough. It's time to fully embrace likelihood ratios and probabilistic reasoning to achieve diagnostic excellence. J Gen Inter Med. 2023;38:2202-4. doi:10.1007/s11606-023-08177-5.

Приложение 1. Описательная статистика набора данных

Результаты анализа количественных данных представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q25, Q75), а также Min-Max значений, а категориальных — в виде долей

Признак	Границы для идентификации выбросов	Класс 0 (n=1071609)	Класс 1 (n=49634)	p	Набор для внешней валидации (n=44527)	Набор для разработки (n=1121243)	p
Анамнестические							
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)		92076 (8,6)	4136 (8,3)	0,046	2774 (6,2)	96212 (8,6)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)		22433 (2,1)	1656 (3,3)	<0,001	2427 (5,5)	24089 (2,1)	<0,001
Дислипидемия, n (%)		133965 (12,5)	5874 (11,8)	<0,001	6729 (15,1)	139839 (12,5)	<0,001
Железодефицитная анемия, n (%)		64413 (6,0)	3208 (6,5)	<0,001	3098 (7,0)	67621 (6,0)	<0,001
ИБС, n (%)		167040 (15,6)	15666 (31,6)	<0,001	5559 (12,5)	182706 (16,3)	<0,001
Количество госпитализаций за 12 мес.		0,0 (0,0, 1,0)	1,0 (0,0, 1,0)	<0,001	1,0 (0,0, 1,0)	0,0 (0,0, 1,0)	<0,001
Min-Max значения		(0,0; 7,0)	(0,0; 11,0)		(0,0; 8,0)	(0,0; 11,0)	
Количество обращений в поликлинику за 12 мес.		1,0 (0,0, 2,0)	1,0 (0,0, 2,0)	<0,001	1,0 (0,0, 4,0)	1,0 (0,0, 2,0)	<0,001
Min-Max значения		(0,0; 17,0)	(0,0; 27,0)		(0,0; 25,0)	(0,0; 27,0)	
Нетоксический зуб, n (%)		59117 (5,5)	2450 (4,9)	<0,001	1922 (4,3)	61567 (5,5)	<0,001
Ожирение, n (%)		108737 (10,1)	4612 (9,3)	<0,001	8175 (18,4)	113349 (10,1)	<0,001
Отягощенная наследственность по ИМ, n (%)		134592 (12,6)	4986 (10,0)	<0,001	4078 (9,2)	139578 (12,4)	<0,001
Почечная недостаточность, n (%)		12627 (1,2)	2272 (4,6)	<0,001	4484 (10,1)	14899 (1,3)	<0,001
СН, n (%)		82286 (7,7)	6732 (13,6)	<0,001	1956 (4,4)	89018 (7,9)	<0,001
ФП, n (%)		74992 (7,0)	11102 (22,4)	<0,001	4968 (11,2)	86094 (7,7)	<0,001
Цереброваскулярные заболевания, n (%)		238582 (22,3)	16318 (32,9)	<0,001	14772 (33,2)	254900 (22,7)	<0,001
Отек легких, n (%)		11558 (1,1)	2588 (5,2)	<0,001	800 (1,8)	14146 (1,3)	<0,001
Табакокурение, n (%)		321932 (30,0)	17637 (35,5)	<0,001	15398 (34,6)	339569 (30,3)	<0,001
Конституциональные							
Масса тела, кг	[20, 200]	77,0 (67,0, 88,0)	78,0 (67,0, 89,5)	<0,001	83,0 (71,0, 96,0)	77,0 (67,0, 88,0)	<0,001
Min-Max значения		(21,0; 175,0)	(34,0; 170,0)		(31,0; 165,0)	(21,0; 175,0)	
Возраст, лет	[18, 100]	62,0 (54,0, 70,0)	69,0 (61,0, 77,0)	<0,001	54,0 (45,0, 61,0)	62,0 (54,0, 70,0)	<0,001
Min-Max значения		(18,0; 90,0)	(18,0; 100,0)		(18,0; 93,0)	(18,0; 90,0)	
Пол мужской, n (%)		310367 (29,0)	19964 (40,2)	<0,001	16210 (36,4)	330331 (29,5)	<0,001
Рост, см	[100, 250]	163,0 (157,0, 169,0)	163,0 (156,0, 170,0)	<0,001	165,0 (160,0, 172,0)	163,0 (157,0, 169,0)	<0,001
Min-Max значения		(100,0; 195,0)	(100,0; 205,0)		(100,0; 198,0)	(100,0; 205,0)	
Клинические							
Боль за грудиной, n (%)		858487 (80,1)	43119 (86,9)	<0,001	33465 (75,2)	901606 (80,4)	<0,001

Признак	Границы для идентификации выбросов	Класс 0 (n=1071609)	Класс 1 (n=49634)	p	Набор для внешней валидации (n=44527)	Набор для разработки (n=1121243)	p
Боль, связанная с дыханием, n (%)		120803 (11,3)	7197 (14,5)	<0,001	12969 (29,1)	128000 (11,4)	<0,001
Головная боль, n (%)		907050 (84,6)	38348 (77,3)	<0,001	34086 (76,6)	945398 (84,3)	<0,001
Головокружение, n (%)		877094 (81,8)	43974 (88,6)	<0,001	33669 (75,6)	921068 (82,1)	<0,001
Кашель, n (%)		909625 (84,9)	39791 (80,2)	<0,001	37923 (85,2)	949416 (84,7)	<0,001
Лихорадка, n (%)		872381 (81,4)	35446 (71,4)	<0,001	37555 (84,3)	907827 (81,0)	<0,001
Митральная недостаточность, n (%)		347646 (32,4)	22589 (45,5)	<0,001	11038 (24,8)	370235 (33,0)	<0,001
Нарушение зрения, n (%)		843412 (78,7)	36908 (74,4)	<0,001	32425 (72,8)	880320 (78,5)	<0,001
Нерегулярный пульс, n (%)		122590 (11,4)	12378 (24,9)	<0,001	3020 (6,8)	134968 (12,0)	<0,001
Неритмичные тоны сердца, n (%)		320240 (29,9)	25264 (50,9)	<0,001	12146 (27,3)	345504 (30,8)	<0,001
Носовые кровотечения, n (%)		149210 (13,9)	9169 (18,5)	<0,001	7473 (16,8)	158379 (14,1)	<0,001
Общая слабость, n (%)		997748 (93,1)	47899 (96,5)	<0,001	41215 (92,6)	1045647 (93,3)	<0,001
Одышка, n (%)		740394 (69,1)	43829 (88,3)	<0,001	29196 (65,6)	784223 (69,9)	<0,001
Отеки, n (%)		814809 (76,0)	39570 (79,7)	<0,001	35520 (79,8)	854379 (76,2)	<0,001
Плохая переносимость физических нагрузок, n (%)		46481 (4,3)	3410 (6,9)	<0,001	6630 (14,9)	49891 (4,4)	<0,001
Рвота, n (%)		296477 (27,7)	15796 (31,8)	<0,001	10167 (22,8)	312273 (27,9)	<0,001
Сердцебиение, n (%)		507898 (47,4)	30394 (61,2)	<0,001	20113 (45,2)	538292 (48,0)	<0,001
Тошнота, n (%)		485899 (45,3)	23170 (46,7)	<0,001	20733 (46,6)	509069 (45,4)	<0,001
Хрипы в легких, n (%)		166064 (15,5)	15030 (30,3)	<0,001	22919 (51,5)	181094 (16,2)	<0,001
Цианоз кожи, n (%)		85794 (8,0)	12028 (24,2)	<0,001	7143 (16,0)	97822 (8,7)	<0,001
Шумы в сердце, n (%)		52277 (4,9)	6523 (13,1)	<0,001	932 (2,1)	58800 (5,2)	<0,001
Инструментальные							
Венозный застой легких по данным рентгеновских исследований, n (%)		56797 (5,3)	8733 (17,6)	<0,001	6379 (14,3)	65530 (5,8)	<0,001
Гипертрофия ЛЖ, n (%)		144358 (13,5)	9916 (20,0)	<0,001	11467 (25,8)	154274 (13,8)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	[20, 150]	80,0 (80,0, 85,0)	80,0 (80,0, 90,0)	<0,001	80,0 (80,0, 90,0)	80,0 (80,0, 85,0)	<0,001
Min-Max значения		(20,0; 150,0)	(20,0; 150,0)		(21,0; 150,0)	(20,0; 150,0)	
Изменение фазы реполяризации ЭКГ, n (%)		497968 (46,5)	24277 (48,9)	<0,001	11812 (26,5)	522245 (46,6)	<0,001
Короткий интервал PQ, n (%)		57173 (5,3)	3545 (7,1)	<0,001	1173 (2,6)	60718 (5,4)	<0,001
Крупноочаговые изменения на ЭКГ, n (%)		360114 (33,6)	22105 (44,5)	<0,001	15514 (34,8)	382219 (34,1)	<0,001
Предсердная экстрасистолия, n (%)		146658 (13,7)	12088 (24,4)	<0,001	5901 (13,3)	158746 (14,2)	<0,001
Синдром ранней реполяризации желудочков, n (%)		45963 (4,3)	2179 (4,4)	0,088	1510 (3,4)	48142 (4,3)	<0,001
Синусовая брадикардия, n (%)		221257 (20,6)	10950 (22,1)	<0,001	5944 (13,3)	232207 (20,7)	<0,001
Синусовая тахикардия, n (%)		184558 (17,2)	10079 (20,3)	<0,001	6717 (15,1)	194637 (17,4)	<0,001
САД, мм рт.ст.	[40, 250]	130,0 (120,0, 140,0)	130,0 (125,0, 145,0)	<0,001	127,5 (120,0, 140,0)	130,0 (120,0, 140,0)	<0,001
Min-Max значения		(40,0; 250,0)	(40,0; 250,0)		(41,0; 250,0)	(40,0; 250,0)	
ФВ ЛЖ, %	[0, 100]	64,0 (60,0, 68,0)	60,0 (53,0, 64,0)	<0,001	62,0 (58,0, 66,0)	64,0 (60,0, 68,0)	<0,001
Min-Max значения		(20,0; 78,0)	(30,0; 72,0)		(32,0; 77,0)	(20,0; 78,0)	
Частота дыхательных движений, в мин	[5, 65]	16,5 (16,0, 18,0)	17,0 (16,0, 18,0)	<0,001	17,0 (16,0, 18,0)	16,5 (16,0, 18,0)	0,057
Min-Max значения		(5,0; 65,0)	(8,0; 62,0)		(5,0; 60,0)	(5,0; 65,0)	

Артериальная гипертония

Признак	Границы для идентификации выбросов	Класс 0 (n=1071609)	Класс 1 (n=49634)	p	Набор для внешней валидации (n=44527)	Набор для разработки (n=1121243)	p
Частота сердечных сокращений, в мин	[25, 300]	72,0 (68,0, 77,0)	72,0 (68,0, 78,0)	<0,001	74,0 (70,0, 79,0)	72,0 (68,0, 77,0)	<0,001
Min-Max значения		(25,0; 250,0)	(25,0; 200,0)		(28,0; 195,0)	(25,0; 250,0)	
Лабораторные							
АлАТ, МЕ/л	[5, 5000]	19,7 (14,2, 28,8)	18,0 (13,0, 26,9)	<0,001	24,5 (17,5, 38,0)	19,6 (14,1, 28,6)	<0,001
Min-Max значения		(5,0; 2585,1)	(5,0; 601,0)		(5,0; 2116,0)	(5,0; 2585,1)	
АсАТ, МЕ/л	[5, 5000]	22,0 (18,0, 28,0)	22,0 (17,5, 29,0)	0,054	25,8 (20,0, 34,0)	22,0 (18,0, 28,0)	<0,001
Min-Max значения		(5,0; 1822,0)	(5,0; 1296,2)		(6,0; 3846,0)	(5,0; 1822,0)	
Глюкоза, ммоль/л	[1, 50]	5,7 (5,1, 6,7)	6,0 (5,2, 7,5)	<0,001	5,8 (5,1, 7,1)	5,7 (5,1, 6,7)	<0,001
Min-Max значения		(2,0; 50,0)	(2,7; 49,5)		(1,0; 50,0)	(2,0; 50,0)	
Креатинин, мкмоль/л	[10, 500]	84,0 (73,7, 97,0)	92,0 (76,8, 112,0)	<0,001	81,0 (70,0, 96,0)	84,0 (74,0, 97,1)	<0,001
Min-Max значения		(40,0; 500,0)	(30,0; 500,0)		(45,0; 500,0)	(30,0; 500,0)	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	[0,1, 75]	6,6 (5,4, 8,0)	7,2 (5,8, 8,8)	<0,001	6,7 (5,5, 8,2)	6,6 (5,4, 8,0)	<0,001
Min-Max значения		(0,6; 75,0)	(1,2; 74,5)		(1,6; 56,5)	(0,6; 75,0)	
Общий холестерин, ммоль/л	[1, 25]	5,2 (4,4, 6,2)	4,8 (3,9, 5,9)	<0,001	5,2 (4,3, 6,1)	5,2 (4,3, 6,2)	0,062
Min-Max значения		(1,0; 25,0)	(1,0; 25,0)		(1,0; 23,0)	(1,0; 25,0)	

Примечание: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма(-фия). Критерии дислипидемии: общий холестерин (ХС) $\geq 5,0$ ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности $\geq 3,0$ ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности $\leq 1,1$ ммоль/л для женщин, ХС липопротеинов высокой плотности $\leq 1,0$ ммоль/л для мужчин, триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л.

Приложение 2. Список предикторов, использованных в разработке итоговых версий моделей (в алфавитном порядке)

	Название признака	Относительная значимость признака
1	Аланинаминотрансфераза	0,039
2	Аспаратаминотрансфераза	0,026
3	Боль за грудиной, в т.ч. купирующаяся нитроглицерином	0,042
4	Венозный застой легких	0,081
5	Масса тела	0,099
6	Возраст	0,300
7	Гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ	0,038
8	Глюкоза крови	0,035
9	Головная боль	0,069
10	Головокружение	0,112
11	Диастолическое артериальное давление	0,034
12	Изменение фазы реполяризации	0,115
13	Ишемическая болезнь сердца	0,076
14	Кашель	0,098
15	Количество госпитализаций за 12 мес.	0,129
16	Количество обращений в поликлинику за 12 мес.	0,170
17	Креатинин крови	0,082
18	Крупноочаговые изменения	0,044
19	Лейкоциты крови	0,042
20	Лихорадка	0,136
21	Митральная недостаточность	0,011
22	Нарушение зрения	0,091
23	Неритмичные тоны сердца	0,143
24	Общая слабость	0,059
25	Общий холестерин	0,032
26	Одышка	0,226
27	Отеки	0,071
28	Пол	0,183
29	Предсердная экстрасистолия	0,117
30	Рвота	0,085
31	Рост	0,097
32	Сердечная недостаточность	0,020
33	Сердцебиение	0,058
34	Систолическое артериальное давление	0,132
35	Табакокурение	0,064
36	Фибрилляция предсердий	0,074
37	Фракция выброса левого желудочка	0,368
38	Хрипы в легких	0,126
39	Цереброваскулярные заболевания	0,056
40	Цианоз кожи	0,140
41	Частота дыхания	0,113
42	Частота сердечных сокращений	0,051
43	Шумы в сердце	0,046

Висцеральная жировая ткань по данным магнитно-резонансной томографии как фактор, ассоциированный с лептинорезистентностью при стабильной ишемической болезни сердца

Рюмшина Н. И., Кошельская О. А., Нарыжная Н. В., Харитонов О. А., Кравченко Е. С., Завадовский К. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". Томск, Россия

Цель. Оценить количественные и радиомические характеристики абдоминальной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) методом магнитно-резонансной томографии, их взаимосвязь с показателями липидного, углеводного обмена, воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также ассоциацию этих факторов с наличием или отсутствием лептинорезистентности (ЛР).

Материал и методы. В исследование включены 46 пациентов со стабильной ИБС. Для определения объема (cm^3) абдоминальной жировой ткани выполняли магнитно-резонансную томографию. В сыворотке крови определяли уровень глюкозы и инсулина, липидный профиль, уровень провоспалительных маркеров и адипокинов. Для количественной оценки наличия ЛР рассчитывали индекс свободного лептина (ИСЛ) (при ИСЛ >25 — наличие ЛР).

Результаты. Выявлено, что в группе с ЛР статистически значимо были выше значения индекса массы тела и индекса HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), уровень инсулина, адипонектина, лептина и выше ИСЛ, тогда как соотношение адипонектин/лептин и уровень рецепторов к лептину в крови были ниже, чем в группе пациентов без ЛР. Межгрупповых различий по объему абдоминальных жировых депо выявлено не было. Группа с ЛР характеризовалась статистически значимо меньшим значением таких радиомических характеристик, как Entropy (Энтропия) и Variance (Дисперсия). В модель многофакторного логистического регрессионного анализа были включены следующие факторы, которые ассоциировались с наличием ЛР: возраст (OR — odds ratio (отношение шансов) 1,24, 95% доверительный интервал (confidence interval, CI): 1,05-1,47), уровень базальной глюкозы (OR 2,50, 95% CI: 0,73-8,62), уровень растворимых рецепторов лептина (OR 0,65, 95% CI: 0,47-

0,91), курение (OR 0,43, 95% CI: 0,065-2,89) и радиомический показатель Entropy (OR 2,44, 95% CI: 0,13-46,5). Чувствительность и специфичность модели составляют 90,6 и 57,1%, соответственно.

Заключение. Выявлены значимые факторы, ассоциированные с наличием ЛР у пациентов со стабильной ИБС — радиомический показатель Entropy, старший возраст, высокий уровень базальной глюкозы, курение и низкое содержание растворимых рецепторов к лептину.

Ключевые слова: висцеральная жировая ткань, радиомика, текстурный анализ, лептинорезистентность, магнитно-резонансная томография.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме ФНИ № 122020300043-1.

Поступила 17/10-2024

Рецензия получена 14/11-2024

Принята к публикации 01/12-2024



Для цитирования: Рюмшина Н. И., Кошельская О. А., Нарыжная Н. В., Харитонов О. А., Кравченко Е. С., Завадовский К. В. Висцеральная жировая ткань по данным магнитно-резонансной томографии как фактор, ассоциированный с лептинорезистентностью при стабильной ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(1):4236. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4236. EDN RZJTRF

Visceral adipose tissue according to magnetic resonance imaging as a factor associated with leptin resistance in stable coronary artery disease

Ryumshina N. I., Koshelskaya O. A., Naryzhnaya N. V., Kharitonova O. A., Kravchenko E. S., Zavadovsky K. V.
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To evaluate quantitative and radiomic characteristics of abdominal visceral adipose tissue (VAT) using magnetic resonance imaging (MRI), their relationship with lipid, carbohydrate metabolism, inflammation in patients with coronary artery disease (CAD), as well as the association of these factors with leptin resistance (LR).

Material and methods. The study included 46 patients with stable CAD. MRI was performed to determine the volume (cm^3) of abdominal adipose tissue. The serum levels of glucose and insulin, lipid profile, proinflammatory markers and adipokines were determined. For quantitative assessment of LR, the free leptin index (FLI) was calculated (FLI >25 indicates LR).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ryumshina@cardio-tomsk.ru

[Рюмшина Н. И.* — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6158-026X, Кошельская О. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-6679-1269, Нарыжная Н. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0003-2264-1928, Харитонов О. А. — м.н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-2818-5882, Кравченко Е. С. — м.н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1235-9956, Завадовский К. В. — д.м.н., руководитель отдела лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614].

Results. In the group with LR, body mass index and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), the levels of insulin, adiponectin, leptin and FLI were significantly higher, while the adiponectin/leptin ratio and the blood level of leptin receptors were lower than in the group of patients without LR. No intergroup differences in abdominal fat volume were found. The group with LR was characterized by a significantly lower value of such radiomic characteristics as Entropy and Variance. The following factors associated with LR were included in the multivariate logistic regression analysis model: age (odds ratio (OR) 1,24, 95% confidence interval (CI): 1,05-1,47), glucose level (OR 2,50, 95% CI: 0,73-8,62), soluble leptin receptor level (OR 0,65, 95% CI: 0,47-0,91), smoking (OR 0,43, 95% CI: 0,065-2,89) and Entropy (OR 2,44, 95% CI: 0,13-46,5). The sensitivity and specificity of the model are 90,6 and 57,1%, respectively.

Conclusion. Significant factors associated with LR in patients with stable CAD were identified: Entropy, older age, high glucose levels, smoking, and low levels of soluble leptin receptors.

Keywords: visceral adipose tissue, radiomics, texture analysis, leptin resistance, magnetic resonance imaging.

Relationships and Activities. The study was carried out within the State assignment № 122020300043-1.

Ryumshina N.I.* ORCID: 0000-0002-6158-026X, Koshelskaya O.A. ORCID: 0000-0002-6679-1269, Naryzhnaya N.V. ORCID: 0000-0003-2264-1928, Kharitonova O.A. ORCID: 0000-0002-2818-5882, Kravchenko E.S. ORCID: 0000-0002-1235-9956, Zavadovsky K.V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
ryumshina@cardio-tomsk.ru

Received: 17/10-2024

Revision Received: 14/11-2024

Accepted: 01/12-2024

For citation: Ryumshina N.I., Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.V., Kharitonova O.A., Kravchenko E.S., Zavadovsky K.V. Visceral adipose tissue according to magnetic resonance imaging as a factor associated with leptin resistance in stable coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4236. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4236. EDN RZJTRF

А/Л — соотношение уровней адипонектина и лептина, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИСЛ — индекс свободного лептина, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛР — лептинорезистентность, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОТ — окружность талии, ПЖТ — подкожная жировая ткань, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ХС — холестерин, CI — confidence interval (доверительный интервал), GS — Gensini Score, OR — odds ratio (отношение шансов), HOMA-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Резистентность к лептину активно изучается в качестве одного из метаболических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Сообщается о связи между висцеральной жировой тканью и лептинорезистентностью.
- Радиомический анализ признаков — это новый метод обработки данных, который позволяет извлекать текстурную информацию о жировых депо из томографических изображений.

Что добавляют результаты исследования?

- Проведение радиомического анализа магнитно-резонансных изображений абдоминальной жировой ткани позволяет получить информацию о ее составе и текстуре.
- Выявлены значимые факторы, ассоциирующиеся с наличием лептинорезистентности у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца — радиомический показатель Entropy, определенный методом магнитно-резонансной томографии, старший возраст, высокий уровень базальной глюкозы, курение и низкое содержание растворимых рецепторов к лептину.

Key messages

What is already known about the subject?

- Leptin resistance is actively studied as one of the metabolic risk factors for cardiovascular diseases.
- A relationship between visceral adipose tissue and leptin resistance is reported.
- Radiomics analysis is a new data processing method allowing extracting textural information about fat depots from tomographic images.

What might this study add?

- Radiomics analysis of magnetic resonance images of abdominal adipose tissue allows obtaining data on its composition and texture.
- The following significant factors associated with leptin resistance in patients with stable coronary artery disease were identified: Entropy, determined by magnetic resonance imaging, older age, high glucose levels, smoking and low soluble leptin receptor levels.

Введение

Лептинорезистентность (ЛР) определяется как состояние, при котором наблюдается повышенная концентрация лептина в сыворотке крови при сни-

жении или отсутствии его анорексигенного эффекта [1]. Синдром ЛР активно изучается в качестве одного из метаболических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Чет-

ких критериев определения ЛР до сих пор не разработано. На практике ЛР может диагностироваться как при однократно выявленном повышении уровня сывороточного лептина, так и при продолжительной гиперлептинемии [3]. Все большую диагностическую ценность приобретает определение индекса свободного лептина (ИСЛ), однако референсный диапазон этого показателя на настоящий момент не установлен. Именно отсутствие стандартизации в определении ЛР обуславливает сложности в трактовке и согласованности результатов исследований, изучающих вклад ЛР в развитие ССЗ и метаболических нарушений. При этом важность ранней диагностики ЛР обусловлена многообразием метаболических эффектов лептина на хроническое субклиническое воспаление, атерогенез и обмен веществ [4]. Механизмы, способствующие развитию резистентности к лептину, изучаются с момента его открытия. Неудивительно, что в нескольких исследованиях, посвященных оценке жировых отложений с использованием компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), сообщалось о связи между висцеральной (ВЖТ) жировой тканью (ЖТ) и ЛР [5, 6]. Однако результаты этих исследований весьма противоречивы, что подчеркивает значимость индивидуальных различий в распределении ЖТ. Мультиспиральная компьютерная томография и МРТ являются доступными методиками для прямой визуализации и количественной оценки жировых отложений, и позволяют избежать противоречий, возникающих из-за метаболических различий между этническими группами. Количественные измерения ВЖТ обычно применяются в клинической практике для оценки метаболических рисков [7, 8]. Радиомический анализ признаков — это новый метод обработки данных, который позволяет извлекать текстурную информацию из томографических изображений для создания наборов данных, содержащих сотни параметров [9]. Однако данные о вкладе в неинвазивную диагностику ЛР текстуры ВЖТ, определяемой радиомическим анализом, отсутствуют. Связь различных жировых депо с лептином, а также с ЛР остается дискуссионной, как и способы диагностики ЛР.

Цель исследования — оценить количественные и радиомические характеристики абдоминальной ВЖТ, определенные методом МРТ, их взаимосвязь с показателями липидного, углеводного обмена, воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также ассоциацию этих факторов с наличием или отсутствием ЛР.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования. Исследование носит одноцентровый ретроспективный когортный характер. Набор пациентов проводился с 01.2017 по 01.2020гг

выборочным методом согласно критериям включения. Пациенты были направлены из кардиологического диспансера на плановую госпитализацию в кардиологическое отделение стационара для проведения диагностического обследования — селективной рентгеноконтрастной коронароангиографии, по результатам которой в 34 случаях была выполнена высокотехнологическая медицинская помощь в виде аортокоронарного шунтирования (32 человека) или протезирования аортального клапана (2 человека).

Проведенное исследование соответствует этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2000г и выполнено с учетом "Правил клинической практики в Российской Федерации", утвержденных Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г № 266¹. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 210 от 18.02.2021г).

Критерии включения: стабильная ИБС, возраст 18–80 лет, выполненная МРТ.

Критерии невключения: неполная информация по клиничко-лабораторным данным, плохое качество МРТ изображений.

Всем включенным в исследование пациентам во время госпитализации были выполнены селективная коронароангиография для подтверждения и оценки выраженности коронарного атеросклероза (по Gensini Score, GS); МРТ абдоминальной области с определением объема ВЖТ и подкожной ЖТ (ПЖТ), а также с проведением текстурного анализа ВЖТ; биохимическая оценка уровня лептина, адипонектина, глюкозы, инсулина, липидного профиля, а также маркеров воспаления — интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом (вчСРБ). Помимо этого, у всех включенных в исследование пациентов собирали анамнез, а также проводили комплекс лабораторных и инструментальных исследований, включающий измерение роста (м), массы тела (кг) с определением индекса массы тела (ИМТ) (отношение массы тела (кг) к росту (m^2)) (kg/m^2), измерение окружности талии (ОТ).

МРТ. Извлечение и выбор радиомических признаков. МРТ проводили на томографе (Titan Vantage, Toshiba) с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Область сканирования включала расстояние от купола диафрагмы до крыльев подвздошных костей. Объем ПЖТ и ВЖТ (cm^3) измеряли на аксиальных изображениях, взвешенных по T2 (TSE) на уровне межпозвоночного диска L4-L5 с использованием пакета программ 3D Slicer 4.9.0 и 5.2.2. Далее рассчитывали соотношение объемов ВЖТ/ПЖТ.

Радиомические характеристики ВЖТ были извлечены из зон интереса с помощью набора инструментов модуля Radiomics (version aa418a5). В данной работе был проведен анализ радиомических показателей первого порядка, основанных на гистограмме интенсивности, которые описывают форму распределения интенсивности пикселей в области интереса. Энергия (Energy) — это мера величины значений вокселей в изображении. Большие

¹ <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=61950>.

значения подразумевают большую сумму квадратов этих значений. Энтропия (Entropy) определяет неопределенность/случайность значений изображения. Она измеряет средний объем информации, необходимый для кодирования значений изображения. Экссесс (Kurtosis) — это мера "пикообразности" распределения значений в области интереса изображения. Более высокий эксцесс подразумевает, что масса распределения сосредоточена в направлении хвоста(-ов), а не в направлении среднего значения. Более низкий эксцесс подразумевает обратное: что масса распределения сосредоточена в направлении пика вблизи среднего значения. Асимметрия (Skewness) измеряет асимметрию распределения значений относительно среднего значения. В зависимости от того, где вытянут хвост и сосредоточена масса распределения, это значение может быть положительным или отрицательным. Общая энергия (Total Energy) — это значение характеристики энергии, масштабированное по объему вокселя в мм³. Однородность (Uniformity) — это мера суммы квадратов каждого значения интенсивности. Это мера однородности массива изображения, где большая однородность подразумевает большую однородность или меньший диапазон дискретных значений интенсивности. Дисперсия (Variance) — это среднее квадратов расстояний каждого значения интенсивности от среднего значения, мера разброса распределения вокруг среднего значения².

Коронароангиография. Селективная коронарная ангиография проводилась на ангиографическом комплексе Cardioscop-V и компьютерной системе Digitron-3NAC, Siemens (Германия). Тяжесть коронарного атеросклероза оценивали по шкале GS: умеренное поражение коронарного русла (21–70%) при <35 баллах, выраженное поражение коронарного русла (≥71%) при ≥35 баллах [10].

Лабораторные анализы. Сыворотку крови пациентов получали из венозной крови, взятой утром натощак. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание лептина (нг/мл) (DVC, Канада), адипонектина (мкг/мл) (Assaypro, США), растворимых рецепторов лептина (нг/мл) (BioVendor, Чехия) и инсулина (мкМЕ/мл) (Monobind, США). Гексокиназным методом оценивали содержание глюкозы (ммоль/л) натощак. Резистентность к инсулину оценивали по гомеостатической модели (Homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) согласно формуле: $HOMA-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} / 22,5$. Содержание общего холестерина (ХС) (ммоль/л), триглицеридов (ТГ) (ммоль/л), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (ммоль/л) определяли в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом с использованием автоматического биохимического анализатора Cobas 6000 с 501 (Roche Diagnostics, Япония). Сывороточное содержание ИЛ-1, -6 и -10 (пг/мл), ФНО-α (пг/мл) и вЧСРБ (пг/мл) определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы Вектор-Бест (Новосибирск, Россия).

Рассчитывали ИСЛ по формуле: $(\text{лептин сыворотки (нг/мл)} / \text{рецептор лептина (нг/мл)}) \times 100$. ЛР устанавливали при ИСЛ >25 [11].

Статистический анализ. Принципы расчета размера выборки: расчет размера выборки не требовался. Стати-

стический анализ выполнялся с использованием пакета программы Jamovi 2.3.28 (The Jamovi project, 2022). Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли по критерию Колмогорова-Смирнова с поправкой Лили-Форса. Категориальные переменные представлены абсолютными (n) и относительными (%) частотами. Непрерывные переменные при нормальном распределении представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение показателя, а при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы и интерквартильного размаха: Me (Q25; Q75). Для устранения влияния пола на интересные показатели была проведена их нормализация по полу. Для выявления различий числовых характеристик в независимых группах использовали критерий Манна-Уитни, т.к. большинство анализируемых признаков не подчинялось нормальному закону распределения. Достоверность различий качественных признаков в двух независимых группах оценивали по точному критерию Фишера. Для оценки взаимосвязи признаков использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Для поиска значимых предикторов ЛР был выполнен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ MPT данных: рассчитаны отношения шансов (OR — odds ratio) и 95% доверительный интервал (CI — confidence interval). Для критического уровня значимости "p" всех процедур статистического анализа использовали значение 0,05.

Результаты

Результаты сравнительной оценки пациентов с ЛР.

В анализ были включены 46 пациентов (28 мужчин и 18 женщин), средний возраст которых составил $61,5 \pm 7,6$ лет. Базовую терапию ИБС составили следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (n=22), антагонисты рецепторов ангиотензина (n=17), блокаторы кальциевых каналов (n=24), β-адреноблокаторы (n=38), диуретики (n=9), статины (n=43). В зависимости от наличия ЛР все обследованные были разделены на 2 группы. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группа без ЛР представлена мужчинами; в ней было больше курильщиков. Группа с ЛР представлена более возрастными пациентами с высоким ИМТ (p=0,007), среди которых чаще встречался сахарный диабет 2 типа (СД2) (p=0,026) и был значимо выше HOMA-IR (p=0,015). Межгрупповых различий по содержанию липидов, а также маркерам воспаления выявлено не было. С высокой статистической значимостью группы различались по адипокиновому профилю.

Результаты анализа объема и радиомических характеристик абдоминальной ВЖТ по данным МРТ. Результаты сравнительного межгруппового анализа радиомических характеристик ВЖТ представлены в таблице 2. Различий по объему жировых депо у пациентов с наличием и отсутствием ЛР не выявлено. При этом по анализируемым радиомическим характеристикам группа с ЛР характеризовалась

² <https://pyradiomics.readthedocs.io/en/latest/features.html#radiomics.ngtdm.RadiomicsNGTDM>.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение		p
	Наличие ЛР (n=32)	Отсутствие ЛР (n=14)	
Клинико-демографические показатели			
Мужской пол, n (%)	14 (44)	14 (100)	<0,001
Метаболический синдром, n (%)	28 (87)	7 (50)	0,057
СД2, n (%)	14 (44)	2 (14)	0,026
Курение, n (%)	10 (31)	10 (71)	0,036
Возраст, лет, M±SD	64,2±6,6	57±8,7	0,014
ИМТ, кг/м², Me (Q25; Q75)	31,6 (28,9; 38,4)	27,6 (26,4; 29,9)	0,007
ОТ, см, M±SD	111,8±15,2	103,1±7,8	0,068
САД, мм рт.ст., M±SD	134,0±15,9	125,9±13,9	0,107
ДАД, мм рт.ст., M±SD	74,3±9,4	75,4±9,4	0,542
Данные КАГ			
Стенозы КА ≥70%, n (%)	23 (72)	11 (78)	0,634
Gensini Score, баллы, Me (Q25; Q75)	26,8 (17,1; 52,1)	25 (14,8; 47,8)	0,402
Биохимические маркеры, Me (Q25; Q75)			
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,5 (5,3; 7,1)	5,6 (5,4; 6,1)	0,136
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	5,3 (3,9; 6,5)	3,8 (2,4; 5,4)	0,086
НОМА-IR	1,5 (1,1; 1,8)	0,9 (0,6; 1,4)	0,015
Общий ХС, ммоль/л	3,8 (3,3; 4,9)	4,1 (3,5; 4,8)	0,583
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,4)	1,4 (1,1; 1,9)	0,358
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,4)	1,2 (1,0; 1,3)	0,720
ИЛ-1, пг/мл	0,9 (0,7; 1,1)	0,7 (0,6; 1,4)	0,821
ИЛ-6, пг/мл	1,5 (0,9; 2,2)	1,04 (0,7; 1,8)	0,176
ФНО-α, пг/мл	0,9 (0,8; 2,4)	0,9 (0,8; 2,3)	0,839
ИЛ-10, пг/мл	2,2 (1,7; 3,4)	1,9 (1,6; 2,4)	0,431
вчСРБ, мг/л	3,2 (2,1; 5,2)	1,8 (1,0; 2,9)	0,118
Адипонектин, мкг/мл	6,7 (4,7; 9,3)	4,2 (2,9; 6,1)	0,017
Лептин, нг/мл	43,8 (11,9; 142,4)	8,7 (2,7; 4,3)	<0,001
Адипонектин/Лептин	0,19 (0,06; 0,49)	1,12 (0,73; 1,9)	<0,001
Рецептор лептина, нг/мл	17,2 (13,1; 20,1)	20,2 (18,7; 23,4)	0,003
ИСЛ	261 (82,3; 934)	18,0 (13,8; 23,1)	<0,001

Примечание: данные представлены как М±SD, где М — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение при нормальном распределении показателя, как Ме (Q25; Q75) — медиана и интерквартильный размах интервал при распределении, отличном от нормального; вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИСЛ — индекс свободного лептина, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛР — лептинорезистентность, ОТ — окружность талии, САД — артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФНО-α — фактор некроза опухоли, ХС — холестерин, НОМА-IR — Homeostasis model assessment of insulin resistance (гомеостатическая модель инсулинорезистентности).

значимо меньшими значениями показателей Entropy и Variance по сравнению с пациентами без ЛР.

Корреляционный анализ объемов ВЖТ, ПЖТ, а также радиомических переменных с показателями углеводного обмена, липидного спектра, системными маркерами воспаления и адипокинами выявил ряд закономерностей.

В группе без ЛР объем ПЖТ коррелировал только с ОТ ($r=0,604$, $p=0,022$), в то время как объем ВЖТ — с ИМТ ($r=0,761$, $p=0,002$), с индексом GS ($r=0,747$, $p=0,002$), глюкозой ($r=0,546$, $p=0,044$), ИЛ-6 ($r=0,648$, $p=0,012$), вчСРБ ($r=0,725$, $p=0,003$) и соотношением уровней адипонектина и лептина (А/Л) ($r=-0,564$, $p=0,036$). Отношение ВЖТ/ПЖТ

коррелировало с базальной глюкозой ($r=0,733$, $p=0,003$), общим ХС ($r=0,613$, $p=0,022$) и ИЛ-10 ($r=-0,543$, $p=0,048$). Корреляционных взаимосвязей радиомических параметров с исследуемыми биохимическими показателями выявлено не было.

В группе с наличием ЛР объем ПЖТ отрицательно коррелировал с возрастом ($r=-0,369$, $p=0,013$), систолическим артериальным давлением артериальным давлением ($r=-0,360$, $p=0,030$) и А/Л ($r=-0,575$, $p<0,001$), положительно — с ИМТ ($r=0,731$, $p<0,001$), ОТ ($r=0,622$, $p<0,001$), с уровнем сывороточного лептина ($r=0,528$, $p=0,003$) и ИСЛ ($r=0,522$, $p=0,004$). Объем ВЖТ показал положительные корреляционные связи с ИМТ ($r=0,649$, $p<0,001$), ОТ ($r=0,806$,

Таблица 2

Характеристика объемных и радиомических показателей абдоминальной ЖТ в исследуемых группах

Показатель	Наличие ЛР (n=32)	Отсутствие ЛР (n=14)	p
Данные МРТ, Ме (Q25; Q75)			
Объем ПЖТ, см ³	240 (205; 337)	209 (143; 286)	0,104
Объем ВЖТ, см ³	152 (113; 213)	118 (90; 133)	0,081
ВЖТ/ПЖТ	0,59 (0,45; 0,83)	0,59 (0,44; 0,66)	0,697
Радиомические показатели			
Energy, M±SD	1,02 ^{e+12} ±3,75 ^{e+11}	8,90 ^{e+11} ±3,74 ^{e+11}	0,102
Entropy, M±SD	6,3±0,36	6,6±0,33	0,007
Kurtosis, M±SD	2,9±0,45	2,7±0,47	0,428
Skewness, M±SD	-0,0253±0,3	0,1258±0,3	0,804
Total Energy, M±SD	3,69 ^{e+12} ±1,43 ^{e+12}	3,23 ^{e+12} ±1,57 ^{e+12}	0,222
Uniformity, Me (Q25; Q75)	0,01 (0,012; 0,017)	0,01 (0,01; 0,014)	0,026
Variance, Me (Q25; Q75)	241108 (178587; 354533)	351720 (242464; 437242)	0,011

Примечание: данные представлены как M±sd, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение при нормальном распределении показателя, как Me (Q1; Q3) медиана и межквартильный интервал при отсутствии нормального распределения. ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ЖТ — жировая ткань, ЛР — лептинорезистентность, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖТ — подкожная жировая ткань.

Таблица 3

Результаты однофакторного регрессионного анализа

Однофакторный анализ			
Фактор	OR	95% CI	p
Мужской пол	0,12	0,257-0,743	<0,001
СД2	4,67	0,89-24,3	0,068
Курение	0,182	0,05-0,72	0,015
Возраст	1,14	1,03-1,26	0,010
ИМТ	1,23	1,03-1,46	0,022
ОТ	1,06	0,99-1,12	0,059
Индекс Gensini Score	1,00	0,98-1,02	0,981
Глюкоза натощак	1,57	0,84-2,97	0,160
Инсулин натощак	1,25	0,93-1,69	0,133
Общий ХС	0,97	0,57-1,63	0,901
Триглицериды	1,60	0,54-4,74	0,393
ХС ЛВП	0,99	0,10-9,77	0,99
ИЛ-6	1,68	0,67-4,21	0,270
вчСРБ	0,98	0,86-1,12	0,783
ФНО-α	1,09	0,58-2,05	0,785
Адипонектин	1,32	0,99-1,75	0,504
Лептин	5,45	0,96-30,78	0,055
А/Л	0,51	0,19-0,14	0,014
Рецептор лептина	0,803	0,68-0,95	0,009
Объем ПЖТ	1,01	0,99-1,01	0,119
Объем ВЖТ	1,01	0,99-1,02	0,068
ВЖТ/ПЖТ	1,53	0,24-9,95	0,654
Energy	1,00	0,9-1,1	0,301
Entropy	0,069	0,008-0,72	0,025
Kurtosis	1,78	0,43-7,31	0,421
Skewness	0,57	0,08-4,22	0,583
Uniformity	2,43	1,16-50,6	0,046
Variance	1,01	0,99-1,01	0,123

Примечание: А/Л — соотношение адипонектина и лептина, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным способом, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИСЛ — индекс свободного лептина, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ОТ — окружность талии, ПЖТ — подкожная жировая ткань, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ХС — холестерин, CI — confidence interval (доверительный интервал), OR — odds ratio (отношение шансов).

$p < 0,001$), с уровнем ТГ ($r = 0,417$, $p = 0,025$) и отрицательную корреляцию с уровнем адипонектина ($r = -0,446$, $p = 0,016$). Отношение ВЖТ/ПЖТ коррелировало с уровнем сывороточного адипонектина ($r = -0,418$, $p = 0,042$) и имело тенденцию к корреляции с сывороточным лептином ($r = -0,393$, $p = 0,051$). Радиомические показатели продемонстрировали следующие корреляции: Kurtosis с уровнем ТГ ($r = 0,389$, $p = 0,028$), Variance с уровнем ИЛ-10 ($r = 0,354$, $p = 0,047$), Entropy с рецепторами лептина ($r = 0,397$, $p = 0,025$), а также отрицательную корреляционную связь Kurtosis с адипонектином ($r = -0,478$, $p = 0,006$) и Uniformity с рецепторами лептина ($r = -0,388$, $p = 0,029$).

Поскольку при делении нашей выборки на группы по наличию ЛР, группа без ЛР оказалась представлена исключительно мужчинами, мы провели дополнительный анализ, чтобы выявить вероятные различия по полу. Установили, что по интересующим нас МРТ параметрам (объем ЖТ, радиомические характеристики) межгрупповых различий по полу нет. Различия по полу выявлены по сывороточным уровням базальной глюкозы, ХС ЛВП, адипонектина, лептина, но не было выявлено различий по уровню растворимого рецептора лептина.

Результаты регрессионного анализа. Для определения МРТ-признаков и радиомических признаков, способных улучшить прогностическую модель выявления ЛР, был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ (таблица 3), по данным которого установлены статистически значимые ассоциации факторов с ЛР, среди которых следующие количественные и качественные признаки: мужской пол, курение, возраст, ИМТ, уровень сывороточного лептина и рецептора лептина, соотношение А/Л, а также такие радиомические показатели, как Entropy и Uniformity. В модель многофакторного логистического регрессионного анализа были включены следующие факторы, которые ассоциировались с наличием ЛР: возраст (OR 1,24, CI: 1,05–1,47; $p = 0,011$), базальный уровень глюкозы (OR 2,50, CI: 0,73–8,62; $p = 0,147$), уровень растворимых рецепторов лептина (OR 0,65, CI: 0,47–0,91; $p = 0,012$), курение (OR 0,43, CI: 0,065–2,89; $p = 0,386$) и радиомический показатель Entropy (OR 2,44, CI: 0,13–46,5; $p = 0,553$). Хотя наиболее сильными предикторами в данной модели являются возраст и уровень рецепторов к лептину, характеристика текстуры ВЖТ первого порядка Entropy, базальный уровень глюкозы и курение также оказались независимыми, но менее значимыми, по сравнению с предыдущими, предикторами ЛР (омнибусный тест отношения правдоподобия $p = 0,017$, $p = 0,028$, $p = 0,004$, соответственно). Функциональная связь показателей модели находится в допустимых пределах (коэффициент псевдорандомизации Найджелкерка $R_2N = 0,624$; статистики коллинеарности — для всех факторов VIF $< 4,5$,

толерантность $> 0,25$). Согласно полученным данным ROC-анализа данная модель логистической регрессии имеет диагностическую точность 80,4%, чувствительность 90,6%, специфичность 57,1%, площадь под кривой (AUC) = 0,900.

Обсуждение

В настоящей работе впервые приведены результаты анализа взаимосвязи характеристик объема и радиомических переменных первого порядка абдоминальной ВЖТ по данным МРТ с особенностями системных метаболических нарушений и выраженностью низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ЛР. К основным результатам данной работы можно отнести следующие моменты. Независимыми факторами, статистически значимо ассоциирующимися с ЛР, являются возраст пациента, уровень растворимых рецепторов лептина, базальный уровень глюкозы, курение и радиомический показатель структуры абдоминальной ВЖТ — Entropy, определенный по данным МРТ.

В группе с ЛР выявлены положительные ассоциации объема ПЖТ с уровнем сывороточного лептина и индексом свободного лептина. Установлена положительная связь ВЖТ с уровнем ТГ крови и отрицательная связь с уровнем адипонектина. В настоящей работе впервые определена значимость МР-томографических радиомических характеристик первого порядка ВЖТ в оценке ЛР у пациентов со стабильной ИБС.

Полученные результаты демонстрируют, что текстурный анализ абдоминальной ВЖТ имеет перспективы в диагностике ЛР у лиц ИБС.

Проведен анализ межгрупповых различий в группе с ЛР в зависимости от пола. В исследуемой выборке не выявлено различий объема жировых депо, а также текстуры ВЖТ между мужчинами и женщинами.

Важность своевременной диагностики ЛР у лиц с ИБС обусловлена снижением концентрации растворимых рецепторов лептина в сыворотке крови при прогрессировании абдоминального ожирения, что ассоциируется с более агрессивным развитием атеросклероза и поддержанием системного воспалительного процесса [12]. Было показано, что ИБС в контексте статуса эпикардиальных адипоцитов может быть охарактеризована как "метаболическое воспаление", что позволяет предположить прямое участие адипоцитов в патогенезе ИБС и ЛР через развитие адипокинового дисбаланса и активацию провоспалительных процессов [13]. В обследованной нами выборке группа с ЛР отличается более высоким уровнем сывороточного лептина, но меньшим содержанием рецепторов к лептину, и как следствие более высоким ИСЛ, что согласуется с данными Поляковой Е. А. (2021).

Повышение ИСЛ отражает нарушение связей в системе "лептин-рецептор" и запускает механизмы компенсации для преодоления резистентности периферических тканей к лептину, что подтверждается заметной отрицательной связью между уровнями лептина и его растворимых рецепторов в сыворотке крови больных ИБС [14]. Кроме того, лептин влияет на гипоталамические центры голода и насыщения, подавляет аппетит, увеличивает расход энергии, способствует возникновению чувства насыщения. Некоторые исследования подтвердили положительную связь между курением и гиперлептинемией, т.е. у курящего человека уровень лептина несколько повышается. При прекращении курения уровень лептина снижается, что должно приводить к снижению расхода энергии и усилению аппетита. Однако при избыточном накоплении ЖТ нормальный механизм работы лептина нарушается, рецепторы к лептину у тучных людей становятся к нему невосприимчивыми и формируется ЛР [15]. Это согласуется с выявленной нами обратной связью курения с наличием ЛР.

Гормональный статус ЖТ при артериальной гипертензии, ИБС и других ССЗ, ассоциированных с ожирением, характеризуется более высоким уровнем лептина и резистина у женщин по сравнению с мужчинами [16]. С учетом имеющихся данных о физиологических гендерных различиях чувствительности к лептину, мы сравнили количественные и текстурные характеристики ВЖТ в группе с ЛР в зависимости от пола, но в исследуемой выборке значения этих параметров у мужчин и женщин значимо не различались.

Секретируемые ЖТ адипокины участвуют в регуляции массы тела (лептин и адипонектин), местного воспаления (ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β), сосудистой функции (резистин, эндотелин-1) [17]. При увеличении массы ЖТ происходит ее инфильтрация активированными макрофагами, усиленно продуцирующими воспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6), которые выходят в кровоток и начинают действовать за пределами ЖТ [18]. Полученные нами корреляции объема ВЖТ с НОМА-IR, уровнями ТГ и ХС ЛВП у пациентов с ИБС согласуются с анализом среди пациентов с СД2 [19]. Имеются данные о взаимосвязи объема ПЖТ с диаметром абдоминальной аорты, в т.ч. за счет продукции большого числа медиаторов воспаления и повреждения сосудистой стенки [20]. В работе Genske F, et al. (2018) объем ПЖТ оказался единственным показателем, который независимо от ИМТ коррелировал с уровнем лептина [21]. Связь объема ВЖТ с адипонектином, лептином и резистентностью к инсулину, а также с ХС ЛВП и ТГ в сыворотке аналогична анализу роли абдоминального ожирения при ИБС [22]. Однако в отличие от прогностической роли объема ВЖТ, приведенной

статье Худяковой А.Д. и др. (2024), в настоящей работе объемы абдоминальных жировых депо не имели диагностической значимости в выявлении ЛР у лиц с ИБС, но ассоциировались с содержанием в крови биомаркеров воспаления и показателями углеводного и липидного обменов.

Проведен анализ новых неинвазивных маркеров ЛР у лиц с ИБС. В литературе представлены единичные публикации, посвященные радиомике ЖТ в кардиологии. В ряде работ показаны потенциальные возможности текстурного анализа периваскулярного жира в диагностике нестабильности атеросклеротических бляшек [23, 24] и как потенциального биомаркера гиперхолестеринемии [25], в выявлении воспаления при остром инфаркте миокарда за счет наличия специфического радиомического фенотипа [26]. Сообщается, что текстурный анализ периатриальной ЖТ может рассматриваться в качестве перспективного неинвазивного метода прогнозирования неблагоприятных исходов катетерного лечения идиопатической фибрилляции предсердий [27]. В отличие от этих работ, мы оценивали радиомические характеристики первого порядка абдоминальной ВЖТ. Показатель Entropy, как вероятный дополнительный предиктор ЛР, имеет некоторые особенности, от которых зависит ее значение. Entropy отражает гетерогенность ткани, характеризует случайность в уровнях серого, а не в распределении уровней серого в интересующей области. Важно отметить, что Entropy подвержена изменениям при обработке и получении изображения. Поскольку Entropy зависит от площади, любая область интереса, охватывающая <200 пикселей, может привести к неточной оценке связи Entropy с любой переменной [28]. Отметим, что в настоящей работе зона интереса превышала 2000 пикселей, что исключает влияние его технического ограничения на результаты. В отсутствие гистологического анализа образцов абдоминальной ВЖТ, сложно однозначно утверждать о ее неоднородности. Впрочем, повышенные значения Entropy могут быть обусловлены сочетанием гипертрофии/гиперплазии адипоцитов и увеличением межклеточного пространства за счет фиброзной ткани и сети капилляров. Действительно, избыточная аккумуляция дисфункциональной ВЖТ характеризуется развитием гипертрофии адипоцитов без соответствующего ангиогенного ответа, что ведет к локальной тканевой гипоксии, которая рассматривается патофизиологами, как один из инициирующих факторов воспаления в ЖТ. Быстрое увеличение объема адипоцитов приводит к их нестабильности и разрушению, в результате чего высвобождаются молекулы, ассоциированные с повреждением тканей, усиливается выработка провоспалительных факторов, инфильтрация ЖТ макрофагами, активация процессов окислительного стресса с последующим развитием ремоделирова-

ния внеклеточного матрикса [29, 30]. Согласно нашим результатам, текстурные МРТ-характеристики абдоминальной ВЖТ достигают превосходной прогностической эффективности, что в перспективе позволит быстро (анализ одного среза L4-L5), неинвазивно, без лучевой нагрузки и, теоретически, более экономично, фенотипировать пациентов с ИБС, имеющих повышенный риск развития ЛР.

Ограничения исследования. К ограничениям исследования можно отнести его ретроспективный характер, небольшой размер выборки, преобладание в выборке мужчин.

Литература/References

1. Borodkina AD, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. Leptin resistance: unsolved diagnostic issues. Problems of Endocrinology. 2018;64(1):62-6. (In Russ.) Бородкина Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики. Проблемы эндокринологии. 2018;64(1):62-6. doi:10.14341/probl8740.
2. Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. Consilium Medicum. 2021;23(4):311-25. (In Russ.) Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021;23(4):311-25. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832.
3. Zhao Sh, Kusminski CM, Elmquist JK, et al. Leptin: Less Is More. Diabetes. 2020;69(5):823-9. doi:10.2337/dbi19-0018.
4. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, et al. Leptin, obesity, and leptin resistance: Where are we 25 years later? Nutrients. 2019;11(11):2704. doi:10.3390/nu11112704.
5. Machann J, Stefan N, Wagner R, et al. Normalized Indices Derived from Visceral Adipose Mass Assessed by Magnetic Resonance Imaging and Their Correlation with Markers for Insulin Resistance and Prediabetes. Nutrients. 2020;12(7):2064. doi:10.3390/nu12072064.
6. Vita E, Stefani A, Piro G, et al. Leptin-mediated meta-inflammation may provide survival benefit in patients receiving maintenance immunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). Cancer Immunol Immunother. 2023;72(11):3803-12. doi:10.1007/s00262-023-03533-0.
7. Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN, et al. Ectopic adipose tissue: frequency and clinical characteristics of obesity phenotypes in patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(6):3980. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. и др. Эктопическая жировая ткань: частота и клинические характеристики фенотипов ожирения у пациентов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(6):3980. doi:10.15829/1728-8800-2024-3980.
8. Zyubanova IV, Ryumshina NI, Mordovin VF, et al. Relationships of the size of abdominal and perirenal fat depots with markers of meta-inflammatory and renal damage in patients with resistant hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(2):207-23. (In Russ.) Зюбанова И.В., Рюмшина Н.И., Мордовин В.Ф. и др. Взаимосвязи размеров абдоминальных и паранефральных жировых депо с маркерами метавоспаления и повреждения почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2024;30(2):207-23. doi:10.18705/1607-419X-2024-2318.
9. Tharmaseelan H, Froelich MF, Nörenberg D, et al. Influence of local aortic calcification on periaortic adipose tissue radiomics texture features—a primary analysis on PCCT. Int J Cardiovasc Imaging. 2022;38(11):2459-67. doi:10.1007/s10554-022-02656-2.
10. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. Russian Journal of Cardiology. 2014;(6):24-9. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал. 2014;(6):24-9.
11. Gorbatsovskaya EE, Dyleva YuA, Belik EV, et al. Identification of leptin resistance in patients with coronary artery disease and heart defects. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(8):5455. (In Russ.) Горбатовская Е.Е., Дылева Ю.А., Белик Е.В. и др. Выявление лептинорезистентности у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца. Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5455. doi:10.15829/1560-4071-2023-5455.
12. Brown RJ, Meehan CA, Gorden P. Leptin does not mediate hypertension associated with human obesity. Cell. 2015;162(3):465-6. doi:10.1016/j.cell.2015.07.007.
13. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, et al. Adipocytes Directly Affect Coronary Artery Disease Pathogenesis via Induction of Adipokine and Cytokine Imbalances. Front Immunol. 2019;10:2163. doi:10.3389/fimmu.2019.02163.
14. Polyakova EA. The role of soluble leptin receptor in the pathogenesis of coronary heart disease. Regional blood circulation and microcirculation. 2021;20(3):34-45. (In Russ.) Полякова Е.А. Роль растворимых рецепторов лептина в патогенезе ишемической болезни сердца. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(3):34-45. doi:10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45.
15. Drapkina OM. Smoking and related problems in the practice of a cardiologist. Arterial'naya gipertenziya. 2010;16(2):164-9. (In Russ.) Драпкина О.М. Курение и ассоциированные с ним проблемы в практике кардиолога. Артериальная гипертензия. 2010;16(2):164-9.
16. Hussein YKhH. Leptin and gender characteristics of metabolic disorders in obesity. Juvenis scientia. 2022;8(1):19-31. (In Russ.) Хуссейн Ю.Х.Х. Лептин и половые особенности метаболических нарушений при ожирении. Juvenis Scientia. 2022;8(1):19-31. doi:10.32415/jscentia_2022_8_1_19-31.
17. Gruzdeva OV, Belik EV, Dyleva YuA, et al. Relationships between the expression of adipocytokine genes and the calcification of coronary arteries in patients with coronary artery disease. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(3):68-77. (In Russ.) Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А. и др. Взаимосвязь экспрессии генов адипоцитоклинов и кальцификации коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Сибирский журнал кли-

Заключение

В настоящей работе выявлены значимые факторы, ассоциирующиеся с наличием ЛР у пациентов со стабильной ИБС — радиомический показатель Entropy, определенный методом МРТ, старший возраст, высокий базальный уровень глюкозы, курение и низкое содержание растворимых рецепторов к лептину.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме ФНИ № 122020300043-1.

- нической и экспериментальной медицины. 2021;36(3):68-77. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-3-68-77.
18. Kern L, Mittenbühler MJ, Vesting AJ, et al. Obesity-induced TNF α and IL-6 signaling: The missing link between obesity and inflammation-driven liver and colorectal cancers. *Cancers (Basel)*. 2018;11(1):24-45. doi:10.3390/cancers11010024.
19. Wang M, Luo Y, Cai H, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus using noninvasive MRI quantitation of visceral abdominal adiposity tissue volume. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(6):1076-86. doi:10.21037/qims.2019.06.01.
20. Ryumshina NI, Koshelskaya OA, Kologrivova IV, et al. MRI assessment of the abdominal adipose tissue and the state of the abdominal aorta in patients with coronary artery disease: association with metabolic disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(3):95-104. (In Russ.) Рюшина Н. И., Кошельская О. А., Кологривова И. В. и др. Магнитно-резонансная томографическая оценка абдоминальной жировой ткани и состояние брюшной аорты у пациентов с ишемической болезнью сердца: связь с нарушениями метаболизма. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(3):95-104. doi:10.20538/1682-0363-2021-3-95-104.
21. Genske F, Kühn JP, Pietzner M, et al. Abdominal fat deposits determined by magnetic resonance imaging in relation to leptin and vaspin levels as well as insulin resistance in the general adult population. *Int J Obes*. 2018;42:183-9. doi:10.1038/ijo.2017.187.
22. Hudiakova AD, Polonskaya YV, Shcherbakova LV, et al. Associations of circulating adipokines and coronary artery disease in young adults. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3965. (In Russ.) Худякова А. Д., Полонская Я. В., Щербакова Л. В. и др. Ассоциации циркулирующих адипокинов и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3965. doi:10.15829/1728-8800-2024-3965.
23. Hu GQ, Ge YQ, Hu XK, et al. Predicting coronary artery calcified plaques using perivascular fat CT radiomics features and clinical risk factors. *BMC Med Imaging*. 2022;22(1):134. doi:10.1186/s12880-022-00858-7.
24. Mundt P, Tharmaseelan H, Hertel A, et al. Periaortic adipose radiomics texture features associated with increased coronary calcium score-first results on a photon-counting-CT. *BMC Med Imaging*. 2023;23(1):97. doi:10.1186/s12880-023-01058-7.
25. Kahmann J, Tharmaseelan H, Riffel P, et al. Pericoronary radiomics texture features associated with hypercholesterolemia on a photon-counting-CT. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1223035. doi:10.3389/fcvm.2023.1223035.
26. Lin A, Kolossváry M, Yuvaraj J, et al. Myocardial Infarction Associates With a Distinct Pericoronary Adipose Tissue Radiomic Phenotype: A Prospective Case-Control Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2371-83. doi:10.1016/j.jcmg.2020.06.033.
27. Ilyushenkova JN, Sazonova SI, Popov EV, et al. Radiomic phenotype of periaortic adipose tissue in the prognosis of late postablation recurrence of idiopathic atrial fibrillation. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2023;15(2):48-58. (In Russ.) Ильюшенкова Ю. Н., Сазонова С. И., Попов Е. В. и др. Радиомический фенотип периаортальной жировой ткани в прогнозе позднего постабляционного рецидива идиопатической фибрилляции предсердий. *Современные технологии в медицине*. 2023;15(2):48-58. doi:10.17691/stm2023.15.2.05.
28. Saleh M, Virarkar M, Mahmoud HS, et al. Radiomics analysis with three-dimensional and two-dimensional segmentation to predict survival outcomes in pancreatic cancer. *World J Radiol*. 2023;15(11):304-14. doi:10.4329/wjr.v15.i11.304.
29. Lee MJ, Kim J. The pathophysiology of visceral adipose tissues in cardiometabolic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2024;222:116116. doi:10.1016/j.bcp.2024.116116.
30. Chen HJ, Yan XY, Sun A, et al. Adipose extracellular matrix deposition is an indicator of obesity and metabolic disorders. *J Nutr Biochem*. 2023;111:109159. doi:10.1016/j.jnutbio.2022.109159.

Комплексная модель многофакторного прогнозирования жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у больных инфарктом миокарда

Аверьянова Е. В.¹, Тонкоглаз А. А.¹, Чернова А. А.¹, Донецкая Н. А.^{1,2}, Олейников В. Э.¹

¹ФГБОУ ВО "Пензенский государственный университет". Пенза; ²ГБУЗ "Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко". Пенза, Россия

Цель. Выявление маркеров развития пробежек желудочковой тахикардии (ЖТ), создание многофакторной модели прогнозирования аритмических событий у больных инфарктом миокарда (ИМ) на госпитальном этапе.

Материал и методы. Объектом исследования стали 80 больных ИМ в возрасте $55,6 \pm 8,7$ лет. Обследование проводили на 7-9 сут. ИМ: эхокардиография, оценка глобальной продольной деформации (GLS), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с применением внутривенного контрастного вещества, определение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). При многосуточном мониторингировании электрокардиограммы (ММ ЭКГ) в течение 72 ч выявляли пробежки ЖТ, выполнялся анализ микровольтной альтернации зубца Т (МАТ), турбулентности сердечного ритма, поздних потенциалов желудочка, вариабельности сердечного ритма, хронотропной нагрузки сердца, дисперсии QT. Конечной точкой считали наличие ≥ 1 эпизода ЖТ (≥ 3 комплекса QRS) по данным ММ ЭКГ.

Результаты. У 10 (12,5%) больных, которые составили группу "ЖТ", были зарегистрированы неустойчивые пробежки ЖТ. Остальные 70 (87,5%) человек, не имевших эпизодов ЖТ, вошли в группу сравнения — "С". По данным МРТ установлено, что масса рубцовой ткани — $36,8 \pm 23,7$ г и её процентное содержание — $28,5 \pm 19,8\%$ в группе "ЖТ" было выше, чем в группе "С" — $16,9$ (6,5; 27,9) г ($p=0,025$) и $13,3$ (5,8; 22,2)% ($p=0,045$), соответственно.

По данным однофакторного регрессионного анализа установлены факторы, ассоциированные с риском ЖТ: ишемическая болезнь сердца в анамнезе, высокие значения NT-proBNP, турбулентности сердечного ритма, МАТ, конечный диастолический размер, GLS, масса рубцовой ткани, рубцовая зона от общей массы мио-

карда (%), параметры вариабельности сердечного ритма в ночные часы — ULfP, TINN, SDANN.

Заключение. Предложена многофакторная модель прогнозирования неустойчивой ЖТ у больных ИМ, включающая следующие параметры: конечный диастолический размер, МАТ, NT-proBNP, GLS, массу рубцовой ткани и наличие ишемической болезни сердца в анамнезе.

Ключевые слова: жизнеугрожающие нарушения ритма, инфаркт миокарда, многосуточное мониторирование электрокардиограммы, магнитно-резонансная томография.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20088, <https://rscf.ru/project/24-25-20088>.

Поступила 26/09-2024

Рецензия получена 21/10-2024

Принята к публикации 02/11-2024



Для цитирования: Аверьянова Е. В., Тонкоглаз А. А., Чернова А. А., Донецкая Н. А., Олейников В. Э. Комплексная модель многофакторного прогнозирования жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма у больных инфарктом миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1):4215. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4215. EDN OODLYB

Complex multifactorial prediction model for life-threatening ventricular arrhythmias in patients with myocardial infarction

Averyanova E. V.¹, Tonkogla A. A.¹, Chernova A. A.¹, Donetskaya N. A.^{1,2}, Oleynikov V. E.¹

¹Penza State University. Penza; ²Burdenko Penza Regional Clinical Hospital. Penza, Russia

Aim. To identify markers of ventricular tachycardia (VT), as well as to create a multifactorial prediction model for arrhythmic events in inpatients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 80 patients with MI aged $55,6 \pm 8,7$ years. The following examination was carried out on days 7-9 of MI: echocardiography, assessment of global longitudinal strain

(GLS), contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI), determination of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). During 72-hour electrocardiographic (ECG) monitoring, we detected VT runs, as well as analyzed microvolt T-wave alternans (TWA), heart rate turbulence, late ventricular potentials, heart rate variability, cardiac chronotropic load, and QT dispersion. The end point was the presence

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: averyanova-elena90@bk.ru

[Аверьянова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-9925-2096, Тонкоглаз А. А. — инженер-исследователь научной лаборатории "Комплексные методы изучения биомеханики и электрофизиологии сердечно-сосудистой системы", ORCID: 0000-0002-5647-9837, Чернова А. А. — аспирант очной формы обучения кафедры "Терапия", ORCID: 0009-0002-7957-8034, Донецкая Н. А. — зав. отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог, по совместительству ассистент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-6423-6889, Олейников В. Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259].

of ≥ 1 VT episode (≥ 3 QRS complexes) according to multi-day ECG monitoring data.

Results. Nonsustained VT runs were recorded in 10 (12,5%) patients, who made up the VT group. The remaining 70 (87,5%) people who did not have VT episodes were included in the comparison group. MRI data established that the scar tissue mass ($36,8 \pm 23,7$ g) and percentage ($28,5 \pm 19,8\%$) in the VT group was higher than in the comparison group ($16,9$ (6,5; 27,9) g ($p=0,025$) and $13,3$ (5,8; 22,2)% ($p=0,045$), respectively).

Univariate regression analysis revealed following factors associated with the VT risk: history of coronary artery disease, high NT-proBNP values, heart rate turbulence, microvolt TWA, end diastolic dimension, GLS, scar tissue mass, scar area from total myocardial mass (%), night-time heart rate variability parameters — ULfP, TINN, SDANN.

Conclusion. A multifactorial model for predicting non-sustained VT in patients with MI is proposed, including the following parameters: end-diastolic dimension, MAT, NT-proBNP, GLS, scar tissue mass, and history of coronary artery disease.

Keywords: life-threatening rhythm disturbances, myocardial infarction, long-term electrocardiogram monitoring, magnetic resonance imaging.

Relationships and Activities. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 24-25-20088, <https://rscf.ru/project/24-25-20088>.

Averyanova E. V.* ORCID: 0000-0001-9925-2096, Tonkoglyaz A. A. ORCID: 0000-0002-5647-9837, Chernova A. A. ORCID: 0009-0002-7957-8034, Donetskaya N. A. ORCID: 0000-0001-6423-6889, Oleynikov V. E. ORCID: 0000-0002-7463-9259.

*Corresponding author: averyanova-elena90@bk.ru

Received: 26/09-2024

Revision Received: 21/10-2024

Accepted: 02/11-2024

For citation: Averyanova E. V., Tonkoglyaz A. A., Chernova A. A., Donetskaya N. A., Oleynikov V. E. Complex multifactorial prediction model for life-threatening ventricular arrhythmias in patients with myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4215. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4215. EDN OODLYB

BCP — вариабельность сердечного ритма, BCC — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖНР — жизнеугрожающие нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МАТ — микровольтная альтернация зубца Т, ММ — многосуточное мониторирование, МРТ — магнитно-резонансная томография, ППЖ — поздние потенциалы желудочков, TCP — турбулентность сердечного ритма, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — Area Under the ROC Curve (площадь под кривой), De — диагностическая точность, GLS — глобальная продольная деформация, GWAS — genome-wide association studies (полногеномные исследования ассоциаций), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SDANN (мс) — средний показатель стандартной погрешности для всех синусовых RR-интервалов за каждые 5 мин в течение сут., Sen — чувствительность, Sp — специфичность, TINN — индекс триангулярной интерполяции гистограммы RR-интервалов, ULfP (мс²) — ультранизкочастотный компонент.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Основным механизмом танатогенеза внезапной сердечной смерти являются жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма.
- Желудочковые тахикардии (ЖТ) у больных инфарктом миокарда (ИМ) имеют преходящий характер, поэтому их не всегда удается зафиксировать.

Что добавляют результаты исследования?

- Определены основные факторы, ассоциированные с риском развития неустойчивых ЖТ у больных ИМ.
- Предложена комплексная многофакторная модель прогнозирования риска неустойчивой ЖТ у больных ИМ на госпитальном этапе.

Key messages

What is already known about the subject?

- The main mechanism of thanatogenesis of sudden cardiac death is life-threatening ventricular arrhythmias.
- Ventricular tachycardia (VT) in patients with myocardial infarction (MI) is transient, so it is not always possible to record it.

What might this study add?

- The main factors associated with the risk of non-sustained VT in patients with MI were identified.
- A comprehensive multifactorial model for predicting the nonsustained VT in patients with MI at the hospital stage was proposed.

Введение

Начало XXI века ознаменовалось значительными достижениями в лечении инфаркта миокарда (ИМ), во многом обусловленными широким распространением первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и внедрением стратегии ранней реваскуляризации. Это в свою очередь позволило значительно снизить показатели летальности. По данным Росстата смертность от ИМ на территории РФ постепенно уменьшилась с 44,6 случаев/100 тыс. населения в 2005г до 34,2 случаев/100 тыс. населения в 2022г [1, 2].

Пациенты, перенесшие ИМ, по-прежнему, подвержены высокому риску развития внезапной сердечной смерти (ВСС), субстратом которой являются структурные изменения миокарда, способствующие развитию жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма (ЖНР) [3, 4]. Согласно данным крупного исследования VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) риск развития ВСС, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, остается наиболее высоким в течение первых 90 сут. после ИМ [5]. В ряде исследований было продемонстрировано, что частота ВСС в те-

чение месяца после перенесенного ИМ колеблется в пределах 1,2-3,6% [6, 7].

В связи с этим своевременная идентификация больных ИМ с высоким риском развития ВСС, позволяющая индивидуализировать тактику лечения еще на стационарном этапе лечения, является важной задачей [8]. Вопрос осложняется тем, что ЖНР имеют преходящий характер, поэтому далеко не всегда удается их зарегистрировать при стандартном холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ЭКГ). Безусловно, увеличение продолжительности регистрации ЭКГ в условиях многосуточного мониторирования (ММ) ЭКГ существенно повышает вероятность регистрации ЖНР, однако данный метод, как правило, малодоступен для больных ввиду разных причин, в т.ч. неудобства в ношении аппарата в течение нескольких дней, отсутствия и нехватки аппаратуры для проведения мониторинга [9].

Представляет интерес разработка комплексного способа многофакторного прогнозирования ЖНР у больных ИМ, который учитывал бы анамнестические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, в т.ч. оценку морфологии и функции сердца (магнитно-резонансная томография — МРТ, эхокардиография — ЭхоКГ), электрическую нестабильность миокарда. Это позволило бы своевременно и точно стратифицировать риски больных и персонализировать профилактические мероприятия, что в свою очередь способствовало бы снижению риска ВСС и улучшению качества жизни больных, перенесших ИМ.

Цель настоящего исследования заключается в идентификации маркеров развития желудочковой тахикардии (ЖТ), полученных при комплексной оценке состояния миокарда, и создании на их основе многофакторной модели риска аритмических событий на госпитальном этапе у больных, перенесших ИМ.

Материал и методы

Открытое одноцентровое проспективное исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол заседания №5 от 28.01.2022г) и проводилось в кардиологическом отделении с палатой реанимации и интенсивной терапии. Использовали следующие критерии включения: возраст 30-70 лет; первичный ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, подтвержденный 12-канальной ЭКГ, наличием инфаркт-связанной артерии по данным коронароангиографии и диагностически значимым повышением уровня тропонина I. Основные критерии исключения: повторный/рецидивирующий ИМ, стеноз ствола левой коронарной артерии >30%, хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональных классов по NYHA (New York Heart Association) в анамнезе; врожденные и приобретенные пороки сердца, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², инсулинозависимый сахарный диабет, тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации. Все пациенты

подписали информированное согласие и включены в исследование на 4-7 сут. ИМ.

В исследование включено 80 больных ИМ. Средний возраст больных составил $55,6 \pm 8,7$ лет, среди них преобладали мужчины — 91,3%. Проведение первичного ЧКВ были подвергнуты 52 (65%) человека, фармакоинвазивная стратегия проводилась у 26 (32,5%) пациентов, у 2 больных реваскуляризация не осуществлялась из-за задержки с обращением за медицинской помощью. Все пациенты получали лекарственную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям [10, 11].

При поступлении определяли уровень тропонина I высокочувствительным методом на анализаторе Architect i2000 (Abbott Laboratories, США). На 7-9 сут. на анализаторе BECKMAN COULTER AU680 (Olympus, Япония) исследовали значения N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), креатинина, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI.

Инструментальные обследования проводили на 7-9 сут. ИМ. ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом сканере Vivid GE 95 Healthcare с анализом изображений при помощи программного обеспечения EchoPAC версии 202 (GE Healthcare). Определяли общепринятые объемные параметры: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), рассчитывали фракцию выброса (ФВ) по методу Симпсона и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). С применением методики спекл-трекинг ЭхоКГ оценивали глобальную продольную деформацию (GLS, %).

МРТ сердца проводили на томографе GE SIGNA Voyager (GE Healthcare, США) с применением внутривенного контрастного вещества Кларискан (гадотеровая кислота, GE Healthcare) с напряженностью поля 1,5 Тл. Для оценки функциональных и морфологических характеристик миокарда использовали кино-режим МРТ в стандартных проекциях, методики T1-, T2- и T2*-картирования. Отсроченное контрастирование оценивали при помощи программы 2D MDE на 7 и 10 мин. Анализ МР-изображений проводили с использованием программного обеспечения CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc.). Изучали следующие показатели: общую массу ишемического повреждения с идентификацией рубцовой ткани и перинфарктной гетерогенной зоны, а также их размеры относительно массы миокарда ЛЖ.

ММ ЭКГ в течение 72 ч осуществляли при помощи комплекса телеметрической регистрации ЭКГ "АСТРОКАРД® — ТЕЛЕМЕТРИЯ" (ЗАО "Медитек", Россия). При анализе записей проводилась оценка нарушений ритма и проводимости, эпизодов депрессии и элевации сегмента ST, микровольтной альтернации зубца Т (МАТ), турбулентности сердечного ритма (ТСР), поздних потенциалов желудочка (ППЖ), вариабельности сердечного ритма (ВСР), хронотропной нагрузки сердца, дисперсии QT [9].

Конечной точкой считали регистрацию пробежек ЖТ (≥ 3 комплекса QRS за 72-часовой период по данным ММ ЭКГ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Данные, соответствующие критериям нормального распределения, представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Параметры, отличные от

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп "С" и "ЖТ"

Показатель	Группа "С" (n=70)	Группа "ЖТ" (n=10)	p
Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)	57,5 (51; 61)	59 (57; 62)	0,387
Мужчины/женщины, n (%)	63 (90)/7 (10)	10 (100)/0 (0)	0,654
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,5±3,7	28,3±4,6	0,536
ИБС в анамнезе, n (%)	21 (30)	5 (50)	0,367
АГ в анамнезе, n (%)	51 (72,9)	8 (80)	0,924
Длительность АГ, лет, Ме (Q25; Q75)/M±SD	4 (2; 8)	7,2±3,7	0,122
Отягощенная наследственность, n (%)	22 (31,4)	4 (40)	0,857
Курение, n (%)	55 (78,6)	7 (70)	0,840
СД 2 типа неинсулинопотребный, n (%)	4 (5,7)	0 (0)	1,000
Первичное ЧКВ, n (%)	46 (65,7)	6 (60)	1,000
Фармакоинвазивная стратегия, n (%)	22 (31,4)	4 (40)	0,857
Без реваскуляризации, n (%)	2 (2,9)	0 (0)	0,589
Время "боль-ТЛТ", мин, Ме (Q25; Q75)/M±SD	120 (60; 240)	73,8±44,9	0,292
Время "боль-ЧКВ", мин, Ме (Q25; Q75)	285 (170; 620)	228,5 (150; 380)	0,368
ИМ передней/задней стенки ЛЖ, n (%)	37 (52,9)/33 (47,1)	7 (70)/3 (30)	0,497
вТнI, пг/мл, Ме (Q25; Q75)	25673,8 (9526; 57216,6)	22504,6 (9200; 27017)	0,766
NT-proBNP, пг/мл, Ме (Q25; Q75)	152 (51,2; 341,1)	322,9 (222,8; 364,2)	0,03
Креатинин, мкмоль/мл, Ме (Q25; Q75)	87,7 (74,8; 99,4)	93,03±22,67	0,218
рСКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ² , M±SD	83,02±15,78	79,68±20,16	0,548
Сердечная недостаточность по Killip ≥2 класс, n (%)	7 (10)	2 (20)	0,264

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, вТнI — тропонин I, определенный высокочувствительным методом, "ЖТ" — группа с желудочковой тахикардией, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, рСКФ (CKD-EPI) — скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, "С" — группа сравнения, СД — сахарный диабет, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, M±SD — среднее±стандартное отклонение, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

Медикаментозная терапия в группах сравнения

Показатель, n (%)	Группа "С" (n=70)	Группа "ЖТ" (n=10)	p
Статины	70 (100)	10 (100)	1,000
Двойная антиагрегантная терапия	70 (100)	10 (100)	1,000
β-адреноблокаторы	63 (90)	10 (100)	0,654
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны	67 (95,7)	10 (100)	0,824
Антагонисты кальция	10 (14,29)	2 (20)	1,000
Диуретики	13 (18,57)	3 (30)	0,673

Примечание: "ЖТ" — группа с желудочковой тахикардией, "С" — группа сравнения.

симметричного распределения, описаны в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). При сравнении количественных значений показателей, соответствующих нормальному распределению, использовали критерий Стьюдента, для показателей с распределением, отличным от нормального, — критерий Манна-Уитни. Для сопоставления качественных величин применяли χ^2 для несвязанных выборок. За порог статистической значимости принимали $p < 0,05$. Для выявления параметров, влияющих на развитие конечной точки, применяли метод однофакторного регрессионного анализа с определением относительного риска (RR — relative risk) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Включение показателей в многофакторную модель при помощи метода множественной логистической регрессии по Коксу осуществлялось в случае отсутствия корреляционной взаимосвязи. Оценка качества предложенного алгоритма проверялась

ROC-анализом, расчетом площади под ROC-кривой (AUC — Area Under the ROC Curve), определением чувствительности (Sen), специфичности (Sp), диагностической точности (De).

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда "Ранние предикторы осложненного течения ближайшего и отдаленного постинфарктного периода" № 24-25-20088, <https://rscf.ru/project/24-25-20088>.

Результаты

По результатам ММ ЭКГ за 72 ч неустойчивые пробежки ЖТ были зарегистрированы у 10 (12,5%) из 80 больных, которые составили группу "ЖТ". Пробежки устойчивых ЖТ у больных зафиксированы не были. Остальные 70 (87,5%) человек, не имевших эпизодов ЖТ вошли в группу сравнения — "С".

Таблица 3

Сравнительная характеристика ЭхоКГ параметров в группах "С" и "ЖТ"

Показатель	Группа "С" (n=70)	Группа "ЖТ" (n=10)	p
КДР, мм, М±SD	49,7±6,4	54,3±6,3	0,036
КСР, мм, Ме (Q25; Q75)/М±SD	34 (30; 38)	37,0±7,7	0,247
КДО, мл, М±SD	115,1±33,6	121,4±35,9	0,584
КСО, мл, Ме (Q25; Q75)/М±SD	49,5 (36; 68)	54,1±18,5	0,936
иКДО, мл/м ² , М±SD	58,8±16,1	60,1±19,3	0,817
иКСО, мл/м ² , Ме (Q25; Q75)/М±SD	25,1 (19,2; 34,3)	26,8±9,7	0,890
ФВ ЛЖ, %, Ме (Q25; Q75)/М±SD	55 (47; 62)	54,9±10,7	0,621
ИММЛЖ, г/м ² , Ме (Q25; Q75)/М±SD	105 (90,9; 120,1)	131,7±31,9	0,034
GLS, %, М±SD	-15,1±5,5	-17,1±5,9	0,293

Примечание: "ЖТ" — группа с желудочковой тахикардией, иКДО — индекс конечно-диастолического объема, иКСО — индекс конечно-систолического объема, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, "С" — группа сравнения, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальная продольная деформация, М±SD — среднее±стандартное отклонение, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Таблица 4

Сравнительная характеристика морфологических параметров по данным МРТ в группах "С" и "ЖТ"

Показатель	Группа "С" (n=70)	Группа "ЖТ" (n=10)	p
Масса ишемического повреждения, г, Ме (Q25; Q75)/М±SD	29,4 (10,8; 47,6)	41,7±18,2	0,163
Масса рубцовой ткани, г, Ме (Q25; Q75)/М±SD	16,9 (6,5; 27,9)	36,8±23,7	0,025
Масса перинфарктной зоны, г, Ме (Q25; Q75)/М±SD	11,0 (6,1; 17,5)	15,9±6,9	0,116
Рубцовая зона от общей массы миокарда, %, Ме (Q25; Q75)/М±SD	13,3 (5,8; 22,2)	28,5±19,8	0,045
Перинфарктная зона от общей массы миокарда, %, Ме (Q25; Q75)/М±SD	8,3 (4,4; 13,9)	12,5±6,4	0,165
Рубцовая зона от общей массы ишемического повреждения, %, М±SD	55,6±18,4	61,2±17,1	0,418

Примечание: "ЖТ" — группа с желудочковой тахикардией, МРТ — магнитно-резонансная томография, "С" — группа сравнения, М±SD — среднее±стандартное отклонение, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Стоит отметить, что у 90% больных ЖТ зафиксирована на 2 и 3 сут. ММ ЭКГ. Так, у 5 (50%) аритмия выявлена на 3 сут. мониторингования, у 4 (40%) — на 2 сут., только у 1 (10%) пациента пароксизм зарегистрирован в первые 24 ч.

Группы "С" и "ЖТ" не различались по отдельным антропометрическим, клинико-анамнестическим и лабораторным параметрам. Также не было выявлено межгрупповых различий в используемой тактике реваскуляризации и ее временных интервалах. В группе "ЖТ" зафиксированы более высокие значения NT-proBNP (таблица 1).

Сравнительная характеристика проводимого медикаментозного лечения в обеих группах представлена в таблице 2.

При анализе показателей ЭхоКГ в группе "ЖТ" были выявлены более высокие значения КДР и ИММ ЛЖ по сравнению с группой "С" (таблица 3). В группе "С" сохраненная ФВ (≥50%) была зарегистрирована у 46 (65,7%) пациентов, умеренно сниженная ФВ (41-49%) — у 16 (22,9%) человек, низкая ФВ — у 8 (11,4%) больных. В то время как в груп-

пе "ЖТ" 9 (90%) человек имели ФВ ≥50% и только 1 (10%) больной — умеренно сниженную ФВ.

Результаты МРТ сердца с внутривенным контрастированием продемонстрировали, что масса рубцовой ткани и её процентное содержание от общей массы миокарда в группе "ЖТ" значительно превышало таковые в группе сравнения (таблица 4).

При сравнительном анализе данных ММ ЭКГ в группе "ЖТ" были зафиксированы более высокие показатели МАТ, чем в группе "С", значения которой составили 49,5 (38,4; 68,1) и 35,4 (28,6; 40,6) мкВ соответственно (p=0,002). Патологическая ТСР была выявлена у 14 человек группы "С" (20%) и у 3 пациентов группы "ЖТ" (30%), при этом различия не достигли статистической значимости (p=0,757). ППЖ были зафиксированы у 2 (2,9%) больных в группе "С" и у 2 (20%) пациентов группы "ЖТ". И хотя частота ППЖ во второй группе была выше, статистически значимых различий также не было выявлено (p=0,121). Оценка временных и спектральных параметров ВСР, показателей

Таблица 5

Факторы, ассоциированные с риском развития желудочковой тахикардии у больных ИМ

Показатель	χ^2	RR (95% ДИ)	p
ИБС в анамнезе	1,866	2,373 (1,687-8,204)	0,016
NT-proBNP	3,861	1,001 (1-1,001)	0,049
TINN, ночь	7,493	0,975 (0,957-0,993)	0,006
ULfP, ночь	5,638	1,001 (1-1,002)	0,018
SDANN, ночь	4,902	0,851 (0,738-0,982)	0,027
Патологическая TCP	0,466	1,412 (1,032-5,264)	0,049
MAT	6,934	0,947 (0,904-0,985)	0,008
КДР	3,811	1,093 (1,002-1,195)	0,041
GLS	0,981	0,939 (0,831-0,996)	0,032
Масса рубцовой ткани, г	3,536	1,019 (1,002-1,039)	0,04

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечный диастолический размер, MAT — микровольтная альтернация зубца Т, TCP — турбулентность сердечного ритма, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RR — relative risk (относительный риск), SDANN — средний показатель стандартной погрешности для всех синусовых RR-интервалов за каждые 5 мин в течение сут., TINN — индекс триангулярной интерполяции гистограммы RR-интервалов, ULfP — ультранизкочастотный компонент.

Таблица 6

Многофакторная модель прогнозирования ЖТ у больных ИМ

Переменная	RR (95% ДИ)	p
ИБС в анамнезе	1,173 (1,033-4,475)	0,039
NT-proBNP	0,971 (0,908-1,000)	0,045
MAT	0,957 (0,902-0,995)	0,028
КДР	0,903 (0,880-0,958)	0,0003
GLS	0,944 (0,859-0,999)	0,014
Масса рубцовой ткани	1,012 (1,002-1,057)	0,041

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДР — конечный диастолический размер, MAT — микровольтная альтернация зубца Т, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RR — relative risk (относительный риск).

хронотропной нагрузки и дисперсии интервала QT не продемонстрировала межгрупповых различий.

Все вышеописанные параметры были включены в однофакторный регрессионный анализ, в результате которого были выявлены следующие детерминанты, характеризующие риск развития ЖТ: ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе, высокие значения NT-proBNP, ULfP (ультранизкочастотный компонент) (ночь), SDANN (средний показатель стандартной погрешности для всех синусовых RR-интервалов за каждые 5 мин в течение сут.) (ночь), TCP, MAT, КДР, GLS, масса рубцовой ткани, рубцовая зона от общей массы миокарда (%) (таблица 5).

На основании полученных данных с учетом корреляционных взаимосвязей при помощи метода пошагового включения переменных была создана многофакторная регрессионная модель риска развития ЖТ у больных с ИМ, в которую вошли: ИБС в анамнезе, высокие значения NT-proBNP, MAT, КДР, GLS, масса рубцовой ткани (таблица 6) ($F=7,6859$, $p=0,0000036$). Математическая модель, построенная для прогнозирования неустойчивых ЖТ у больных ИМ на госпитальном этапе, имеет вид:

$$h = \frac{1}{(1+e^z)} \times 100\%,$$

в которой $z = -1,359 + 0,214 \times X_1 + 0,237 \times X_2 - 0,233 \times X_3 + 0,397 \times X_4 - 0,268 \times X_5 + 0,261 \times X_6$,

где: X_1 — ИБС в анамнезе (качественно — 1/0); X_2 — NT-proBNP, пг/мл; X_3 — MAT, мкВ; X_4 — КДР, мм; X_5 — GLS, %; X_6 — масса рубцовой ткани, г.

С помощью ROC-анализа проведена оценка качества данной многофакторной модели: AUC = $0,960 \pm 0,025$ с 95% ДИ: 0,911-1,0 (рисунок 1), чувствительность способа составила 70%, специфичность 100%, диагностическая точность 95,71%.

С помощью ROC-анализа проведена оценка качества данной многофакторной модели: AUC = $0,960 \pm 0,025$ с 95% ДИ: 0,911-1,0 (рисунок 1), Sen способа составила 70%, Sp — 100%, De — 95,71%.

Обсуждение

ЖНР — наиболее частая причина смерти больных ИМ [12]. По данным Глобального регистра острых коронарных событий (GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events) ЖНР выявляются у 4,9-11,7% пациентов с ИМ [12]. Своевременное выявление лиц высокого риска ВСС является важ-

ной задачей, осложняющейся преходящим характером аритмий. Зафиксировать ЖНР на стандартной ЭКГ и суточном холтеровском мониторинге удается нечасто, поэтому увеличение времени регистрации существенно увеличивает вероятность детекции аритмий. По данным настоящего исследования ММ ЭКГ позволяет выявить ЖНР у 12,5% больных ИМ, в то время как суточное мониторирование только у 1,25% лиц.

Методы неинвазивной оценки электрофизиологической гетерогенности сердечной мышцы у больных ИМ стали доступны при совершенствовании обработки ЭКГ-сигнала. Различными исследовательскими группами проводился анализ ценности ТСР, ВСР, ППЖ, дисперсии QT, МАТ в прогнозировании аритмических событий, в т.ч. у лиц, перенесших ИМ [13]. В проспективном исследовании Hoshida K, et al. была выявлена взаимосвязь между МАТ, ТСР и аритмическими событиями у пациентов после ИМ [14]. По нашим данным, факторами, ассоциированными с ЖНР у пациентов в острый период ИМ стали параметры ВСР TINN (индекс триангулярной интерполяции гистограммы RR-интервалов), SDANN, ULfP (ультранизкочастотный компонент) в ночные часы, патологическая ТСР, МАТ.

Морфология и электрофизиология сердца тесно связаны, что особенно актуально у больных ИМ, поскольку острая сердечно-сосудистая катастрофа ведет к быстрой значительной трансформации структуры миокарда и формированию субстрата электрической нестабильности. ЭхоКГ и МРТ являются взаимодополняющими инструментами визуализации миокарда, позволяющими оценить его морфофункциональное состояние после ИМ.

Одним из часто используемых в клинической практике маркеров высокого аритмического риска является низкая ФВ ЛЖ [15]. Nikoo MH, et al. исследовали возможность применения GLS, как альтернативы ФВ, в качестве предиктора развития желудочковых нарушений ритма. Авторы продемонстрировали, что значения GLS $>-7,2$ см/с способны прогнозировать риск развития ЖТ/фибрилляции желудочков с Sen и Sp, превосходящими ФВ ЛЖ. Однако в данное исследование не были включены пациенты, перенесшие ИМ в ближайшие 3 мес. Изучив прогностическое значение GLS в оценке вероятности развития ЖНР в остром периоде ИМ, авторы сообщили о независимой роли GLS в стратификации риска ВСС у данной когорты больных [16]. По результатам наших данных GLS, наряду со стандартно определяемым параметром КДР, также являлись предикторами ЖНР.

Уникальным методом исследования, позволяющим подробно оценить особенности структурного состояния сердечной мышцы после ИМ, является МРТ сердца с контрастным усилением гадолиния.

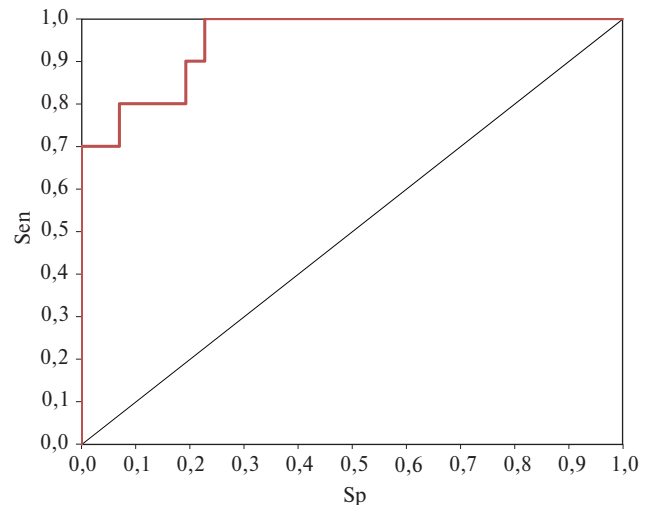


Рис. 1 ROC-кривая, построенная для многофакторной модели прогнозирования неустойчивых ЖТ у больных ИМ на госпитальном этапе.

Примечание: ЖТ — желудочковая тахикардия, ИМ — инфаркт миокарда, Sen — чувствительность, Sp — специфичность.

Группа Weissler-Snir A, et al. выявила, что большее накопление гадолиния ассоциируется с частыми пробежками неустойчивых ЖТ [17]. Alexandre J, et al., проведя одноцентровое ретроспективное исследование, сообщили, что масса рубцовой ткани, её процентное содержание от общей массы миокарда, а также трансмуральность рубца могут быть независимыми факторами в выявлении подгруппы пациентов с ИБС с повышенным риском развития ЖНР [18]. Guo D, et al. установили, что у больных ИМ с ЖНР регистрировалась большая масса рубцовой зоны, чем у пациентов без данных аритмий [19]. В настоящем исследовании выявлено, что масса рубцовой зоны является маркером развития желудочковых нарушений, в то время как периинфарктная зона и область ишемического повреждения не продемонстрировали прогностической ценности.

Таким образом, по результатам настоящего исследования, основу построения многофакторной модели риска ЖНР у больных в острый период ИМ составили параметры, характеризующие морфологические и электрофизиологические особенности миокарда, в совокупности с данными анамнеза и лабораторного обследования. На наш взгляд, данная комплексная модель перспективна для индивидуализации лечебной тактики и способствует проведению своевременных профилактических мер, что позитивно влияет на прогноз.

Ограничения исследования. В исследование были включены пациенты с первичным ИМ, гемодинамически значимым стенозом только инфаркт-связанной коронарной артерии, без хронической сердечно недостаточности в анамнезе. Критерии включения и эффективная реваскуляризация, возможно, оказали влияние на частоту появления ЖТ.

Заключение

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали, что ММ ЭКГ у больных ИМ в 10 раз увеличивает шансы фиксации неустойчивых пробежек ЖТ.

На основании широкого спектра полученных данных лабораторно-инструментальных исследований и клинико-анамнестических характеристик построена многофакторная модель риска неустойчивой ЖТ, включающая следующие параметры: КДР, МАТ, NT-proBNP, GLS, массу рубцовой ткани по данным МРТ и наличие ИБС в анамнезе.

Литература/References

- Ageeva LI, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. Zdravooxranenie v Rossii. 2021: Stat.sb./Rosstat. M., 2021. 71 p. (In Russ.) Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 171 с. <https://rosstat.gov.ru>.
- Aleksandrova GA, Axmetzyanova RR, Golubev NA, et al. Zdravooxranenie v Rossii. 2023: Stat.sb./Rosstat. M., 2023. 179 p. (In Russ.) Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А. и др. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. 179 с. <https://rosstat.gov.ru>.
- Haqqani HM, Marchlinski FE. Electrophysiologic substrate underlying postinfarction ventricular tachycardia: characterization and role in catheter ablation. Heart rhythm. 2009;6(8 Suppl):70-6. doi:10.1016/j.hrthm.2009.04.023.
- Donahue JK, Chrispin J, Ajijola OA. Mechanism of Ventricular Tachycardia Occurring in Chronic Myocardial Infarction Scar. Circ Res. 2024;134(3):328-42. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321553.
- Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. New Engl J Med. 2005;352(25):2581-8. doi:10.1056/NEJMoa043938.
- Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ. Sudden death after myocardial infarction. JAMA. 2008;300(17):2022-9. doi:10.1001/jama.2008.553.
- Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Frequency of sudden cardiac death among acute myocardial infarction survivors with optimized medical and revascularization therapy. Am J Cardiol. 2006;97(4):480-4. doi:10.1016/j.amjcard.2005.09.077.
- Lebedeva NB, Talibullin IV, Temnikova TB, et al. Clinical and anamnestic characteristics of patients with implanted cardioverter defibrillator in real clinical practice (data from the Kuzbass Registry). Kardiologiya. 2021;61(8):40-7. (In Russ.) Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Темникова Т.Б. и др. Клинико-анамнестические характеристики пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором в реальной клинической практике (данные Кузбасского регистра). Кардиология. 2021;61(8):40-7. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1651.
- Oleynikov VE, Rogoz AN, Averyanova EV, et al. The advantages of multi-day telemetric monitoring of an electrocardiogram in patients who have suffered a myocardial infarction. Cardiological Bulletin. 2024;19(2):39-46. (In Russ.) Олейников В.Э., Рогоза А.Н., Аверьянова Е.В. и др. Преимущества многосуточного телеметрического мониторингирования электрокардиограммы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиологический вестник. 2024;19(2):39-46. doi:10.17116/Cardiobulletin20241902139.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zatejshchikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. 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.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. Am Heart J. 2007;153(1):29-35. doi:10.1016/j.ahj.2006.10.004.
- Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. Heart Rhythm. 2017;14(7):55-96. doi:10.1016/j.hrthm.2017.03.038.
- Hoshida K, Miwa Y, Miyakoshi M, et al. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. Circ J. 2013;77(2):432-8. doi:10.1253/circj.12-0789.
- Lebedev DS, Mihajlov EN, Nemynushchij NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
- Nikoo MH, Naeemi R, Moarefi A, et al. Global longitudinal strain for prediction of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2956-61. doi:10.1002/ehf2.12910.
- Weissler-Snir A, Hindieh W, Spears DA, et al. The relationship between the quantitative extent of late gadolinium enhancement and burden of nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: A delayed contrast-enhanced magnetic resonance study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2019;30(5):651-7. doi:10.1111/jce.13855.
- Alexandre J, Saloux E, Dugué AE, et al. Scar extent evaluated by late gadolinium enhancement CMR: a powerful predictor of long-term appropriate ICD therapy in patients with coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15(1):12. doi:10.1186/1532-429X-15-12.
- Guo D, Hu H, Zhao Z, et al. [Value of myocardial scar in predicting malignant ventricular arrhythmia in patients with chronic myocardial infarction]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2019;48(5):511-6. Chinese. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2019.10.08.

Применение данной модели в клинической практике, по мнению авторов, позволит существенно улучшить стратификацию риска и значительно улучшить идентификацию пациентов высокого риска развития неустойчивых ЖТ, что особенно важно при отсутствии возможности длительного мониторингирования ЭКГ в первые сут. после ИМ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20088, <https://rscf.ru/project/24-25-20088>.

Effect of dapagliflozin on serum N-terminal fragment-proB-type natriuretic peptide level in patient with acute decompensated heart failure

Hanna Jassim Dohei, Maitham Ali Al-Rikabi

Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, University of Basrah. Basrah, Iraq

Aim. HF is a complex clinical syndrome that manifests with symptoms such as dyspnea (shortness of breath) and fatigue. It can arise from various conditions that impact ventricular filling (diastolic dysfunction) or myocardial contractility (systolic dysfunction). Additionally, clinical signs like pulmonary rales, peripheral edema, or distended jugular veins may be present. The aim of the present study was to observe the possible effect of dapagliflozin on serum NT-proBNP level in ADHF and its relationship with weight.

Material and methods. Between October 2023 and April 2024, a study was conducted at AL-Nassiriyah Heart Center, in the coronary care unit (CCU), in Thi-Qar city southern of Iraq. One hundred subjects both males and females were enrolled in study after describing the study's goals, gauging patient satisfaction, and getting informed consent from the subjects. 100 enrolled patients were divided into two groups: Control group (Group A) involved (50 patients), given intravenous (iv) furosemide (120 mg/day) and Studied group (Group B) involved (50 patients), given iv furosemide (120 mg/day) plus 10 mg dapagliflozin tablet daily.

Results. It was found a significant reduction in body weight and BMI of patients during 4th day of hospital admission compared with days of admission in both groups (A&B). However, body weight and BMI of group B patients during 4th day of hospital admission were significantly lower compared to 4th day of admission in group A. Serum NT-proBNP during 4th day of admission in group B patients during 4th day of admission were significantly lower compared to group A patients during 4th day of admission. It was found that dapagliflozin, compared with control, reduced NT-proBNP levels in patients with HFrEF.

Conclusion. Dapagliflozin reduced the risk of worsening HF events and cardiovascular death, and improved symptoms, across the spectrum

of baseline NT-proBNP levels. Also, it was confirmed the strong association between higher NT-proBNP levels and worse outcomes in HFrEF. Because body weight and NT-proBNP were decreased at 4th day of drug treatment, fluid loss must have been induced at the same time. The present study has reported a positive effect of dapagliflozin to reduce level of NT-proBNP and weight in patient with ADHF.

Keywords: dapagliflozin, acute decompensated heart failure, pro-BNP, weight.

Relationships and Activities: none.

Hanna Jassim Dohei* ORCID: 0009-0003-0282-0061, Maitham Ali Al-Rikabi ORCID: 0000-0002-1031-4615.

*Corresponding author:

Medicalresearch77@yahoo.com; Pgs.hanaa.jasim@uobasrah.edu.iq

Received: 11/07-2024

Revision Received 29/07-2024

Accepted: 30/08-2024



For citation: Hanna Jassim Dohei, Maitham Ali Al-Rikabi. Effect of dapagliflozin on serum N-terminal fragment-proB-type natriuretic peptide level in patient with acute decompensated heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4114. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4114. EDN WUNLM

Влияние дапаглифлозина на уровень сывороточного N-концевого промозгового натрийуретического пептида у пациента с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью

Hanna Jassim Dohei, Maitham Ali Al-Rikabi

Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, University of Basrah. Басра, Ирак

Цель. Сердечная недостаточность (СН) — это сложный клинический синдром, проявляющийся такими симптомами, как одышка и утомляемость. Его причиной развития могут быть различные состояния, которые влияют на наполнение желудочков (диастолическая дисфункция) или сократимость миокарда (систолическая дисфункция). Кроме того, могут присутствовать такие клинические признаки, как хрипы в легких, периферические отеки или расширение яремных вен. Целью настоящего исследования была оценка влияния дапаглифлозина на уровень сывороточного N-концевого

промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при острой декомпенсированной СН (ОДСН) и его связь с массой тела.

Материал и методы. Исследование проводилось в период с октября 2023г по апрель 2024г на базе кардиологического центра Эн-Насирии (Ди-Кар, Ирак) в условиях отделения коронарной терапии. 100 пациентов, как мужчин, так и женщин, были включены в исследование после описания целей исследования, оценки удовлетворенности пациентов и получения информированного согласия. 100 пациентов, включенных в исследование, были разделены

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Medicalresearch77@yahoo.com; Pgs.hanaa.jasim@uobasrah.edu.iq

[Hanna Jassim Dohei* — Lecturer, PhD, MD, ORCID: 0009-0003-0282-0061, Maitham Ali Al-Rikabi — Ass. Professor, PhD, ORCID: 0000-0002-1031-4615].

на две группы: контрольная группа (группа А) — 50 пациентов, которым вводили внутривенно фуросемид (120 мг/сут.), и исследуемая группа (группа В) — 50 пациентов, которые получали фуросемид внутривенно (120 мг/сут.) в сочетании с дапаглифлозином внутрь (10 мг) ежедневно.

Результаты. Было обнаружено значительное снижение массы тела и индекса массы тела (ИМТ) пациентов на 4-й день госпитализации по сравнению с днем поступления в обеих группах (А и В). Однако масса тела и ИМТ пациентов группы В на 4-й день госпитализации были значительно ниже по сравнению с 4-м днем госпитализации в группе А. На 4-й день госпитализации уровень NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов группы В был значительно ниже по сравнению с пациентами группы А. Было обнаружено, что дапаглифлозин, по сравнению с контрольной группой, снижал уровень NT-proBNP у пациентов с СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ).

Заключение. Дапаглифлозин снижал риск событий, ассоциированных с СН, и риск сердечно-сосудистой смерти, а также улучшал симптомы по всему спектру исходных уровней NT-proBNP. Также была подтверждена сильная ассоциация между более высокими

уровнями NT-proBNP и худшими исходами при СНнФВ. Поскольку масса тела и NT-proBNP снижались на 4-й день терапии, потеря жидкости происходила в то же время. Настоящее исследование показало положительный эффект дапаглифлозина на снижение уровня NT-proBNP и веса у пациентов с ОДСН.

Ключевые слова: дапаглифлозин, острая декомпенсированная сердечная недостаточность, про-BNP, масса тела.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/07-2024

Рецензия получена 29/07-2024

Принята к публикации 30/08-2024

Для цитирования: Hanna Jassim Dohei, Maitham Ali Al-Rikabi. Влияние дапаглифлозина на уровень сывороточного N-концевого промозгового натрийуретического пептида у пациента с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1):4114. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4114. EDN WYUNLM

ABP — Amyloid- β Peptides, ACE Inhibition — Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ADHF — Acute Decompensated Heart Failure, ANP — Atrial Natriuretic Peptide, AT1 Receptor Antagonist — Angiotensin II Type 1 Receptor, BNP — Brain Natriuretic Peptide, Cat. No. — catalogue number, CCU — Coronary Care Unit, CD — Standard Deviation, cGMP — cyclic Guanosine Mono Phosphate, CNP — C-Type Natriuretic Peptide, DBP — Diastolic Blood Pressure, DNP — Dendroaspis Natriuretic Peptide, EF — Ejection Fraction, ESC — European Society of Cardiology, GFR — Glomerular Filtration Rate, Group A — iv Furosemide, Group B — iv Furosemide plus dapagliflozin, HF — Heart Failure, HFrEF — Heart Failure with Normal or Preserved Left Ventricular Ejection Fraction, HFrEF — Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, HR — Heart Rate, iv — intravenous, Kg — kilogram, LV — Left Ventricle, LVEF — Left Ventricle Ejection Fraction, mg/dL — milligram per deciliter, NEP — Neutral Endopeptidase, NPR-A — Natriuretic Peptide Receptors A, NPR-B — Natriuretic Peptide Receptors B, NPR-C — Natriuretic Peptide Receptors C, NT-proBNP — N-terminal-natriuretic propeptide, pg/ml — picograms per milliliter, r — Correlation Coefficient, SpO₂ — Oxygen Saturation, SBP — Systolic Blood Pressure, UPT — Up-converting Phosphor Technology, vs — versus, % — Percentage.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Начало приема дапаглифлозина на ранней стадии госпитализации с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН) у пациентов с диабетом может способствовать как снятию отечности, так и оптимизации медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Исследование показывает, что дапаглифлозин снижает ХСН у широкого спектра пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), поступивших с ОДСН.

Что добавляют результаты исследования?

- Это исследование привело к выводу о значительном снижении массы тела, одышки и увеличении SpO₂ на 4-й день сочетанного применения фуросемида внутривенно и дапаглифлозина внутрь против только фуросемида внутривенно.
- Это исследование показало эффективность препаратов по снижению уровня NT-proBNP на 4-й день госпитализации.
- Исследование показало повышение уровня мочевины и креатинина на 4-й день госпитализации.

Key messages

What is already known about the subject?

- Initiation of dapagliflozin early in the course of an acute decompensated heart failure (ADHF) hospitalization among patients with diabetes may facilitate both decongestion and optimization of chronic heart failure (HF) medical therapies. The study shows that dapagliflozin reduces HF in broad spectrum of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients admitted with ADHF.

What might this study add?

- This study concluded a significant reduction in body weight, dyspnea scale, and increase in the SpO₂ at 4th day of admission of intravenous (iv) Furosemide plus dapagliflozin and iv Furosemide only.
- This study showed the effectiveness of drugs on reduction of N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide (NT-proBNP) level at 4th day of admission.
- The study demonstrated increase urea and creatinine levels at 4th day of admission.

Introduction

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome that manifests with symptoms such as dyspnea (shortness of breath) and fatigue. It can arise from various conditions

that impact ventricular filling (diastolic dysfunction) or myocardial contractility (systolic dysfunction). Additionally, clinical signs like pulmonary rales, peripheral edema, or distended jugular veins may be present [1].

Acute decompensated heart failure (ADHF) is a potentially life-threatening condition characterized by worsening of HF symptoms, necessitating urgent evaluation and escalation of treatment, often requiring hospital admission [2].

Additional respiratory symptoms may consist of orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, rapid breathing, and coughing [3]. Fluid retention can cause pulmonary congestion and swelling in the extremities. Other non-specific symptoms may involve weakness, nocturia, hemoptysis, abdominal discomfort, loss of appetite, nausea, bloating, fluid accumulation in the abdomen (ascites), altered mental status, and weight gain [4]. Weakness, fatigue, and bluish discoloration of the skin result from reduced cardiac output and compromised tissue blood flow. Incomplete emptying of the left ventricle can lead to pulmonary congestion [5], causing breathlessness, a cough, crackling sounds in the lungs, fluid accumulation around the lungs (pleural effusions), and low blood oxygen levels.

These symptoms worsen when lying down [6], with orthopnea often measured by the number of pillows needed for comfort. Enlarged heart size and abnormal pulsations on the chest may be observed on a chest X-ray, along with an S3 gallop rhythm indicating poor heart function [7]. Tachycardia (rapid heart rate) is driven by increased sympathetic activity, while weight gain and edema result from fluid retention due to reduced kidney function. Nocturia is increased urination at night due to improved kidney function when lying down [8]. Physical examinations may reveal crackles in the lungs, rapid heartbeat, swelling in the legs, distended neck veins, liver enlargement, and signs of fluid backup in the liver [9].

Natriuretic peptide system, used to diagnosis heart failure, composed of five similar peptides: atrial natriuretic peptide (ANP), urodilatin (a variant of ANP), brain natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP), and dendroaspis natriuretic peptide (DNP) [10]. ANP, a 28-amino acid hormone, is primarily produced in the cardiac atria, while BNP, a 32-amino acid peptide initially found in the brain, is mainly produced in the cardiac ventricles. Both ANP and BNP are released in response to increased cardiac wall tension, with various factors like neurohormones and physiological factors contributing to their regulation [11]. BNP and NT-proBNP are considered the gold standard biomarkers in the diagnosis and prognosis of HF and may play a role in HF management. Natriuretic peptides should be measured in all patients with symptoms suggestive of HF, to facilitate early diagnosis and risk stratification. For chronic HF, natriuretic peptides are reasonable surrogates for intracardiac volumes and filling pressures but should always be used in conjunction with clinical information [12, 13]. BNP is produced by the ventricles in an inactive form which undergoes enzymatic cleavage to proBNP and further broken down to active BNP and inactive NT-proBNP. Compared with BNP,

NT-proBNP is a more stable marker of intravascular congestion and left ventricular dysfunction due to its longer half-life (BNP: 20 min; NT-proBNP: 90 min) and its plasma concentrations are unaffected by neprilysin inhibition with sacubitril [12].

CNP is primarily located in blood vessels. Natriuretic peptides stimulate cyclic guanosine monophosphate (cGMP) production by binding to natriuretic peptide receptors A (NPR-A) and B (NPR-B), leading to natriuresis, vasorelaxation, and other effects [12, 13].

The natriuretic peptides are broken down through NPR-C-mediated internalization followed by lysosomal degradation and enzymatic degradation by neutral endopeptidase (NEP), which is expressed in various tissues. NEP is found in tissues such as the endothelium, muscle cells, kidney tubules, and nerve cells [14]. NEP also plays a crucial role in clearing amyloid peptides in the brain, particularly amyloid-beta peptides (A β), linked to Alzheimer's disease¹. NEP inhibition to preserve natriuretic peptides was explored for heart failure therapy. While omapatrilat showed no added benefit over ACE inhibition alone, a combined AT1 receptor antagonist and neprilysin inhibitor (valsartan/sacubitril, LCZ696) demonstrated positive outcomes for heart failure patients [15].

This study aimed to determine the effect of dapagliflozin on serum NT-proBNP level in ADHF and its relationship with weight.

Material and methods

Study design and setting. A prospective Interventional study was done in AL-Nassiriyah Heart Center between October 2023 and April 2024, a study was conducted at AL-Nassiriyah Heart Center, in the coronary care unit (CCU), in Thi-Qar city southern of Iraq. One hundred subjects both males and females were enrolled in study after describing the study's goals, gauging patient satisfaction, and getting informed consent from the subjects.

Inclusion criteria

1. Study enrolled patients aged ≥ 18 years who were hospitalized within 24 hours for hypervolemic acute decompensated HF (with evidence of congestion), whose planned treatment was intravenous administration of loop diuretics. Patients were included in the study if they met the following criteria: At least one symptom of HF (respiratory discomfort or orthopnea); At least one clinical sign of HF (peripheral edema, engorged jugular vein, 5-pound weight gain, or pulmonary congestion on chest x-ray or lung ultrasound).

2. An estimated glomerular filtration rate (eGFR) of no < 30 ml/min/1.73 m², determined using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula.

3. History of type II diabetes.

Exclusion criteria

1. Type I diabetes mellitus.

2. Cardiogenic shock.

3. Patients undergoing continuous ambulant peritoneal dialysis/patients on hemodialysis.

¹ Fagerheim S. Natriuretic peptides as therapeutic agents: Project thesis. Candidate no.: 2144. <https://www.duo.uio.no/handle/10852/68262> (23 June 2019).

4. Unstable patients; acute coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), patients requiring mechanical ventilation; use of intravenous inotropes or vasopressors.

5. Dyspnea primarily due to non-cardiac causes.

6. Scheduled or recent percutaneous or surgical coronary intervention within 30 days (patients already hospitalized for ADHF triggered by an acute myocardial infarction or pulmonary embolism).

7. Signs of ketoacidosis and/or hyperosmolar hyperglycemic syndrome.

8. Pregnant or nursing (lactating) women.

9. HF due to drug toxicity.

10. Severe kidney disease with a glomerular filtration rate (GFR) below 30 ml/min/1.73 m².

11. Child-Pugh class C liver failure.

12. Severe valvular heart disease.

Participants and studied groups. Study enrolled (118) (type II) diabetic patients who were admitted to cardiac care unit for hypervolemic ADHF with evidence of congestion, had left ventricular ejection fraction (LVEF) 40% or below. All patients were diagnosis by a specialist cardiologist based on the European Society of Cardiology (ESC), 18 patients were excluded because they didn't meet inclusion criteria. 100 enrolled patients were divided into two group:

- Control group (Group A) involved (50patients), given iv furosemide (120 mg/day).

- Studied group (Group B) involved (50patients), given iv furosemide (120 mg/day) plus 10 mg dapagliflozin tablet daily.

Blood samples (5 ml each) were collected from each subject at admission and at 4th day from admission using gel tube, were centrifuged to obtain serum. Then serum refrigerated at -40 °C for further using to determine serum NT-proBNP and other biochemical parameters.

Determination of serum NT-proBNP. The kit (Hotgen Biotech Company, Tangpu (Beijing) Technology Co., Ltd, China) employs a combination of Up-converting Phosphor Technology (UPT) with sandwich immunochromatography. The reaction zone (T band) on the NC membrane of the test cassette is coated with NT-proBNP antibody while the control zone (C band) is coated with goat anti mouse antibody. When diluted sample containing NT-proBNP is added to the sample cavity on the test cassette, capillary effect causes the fluid to flow to the other end. During the migration, NT-proBNP in the sample first binds to NT-proBNP antibody coated on the Up-Converting Phosphor (UCP) nanoparticles, then binds to the NT-proBNP antibody immobilized on the T line, forming antibody-antigen-antibody-UCP complex, and the rest UCP nanoparticles flows forward and binds to the goat anti-mouse antibody on the C line, forming secondary antibody-antibody-UCP complex. UCP particles emit visible light when excited by infrared source. The intensity of the emission from the UCP particles at the T line and C line are measured simultaneously and the ratio (T/C) of the emission intensity is proportional to the NT-proBNP concentration in the sample. NT-proBNP concentration is automatically calculated by reference to a calibration curve stored in the UPT system and displayed on the screen of the instrument. The procedure done according to company manufacture directions. The kit used was Cardiac Rapid Test Kit (Beijing Hotgen Biotech Co., Ltd, China; Cat. No. C2880709).

Determination of Serum Potassium. Sodium tetra phenyl boron reacts with potassium ions in a protein free alkali-

line medium to produce a turbid suspension of potassium tetra phenyl boron. The amount of turbidity produced is proportional to the potassium concentration. The kit used was Randox Potassium (Colorimetric & UV) kit (Randox, France; Cat. No. PT3852).

Determination of Serum Sodium. The present method is based on reaction of sodium with a selective chromogen producing a chromophore whose absorbance varies directly as the concentration of sodium in the test specimen. The kit used was Randox Sodium (Enzymatic) kit (Randox, France; Cat. No. NA3851).

Determination of Urinary Sodium Excretion. Sodium was measured using ion-selective electrodes utilizing an indirect (diluted) method where urine samples are automatically diluted at 1:46 ratio (standard range) or 1:31 (under range) using ISE diluent. The electrodes of (Sodium) have a membrane with an open liquid junction that is ion-selective. The reference electrode uses the same design of the ion-electrode and it is exclusively used as a reference for every measurement. The difference of all voltages between the reference electrode and any ion-selective electrode is a measure for the concentration of individual ion. For every test, the voltages of both ISE internal standard and diluted sample solution is measured for type of ion (Sodium). The resulting voltages are converted into operator readable results. The kit used was ISE SODIUM ELECTRODE cobas c 111 system kit (Roche, Germany; Cat. No. 04838084001).

Determination of serum Urea. Urea in serum is hydrolysed to ammonia in the presence of urease. The ammonia is then measured photometrically by Berthelot's reaction. The kit used was Randox Urea (Kinetic) kit (Randox, France; Cat. No. UR446).

Determination of serum Creatinine. Creatinine in alkaline solution reacts with picric acid to form a colored complex. The amount of the complex formed is directly proportional to the creatinine concentration. The kit used was Randox Jaffe Creatinine Assay kit (Randox, France; Cat. No. CR510).

Basic medications and therapy included: Piozex (Furosemide) Ampule 20 mg/2 ml (Pioneer) and Exorena (Dapagliflozin) Film-Coated Caplet 10 mg (Sama-Alfayhaa/Basrah-Iraq). Other included: Anti-Lipid: Atorvastatin tablet 40 mg 1×1, ACEI: Lisinopril tablet 10 mg 1×1, Beta blockers: Bisoprolol tablet 5 mg 1×1, Anticoagulant: Heparin vial 1cc ×4, Antiplatelet: Aspirin tablet 100 mg 1×1 and Plavix tablet 75 mg 1×1, in addition to Lansoprazole capsule 30 mg 1×2, Aldactone tablet 25 mg, Cordarone tablet 200 mg 1×1 and Oral antidiabetic (Amaryl 4 mg 1×1, Glucophage 500 mg 1×2, Diamicon 60 mg 1×1, Meligamet tablet 50/1000 mg 1×1).

Ethical approval. A research proposal explaining the goal of the study and data collection methods was presented to the university committee in accordance with the standards of the division of graduate studies in the College of Pharmacy/University of Basrah. The present study's proposal was approved and sent to ThiQar Health Department's Committee. The mentioned center's ethical approval committee gave their approval (EC57 at 01/06/2023).

Statistical Analysis. The statistical analysis was done using SPSS v 23 the results were expressed as mean ± standard deviation (mean ± SD). Data expressed as n (%) compared by using analyzed Chi-square analysis. It was used t-test to compare study groups. Pearson's correlation was applied to determine the relationship among the present study parameters. P-values (p<0.05) were considered statistically significant.

Table 1

Demographic characteristics of participants			
Parameters	Group A, n (%)	Group B, n (%)	p-value
Sex			
Male	24 (48)	26 (52)	0.321
Female	26 (52)	24 (48)	
Age Distribution (years)			
20-29 years	5 (10)	3 (6)	0.004
30-39 years	7 (14)	5 (10)	
40-49 years	8 (16)	8 (16)	
50-59 years	8 (16)	11 (22)	
60-69 years	9 (18)	10 (20)	
>70 years	13 (26)	13 (26)	
Mean±SD	60.04±15.01	59.12±15.59	0.138
Range	20-82	20-82	
Smoker			
Smoker	15 (30)	18 (36)	0.005
Nonsmoker	35 (70)	32 (64)	
Duration of disease			
1-5 years	38 (76)	40 (80)	0.006
6-10 years	12 (24)	10 (20)	

Note: The p-value is statistically significant at the 0.05 level; Data denoted as Mean±Standard Deviation.

Table 2

Assessment of body weight and body mass index of participants				
Parameters		Group A	Group B	p-value
Wight (Kg) (Mean±SD)	At admission	81.40±12.13	81.56±9.56	0.092
	At 4 th day	79.56±12.07	78.58±4.17	0.032* ^a
	P-value	0.008*	0.029*	
BMI (Kg/m ²) (Mean±SD)	At admission	29.08±4.45	29.58±4.54	0.067
	At 4 th day	28.42±4.47	27.29±3.21	0.026* ^a
	P-value	0.004*	0.006*	

Note: The p-value is statistically significant at the 0.05 level; * — significant compared at admission to group at 4th day; ^{*a} — significant compared A to B admission to hospital; Data denoted as Mean±Standard Deviation; BMI — Body mass index; Kg — Kilogram; Kg/m² — Kilogram per square meter.

Table 3

Assessment of serum NT-proBNP concentration of participants				
		Group A	Group B	p-value
proBNP (pg/ml) (Mean±SD)	At admission	5907.32±1400.00	6448.00±1686.00	0.083
	At 4 th day	3758.00±924.18	3360.00±1172.00	0.004* ^a
	P-value	0.007*	0.002*	

Note: The p-value is statistically significant at the 0.05 level; * — significant compared at admission to group at 4th day; ^{*a} — significant compared A to B admission to hospital; Data denoted as Mean±Standard Deviation; NT-proBNP — N-terminal fragment of brain natriuretic propeptide; pg/ml — picograms per milliliter.

Results

The description of investigated group was shown in (Table 1) 100 patients with ADHF were enrolled in the study 50 patients were treated with iv Furosemide (group A) 24 (48%) of them were males and the remaining 26 (52%) were females while, other 50 patients treated with iv Furosemide plus dapagliflozin (group B) 26 (52%) males while, other 24 (48%) females. Age distribution among participants showed that

26% of the patients in the both groups (A and B) and age groups more than 70 years, whereas patients younger than 30 years represent 10%, 6% in groups (A & B) respectively listed in (Table 1).

Table 2 showed significant reduction in body weight and BMI of patients during 4th day of hospital admission compared with days of admission in both groups (A and B) (group A: 79.56±12.07 vs 81.40±12.13; group B: 78.58±4.17 vs 81.56±9.56).

Table 4

Some clinical features of participants at hospital admission and during 4th day of admission

Parameter		Group A (Mean±SD)	Group B (Mean±SD)	p-value
SpO ₂	At admission	87.86±3.96	87.68±2.84	0.086
	At 4 th day	91.21±2.50	94.82±2.62	0.007 ^{*,a}
	p-value	0.003*	0.007*	
Heart rate (beat/minute)	At admission	102.68±6.86	104.30±8.72	0.079
	At 4 th day	87.58±6.05	82.64±4.42	0.028 ^{*,a}
	p-value	0.037*	0.001*	
SBP	At admission	141.20±26.48	151.53±18.95	0.007 ^{*,a}
	At 4 th day	125.18±15.16	131.18±15.58	0.068
	p-value	0.029*	0.041*	
DBP	At admission	76.71±8.80	76.79±8.49	0.081
	At 4 th day	72.00±5.79	73.59±6.38	0.104
	p-value	0.005*	0.041*	
EF	At admission	36.56±4.45	32.27±3.56	0.004

Note: The p-value is statistically significant at the 0.05 level; * — significant compared at admission to group at 4th day, ^{*,a} — significant compared A to B admission to hospital; Data denoted as Mean±Standard Deviation; SpO₂ — Oxygen Saturation, SBP — Systolic Blood Pressure, DBP — Diastolic Blood Pressure, EF — Ejection Fraction.

Table 5

Assessment of serum urea concentration of participants

		Group A	Group B	p-value
Urea (mg/dL) (Mean±SD)	At admission	48.08±14.88	41.48±5.93	0.006 ^{*,a}
	At 4 th day	56.20±8.10	50.62±7.21	0.023 ^{*,a}
	p-value	0.000*	0.018*	

Note: The p-value is statistically significant at the 0.05 level; * — significant compared at admission to group at 4th day, ^{*,a} — significant compared A to B admission to hospital; Data denoted as Mean±Standard Deviation; mg/dL — milligram per deciliter.

Table 6

Assessment of serum creatinine concentration of participants

		Group A	Group B	p-value
Creatinine (mg/dL) (Mean±SD)	At admission	0.87±0.12	0.96±0.14	0.021 ^{*,a}
	At 4 th day	0.98±0.21	1.21±0.23	0.038 ^{*,a}
	P-value	0.013*	0.022*	

Note: The p-value is statistically significant at the 0.05 level; * — significant compared at admission to group at 4th day, ^{*,a} — significant compared A to B admission to hospital; Data denoted as Mean±Standard Deviation; mg/dL — milligram per deciliter.

Table 3 showed no significant difference in serum NT-proBNP concentration at day of admission between groups (A and B) while both groups (A and B) showed significant reduction in serum NT-proBNP concentration during 4th day of admission.

Results in Figure 1 showed that patients display a positive correlation body weight with serum concentration of NT-proBNP in both groups (A and B) ($r=0.38$, $p=0.048$; $r=0.46$, $p=0.003$) respectively.

Some Clinical Features of Participants at Hospital Admission and During 4th day of admission: Table 4 showed (SpO₂, HR, blood pressure and EF) of all participants in both groups (A and B). There was no significant difference between the mean SpO₂ at admission, while there was significant elevation ($p=0.007$) between the mean of SpO₂ during 4th day in groups (A) and group (B). At the same time 40%

of patients in group B had SpO₂ >95 during 4th day ($p=0.007$) compared to patient in group A (14%).

There was significant reduction in HR of patients at 4th day of admission in both groups (A and B) as compared to their mean at hospital admission.

Regarding blood pressure, there was significant ($p=0.041$) reduction in systolic BP and diastolic BP of group B during 4th day compared to their values at hospital admission. In the same manner patients in group A showed significant reduction in systolic BP and diastolic BP during 4th day of admission compared with their values at admission. While, there was significant difference in EF between groups A and B.

Table 5 showed that serum urea concentrations in groups (A) were significantly higher on the day of hospital admission and on the fourth day of hospitalization than in groups (B). Additionally, the

blood urea concentrations of both groups (A and B) demonstrated a significant rise on the fourth day of admission as comparison to the day of admission (group B: 50.62 ± 7.21 vs 41.48 ± 5.93 , $p=0.018$; group A: 56.20 ± 8.10 vs 48.08 ± 14.88 , $p<0.0001$).

Table 6 showed that serum creatinine concentrations in groups (B) were significantly higher on the day of hospital admission and on the fourth day of hospitalization than in groups (A). At the same time both groups (A and B) showed significant elevation in serum urea concentration at 4th day of admission as compared to the day of admission (group A: 0.98 ± 0.21 vs 0.87 ± 0.12 , $p=0.013$; group B: 1.21 ± 0.23 vs 0.96 ± 0.14 , $p=0.022$).

Discussion

HF is a major health problem that affects both genders and it represents a leading cause of morbidity and mortality despite optimal medical and device treatment; deaths from HF account for 35% of the total cardiovascular disease mortality in women. Women represent approximately a quarter of people with HF with reduced ejection fraction (HFrEF), while they account for over half of those with HF with preserved EF (HFpEF) [16]. Women with HF showed typical demographic and clinical characteristics they were older, and had higher BMI, and systolic blood pressure. This pattern has consistently been reported in many studies as characteristic for women with HF. Women more frequently suffered from diabetes and had worse health-related quality of life. Among men, ischemic heart disease and myocardial infarctions were the main etiological factors for heart failure, which correspond to higher frequencies of pre-existing heart failure and more previous hospitalizations in men than in women [17]. For patients <55 years, the risk of either of these outcomes decreased with increasing age up to age 55. After 55 years of age, the risk for death or all-cause hospitalization, and death or HF hospitalization, increased with increasing age. The higher risk of hospitalization for any cause and non-cardiovascular hospitalization 30 days after discharge in older patients identified in this analysis is likely a reflection of the increased comorbidities within this age group [18].

There were no significant differences in body weight and BMI between groups (A and B) of patients at admission. However, body weight and BMI of group B patients during 4th day of admission were significantly lower compared to patient during 4th day of admission in group A.

It was found that dapagliflozin, compared with control, reduced NT-proBNP levels in patients with HFrEF. Dapagliflozin also reduced the risk of worsening HF events and cardiovascular death, and improved symptoms, across the spectrum of baseline NT-proBNP levels. Also, it was confirmed the strong association between higher NT-proBNP levels and

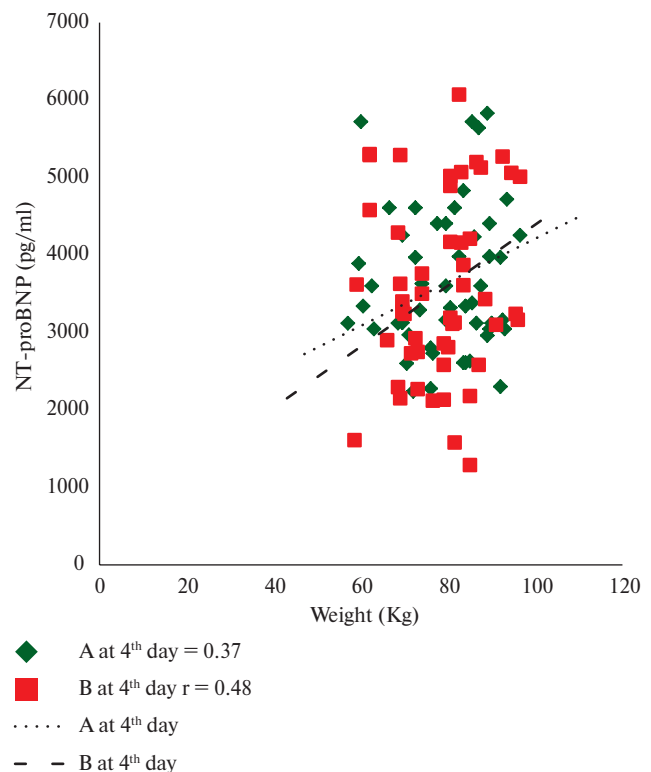


Figure 1 The correlation of weight with serum NT-proBNP.

Note: The p-value is statistically significant at the 0.05 level; r — correlation coefficient, A — iv Furosemide, B — iv Furosemide plus dapagliflozin, pg/ml — picograms per milliliter, Kg — kilogram.

worse outcomes in HFrEF. Because body weight and NT-proBNP were decreased at 4th day of drug treatment, fluid loss must have been induced at the same time. Importantly, fluid loss itself generally leads to neurohumoral activation. Consistently, plasma renin activity and plasma aldosterone concentration were increased in dapagliflozin group [19].

Limitations of the study. A larger cohort of patients is required to confirm the results of the current study. Guidelines recommend that patients should be euvolaemic at discharge, and the rationale for oral diuretic on discharge is to prevent recurrence of congestion. However, many patients leave the hospital with residual signs of congestion, and those who do are at greater risk of adverse outcomes. Achieving decongestion during admission and being "alive and well" at a specific time point after discharge are important outcomes for patients and clinicians. This may be achievable in a large pragmatic trial of adjuncts to diuretic therapy using a combination of established diuresis and decongestion endpoints at the point of discharge and a combination of hospitalization and mortality endpoints and quality of life (QoL).

Conclusion

The present study has reported a positive effect of dapagliflozin to reduce level of NT-proBNP and weight

in patient with ADHF. Dapagliflozin also reduced the risk of worsening HF events and cardiovascular death, and improved symptoms, across the spectrum of baseline NT-proBNP levels. Also, it was confirmed the strong association between higher NT-proBNP levels and worse outcomes in HFrEF. Because body weight and NT-proBNP were decreased at 4th day of

drug treatment, fluid loss must have been induced at the same time. The present study has reported a positive effect of dapagliflozin to reduce level of pro-BNP and weight in patient with ADHF.

Relationships and Activities: none.

References

1. Sabouret P, Attias D, Beauvais C, et al. Diagnosis and management of heart failure from hospital admission to discharge: A practical expert guidance. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022;71(1):41-52. doi:10.1016/j.ancard.2021.05.004.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Kardiol Pol*. 2016;74(10):1037-147. Polish. doi:10.5603/KP.2016.0141.
3. Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, et al. Acutely decompensated heart failure with preserved and reduced ejection fraction present with comparable haemodynamic congestion. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(4):738-47. doi:10.1002/ehf.1050.
4. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med*. 2003;114(8):625-30. doi:10.1016/s0002-9343(03)00132-3.
5. Bekelman DB, Havranek EP, Becker DM, et al. Symptoms, depression, and quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2007;13(8):643-8. doi:10.1016/j.cardfail.2007.05.005.
6. Clark AL. Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart*. 2006;92(1):12-6. doi:10.1136/hrt.2005.066886.
7. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(2):180-95. doi:10.4065/mcp.2009.0494.
8. Arumugham VB, Shahin MH. Therapeutic Uses of Diuretic Agents. 2023 May 29. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 32491770.
9. Omar HR, Guglin M. Mitral annulus diameter is the main echocardiographic correlate of S3 gallop in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;228:834-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.254.
10. Della Corte V, Pacinella G, Todaro F, et al. The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9642. doi:10.3390/ijms24119642.
11. Galvao M, Kalman J, DeMarco T, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail*. 2006;12(2):100-7. doi:10.1016/j.cardfail.2005.09.005.
12. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):625-43. doi:10.1007/s10741-021-10105-w.
13. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):628-36. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962290.
14. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(2):57-77. doi:10.1042/CS20150469.
15. Forte M, Madonna M, Schiavon S, et al. Cardiovascular Pleiotropic Effects of Natriuretic Peptides. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3874. doi:10.3390/ijms20163874.
16. Zamorano JL, Salinas GLA, Ponikowski P, Voors A. What's new in the European Society of Cardiology 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure? *Eur Heart J*. 2016;37(41):3121-2. doi:10.1093/eurheartj/ehw421.
17. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(2):e33. doi:10.1161/CIR.0000000000000746.
18. Pepine CJ, Merz CNB, El Hajj S, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: similarities and differences between women and men. *Int J Cardiol*. 2020;304:101-8. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.003.
19. Butt JH, Adamson C, Docherty KF, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Insights From the DAPA-HF Trial. *Circ Heart Fail*. 2021;14(12):e008837. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008837.

Изучение роли свободных нуклеотидов при хронической сердечной недостаточности

Колесникова Е. В., Мячина О. В., Пашков А. Н., Пашкова А. А.

ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко". Воронеж, Россия

Цель. Оценить возможность исследования уровня свободных нуклеотидов в плазме крови в качестве дополнительных биомаркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН) с учетом клинико-инструментальных данных пациента, а также проанализировать его изменение на фоне терапии.

Материал и методы. В исследование включены 67 пациентов с ХСН и 23 здоровых добровольца. Содержание свободных нуклеотидов в плазме крови анализировали хроматографическим методом на автоматизированной системе FPLS® System (Швеция), колонка 10 × 200 мм с Q Sepharose Fast Flow. Повторный анализ выполняли у пациентов со сниженной фракцией выброса через 6±0,2 мес.

Результаты. У пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой выявлены более низкие уровни аденозина — 30,45±2,61 vs 56,68±3,99 мм² (p=0,001), аденозинмонофосфата — 278,60±18,60 vs 391,68±39,86 мм² (p=0,022), гуанозиндифосфата — 500,27±22,83 vs 901,63±51,09 мм² (p=0,001), аденозинтрифосфата — 49,25±8,89 vs 145,18±18,80 мм² (p=0,001), гуанозинтрифосфата — 32±8,25 vs 92,40±27,07 мм² (p=0,041) и более высокие значения аденозиндифосфата — 690,10±57,41 vs 392,09±32,63 мм² (p=0,002). Данные закономерности сохранялись при анализе с учетом фракции выброса, функционального класса и наличия сахарного диабета. На фоне лечения уровни аденозиндифосфата и гуанозиндифосфата достоверно изменяются (до 307±26,08 мм²

и 650,47±58,1 мм², соответственно), приближаясь к значениям в контрольной группе.

Заключение. Выявленные особенности нуклеотидного профиля при ХСН позволяют рассматривать уровень свободных нуклеотидов как дополнительный потенциальный биомаркер, отражающий объективные нарушения на клеточном уровне.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, свободные нуклеотиды, фракция выброса, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 24/05-2024

Рецензия получена 24/06-2024

Принята к публикации 11/09-2024



Для цитирования: Колесникова Е. В., Мячина О. В., Пашков А. Н., Пашкова А. А. Изучение роли свободных нуклеотидов при хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1):4056. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4056. EDN KPJTWO

The role of free nucleotides in heart failure

Kolesnikova E. V., Myachina O. V., Pashkov A. N., Pashkova A. A.
Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Aim. To assess the potential of studying the plasma level of free nucleotides as additional biomarkers of heart failure (HF) taking into account the clinical and paraclinical data of the patient, and to analyze its change during therapy.

Material and methods. The study included 67 patients with HF and 23 healthy volunteers. The plasma content of free nucleotides was analyzed by chromatography on an automated FPLS® System (Sweden), 10 × 200 mm column with Q Sepharose Fast Flow. Repeated analysis was performed in patients with a reduced ejection fraction after 6±0,2 months.

Results. In patients with HF, compared with the control group, we found lower levels of adenosine — 30,45±2,61 vs 56,68±3,99 мм² (p=0,001), adenosine monophosphate — 278,60±18,60 vs 391,68±39,86 мм² (p=0,022), guanosine diphosphate — 500,27±22,83 vs 901,63±51,09 мм² (p=0,001), adenosine triphosphate — 49,25±8,89 vs 145,18±18,80

мм² (p=0,001), guanosine triphosphate — 32±8,25 vs 92,40±27,07 мм² (p=0,041) and higher adenosine diphosphate values — 690,10±57,41 vs 392,09±32,63 мм² (p=0,002). These patterns were preserved when analyzing taking into account the ejection fraction, functional class and the presence of diabetes. During treatment, the levels of adenosine diphosphate and guanosine diphosphate significantly change (up to 307±26,08 мм² and 650,47±58,1 мм², respectively), approaching the values in the control group.

Conclusion. The revealed features of the nucleotide profile in HF make it possible to consider the level of free nucleotides as an additional potential biomarker reflecting objective disorders at the cellular level.

Keywords: heart failure, free nucleotides, ejection fraction, diabetes, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elenaolimp03@mail.ru

[Колесникова Е. В.* — соискатель кафедры поликлинической терапии, врач-кардиолог, ORCID: 0009-0001-7622-1438, Мячина О. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой биологии, ORCID: 0000-0002-6124-4469, Пашков А. Н. — д.б.н., профессор кафедры биологии, ORCID: 0000-0003-2454-0397, Пашкова А. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-2392-3134].

Kolesnikova E. V.* ORCID: 0009-0001-7622-1438, Myachina O. V. ORCID: 0000-0002-6124-4469, Pashkov A. N. ORCID: 0000-0003-2454-0397, Pashkova A. A. ORCID: 0000-0003-2392-3134.

*Corresponding author: elenaolimp03@mail.ru

Received: 24/05-2024

Revision Received: 24/06-2024

Accepted: 11/09-2024

For citation: Kolesnikova E. V., Myachina O. V., Pashkov A. N., Pashkova A. A. The role of free nucleotides in heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4056. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4056. EDN KPJTWO

А — аденозин, АДФ — аденозиндифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, ГДФ — гуанозиндифосфат, ГТФ — гуанозинтрифосфат, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Свободные нуклеотиды в плазме крови являются универсальными показателями воздействия стрессового фактора.
- Изменение метаболизма свободных нуклеотидов связано с адаптационными потребностями организма в условиях повреждающего действия стрессовых агентов.

Что добавляют результаты исследования?

- Выявлено достоверное отличие уровней свободных нуклеотидов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с контрольной группой, что может быть обусловлено особенностями клеточного метаболизма в условиях гипоксии.
- Уровни свободных нуклеотидов подвержены динамическим изменениям на фоне лечения, что подтверждено на примере группы пациентов со сниженной фракцией выброса.

Key messages

What is already known about the subject?

- Free nucleotides in blood plasma are universal indicators of the impact of a stress factor.
- Changes in the metabolism of free nucleotides are associated with the adaptive needs of the body under the damaging effects of stress agents.

What might this study add?

- A reliable difference in the levels of free nucleotides in patients with heart failure compared to the control group was revealed, which may be due to the peculiarities of cellular metabolism under hypoxia.
- Levels of free nucleotides are subject to changes over treatment, which is confirmed by the example of patients with a reduced ejection fraction.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее значимых проблем здравоохранения ввиду выраженного социального и экономического ущерба, причиняемого данной патологией [1]. Высокий уровень инвалидизации и смертности пациентов с ХСН сравним с аналогичными показателями при злокачественных новообразованиях [2], при этом степень выраженности нарушения кровообращения оказывает непосредственное влияние на прогноз больного. Известно, что пациенты с низкой фракцией выброса (ФВ) и/или с тяжелой стадией ХСН, а также с частыми декомпенсациями, относятся к прогностически наиболее неблагоприятным группам [3]. Отдельного внимания заслуживает изучение влияния сопутствующей патологии, т.к. в силу возраста наиболее частыми представителями среди пациентов с ХСН являются коморбидные больные [4, 5].

Согласно клиническим рекомендациям, как Российского, так и Европейского обществ кар-

диологов, основной лабораторный показатель, определяемый с целью верификации ХСН — это уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [6, 7]. В то же время известно, что увеличение концентрации NT-proBNP в крови не является абсолютно специфичным в диагностике ХСН, и существуют иные, как кардиальные, так и некардиальные причины его повышения [8].

С учетом имеющихся сведений о роли иммунно-воспалительной теории в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, перспективным направлением представляется дальнейшее изучение маркеров системного повреждения тканей. Отдельного внимания требует исследование этих маркеров у пациентов с различными фенотипами сердечной недостаточности, что также может расширить имеющиеся сведения о подходах к лечению. Одними из таких биомолекул являются свободные нуклеотиды в плазме крови, являющиеся универсальными показателями стрессовых реакций и имеющие

научное обоснование для изучения в качестве перспективных биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях [9]. Выполняя структурную, ферментативную, сигнальную, энергетическую функции, нуклеотиды обеспечивают нормальное течение биохимических процессов [10]. Помимо нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, в организме присутствует немалое количество свободных нуклеотидов. Основной нуклеотидный пул на 90% формируется в результате синтеза, незначительная часть образуется в результате частичного гидролиза нуклеиновых кислот [11]. Влияние стрессового агента (высокая/низкая температура, гипоксия, патология любой системы и др.) приводит к изменению метаболизма пуриновых нуклеотидов, нарушению соотношения компонентов гуаниновой — ГМФ (гуанозинмонофосфат), ГДФ (гуанозиндифосфат), ГТФ (гуанозинтрифосфат) и адениновой — АМФ (аденозинмонофосфат), АДФ (аденозиндифосфат), АТФ (аденозинтрифосфат) систем, что связано с адаптационными потребностями организма и может рассматриваться в качестве индикатора клеточных нарушений [12].

В связи с этим дальнейший поиск и изучение диагностического и терапевтического потенциала свободных нуклеотидов являются актуальными. С целью повышения диагностической и прогностической точности этих показателей, как потенциальных маркеров ХСН, необходимы исследования, основанные на комплексной оценке индивидуальных особенностей пациента.

Цель настоящего исследования — изучить возможность оценки уровня свободных нуклеотидов в плазме крови в качестве потенциальных дополнительных биомаркеров ХСН с учетом ФВ, функционального класса (ФК), наличия сахарного диабета 2 типа (СД), а также проанализировать изменение их концентраций на фоне проводимой терапии у больных со сниженной ФВ.

Материал и методы

В работу были включены: 67 человек с подтвержденным клинико-лабораторными и инструментальными методами диагнозом ХСН, находящихся под диспансерным наблюдением кардиолога амбулаторно-поликлинического звена; 23 здоровых добровольца (Контроль) аналогичного возраста и пола, без установленных хронических заболеваний, которые обратились для проведения профилактических мероприятий.

Критерии включения: пациенты с установленным диагнозом ХСН, возраст 40–85 лет, подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Для лиц контрольной группы — отсутствие документированных сведений о хронических заболеваниях, клиническое благополучие на момент исследования, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ (заседание № 5 от 18.10.2022).

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Показатель	Всего пациентов, n (%)
Средний возраст, лет, (M±m)	68±1,2
Мужчины	41 (61,)
Женщины	26 (38,)
ИМТ ≥25 кг/м ²	36 (53,7)
Курение (в т.ч. в анамнезе)	16 (23,9)
ФВ ≥50%	24 (35,8)
ФВ =40–49%	25 (37,3)
ФВ <40%	18 (26,9)
ФК I	16 (23,9)
ФК II	30 (44,8)
ФК III	21 (31,3)
ХСН, I стадия	16 (23,9)
ХСН, IIa стадия	34 (50,7)
ХСН, IIb стадия	17 (25,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе	25 (37,3)
СД 2 типа	28 (41,8)
Фибрилляция предсердий	14 (21)
ХОБЛ	16 (23,9)
ХБП С2–С3Б стадии	23 (34,3)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Критерии не включения: злокачественное новообразование вне зависимости от стадии и локализации, включая наличие в анамнезе, ХСН IV ФК по Нью-Йоркской классификации (NYHA — New York Heart Association (Functional Classification)), ХСН III стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (согласно российским клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ХСН 2020 года), ожирение ≥2 ст. (индекс массы тела (ИМТ) >35 кг/м²), дефицит массы тела (ИМТ <18,5 кг/м²), наличие острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в анамнезе давностью <6 мес., наличие острого инфаркта миокарда в анамнезе давностью <1 мес., СД 1 типа, хроническая болезнь почек ≥С4 стадии.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов с ХСН включало физикальный осмотр, общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением показателей липидного профиля, уровня глюкозы, креатинина, NT-proBNP, а также электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию органов грудной клетки, тест с 6-мин. ходьбой для определения ФК ХСН. На этапе включения в исследование оценивалась схема ранее получаемой пациентами медикаментозной терапии, и при необходимости проводилась коррекция согласно алгоритмам, представленным в Российских клинических рекомендациях по ведению пациентов с ХСН, 2020. Повторный забор крови проведен через 6±0,2 мес. в группе пациентов со сниженной ФВ (n=18).

Таблица 2

Результаты биохимического анализа

Биохимические показатели крови	Результат (M±m)
NT-proBNP	899,65±82,41*
Глюкоза	6,53±0,28*
Мочевая кислота	М: 407,33±34,37 Ж: 328,17±21,82
Креатинин	М: 99,46±5,75 Ж: 91,56±6,82
Общий ХС	5,32±0,28*
ХС липопротеинов низкой плотности	3,67±0,26*

Примечание: * — выше референтных значений. Ж — женщины, М — мужчины, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрий-уретический пептид.

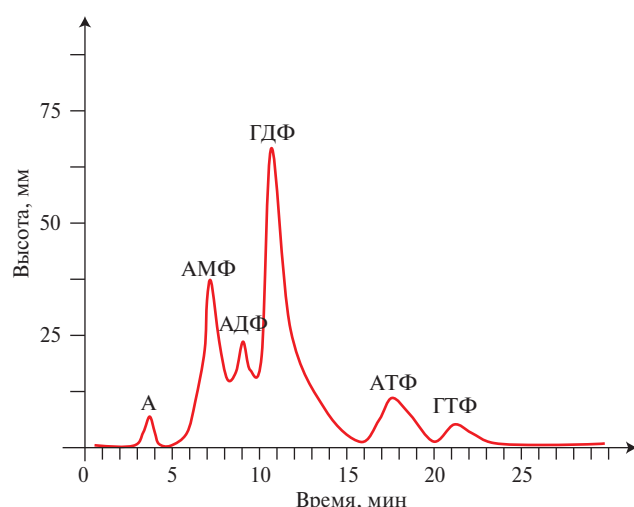


Рис. 1 Хроматограмма нуклеотидного профиля практически здорового добровольца.

Примечание: А — аденозин, АДФ — аденозиндифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, ГДФ — гуанозиндифосфат, ГТФ — гуанозинтрифосфат.

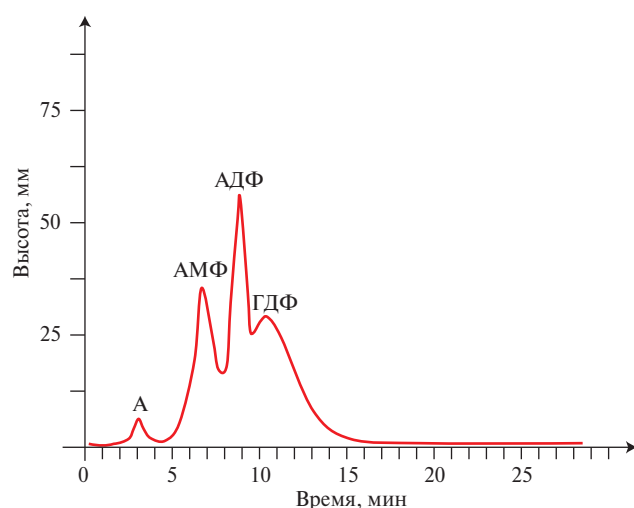


Рис. 2 Хроматограмма нуклеотидного профиля пациента К., страдающего ХСН.

Примечание: А — аденозин, АДФ — аденозиндифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, ГДФ — гуанозиндифосфат, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Содержание свободных нуклеотидов в плазме крови анализировали хроматографическим методом на автоматизированной системе FPLS® System (Швеция) с использованием колонки размером 10×200 мм с Q Sepharose Fast Flow. К 600 мкл отцентрифугированной плазмы крови добавляли дважды по 200 мкл охлажденной хлорной кислоты, раствор тщательно перемешивали и в течение 5 мин центрифугировали. После осаждения нуклеопротеидного комплекса 600 мкл надосадочной жидкости подщелачивали 1 N раствором охлажденного КОН для нейтрализации pH, центрифугировали 2-3 мин. Далее 100 мкл плазмы крови наносили на колонку. Предварительно удаляли неорганические соли из ионообменника, промывку системы проводили дистиллированной водой, затем 1 N раствором HCl. Уравновешивали буферным раствором, начинали элюирование со скоростью потока 1,5 мл/мин при длине волны 260 нм. В качестве буфера использовали ступенчатый градиент, состоящий из двух компонентов: А — 0,05 N HCl; Б — 0,1 N HCl + 0,5 M NaCl. Время выхода буфера А составляло с 0 по 8 мин, буфера Б — с 9 по 31 мин. Для идентификации нуклеотидного состава плазмы крови использовали хроматографическое разделение известных нуклеотидов, которые сопоставлялись с выделенными нуклеотидными фракциями. Количество выделенных нуклеотидов определяли путем измерения площади элюированных пиков (в мм²).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программ Microsoft Office Excel (2007) и Statistica SPSS SPSS 17. Нормальность распределения вариационных рядов оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. По большинству критериев преобладало нормальное распределение, поэтому проверку статистических гипотез проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок или парного t-критерия для связанных выборок. Данные представлены как среднееарифметическое значение и ошибка среднего (M±m). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости p<0,05.

Результаты

Основные показатели биохимического анализа крови пациентов с ХСН представлены в таблице 2. Средние значения глюкозы, общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности находятся выше референтных границ и свидетельствуют о нарушении углеводного и липидного обмена в целом в исследуемой группе. Концентрация NT-proBNP, многократно превосходящая установленное нормальное значение, также указывает на наличие структурных изменений миокарда.

Экскреция свободных (кислоторастворимых) нуклеотидов у практически здоровых лиц происходила в виде 6 пиков: аденозина (А), АМФ, АДФ, ГДФ, АТФ, ГТФ. В то же время у всех больных с ХСН постоянно выделялись только 4 пика: А, АМФ, АДФ и ГДФ. Выделение АТФ наблюдалось только у 50% пациентов, ГТФ — у 3-13% пациентов. Примеры типичных хроматограмм у практически здоровых лиц и пациентов с ХСН представлены на рисунках 1, 2.

Таблица 3

Свободные нуклеотиды у пациентов с различной ФВ

Фракция	Площадь элюированного пика (мм ²), (M±m)			
	ФВ ≥50% (n=24)	ФВ =40-49% (n=25)	ФВ <40% (n=18)	Контроль (n=23)
А	30,72±4,26*	32,10±4,22*	36,96±4,83*	56,68±3,99
АМФ	296,94±22,97	272,53±22,50*	254,23±30,94*	391,68±39,86
АДФ	682,64±75,26*	720,18±65,39*	660,54±115,57*	392,09±32,63
ГДФ	514,67±27,98*	512,65±32,69*	464,15±40,90*	901,63±51,09
АТФ	55,67±13,15*	40,30±13,53*	63,86±25,39*	145,18±18,80
ГТФ	&	&	&	92,40±27,07
NT-proBNP, пг/мл	559,1±69,3*	825,3±115,9*	1456,9±187,9**^	

Примечание: * — различия статистически значимы по сравнению с группой здоровых лиц; # — различия статистически значимы по сравнению с группой ФВ ≥50%; ^ — различия статистически значимы по сравнению с группой ФВ =40-49%; & — фракция ГТФ наблюдалась у 1-3 обследуемых; А — аденозин, АДФ — аденозиндифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, ГДФ — гуанозиндифосфат, ГТФ — гуанозинтрифосфат, ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 4

Свободные нуклеотиды у пациентов с разными ФК ХСН

Фракция	Площадь элюированного пика (мм ²), (M±m)			
	ФК I (n=16)	ФК II (n=30)	ФК III (n=21)	Контроль (n=23)
А	32,92±5,24*	29,43±3,39*	37,77±5,17*	56,68±3,99
АМФ	295,38±23,74	288,39±23,22*	247,53±23,37*	391,68±39,86
АДФ	623±49,13*	731,13±76,45*	676,94±88,47*	392,09±32,63
ГДФ	518,33±28,88*	490,78±27,92*	496,65±39,45*	901,63±51,09
АТФ	62,67±15,49*	43,92±10,32*	50,89±21,05*	145,18±18,80
ГТФ	&	&	&	92,40±27,07
NT-proBNP, пг/мл	565,5±138,02*	841,24±103,32*	1233,34±168,98**	

Примечание: * — различия статистически значимы по сравнению с группой здоровых лиц; # — различия статистически значимы по сравнению с группой ФК I; & — фракция ГТФ наблюдалась у 1-3 обследуемых; А — аденозин, АДФ — аденозиндифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, ГДФ — гуанозиндифосфат, ГТФ — гуанозинтрифосфат, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Количественный анализ выделяемых нуклеотидов, проведенный у больных с ХСН, и контрольной группы обнаружил более низкие уровни А — 30,45±2,61 vs 56,68±3,99 мм² (p=0,001), АМФ — 278,60±18,60 vs 391,68±39,86 мм² (p=0,022), ГДФ — 500,27±22,83 vs 901,63±51,09 мм² (p=0,001), АТФ — 49,25±8,89 vs 145,18±18,80 мм² (p=0,001), ГТФ — 32±8,25 vs 92,40±27,07 мм² (p=0,041). Уровень АДФ (690,10±57,41 мм²) был достоверно выше у пациентов с ХСН по сравнению с контрольной группой (392,09±32,63 мм²) (p=0,002).

Согласно результатам определения содержания свободных нуклеотидов в плазме крови в зависимости от фракции выброса (классификация Российских клинических рекомендаций 2020 — группы с ФВ ≥50%, n=24, ФВ =40-49%, n=25, ФВ <40%, n=18), обнаружено более низкое содержание А, ГДФ и АТФ, более высокие уровни АДФ в каждой из исследуемых групп по сравнению с контрольной группой (t_{расч.}>t_{крит.}, p<0,05). Кроме того, выявлен более низкий уровень АМФ по сравнению с контролем в группах с ФВ =40-49% (t_{расч.}>t_{крит.}, p=0,024) и ФВ <40% (t_{расч.}>t_{крит.}, p=0,001) (таблица 3).

Анализ уровня свободных нуклеотидов в плазме крови больных с ХСН в зависимости от ФК (I, n=16, II, n=30, III, n=21) характеризуется аналогичными результатами, а именно более низким содержанием А, АМФ, ГДФ и АТФ, более высоким уровнем АДФ по сравнению с контрольной группой (t_{расч.}>t_{крит.}, p<0,05) в группах ФК II, ФК III. В группе пациентов с ФК I присутствуют такие же закономерности, за исключением содержания АМФ (таблица 4).

В работе, проведенной нами ранее, была рассчитана средняя концентрация NT-proBNP у больных с ХСН и различными ФВ и ФК (таблицы 3, 4). Полученные данные свидетельствуют также о наличии достоверной разницы уровня NT-proBNP с контрольной группой (t_{расч.}>t_{крит.}, p<0,05), а статически значимые межгрупповые отличия наблюдаются между пациентами с ФВ ≥50% и ФВ <40% (p=0,001), ФВ =40-49% и ФВ <40% (p=0,013) и между группами ФК I и ФК III (p=0,001).

Наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией в исследуемой группе пациентов был СД 2 типа, поэтому был проведен анализ 28 пациентов с сочетанием ХСН и СД 2 типа (ХСН+СД 2 типа).

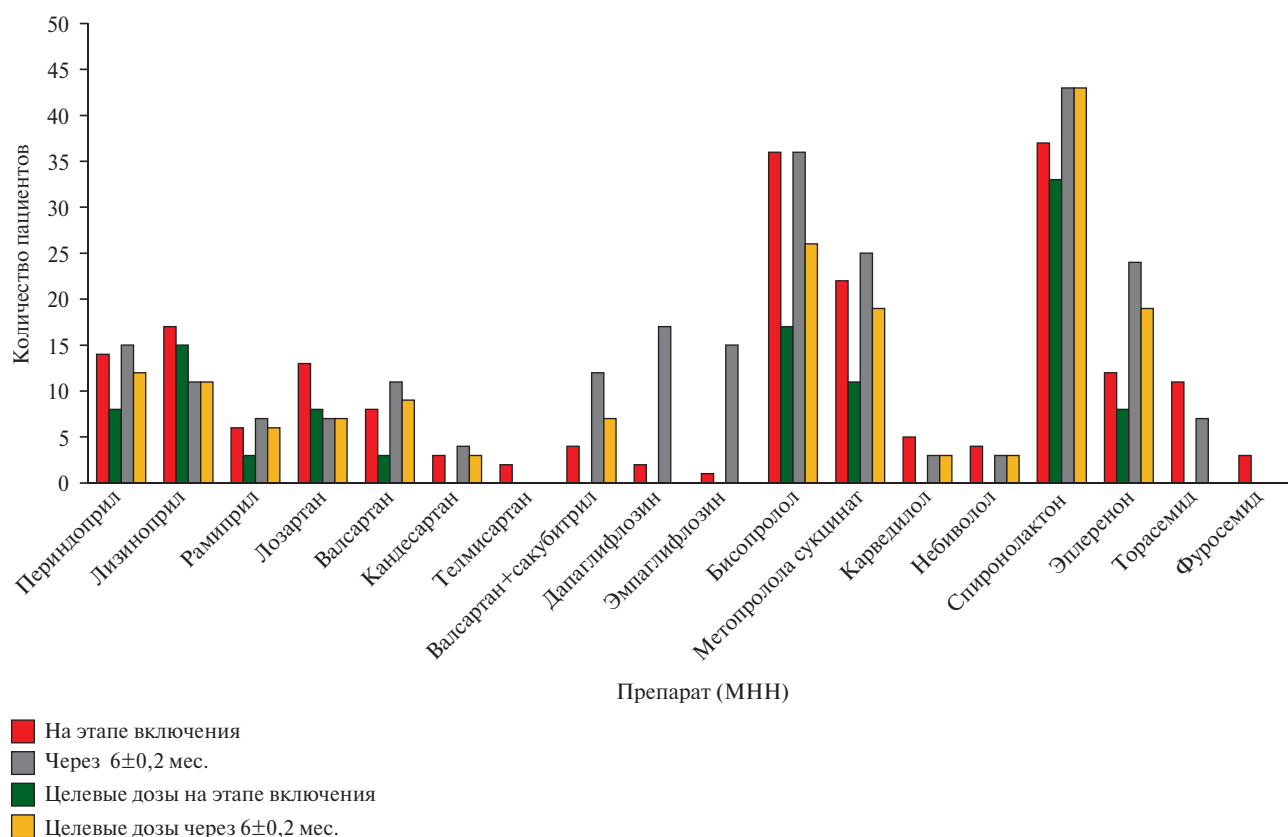


Рис. 3 Медикаментозная терапия пациентов с ХСН.

Примечание: МНН — международное непатентованное наименование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

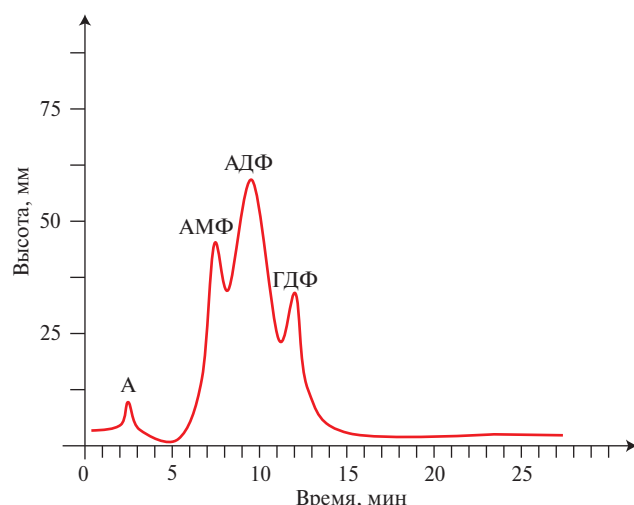


Рис. 4 Хроматограмма нуклеотидного профиля пациента В. с ХСН со сниженной ФВ на этапе включения.

Примечание: А — аденозин, АДФ — аденозиндифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, ГДФ — гуанозиндифосфат, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

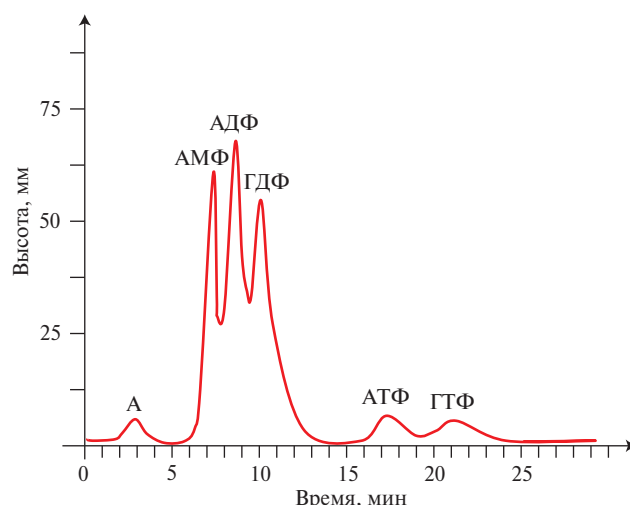


Рис. 5 Хроматограмма нуклеотидного профиля пациента В. с ХСН со сниженной ФВ на фоне коррекции терапии.

Примечание: А — аденозин, АДФ — аденозиндифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, АТФ — аденозинтрифосфат, ГДФ — гуанозиндифосфат, ГТФ — гуанозинтрифосфат, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Свободные нуклеотиды у пациентов ХСН+СД 2 типа в 100% случаев элюируют виде 4 пиков: А, АМФ, АДФ, и ГДФ. Выделение АТФ происходит только у 12 (54,55%) человек, ГТФ — у 2 (9,09%). Стати-

стически значимых различий уровней свободных нуклеотидов между пациентами с ХСН с СД 2 типа и без него выявлено не было. Количественный анализ содержания свободных нуклеотидов

у пациентов с ХСН+СД 2 типа и контрольной группы обнаруживает более низкие уровни А — $37,98 \pm 5,10 \text{ мм}^2$ ($p=0,001$), АМФ — $280,73 \pm 22,00 \text{ мм}^2$ ($p=0,021$), ГДФ — $489,77 \pm 32,18 \text{ мм}^2$ ($p=0,003$) и АТФ — $54,5 \pm 16,59 \text{ мм}^2$ ($p=0,000$), увеличение уровня АДФ — $705,64 \pm 76,16 \text{ мм}^2$ ($p=0,001$).

На этапе включения в исследование был проведен анализ принимаемой пациентами терапии на предмет наличия основных классов препаратов для лечения ХСН (ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы/антагонисты ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, β -блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, диуретики) и целевых дозировок, указанных в Российских клинических рекомендациях. Полученные сведения представлены на рисунке 3. Все пациенты получали β -блокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, с небольшим преобладанием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (55%) над блокаторами ангиотензиновых рецепторов (40%), 5% больных принимали препарат валсартан+сакубитрил, 4% получали дапаглифлозин/эмпаглифлозин, а 73% больных получали антагонисты минералокортикоидных рецепторов. При этом достижение пациентами целевых дозировок на старте исследования составляло в среднем ~60%. За период, составивший 2-3 мес., была проведена работа по коррекции схемы терапии: замена препарата, включение ранее неиспользуемой группы, титрация дозы до рекомендованной. Исходя из рисунка 3 основные изменения через $6 \pm 0,2$ мес. выглядят следующим образом: значительно увеличилась доля пациентов, принимающих валсартан+сакубитрил (18%), дапаглифлозин/эмпаглифлозин (48%), кроме того, на фоне диуретической терапии достигнуто состояние эуволемии, а количество пациентов, находящихся на целевых дозах лекарств, составило ~80%.

Для оценки возможных изменений на фоне проводимой медикаментозной терапии повторно исследован уровень свободных нуклеотидов в группе больных с ХСН со сниженной ФВ (ФВ <40%). Образцы нуклеотидного профиля пациентов данной группы на этапе включения и через $6 \pm 0,2$ мес. представлены на рисунках 4, 5, соответственно. Полученные результаты отражают значительные изменения содержания свободных нуклеотидов в крови пациентов со сниженной ФВ по сравнению с уровнями на этапе включения: у всех обследованных (в 100%) появляются фракции АТФ и ГТФ, чего не наблюдалось при первоначальном обследовании, содержание АДФ в плазме крови достоверно снижается и составляет $307 \pm 26,08 \text{ мм}^2$ ($p=0,001$), фракция ГДФ статистически значимо возрастает ($650,47 \pm 58,10 \text{ мм}^2$, $p=0,020$), но остается значительно сниженной по сравнению с контролем.

Обсуждение

Используемый в настоящей работе хроматографический метод выделения свободных нуклеотидов позволил выявить следующие особенности нуклеотидного профиля у пациентов с ХСН: поскольку последовательность образования нуклеотидов и нуклеозидов — это единый процесс, то нарушение на одном этапе приведет к изменениям последующих звеньев. Более низкий уровень АТФ в крови пациентов с ХСН, а в некоторых случаях и вовсе отсутствие этого свободного нуклеотида в плазме, является отправной точкой дальнейших нарушений биохимических процессов. В условиях длительной гипоксии переключение энергообмена с аэробного на анаэробный приводит к дефициту образования АТФ [13], при этом происходит значительное увеличение концентрации свободного АДФ [14]. Данные отклонения мы и наблюдаем при анализе пациентов с ХСН. Дальнейшие этапы расщепления или дефосфорилирования приведут к образованию меньшего количества АМФ и А, причем данные отличия от контрольной группы также являлись достоверными. А является мощным вазодилататором, поэтому дефицит этого вещества провоцирует повышение тонуса сосудов, приводя к патологическим изменениям [15].

Уменьшение площади пиков ГТФ и ГДФ у пациентов с ХСН также имеет определенную функциональную обоснованность. Трансмембранная передача сигнала между рецепторами и эффекторными белками осуществляется с помощью универсальных посредников — G-белков (ГТФ-связывающих белков). Взаимодействие с α -субъединицей G-белка приводит к образованию активной формы α -ГТФ, дефосфорилирование данной молекулы сопровождается образованием неактивной α -ГДФ-формы [16]. Повторяющиеся этапы активации и дезактивации обеспечивают функционирование сигнально-рецепторной системы. Однако любая патология, вызывая нарушения на клеточном уровне, приводит к сбою в данной системе [17].

Выявленные нарушения сохранялись и при анализе с учетом критериев "фракция выброса" и "функциональный класс". Дополнительно был проанализирован уровень NT-proBNP в этих группах, также выявивший достоверную разницу с группой сравнения, кроме того убедительные межгрупповые отличия были представлены у пациентов с сохраненной и сниженной ФВ, с промежуточной и сниженной ФВ, с ФК I и III. Полученные результаты согласуются с мнением экспертов о взаимосвязи уровня натрийуретического пептида с объективным состоянием пациента, а именно нарушение сократительной способности миокарда или снижение толерантности к физической нагрузке сопровождается увеличением концентрации данного биомаркера в крови пациента [18, 19].

По данным статистического анализа с позиции сопутствующей патологии, а именно: наличия СД 2 типа, не было выявлено достоверных отличий нуклеотидного профиля между больными СД 2 типа и без такового. Однако при количественном анализе уровней свободных нуклеотидов, проведенный в группе пациентов с ХСН и СД 2 типа, были обнаружены убедительные отличия содержания этих биохимических показателей по сравнению с контрольной группой. Возможным объяснением данного обстоятельства может быть как ограниченный размер выборки, так и тот факт, что основным и, очевидно, более значимым критерием является наличие ХСН, а не сопутствующая патология.

Повторный анализ свободных нуклеотидов у пациентов со сниженной ФВ свидетельствует о положительных изменениях на фоне проводимой терапии. Нуклеотидный профиль у пациентов данной группы, в динамике претерпевает изменения, демонстрируя тенденцию к нормализации биохимических процессов.

Ограничения исследования. К ограничениям исследования следует отнести малый размер выборки.

Увеличение количества случаев вероятно повлияет на результаты и позволит выявить новые закономерности.

Заключение

Таким образом, проведенные клинические и лабораторно-инструментальные исследования выявили достоверные отличия уровней свободных нуклеотидов в плазме крови пациентов с ХСН от контрольной группы, при этом данная разница сохраняется вне зависимости от степени выраженности клинико-инструментальных нарушений и наличия сопутствующей патологии. Кроме того, исходя из результатов повторного анализа в группе пациентов со сниженной ФВ, исследуемый показатель подвержен динамическим изменениям, следовательно, может рассматриваться в качестве потенциального дополнительного биомаркера для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий.

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

Литература/References

1. Rejtblat OM, Ajrapetyan AA, Lazareva NV, et al. Creation of registers as one of the mechanisms for improving medical care for patients with chronic heart failure. Problem state. Therapeutic Archive. 2023;95(9):739-45. (In Russ.) Рейтблат О. М., Айрапетян А. А., Лазарева Н. В. и др. Создание регистров как один из механизмов улучшения медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Состояние проблемы. Терапевтический архив. 2023;95(9):739-45. doi:10.26442/00403660.2023.09.202370.
2. Nasonova SN, Lapteva AE, Zhirov IV, et al. Remote monitoring in patients with chronic heart failure in real clinical practice. Kardiologiia. 2021;61(8):76-86. (In Russ.) Насонова С. Н., Лаптева А. Е., Жиров И. В. и др. Дистанционный мониторинг пациентов с сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. Кардиология. 2021;61(8):76-86. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1683.
3. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of observation? Results of the study ЕРОКНА-CHF. Kardiologiia. 2021; 61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
4. Gazizyanova VM, Bulashova OV, Khazova EV, et al. Clinical variants of the course of chronic heart failure in combination with chronic obstructive pulmonary disease. Practical Medicine. 2019;17(2):58-63. (In Russ.) Газизянова В. М., Булашова О. В., Хазова Е. В. и др. Клинические варианты течения хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Практическая медицина. 2019;17(2):58-63. doi:10.32000/2072-1757-2019-2-58-63.
5. Lazareva NV, Oshchepkova EV, Orlovsky AA, et al. Clinical characteristics and assessment of the quality of treatment of patients with chronic heart failure and diabetes mellitus. Therapeutic archive. 2020;92(4):37-44. (In Russ.) Лазарева Н. В., Ощепкова Е. В., Орловский А. А. и др. Клиническая характеристика и оценка качества лечения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. Терапевтический архив. 2020;92(4):37-44. doi:10.26442/00403660.2020.04.000474.
6. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
8. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4S):4140. (In Russ.) Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140.
9. Aboumsallem JP, Shi C, De Wit S, et al. Multi-omics analyses identify molecular signatures with prognostic values in different heart failure aetiologies. J Mol Cell Cardiol. 2023;175:13-28. doi:10.1016/j.jmcc.2022.12.001.
10. Severin ES. Biochemistry: textbook. M.: GEOTAR-Media, 2015. 768 p. (In Russ.) Северин Е. С. Биохимия: учебник. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 768 с. ISBN: 978-5-9704-3312-6.
11. Kalikova LB, Bojko ER. Determination of adenine nucleotides by the modified method of high-performance liquid chromatography. Clinical Laboratory Diagnostics. 2021;66(3):172-6. (In Russ.) Каликова Л. Б., Бойко Е. Р. Определение адениновых нуклеотидов модифицированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(3):172-6. doi:10.51620/0869-2084-2021-66-3-172-176.
12. Berdis A. Nucleobase-modified nucleosides and nucleotides: Applications in biochemistry, synthetic biology, and drug dis-

- covery. *Front Chem.* 2022;30(10):1051525. doi:10.3389/fchem.2022.1051525.
13. Prikhodko VA, Selizarova NO, Okovityi SV. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Archive of Pathology.* 2021;83(2):52-61. (In Russ.) Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии.* 2021; 83(2):52-61. doi:10.17116/patol20218302152.
14. Ochs RS. ATP Redux. *Trends Biochem Sci.* 2021;46(6):435-7. doi:10.1016/j.tibs.2021.03.001.
15. Chaulin AM. Adenosine and its role in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Cardiology: news, opinions, training.* 2019;7(3):37-45. (In Russ.) Чаулин А.М. Аденозин и его роль в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(3):37-45. doi:10.24411/2309-1908-2019-13004.
16. Voss JH, Müller CE. Heterotrimeric G Protein α -Subunits — Structures, Peptide-Derived Inhibitors, and Mechanisms. *Curr Med Chem.* 2022;29(42):6359-78. doi:10.2174/0929867329666220308112424.
17. Ferré S, Ciruela F, Dessauer CW, et al. G protein-coupled receptor-effector macromolecular membrane assemblies (GEMMAs). *Pharmacol Ther.* 2022;231:107977. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107977.
18. Cindik N, Gökdemir M, Varan B, et al. Comparison of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels, conventional echocardiography, exercise parameters, and dyssynchrony measurements in Fontan patients. *Cardiol Young.* 2023;33(9):1706-12. doi:10.1017/S1047951123003256.
19. Miranda WR, Jain CC, Borlaug BA, et al. Exercise Capacity, NT-proBNP, and Exercise Hemodynamics in Adults Post-Fontan. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(16):1590-600. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.031.

Изучение провоспалительных маркеров, уровня галектина-3, параметров липидного обмена, сердечно-сосудистого статуса и их взаимосвязей у пациентов с лимфомами до начала противоопухолевой терапии

Соколова И. Я., Кардовская С. А., Салахеева Е. Ю., Кириченко Ю. Ю., Сидерко Е. А., Бочкарникова О. В., Щендрыгина А. А., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С.

ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Изучить значение провоспалительных маркеров, уровня галектина-3, показателей липидного спектра, сердечно-сосудистого статуса и их взаимосвязи у пациентов с лимфомами до начала специфической противоопухолевой терапии, сопоставить значения изученных показателей с результатами данных пациентов со схожим кардиальным статусом без онкологического заболевания.

Материал и методы. В исследование было включено 2 группы пациентов: основная группа (n=30) — пациенты с впервые установленным лимфопролиферативным заболеванием (ЛПЗ), группа сравнения (n=30) — пациенты со схожими факторами риска и/или доказанной кардиоваскулярной патологией, без онкологического заболевания в анамнезе. Всем включенным в исследование проведено определение маркеров воспаления, липидограммы и специальных маркеров (концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) и галектина-3).

Результаты. Включенные в исследование пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, факторам риска сердечно-сосудистого заболеваний, кардиальной терапии. Определено, что у пациентов основной группы уровень потенциально проатерогенных липидов в группе пациентов с лимфомами был несколько выше, чем в группе сравнения, хотя различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$); достоверно выше были — уровни белков острой фазы (С-реактивный белок, ферритин, фибриноген), скорость оседания эритроцитов ($p < 0,05$ для всех показателей), ИЛ-6 ($p = 0,032$), маркера фиброза — галектина-3 ($p = 0,001$). Внутригрупповой анализ в группе ЛПЗ в зависимости от международных прогностических индексов для лимфом (IPI/MIPI/FLIPI — International Prognostic Index/Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index/Follicular Lymphoma International Prognostic Index) продемонстрировал, что уровни галектина-3 и ИЛ-6 оказались выше у пациентов с худшими показателями прогноза ЛПЗ. В ходе корреляционного анализа выявлена прямая умеренной силы взаимосвязь между галектином-3 и ИЛ-6 ($r = 0,488$; $p = 0,016$).

Заключение. В ходе исследования было показано, что исследуемые группы по уровню потенциально проатерогенных липидов статистически значимо не различались. Результаты сравнительного анализа демонстрируют, что концентрация галектина-3 и ИЛ-6 при ЛПЗ значимо выше относительно данных группы сравнения, их высокий уровень может являться отражением активности опухолевого процесса. Значение данных биомаркеров в развитии кардиоваскулотоксических осложнений у пациентов с ЛПЗ на данный момент не изучено и представляется интересным с точки зрения их возможной предикторной роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиоваскулотоксичность, лимфопролиферативные заболевания, провоспалительный статус, галектин-3, интерлейкин-6.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/02-2024

Рецензия получена 20/02-2024

Принята к публикации 04/04-2024



Для цитирования: Соколова И. Я., Кардовская С. А., Салахеева Е. Ю., Кириченко Ю. Ю., Сидерко Е. А., Бочкарникова О. В., Щендрыгина А. А., Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С. Изучение провоспалительных маркеров, уровня галектина-3, параметров липидного обмена, сердечно-сосудистого статуса и их взаимосвязей у пациентов с лимфомами до начала противоопухолевой терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1):3944. doi: 10.15829/1728-8800-2025-3944. EDN SIHVAK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Sabinakardovskaya@gmail.com

[Соколова И. Я. — врач-гематолог отделения гематологии Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-8884-1087, Кардовская С. А.* — аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-4220-7582, Салахеева Е. Ю. — ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-4323-9671, Кириченко Ю. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8271-7704, Сидерко Е. А. — студент 6 курса Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0009-0000-4576-9743, Бочкарникова О. В. — врач-гематолог, зав. отделением гематологии Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0001-9316-6920, Щендрыгина А. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8220-0350, Беленков Ю. Н. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, директор Клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-3014-6129, Ильгисонис И. С. — к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6817-6270].

Study of proinflammatory markers, galectin-3 level, lipid metabolism parameters, cardiovascular status and their relationship in patients with lymphomas before antitumor therapy

Sokolova I. Ya., Kardovskaya S. A., Salakheeva E. Yu., Kirichenko Yu. Yu., Siderko E. A., Bochkarnikova O. V., Shchendrygina A. A., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the significance of proinflammatory markers, galectin-3 levels, lipid profile parameters, cardiovascular status and their relationship in patients with lymphomas before the start of specific antitumor therapy, as well as to compare the studied parameters with patients with similar cardiovascular status without cancer.

Material and methods. The study included 2 following groups of patients: the main group (n=30) — patients with newly diagnosed lymphoproliferative disease (LPD), the comparison group (n=30) — patients with similar risk factors and/or proven cardiovascular pathology and without cancer. All patients included in the study underwent determination of inflammation markers, lipid profile and special markers (concentration of interleukin-6 (IL-6) and galectin-3).

Results. The patients of both groups included in the study were comparable in age, sex, risk factors for cardiovascular diseases, cardiovascular therapy. In patients of the main group, the level of potentially proatherogenic lipids in the group of patients with lymphomas was slightly higher than in the comparison group, although the differences did not reach statistical significance ($p>0,05$); the levels of acute phase proteins (C-reactive protein, ferritin, fibrinogen), erythrocyte sedimentation rate ($p<0,05$ for all parameters), IL-6 ($p=0,032$), galectin-3 ($p=0,001$) were significantly higher. Intragroup analysis in the LPD group using International Prognostic Index (IPI), Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) and Follicular Lymphoma International Prognostic Index depending (FLIPI) demonstrated that the levels of galectin-3 and IL-6 were higher in patients with the worst prognosis indices. The correlation analysis revealed a direct moderate relationship between galectin-3 and IL-6 ($r=0,488$; $p=0,016$).

Conclusion. The study showed that the study groups did not differ significantly in terms of the level of potentially proatherogenic lipids. The results of the comparative analysis demonstrate that the concentration of galectin-3 and IL-6 in LPD is significantly higher

than in the comparison group; their high level may reflect the activity of the tumor process. The significance of these biomarkers in the development of cardiovascular toxicity complications in patients with LPD has not yet been studied and seems interesting from the point of view of their possible predictive role for cardiovascular complications of chemotherapy.

Keywords: cardio-oncology, cardiovascular toxicity, lymphoproliferative diseases, proinflammatory status, galectin-3, interleukin-6.

Relationships and Activities: none.

Sokolova I. Ya. ORCID: 0000-0002-8884-1087, Kardovskaya S. A.* ORCID: 0000-0002-4220-7582, Salakheeva E. Yu. ORCID: 0000-0003-4323-9671, Kirichenko Yu. Yu. ORCID: 0000-0002-8271-7704, Siderko E. A. ORCID: 0009-0000-4576-9743, Bochkarnikova O. V. ORCID: 0000-0001-9316-6920, Shchendrygina A. A. ORCID: 0000-0002-8220-0350, Belenkov Yu. N. ORCID: 0000-0002-3014-6129, Ilgisonis I. S. ORCID: 0000-0001-6817-6270.

*Corresponding author: Sabinakardovskaya@gmail.com

Received: 06/02-2024

Revision Received: 20/02-2024

Accepted: 04/04-2024

For citation: Sokolova I. Ya., Kardovskaya S. A., Salakheeva E. Yu., Kirichenko Yu. Yu., Siderko E. A., Bochkarnikova O. V., Shchendrygina A. A., Belenkov Yu. N., Ilgisonis I. S. Study of proinflammatory markers, galectin-3 level, lipid metabolism parameters, cardiovascular status and their relationship in patients with lymphomas before antitumor therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):3944. doi: 10.15829/1728-8800-2025-3944. EDN SIHVAK

АГ — артериальная гипертензия, ИЛ — интерлейкин, КВТ — кардиоваскулотоксический(-ая, -ое, -ие, -токсичность), КМЦ — кардиомиоциты, КО — кардиоонкология(-ческий), ЛЖ — левый желудочек, ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме — медиана, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХТ — химиотерапия, ХС — холестерин, FLIPI — follicular lymphoma international prognostic index, IPI — international prognostic index, MIPI — mantle cell lymphoma international prognostic index, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Введение

Кардиоонкология (КО) — одна из стремительно развивающихся отраслей медицины, что обусловлено ее большой значимостью в ежедневной рутинной практике врачей-кардиологов. В настоящее время стремительно увеличивается количество пациентов, которые достигли ремиссии в отношении онкопатологии. Как правило, одним из основных методов их лечения является химиотерапия, таким образом, в ежедневной клинической практике кардиологов пациенты, которые имеют в анамнезе злокачественные новообразования и проведенную по их поводу химиотерапию, становятся часто встречающейся когортой больных. Благодаря накопленной в настоящее время информации стало понятно, что наличие онкологического заболе-

вания и проведенного противоопухолевого лечения приводит к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), что нередко ограничивает возможность использования высокоэффективных противоопухолевых методов лечения, а также значимо ухудшает качество жизни пациентов, достигших ремиссии в отношении злокачественного заболевания.

Внедрение и активное использование различных высокоэффективных противоопухолевых стратегий ассоциировано с развитием кардиоваскулотоксических (КВТ) осложнений, что подчеркивает для кардиологов/кардиоонкологов значимость оценки исходного КВТ риска, определения характера и объема превентивной кардиальной терапии [1, 2].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Использование антрациклиновых антибиотиков для лечения злокачественных новообразований, в т.ч. онкогематологических заболеваний, зачастую является причиной развития кардиоонкологических осложнений, приводящих к летальному исходу как во время химиотерапии, так и в отдаленный период.
- В современных многоцентровых исследованиях показаны более высокие концентрации биомаркеров галектина-3 и интерлейкина (ИЛ)-6 у пациентов с доказанными кардиальными нозологиями, демонстрируя роль процессов ремоделирования и системного воспаления в развитии патологии сердечно-сосудистой системы.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов с доказанными лимфомами до начала химиотерапии уровни галектина-3 и ИЛ-6 значимо выше, чем у пациентов со схожим сердечно-сосудистым статусом без онкопатологии в анамнезе.
- У пациентов с лимфопролиферативным заболеванием оценить роль галектина-3 и ИЛ-6 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний затруднительно, ввиду патогенетических особенностей онкозаболевания.

Key messages

What is already known about the subject?

- The use of anthracycline antibiotics for the treatment of cancer, including oncohematological diseases, is often the cause of cardio-oncological complications, leading to death both during chemotherapy and in the long-term period.
- Modern multicenter studies have shown higher concentrations of galectin-3 and interleukin (IL)-6 biomarkers in patients with proven cardiac diseases, demonstrating the role of remodeling processes and systemic inflammation in the development of cardiovascular pathology.

What might this study add?

- In patients with proven lymphomas, before chemotherapy, the levels of galectin-3 and IL-6 are significantly higher than in patients with similar cardiovascular status without a history of oncopathology.
- In patients with lymphoproliferative disease, the role of galectin-3 and IL-6 is difficult to assess due to disease pathogenetic features.

Стратификация риска КВТ осложнений на современном этапе направлена на комплексную оценку состояния ССС, что является первостепенным, т.к. точное определение исходного КО риска служит предпосылкой для назначения и/или коррекции превентивной кардиальной терапии. Однако, согласно современным литературным данным, целесообразно оценивать и основные показатели, характеризующие активность опухолевого процесса [3]. Особенностью всех злокачественных заболеваний в гематологии является системность патологических процессов на этапах инициации развития, манифестации и прогрессирования новообразований.

Гетерогенная группа лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) является наиболее часто встречающейся в практике гематологов онкологической нозологией [4]. Значимость малоинтенсивного системного воспаления в патогенезе кардиоваскулярной патологии давно доказана и подробно изучена; в силу этого роль характерного для лимфом воспалительного ответа в отношении воздействия на систему кровообращения представляет особый интерес. В большинстве используемых для лечения ЛПЗ программных курсов химиотерапии (ХТ) применяются препараты с хорошо известными КВТ свойствами [2]. Например, широко используемый

в терапии гемобластозов доксорубицин (антрациклиновый антибиотик) способствует апоптозу и некрозу кардиомиоцитов, приводя к необратимому дозозависимому повреждению миокарда [5]. КВТ эффект алкилирующих агентов (циклофосфамид, мелфалан) обусловлен повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) кардиомиоцитов, эндотелиоцитов их метаболитами, запускающими процессы системного воспаления, дисрегуляции выработки вазодилатирующих молекул, эндотелиальной дисфункции. Дополнительное к цитостатическим препаратам использование высоких доз глюкокортикоидов способствует развитию вторичной артериальной гипертензии (АГ), электролитных нарушений с высоким риском развития фатальных нарушений ритма/проводимости сердца [1, 2]. В отдаленном периоде воздействие противоопухолевых препаратов в сочетании с исходными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и/или доказанной кардиоваскулярной патологии приводит к ремоделированию миокарда и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Наличие патологии ССС у данной группы пациентов не только значимо ухудшает качество жизни, но и затрудняет использование эффективных химиопрепаратов при рецидиве/ре-

фрактерности гемобластоza и нередко может стать причиной летальных исходов [6].

Современные клинические исследования в области гематологии и кардиологии продемонстрировали наличие исходных особенностей транспорта липидов в составе липопротеинов плазмы крови у пациентов с высокоагрессивными неходжкинскими лимфомами. Ambrosio MA, et al. доказано, что опухолевые клетки при высокоагрессивных ЛПЗ (лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома) способны изменять экспрессию генов, кодирующих белки, участвующие в регуляции липидного обмена, приводит к накоплению в собственной цитоплазме большого количества обогащенных липидами вакуолей [7]. Имеются также научные данные о повышении уровня проатерогенных липидов после одного курса проведенной противоопухолевой терапии. С учетом этих особенностей анализ исходных липидограмм у пациентов онкогематологического профиля на момент манифестации гемобластоza также можно расценивать как один из ключевых критериев выбора профилактической гиплипидемической терапии [5].

Важной задачей КО является поиск новых, доступных и специфичных биомаркеров, позволяющих с большей точностью определять риски развития побочных эффектов ХТ со стороны ССС, выбор полной и действенной превентивной кардиальной терапии [2, 8]. Одними из наиболее перспективных маркеров, отвечающих вышеупомянутым требованиям и отражающих активность патологических процессов, как кардиоваскулярных, так и онкогематологических заболеваний, в настоящее время являются маркеры системного воспалительного ответа и маркеры фиброза.

В концепции патогенеза развития патологии сердца и сосудов интерлейкин (ИЛ)-6 рассматривается в качестве "проатерогенного цитокина", а повышение его концентрации у пациентов с ССЗ является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти [9]. Хорошо изученное участие данной молекулы в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний определяет обоснованность изучения ИЛ-6 в качестве маркера-предиктора КВТ ХТ. Роль данного биомаркера в развитии КВТ при использовании различных противоопухолевых методов лечения малоизучена. В 2023г опубликованы данные оригинальной работы о вовлеченности провоспалительных цитокинов в развитие неблагоприятных кардиальных событий у пациентов с В-клеточными опухолями, получавших клеточную терапию (Chimeric Antigen Receptor-T-cell therapy, CAR-T). Показано, что развитие фибрилляции предсердий ассоциировано с высокой концентрацией ИЛ-6 в сыворотке крови на момент возникновения нарушения ритма [10]. Также в 2023г инициировано проспективное исследование ANTEC (Atherosclerosis

iN chemoTherapy-rElated Cardiotoxicity), в дизайне которого запланирована оценка ассоциации исходного уровня и динамики изменений ИЛ-6 и риска развития кардиальной дисфункции, связанной с ХТ-лечением [11].

Галектин-3 — белок, секретируемый как клетками иммунной системы, так и неиммунными органами и тканями и участвующий в физиологических процессах репарации. У взрослых наибольшая секреция галектина-3 связана с активностью моноцитов и макрофагов. Здоровый миокард практически не экспрессирует галектин-3, тогда как в условиях патологии доказано его участие в процессах фиброобразования, сопряженного с длительной и высокой экспрессией этого соединения. Основным из преимуществ использования галектина-3 в клинической практике в качестве биомаркера является его "стабильность" (независимость концентрации от пола, возраста, циркадного ритма, физической активности) [12]. Активность биомаркера как в процессах регуляции ЛПЗ, так и в процессах ремоделирования миокарда демонстрирует перспективность его изучения в рамках КО. Экспериментальные работы демонстрируют наличие взаимосвязи уровня галектина-3 и развития острой сердечной недостаточности у мышей, получавших доксорубицин; при этом введение препарата, способствующего снижению продукции галектина-3, связано с низким риском развития фиброза и острой сердечной недостаточности у мышей в период 7 дней [13]. В оригинальном исследовании Dean M, et al. изучена динамика и корреляционные взаимосвязи между основными кардиальными биомаркерами и эхокардиографическими параметрами, в т.ч. в режиме speckle-tracking, у пациентов с раком молочной железы, подлежащих доксорубицин-содержащей ХТ. Выявлена достоверная прямая корреляция умеренной силы между разницей до- и пост-ХТ уровня галектина-3 и значений фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) ($r=0,407$; $p=0,011$) [14].

На основании вышеизложенных данных целесообразным представилось проведение исследования, направленного на изучение концентрации биомаркеров ИЛ-6 и галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с ЛПЗ, определение наличия их различий по сравнению с пациентами, имеющими сходный статус ССС, но не имеющих в анамнезе онкологического процесса.

Цель исследования — изучить значение провоспалительных маркеров, уровня галектина-3, ИЛ-6, показателей липидного спектра, сердечно-сосудистого статуса и их взаимосвязи у пациентов с лимфомами до начала специфической противоопухолевой терапии, сопоставить значения изученных показателей с результатами данных пациентов со схожим кардиальным статусом без онкологического заболевания.

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных клинико-анамнестических данных и кардиальной терапии в исследуемых группах Me [Q25-Q75]

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
Возраст (лет), Me [Q25-Q75]	52 [36-64]	47 [39-59]	0,367
Пол, n (%)	М — 12 (40,0) Ж — 18 (60,0)	М — 11 (36,7) Ж — 19 (63,3)	0,791 0,789
ИМТ, кг/м ²	24,7 [22,1-28,2]	25,25 [23,2-27,5]	0,734
ППТ, м ² , M±SD (95% ДИ)	1,94±0,21 (1,86-2,02)	1,90±0,19 (1,83-1,97)	0,373
Ожирение, n (%)	5 (16,7)	4 (13,3)	0,925
Курение, n (%)	9 (30,0)	9 (30,0)	0,914
СД 2 типа, n (%)	4 (13,3)	3 (10,0)	0,935
Дислипидемия, n (%)	5 (16,7)	4 (13,3)	0,978
АГ, n (%):	11 (36,7)	9 (30)	0,754
I ст.	6 (20)	4 (13,3)	
II ст.	3 (10)	3 (10)	
III ст.	2 (6,67)	2 (6,67)	
Семейный анамнез ССЗ, n (%):	7 (23,3)	6 (20)	0,864
САД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	127 [123-132]	125 [121-129]	0,964
ДАД, мм рт.ст., Me [Q25-Q75]	79 [72-84]	77 [72-81]	0,935
ЧСС, уд./мин, Me [Q25-Q75]	81 [72-93]	78 [69-82]	0,897
Шкала SCORE, %	1,9	1,07	0,768
ИАПФ, n (%)	6 (20)	4 (13,3)	0,754
АРА II, n (%)	2 (6,7)	3 (10)	0,984
ББ, n (%)	3 (10)	2 (6,7)	0,982
Статины, n (%)	2 (6,7)	2 (6,7)	0,997
Сахароснижающие препараты, n (%)	4 (13,3)	3 (10)	0,965
БМКК, n (%)	4 (13,3)	4 (13,3)	0,997
Тиазидные диуретики, n (%)	6 (20)	5 (16,7)	0,875

Примечание: АРА — антагонисты рецептора ангиотензина II, ББ — β-блокаторы, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ППТ — площадь поверхности тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, Me [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], M±SD (95% ДИ) — среднее арифметическое±стандартное отклонение (95% доверительный интервал), SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation.

Материал и методы

Проведено одномоментное одноцентровое когортное клиническое исследование (отделение гематологии, отделение кардиологии № 1 Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, всеми исследуемыми было подписано добровольное информированное согласие, дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета. Набор пациентов проводился в период с июня 2020г по ноябрь 2022г.

В основную группу (n=30) включены пациенты с доказанным ЛПЗ (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы), которым планировалось проведение программной ХТ; диагноз ЛПЗ установлен согласно критериям Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2018г¹. Критериями не включения явились: ишемическая

болезнь сердца, ХСН любого гемодинамического фенотипа, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3-х предшествующих мес. от начала исследования, хроническая обструктивная болезнь легких 3-4 стадии, наличие аутоиммунных заболеваний или осложнений основного заболевания, сахарный диабет 1 типа, тяжелые нарушения функции печени и почек (хроническая болезнь почек 3-5 стадии, острое почечное повреждение), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы в стадии декомпенсации, наличие другого онкологического диагноза и проведенной ХТ в анамнезе. В группу сравнения было включено 30 сопоставимых по полу и возрасту пациентов с соответствующими основной группе ФР ССЗ (курение, дислипидемия, отягощенный семейный анамнез, АГ, сахарный диабет) и/или доказанной кардиоваскулярной патологией. Более детально характеристика контрольной группы представлена в таблице 1.

Обе группы пациентов были сопоставимы между собой по полу, возрасту и основным ФР ССЗ (таблица 1): медиана (Me) возраста в группе пациентов с ЛПЗ составила 52 [36-64] года, тогда как среди пациентов без онкологического заболевания — 47 [39-59] лет, в обеих группах численно несколько преобладали женщины — 60,0

¹ Поддубная И.В., Савченко В.Г. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, 2018. 356 с. ISBN 978-5-4465-1990-3.

и 63,3% в основной группе и группе сравнения, соответственно.

В зависимости от распространенности лимфопролиферативного процесса по системе стадирования Ann Arbor, в основную группу было включено 6,7% (n=2) пациентов с I стадией, 20% (n=6) со II стадией, 23,3% (n=7) с III стадией, тогда как у 50% (n=15) включенных пациентов была диагностирована IV стадия ЛПЗ.

Всем включенным в исследование пациентам было проведено стандартное обследование, включая общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), оценку маркеров системного воспалительного ответа (С-реактивный белок (СРБ), электрофорез белков сыворотки крови, ферритин, фибриноген), а также показателей липидного профиля. В качестве специальных маркеров в обеих группах исследовались концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 (Human IL-6 ELISA Kit, RayBiotech, ELISA Kit, Китай, и биомаркера фиброза галектина-3 (Human Galectin-3 ELISA Kit, RayBiotech, Китай) методом иммуноферментного анализа при помощи прибора "Adaltis Personal Lab" в автоматическом режиме. Вышеперечисленные показатели в обеих группах оценивались однократно, при этом в основной группе, согласно дизайну, анализ параметров проводился до начала специфической противоопухолевой терапии.

База данных была сформирована при помощи пакета программ Microsoft Office 2017 и подвергнута статистической обработке с помощью SPSS Statistics для MacOS. Результаты представлены в виде категориальных и количественных показателей; для определения типа распределения количественных показателей выборки, с учетом ее размера (<50 исследуемых), использовался критерий Шапиро-Уилка и метод "колокольной кривой" (метод Гаусса). При подтверждении нормального распределения признака результаты описывались посредством средних арифметических величин (М) и стандартного отклонения (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ). При распределении, отличном от нормального, — в виде Ме и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Сравнение средних значений и Ме исследуемых показателей в двух несвязанных выборках проводилось при помощи t-критерия Стьюдента или непараметрического U-критерия Манна-Уитни в зависимости от типа распределения данных. При сравнении Ме в ≥ 3 несвязанных выборках был использован критерий Краскела-Уоллиса.

Корреляционный анализ был проведен с использованием коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона в зависимости от вида изучаемых переменных (метрические/ранговые/бинарные). Межгрупповые различия и корреляционные связи считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

В ходе статистического анализа не было выявлено межгрупповых различий ни по параметрам системной гемодинамики, которые оказались скомпенсированными, ни по общему сердечно-сосудистому риску, рассчитанному по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).

При сравнительной исходной оценке кардиальной и гиполипидемической терапии пациентов

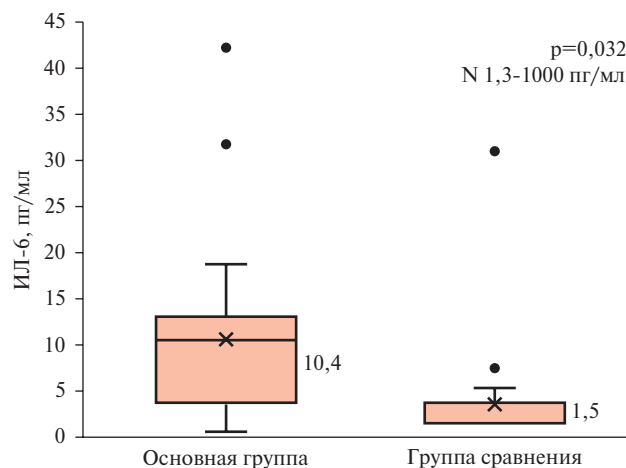


Рис. 1 Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп (Ме [Q25-Q75]).

Примечание: ИЛ — интерлейкин, Ме — медиана, Q25-Q75 — интерквартильный размах, N — референсные значения.

в исследуемых группах продемонстрировано, что наиболее часто назначаемыми препаратами явились антигипертензивные агенты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), тиазидные диуретики) для обеих групп; статистически значимых межгрупповых различий в используемой терапии выявлено не было (таблица 1).

По результатам общеклинического исследования определено, что группы также были сопоставимы по основным показателям клинического анализа крови, уровню гликемии и показателям фильтрационной способности почек: значения Ме вышеперечисленных показателей не выходили за рамки референсных значений в обеих группах.

В основной группе у 73,3% (n=22) диагностирован один из вариантов неходжкинских лимфом, тогда как у 26,7% (n=8) был установлен диагноз лимфомы Ходжкина.

Структура распределения пациентов в зависимости от распространенности онкогематологического процесса (по системе Ann Arbor) представлена на рисунке 1.

Согласно современным кардиоонкологическим рекомендациям [2], всем пациентам из основной группы был определен исходный КО-риск: у 50% (n=15) пациентов КО-риск определялся как низкий, у 43,3% (n=13) — как промежуточный и только у 6,7% (n=2) — высокий. Таким образом, исходный сердечно-сосудистый статус онкогематологических пациентов не требовал инициации или смены кардиальной терапии.

При оценке параметров липидного профиля в обеих группах пациентов определено, что все исследуемые показатели не выходили за рамки референсных значений лабораторных данных, а также целевых уровней холестерина (ХС) в зависимости

Таблица 2

Сравнительный анализ концентрации основных стандартных белков острой фазы и показателей липидного спектра у пациентов исследуемых групп

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	p
Общий ХС, ммоль/л, М±SD	4,68±1,19	3,9±0,12	0,417
ХС ЛНП, ммоль/л, М±SD	3,03±0,98	2,0±0,17	0,812
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [Q25-Q75]	1,08 [0,78-1,40]	1,2 [0,81-1,32]	0,621
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25-Q75]	1,21 [0,86-1,35]	1,06 [0,74-1,13]	0,582
СРБ, мг/л, Ме [Q25-Q75]	7,78 [3,0-36,0]	3,0 [2,0-3,0]	<0,001
Ферритин, мкг/л, Ме [Q25-Q75]	57,2 [30,48-125,92]	70,0 [60,5-90,0]	0,05
Фибриноген, г/л, Ме [Q25-Q75]	3,7 [2,88-5,98]	3,3 [2,57-3,86]	0,043
СОЭ, мм/ч, Ме [Q25-Q75]	12 [8-23]	7 [4-8]	<0,001

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, М±SD — среднее арифметическое±стандартное отклонение, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 3

Распределение концентрации ТГ в сыворотке крови у пациентов из группы с ЛПЗ в зависимости от Международных прогностических индексов IPI/MIPI/FLIPI

Система стадирования	Количество баллов	ТГ, ммоль/л		p
		Ме [Q25-Q75]	n	
IPI/MIPI/FLIPI	0	1,01 [0,85-1,17]	2	0,135
	1	1,18 [0,88-1,23]	10	
	2	1,27 [0,81-1,34]	8	
	3	1,22 [1,08-1,52]	7	
	4	1,41 [1,04-1,69]	3	

Примечание: ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание, ТГ — триглицериды, IPI/MIPI/FLIPI — International Prognostic Index/Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index/Follicular Lymphoma International Prognostic Index, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

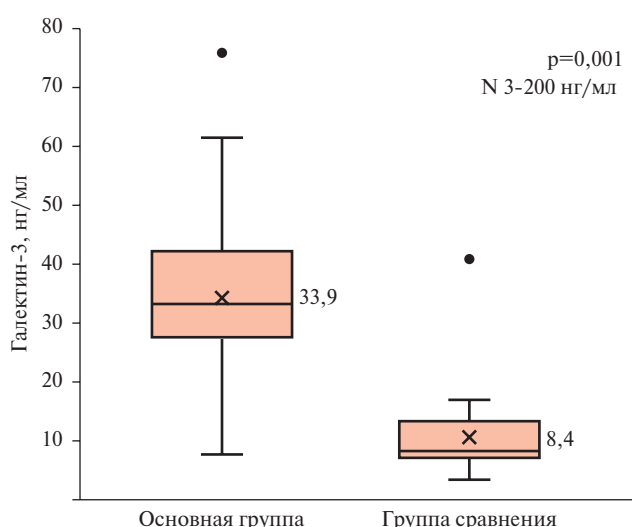


Рис. 2 Концентрация и галектина-3 в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп (Ме [Q25-Q75]).

Примечание: ИЛ — интерлейкин, Ме — медиана, Q25-Q75 — интерквартильный размах, N — референсные значения.

от категории сердечно-сосудистого риска (таблица 2). Исходя из средних значений SCORE в обеих группах, уровень общего ХС соответствовал целевым значениям, тогда как уровень ХС липопроте-

инов низкой плотности (ЛНП) не превышал целевых значений в группе без онкогематологической патологии, и не отличался от соответствующих показателей пациентов с онкогематологической патологией. Несмотря на сопоставимость включенных в исследование по основным ФР ССЗ, в т.ч. дислипидемии, а также по кардиальной терапии, у пациентов с ЛПЗ были определены более высокие Ме уровней общего ХС, ХС ЛНП и триглицеридов (ТГ) относительно группы сравнения, различие которых при этом не было статистически значимым.

При исследовании белков острой фазы в обеих группах показано, что концентрация СРБ, определенного рутинным методом, ферритина, фибриногена, значения СОЭ была достоверно выше у пациентов с ЛПЗ (таблица 2).

Ме ИЛ-6 у пациентов основной группы оказалась в 7 раз выше Ме концентрации цитокина в группе сравнения (рисунок 1): значения Ме концентрации ИЛ-6 в основной группе составили 10,4 [3,25-12,75] vs 1,5 [1,5-3,42] пг/мл в группе сравнения (p=0,001).

Результаты оценки маркера фиброза галектина-3 представлены на рисунке 2. Ме концентрации исследуемого маркера у обеих групп не выходили за рамки лабораторных референсных значений,

определенных производителями использованного набора для иммуноферментного анализа, однако уровень галектина-3 в группе пациентов с ЛПЗ оказался достоверно выше в 4 раза относительно результатов в группе сравнения: Ме галектина-3 в группе пациентов с ЛПЗ составила 33,9 [31,21-44,79] нг/мл, тогда как в группе без онкогематологического заболевания — 8,40 [7,15-13,67] нг/мл ($p=0,001$).

В ходе анализа внутригрупповых различий основных маркеров липидного спектра в зависимости от прогностических индексов IPI/MIPI/FLIPI (International Prognostic Index/Mantle cell Lymphoma International Prognostic Index/Follicular Lymphoma International Prognostic Index) оценки выживаемости пациентов с ЛПЗ, было продемонстрировано, что пациенты с худшим прогнозом относительно онкогематологического заболевания имели более высокие значения ТГ в сыворотке крови (таблица 3), что может отражать также более высокий риск развития КВТ осложнений.

При анализе корреляций параметров липидного спектра, исследуемых белков воспаления, уровней ИЛ-6, галектина-3 статистически достоверных взаимосвязей установлено не было; это свидетельствует о том, что более высокий уровень протеарогенных липидов может быть связан с непосредственным наличием ЛПЗ. При этом в группе сравнения была выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь уровней ИЛ-6 и ХС ЛНП ($r=0,770$, $p<0,001$).

При внутригрупповой оценке распределения исследуемых маркеров выявлено, что концентрации ИЛ-6 и галектина-3 оказались несколько выше у пациентов с худшим прогнозом по системе IPI/MIPI/FLIPI: так, у пациентов с низким риском неблагоприятного исхода Ме значений галектина-3 составили 33,8 [33,9-34,1] и 34,3 [32,0-49] нг/мл для пациентов с 0 и 1 баллом, соответственно; для пациентов промежуточного риска (2 балла) Ме соответствовала 34,5 [14,00-35,4] нг/мл; при высоком риске неблагоприятного исхода — 38,7 [25,9-42,5] нг/мл у пациентов с 3-мя баллами и 44,7 [38,0-60,2] нг/мл — с 4-мя баллами по результатам оценки международных прогностических индексов ($p=0,796$ при сравнении Ме с помощью критерия Краскела-Уоллиса).

Внутригрупповой анализ маркера фиброза галектина-3 основной группы в зависимости от исходного КО риска продемонстрировал, что наименьшая его концентрация определялась у пациентов с высоким КО риском, тогда как наибольшие значения биомаркера были определены у группы пациентов с низким риском развития КВТ осложнений: так, у пациентов с низким КО риском Ме маркера составила 37,4 [26,5-49,9] нг/мл, у пациентов с промежуточным риском — 32,9 [19,6-34,1] нг/

мл, тогда как при высоком КО-риске — 17,7 [16,2-19,1] нг/мл ($p=0,043$).

Другой интересной находкой при проведении корреляционного анализа показателей в группе пациентов с ЛПЗ явилась достоверная прямая взаимосвязь ИЛ-6 и галектина-3 умеренной силы ($r=0,488$; $p=0,016$), свидетельствующая о том, что оба показателя являются патогенетически взаимосвязанными с процессами, участвующими в пролиферации опухолевого клона.

Обсуждение

В настоящее время количество пациентов онкогематологического профиля неуклонно возрастает, а ЛПЗ являются основной нозологической группой, встречающейся в ежедневной практике врачей-гематологов, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению. Появление большого количества высокоэффективных химиотерапевтических препаратов позволяет достичь ремиссии опухолевого процесса и сохранить длительный безрецидивный/беспрогрессивный период. При этом большое количество пациентов зачастую госпитализируются в связи с развитием и/или декомпенсацией сердечно-сосудистой патологии, основной причиной манифестации/прогрессирования которой является КВТ воздействие противоопухолевых препаратов [15]. Учитывая, что лимфомы представляют собой гетерогенную группу нозологий и встречаются у пациентов различных возрастных категорий, на современном этапе основной задачей врачей кардиоонкологов является назначение полноценной кардиальной терапии еще до начала специфического лечения онкогематологического заболевания. Характер и объем назначаемой терапии целесообразно определять с учетом основных патогенетических механизмов ЛПЗ, имеющих воздействие на систему кровообращения.

В настоящее исследование были включены 2 группы пациентов, соответствующие по полу, возрасту, состоянию ССС, основным отличиям которых явилось наличие в основной группе ЛПЗ. Отсутствие значимых различий в объеме и характере применяемых групп лекарственных средств на момент исследования позволили исключить влияние используемой кардиальной терапии на полученные результаты, а также обосновать установленные межгрупповые различия, как непосредственную взаимосвязь с наличием ЛПЗ и их патогенетическими особенностями.

Результаты исследования продемонстрировали, что несмотря на сопоставимый объем гиполипидемической терапии в обеих группах и обозначенные как референсные показатели липидного обмена, пациенты с лимфопролиферацией имеют несколько более высокие значения проатерогенных липидов, чем соответствующие им по возрастно-

половому составу пациенты без онкопатологии в анамнезе. Предположительно данную особенность можно объяснить избыточным накоплением ХС в вакуолях атипичных лимфоцитов (клеток, принадлежащих опухолевому клону), что индуцирует их апоптоз с последующим высвобождением ХС в кровотоки [16]. Этот факт также подтверждается внутригрупповым распределением уровня ТГ в зависимости от количества баллов при оценке Международных прогностических индексов у пациентов с ЛПЗ. В пользу предположения о взаимосвязи исходных результатов липидограммы и наличия ЛПЗ можно представить результаты работы Будановой Д.А. (2021г), в которой показано статистически значимое повышение уровня общего ХС и ХС ЛНП ($p < 0,01$) на фоне одного курса ХТ у "наивных" пациентов с индолентными лимфомами [17] без контроля уровня ХС с помощью гиполипидемической терапии.

В свете современных научных данных, развитие атеросклеротического процессов тесно сопряжено с хроническим малоинтенсивным системным воспалением, что продемонстрировано и доказано в ряде больших клинических исследований. Однако, с учетом того, что активный воспалительный ответ является одним из основных в патогенезе онкогематологических заболеваний, интересным представилось проведение исследования взаимосвязи маркеров острого воспаления и показателей липидного профиля. В исследуемой нами группе, пациенты с ЛПЗ имели статистически более высокие значения СРБ, ферритина, фибриногена и СОЭ, чем пациенты соответствующего пола и возраста с доказанными ССЗ, но без онкогематологического заболевания. Однако поиск взаимосвязей маркеров системного воспаления и липидного профиля в основной группе наличия корреляций не продемонстрировал.

Подобные результаты можно объяснить тем, что от момента инициации опухолевого процесса до факта установки онкологического диагноза, как правило, проходит непродолжительный период времени и воздействие резко возрастающих показателей системного воспалительного ответа не успевает оказать влияние на метаболизм липидов. Полученные данные также могут рассматриваться в качестве подтверждения вышеописанной гипотезы о повышении содержания ХС в составе проатерогенных липопротеинов за счет его высвобождения из подвергающихся апоптозу патологических лимфоцитов.

Еще одним немаловажным результатом проведенного исследования явилась демонстрация статистически значимых различий уровня галектина-3 у пациентов с онкогематологическим заболеванием и лиц без злокачественного новообразования в анамнезе. На современном этапе

определено 16 типов галектинов, однако, несмотря на продолжительный период изучения этих молекулярных структур, точная функция их до сих пор не установлена [18]. В кардиологии наиболее изучен галектин-3, который является одним из маркеров фиброза и ремоделирования миокарда. Так, в исследовании Медведевой Е.А. и др. показано, что повышение уровня галектина-3 > 21 нг/мл ассоциировано с высоким риском смерти у пациентов с ХСН [19]. В других исследованиях, посвященных оценке влияния галектина-3 на морфофункциональное состояние миокарда ЛЖ у пациентов с АГ, показано наличие прямых корреляционных связей уровня биомаркера с массой миокарда ЛЖ ($p < 0,001$). В современной научной литературе представлено ограниченное количество исследований, демонстрирующих важность биомаркера фиброза, как одного из предикторов плохого прогноза у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Результаты исследования Gao N, et al. (2016), посвященного изучению уровня галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с острыми миелобластными лейкозами, показали, что данный биомаркер являлся независимым фактором неблагоприятного прогноза и был ассоциирован с худшими показателями общей выживаемости ($p < 0,01$) [20].

В работе Samura B ($n=82$, неходжкинские лимфомы, полная/частичная ремиссии, наблюдение 12 мес.) показано, что пациенты, у которых за период наблюдения развились сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, нарушения ритма/проводимости сердца, острый коронарный синдром, развитие/декомпенсация ХСН), исходно имели статистически более высокие уровни галектина-3 ($p < 0,05$) [21].

Основным клиническим исследованием, подчеркивающим важность провоспалительных цитокинов, в т.ч. ИЛ-6, в развитии ССЗ, является исследование CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study): снижение риска сердечно-сосудистых событий при введении моноклонального антитела канакинумаба (ингибитора ИЛ-1 β). Одним из основных предикторов развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов, включенных в исследование, оказалась высокая концентрация ИЛ-6 [22]. Еще большее количество работ, направленных на демонстрацию значимости ИЛ-6 в развитии ССЗ, стало появляться в связи с пристальным его изучением у пациентов с COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019) [23]. В гематологической практике уровень ИЛ-6 достоверно ассоциируется со степенью выраженности В-симптомов (снижение массы тела, ночная потливость, лихорадка) и является одним из основных предикторов выживаемости при классической лимфоме Ходжкина [24]. В отношении неходжкинских лимфом хорошо известно, что гиперэкспрессия цитокина

ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и лекарственной резистентностью опухолевых клеток [25]. Следует отметить, что в рамках изучения патогенеза ССЗ накоплено значительное количество данных, демонстрирующих роль ИЛ-6 в развитии атеросклероза. В настоящее время показано, что высокие значения этого провоспалительного цитокина ассоциированы с повышенным уровнем ХС ЛНП, а также синтезом липопротеина(а) гепатоцитами [26], что нашло отражение в результатах проведенного исследования в отношении пациентов группы сравнения. Однако с точки зрения КО, ассоциация ИЛ-6 с КВТ осложнениями практически не изучена, даже в отношении препаратов, КВТ-эффекты которых хорошо изучены.

Выявленная в ходе исследования достоверная взаимосвязь уровней галектина-3 и ИЛ-6 у пациентов основной группы подчеркивает обусловленность исходных значений маркеров непосредственной активностью ЛПЗ. Ранее было упомянуто, что ИЛ-6 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, тогда как гиперэкспрессия гена галектина-3 и высокая концентрация галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с гемобластомами является причиной неэффективности препаратов-индукторов апоптоза (ингибиторы BCL-2) [27], что может служить доказательством исходной активности опухолевого процесса. В то же время, выявленный в настоящем исследовании достоверно низкий уровень галектина-3 у пациентов с высоким КО риском, вероятнее всего, связан с более интенсивной кардиальной терапией.

Несмотря на ограничения исследования (малая выборка пациентов с ЛПЗ, отсутствие оценки вза-

имосвязи биомаркеров с исходными результатами эхокардиографии/speakle-traking и современными рекомендованными маркерами кардиотоксичности, отсутствие определения динамики показателей на фоне специфической ХТ) результаты проведенного исследования демонстрируют, что определение уровней галектина-3 и ИЛ-6 у пациентов с ЛПЗ является высокоперспективным и требуют дальнейшего пристального изучения в проспективных исследованиях.

Заключение

Пациенты онкогематологического профиля являются одними из самых сложных в практике кардиологов/кардиоонкологов. Рациональная превентивная кардиальная терапия — основной краеугольный камень в тактике ведения пациентов с ЛПЗ. Таким образом, полученное в настоящем исследовании статистически значимое различие показателей галектина-3 у пациентов с ЛПЗ в сравнении с пациентами без онкологического заболевания при сопоставимой кардиальной терапии, а также наличие различий в значениях сывороточного биомаркера в зависимости от международных прогностических индексов лимфом открывает перспективы для проведения исследований, направленных на оценку взаимосвязи данного биомаркера с морфофункциональными параметрами миокарда, на определение изменений его концентрации на фоне противоопухолевой терапии.

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

Литература/References

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
2. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
3. Fomina EV, Kardanova SA, Bochkarnikova OV, et al. Assessment of systemic inflammation activity, myocardial structure and functional features, their relationship in patients with multiple myeloma, receiving bortezomib therapy. *Kardiologiya*. 2023;63(10):29-38. (In Russ.) Фомина Е. В., Карданова С. А., Бочкарникова О. В. и др. Изучение активности системного воспаления и структурно-функционального состояния миокарда, их взаимосвязь у пациентов с множественной миеломой на фоне бортезомибсодержащей противоопухолевой терапии. *Кардиология*. 2023; 63(10):29-38. doi:10.18087/cardio.2023.10.n2489.
4. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021;30(9):5. doi:10.3390/medsci9010005.
5. Kong CY, Guo Z, Song P, et al. Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. *Int J Biol Sci*. 2022;18(2):760-70. doi:10.7150/ijbs.65258.
6. Juul MB, Jellicic J, Anru PL, et al. Cardiovascular diseases in elderly survivors of diffuse large B-cell lymphoma: a Danish population-based cohort study. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(9):2074-83. doi:10.1080/10428194.2022.2064982.
7. Ambrosio MR, Piccaluga PP, Ponzoni M, et al. The alteration of lipid metabolism in Burkitt lymphoma identifies a novel marker: adipophilin. *PLoS One*. 2012;7(8):e44315. doi:10.1371/journal.pone.0044315.
8. Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.

9. Ghamri RA, Alghalayini KW, Baig M, et al. Correlation of Cardiovascular Risk Parameters with Serum IL-6 and C-RP in Myocardial Infarction. *Niger J Clin Pract.* 2022;25(3):299-303. doi:10.4103/njcp.njcp_1504_21.
10. Lee DH, Chandrasekhar S, Jain MD, et al. Cardiac and inflammatory biomarker differences in adverse cardiac events after chimeric antigen receptor T-Cell therapy: an exploratory study. *Cardiooncology.* 2023;9(1):18. doi:10.1186/s40959-023-00170-5.
11. Borowiec A, Ozdowska P, Rosinska M, et al. Prognostic value of coronary atherosclerosis and CAC score for the risk of chemotherapy-related cardiac dysfunction (CTRCd): The protocol of ANTEC study. *PLoS One.* 2023;18(8):e0288146. doi:10.1371/journal.pone.0288146.
12. Meijers WC, López-Andrés N, de Boer RA. Galectin-3, Cardiac Function, and Fibrosis. *Am J Pathol.* 2016;186(8):2232-4. doi:10.1016/j.ajpath.2016.05.002.
13. Seropian IM, Fontana Estevez FS, Villaverde A, et al. Galectin-3 contributes to acute cardiac dysfunction and toxicity by increasing oxidative stress and fibrosis in doxorubicin-treated mice. *Int J Cardiol.* 2023;15:393:131386. doi:10.1016/j.ijcard.2023.131386.
14. Dean M, Kim MJ, Dimauro S, et al. Cardiac and noncardiac biomarkers in patients undergoing anthracycline chemotherapy — a prospective analysis. *Cardiooncology.* 2023;9(1):23. doi:10.1186/s40959-023-00174-1.
15. Bryne A, Lambert J, Yellon D, et al. Cardio-oncology Issues in Lymphoma Patients. *Isr Med Assoc J.* 2022;24(3):159-64.
16. Yano H, Fujiwara Y, Komohara Y. Cholesterol metabolism and lipid droplet vacuoles; a potential target for the therapy of aggressive lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2022;62(4):190-4. doi:10.3960/jslrt.22023.
17. Ogilvie GK, Ford RB, Vail DM, et al. Alterations in lipoprotein profiles in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med.* 1994;8(1):62-6. doi:10.1111/j.1939-1676.1994.tb03198.x.
18. Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2018;41(2):599-614. doi:10.3892/ijmm.2017.3311.
19. Medvedeva EA, Berezin II, Surkova EA, et al. Galectin-3 in patients with chronic heart failure: association with oxidative stress, inflammation, renal dysfunction and prognosis. *Minerva Cardioangiol.* 2016;64(6):595-602.
20. Gao N, Yu WZ, Guo NJ, et al. Clinical significance of galectin-3 in patients with adult acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study with long-term follow-up and formulation of risk scoring system. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(6):1394-402. doi:10.1080/10428194.2016.1243677.
21. Samura B. Galectin-3 as a prognostic biomarker in patients with non-hodgkin lymphoma. *Georgian Med News.* 2015;(248):7-11.
22. Nicholls M. CANTOS: One year on: When the findings of the CANTOS trial were unveiled at ESC Congress 2017 in Barcelona, there was a sense of hope that a new era in preventive cardiology was set to begin. One year on, CANTOS Principle Investigator and study author Paul M. Ridker discusses whether that optimism is being realized. *Eur Heart J.* 2018;39(45):3989-90. doi:10.1093/eurheartj/ehy702.
23. Cupido AJ, Asselbergs FW, Natarajan P, et al. Dissecting the IL-6 pathway in cardiometabolic disease: A Mendelian randomization study on both IL6 and IL6R. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(6):2875-84. doi:10.1111/bcp.15191.
24. Marri PR, Hodge LS, Maurer MJ, et al. Prognostic significance of pretreatment serum cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:6812-9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1879.
25. Bao C, Gu J, Huang X, et al. Cytokine profiles in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: IL-6 and IL-10 levels are associated with adverse clinical features and poor outcomes. *Cytokine.* 2023;169:156289. doi:10.1016/j.cyto.2023.156289.
26. Makris A, Barkas F, Sfrikakis PP, et al. Lipoprotein(a), Interleukin-6 inhibitors, and atherosclerotic cardiovascular disease: Is there an association? *Atheroscler Plus.* 2023. 54:1-6. doi:10.1016/j.athplu.2023.09.001.
27. Harazono Y, Nakajima K, Raz A. Why anti-Bcl-2 clinical trials fail: a solution. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(1):285-94. doi:10.1007/s10555-013-9450-8.

Стратификация сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE2 в популяционной выборке взрослого городского населения и оценка ее эффективности по результатам 5-летнего наблюдения

Заирова А. Р.¹, Рогоза А. Н.¹, Ощепкова Е. В.¹, Шальнова С. А.², Трубачева И. А.³, Кавешников В. С.³, Бойцов С. А.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва;

²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва; ³Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". Томск, Россия

Цель. Изучение эффективности стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) с использованием шкалы SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation2 (обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска") в популяционной выборке взрослого населения г. Томск по результатам 5-летнего наблюдения.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования популяционной выборки из 971 человека в возрасте от 40 до 64 лет в г. Томск в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации). На основе клинико-анамнестических данных о наличии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (с учетом и без учета результатов ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий (СА)), а также сахарного диабета (СД) или хронической болезни почек (ХБП) определены лица с высоким и очень высоким риском. ССР у относительно здоровых лиц оценили по шкале SCORE2. Частоту сердечно-сосудистых событий (ССС)-смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (n=34) определяли в разных группах риска по результатам 5-летнего наблюдения.

Результаты. Наличие ишемической болезни сердца зарегистрировано у 140 обследованных (15%), СД 2 типа у 137 человек (14%), ХБП у 217 (22%), ИМ или инсульт в анамнезе — у 5,3%. К категории высокого и очень высокого ССР по клинико-анамнестическим данным отнесено 400 обследованных (41%), на долю которых приходится 22 из 34 (65%) СССР за 5-летний период наблюдения. Использование критерия наличия атеросклеротической бляшки (АСБ), выявленного у 386 обследованных (40%), расширило эту группу до 605 человек (62%), на долю которых приходится 30 из 34 (88%) СССР за время наблюдения (частота 5%), что значимо увеличило выявление лиц с СССР (p=0,04). По шкале SCORE2 из 366 относительно здоровых лиц у 98% определен высокий и очень высокий риск, но частота СССР у них за период наблюдения составила всего 1% (p=0,004).

Заключение. Результаты 5-летнего наблюдения продемонстрировали эффективность современного алгоритма стратификации

ССР в популяционной выборке г. Томск в возрасте от 40 до 64 лет в выявлении лиц высокого и очень высокого риска по клинико-анамнестическим данным с учетом результатов УЗИ СА, на долю которых приходится большая часть (88%) СССР (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, инсульт). Шкала SCORE2 определила высокий и очень высокий риск у 98% относительно здоровых лиц, в то время как частота СССР у них составила всего 1% за 5 лет наблюдения, что не подтверждает эффективность и целесообразность применения шкалы SCORE2 при стратификации ССР.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ, сердечно-сосудистый риск, SCORE2, сердечно-сосудистые события.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарность. Авторы выражают благодарность д.м.н. Ершовой А. И. за доброжелательные рекомендации по вопросам ультразвукового исследования сонных артерий.

Поступила 05/09-2024

Рецензия получена 30/09-2024

Принята к публикации 31/10-2024



Для цитирования: Заирова А. Р., Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Шальнова С. А., Трубачева И. А., Кавешников В. С., Бойцов С. А. Стратификация сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE2 в популяционной выборке взрослого городского населения и оценка ее эффективности по результатам 5-летнего наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1):4184. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4184. EDN HDBZAP

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zairova.alsu@rambler.ru

[Заирова А. Р.* — к.м.н., н.с. отдела новых методов диагностики, ORCID: 0000-0001-8800-1160, Рогоза А. Н. — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела новых методов диагностики, ORCID: 0000-0002-0543-3089, Ощепкова Е. В. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-4534-9890, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Трубачева И. А. — д.м.н., зам. директора по научно-организационной работе, ORCID: 0000-0003-1063-7382, Кавешников В. С. — к.м.н., в.н.с. лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, ORCID: 0000-0002-0211-4525, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406].

SCORE2 cardiovascular risk stratification of an urban adult population sample and evaluation of its effectiveness based on 5-year follow-up

Zairova A. R.¹, Rogoza A. N.¹, Oshchepkova E. V.¹, Shalnova S. A.², Trubacheva I. A.³, Kaveshnikov V. S.³, Boytsov S. A.¹¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To study the effectiveness of cardiovascular risk (CVR) stratification using the systematic coronary risk evaluation 2 (SCORE2) in a Tomsk adult population sample based on 5-year follow-up.

Material and methods. The results of a survey of a population sample of 971 people aged 40 to 64 years in Tomsk were analyzed as part of the ESSE-RF study. Based on clinical and anamnestic data on atherosclerotic cardiovascular diseases (with and without taking into account carotid ultrasound data), as well as diabetes or chronic kidney disease (CKD), individuals with high and very high risk were identified. CVR in relatively healthy individuals was assessed using the SCORE2 scale. The incidence of cardiovascular events (CVEs) (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI) or stroke (n=34)) were determined in different risk groups based on 5-year follow-up.

Results. Coronary artery disease was registered in 140 examined persons (15%), type 2 diabetes in 137 people (14%), CKD in 217 (22%), history of MI or stroke in 5.3%. The category of high and very high CVR according to clinical and anamnestic data included 400 examined persons (41%), which accounted for 22 out of 34 (65%) CVEs over the 5-year follow-up period. The use of the plaque presence criterion identified in 386 subjects (40%) expanded this group to 605 subjects (62%), who accounted for 30 out of 34 (88%) CVEs during the follow-up period (5%), which significantly increased the detection of subjects with CVEs (p=0,04). According to the SCORE2 scale, 98% of 366 relatively healthy subjects were at high and very high risk, but CVE incidence during the follow-up period was only 1% (p=0,004).

Conclusion. The results of the 5-year follow-up demonstrated the effectiveness of the modern CVR stratification algorithm in a population sample of Tomsk aged 40 to 64 years in identifying subjects with high and very high risk based on clinical and anamnestic data, taking into account carotid ultrasound data, who account for the majority (88%) of CVEs (cardiovascular death, non-fatal MI, stroke). The SCORE2 scale

identified high and very high risk in 98% of relatively healthy individuals, while the incidence of CVEs in them was only 1% over 5-year follow-up, which does not confirm the effectiveness and feasibility of SCORE2 scale in CVR stratification.

Keywords: ESSE-RF, cardiovascular risk, SCORE2, cardiovascular events.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The authors would like to thank Dr. A. I. Ershova for her friendly recommendations on ultrasound examination of the carotid arteries.

Zairova A. R. * ORCID: 0000-0001-8800-1160, Rogoza A. N. ORCID: 0000-0002-0543-3089, Oshchepkova E. V. ORCID: 0000-0003-4534-9890, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Trubacheva I. A. ORCID: 0000-0003-1063-7382, Kaveshnikov V. S. ORCID: 0000-0002-0211-4525, Boytsov S. A. ORCID 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author: zairova.alsu@rambler.ru

Received: 05/09-2024

Revision Received: 30/09-2024

Accepted: 31/10-2024

For citation: Zairova A. R., Rogoza A. N., Oshchepkova E. V., Shalnova S. A., Trubacheva I. A., Kaveshnikov V. S., Boytsov S. A. SCORE2 cardiovascular risk stratification of an urban adult population sample and evaluation of its effectiveness based on 5-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4184. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4184. EDN HDBZAP

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СА — сонные артерии, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХС нелВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭСЦЕ-РФ — эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, ESC — European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2 (обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска").

Введение

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является важнейшей задачей современного здравоохранения, а ее оптимальные алгоритмы существенно зависят от оценки сердечно-сосудистого риска (ССР). При стратификации риска применяется ступенчатый пошаговый подход, когда, согласно современным рекомендациям (Российские национальные рекомендации. Кардиоваскулярная профилактика 2022 и Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) по профилактике ССЗ в клинической практике 2021), с учетом анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных выявляют лиц с очень высоким и высоким риском (установленное атеросклеротическое ССЗ (АССЗ), сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа или хроническая болезнь по-

чек (ХБП), редкие генетические нарушения липидного обмена или редкие формы артериальной гипертензии — АГ), а у остальных оценивают 10-летний суммарный риск как фатальных, так и нефатальных (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт) сердечно-сосудистых событий (ССС) в возрасте от 40 до 69 лет с использованием шкалы SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation2, обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска"), от 70 лет и старше — шкалы SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Evaluation for Old Patients, шкала "Систематическая оценка коронарного риска для пожилых") [1, 2]. Эти шкалы предполагают учет таких факторов риска как возраст, пол, курение, уровень систолического артериального давления (АД) и холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нелВП).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В настоящее время рекомендована ступенчатая стратификация сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE 2 у относительно здоровых лиц.
- В рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ зарегистрированы сердечно-сосудистые события в популяционных выборках взрослого населения РФ.

Что добавляют результаты исследования?

- Основная часть сердечно-сосудистых событий приходится на долю лиц высокого и очень высокого риска по клинико-анамнестическим данным и результатам УЗИ сонных артерий.
- Шкала SCORE2 определяет высокий и очень высокий риск у 98% относительно здоровых лиц, что вызывает вопросы о целесообразности и эффективности ее применения в РФ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Stepwise stratification of cardiovascular risk using the SCORE 2 scale is currently recommended in relatively healthy individuals.
- Cardiovascular events were registered in population samples of the Russian adult population as part of the ESSE-RF epidemiological study.

What might this study add?

- The majority of cardiovascular events occur in individuals with high and very high risk according to clinical and anamnestic data and the results of carotid ultrasound.
- The SCORE2 scale defines high and very high risk in 98% of relatively healthy individuals, which raises questions about the appropriateness and effectiveness of its use in the Russian Federation.

Однако применение шкалы SCORE2 в условиях РФ вызывает ряд вопросов. Так, в национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике от 2022г эксперты отмечают, что "...практические возможности использования шкал SCORE2 и SCORE2-OP в РФ в современных условиях вызывают некоторые сомнения...", что связывают, в первую очередь, с отсутствием повсеместной доступности определения уровня ХС неВП (или необходимого для его расчета уровня холестерина липопротеинов высокой плотности) и экономической нецелесообразностью определения липидного профиля для массового скрининга населения [2]. Кроме того, в ряде опубликованных работ по результатам сравнительного анализа применения шкал SCORE2 и SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), а также исследования по изучению точности оценки ССР по шкале SCORE2 на репрезентативной выборке населения РФ, авторы указывают на определенные проблемы. Показано, что использование шкалы SCORE2 позволяет реклассифицировать обследуемых в более высокие категории ССР и в несколько раз повышает число лиц с показаниями к медикаментозной терапии, а также неточно определяет ССР у женщин по результатам наблюдательного исследования [3-5]. Значительное расширение категории лиц высокого и очень высокого риска значительно увеличивает нагрузку на систему здравоохранения. В настоящее время продолжается изучение применения шкалы SCORE2 в России. Актуальность данного вопроса обусловлена, прежде всего, необходимостью выработки оптимального алгоритма оценки ССР у населения РФ для профилактики ССЗ и его экономиче-

ской целесообразностью. Как известно, в условиях реальной клинической практики необходимы простые и эффективные методы.

Цель исследования — изучение эффективности стратификации ССР с использованием шкалы SCORE2 в популяционной выборке взрослого населения г. Томск по результатам 5-летнего наблюдения.

Материал и методы

Проанализированы результаты обследования популяционной выборки из 971 человек в возрасте от 40 до 64 лет (364 (38%) мужчины и 607 (62%) женщины) в г. Томск в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), которое проводилось в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом РФ "Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)" ГОСТ Р 52379-2005, с одобрения этических комитетов федеральных и региональных центров. Дизайн исследования опубликован ранее [6]. Все обследованные были опрошены по стандартному опроснику, включавшему вопросы об образе жизни, имеющихся и перенесенных заболеваниях, приеме медикаментозных препаратов. Всем проведены антропометрия, измерение АД, электрокардиография, лабораторный анализ биохимических показателей крови и ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА). Признаком наличия атеросклеротической бляшки (АСБ) по УЗИ СА, согласно публикации участников исследования ЭССЕ-РФ, было признано фокальное образование на внутренней стенке сосуда, выступающее в просвет $\geq$ на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или фокальное утолщение комплекса интима-медиа, выступающее в просвет сосуда $\geq$ на 1,5 мм [7]. Критериями наличия

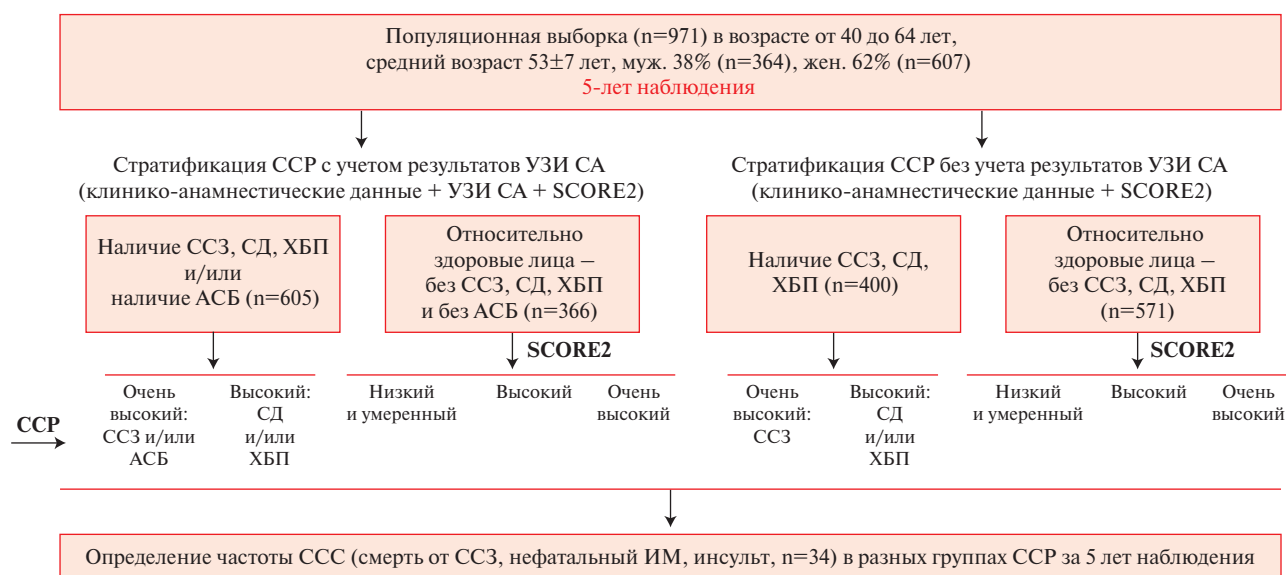


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет 1 или 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, УЗИ СА — ультразвуковое исследование сонных артерий, ХБП — хроническая болезнь почек, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2 (обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска").

ишемической болезни сердца (ИБС), ХБП, СД 2 типа, перенесенного ИМ или инсульта явились результаты опросника и данные записей в амбулаторных картах. Проведено наблюдение за обследованными в течение последующих 5 лет (4,7 года) с регистрацией ССС (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или инсульт) по данным записей в отделах ЗАГСа, документах амбулаторных учреждений и телефонному опросу.

Осуществлена стратификация ССР: на основе клинико-анамнестических данных о наличии АССЗ, СД 2 типа или ХБП, а также результатов УЗИ СА с выявлением АСБ, определены лица с высоким и очень высоким риском, для которых шкала SCORE2 неприменима. Наличие установленного АССЗ, обозначающего очень высокий риск, в соответствии с Российскими национальными рекомендациями Кардиоваскулярная профилактика (2022) и Рекомендациями ESC по профилактике ССЗ в клинической практике (2021) констатировали на основании клинических данных (ранее перенесенный острый ИМ, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация и другие процедуры реваскуляризации артерий, инсульт, транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты и заболевания периферических артерий) или четких инструментальных признаков визуализации АСБ по данным УЗИ СА. В последующем у оставшихся, относительно здоровых лиц и лиц с АГ без АССЗ, ССР оценивали по шкале SCORE2 с определением лиц низкого и умеренного, высокого и очень высокого риска. Использованы два основных алгоритма стратификации ССР: с учетом и без учета результатов УЗИ СА. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Частота ССС определена в разных группах ССР по результатам 5-летнего наблюдения.

Статистический анализ проведен с применением программы Statistica 10. Изучаемые клинико-инструментальные показатели представлены в виде средних зна-

чений и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При сравнении подгрупп с наличием и отсутствием ССС по этим показателям применялся t-критерий Стьюдента. Статистическую значимость различий по частоте ССС в разных группах ССР определяли по критерию χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$. Оценивали прогностическую значимость рассмотренных методов стратификации ССР в выявлении лиц с ССС за 5-летний период наблюдения по следующим параметрам: чувствительность — как отношение числа лиц, отнесенных к категории высокого и очень высокого риска с ССС к общему числу лиц с ССС; специфичность — как отношение числа лиц, не относящихся к категории высокого и очень высокого риска без ССС, к общему числу лиц без ССС; PPV (положительная прогностическая ценность) — как отношение числа лиц высокого и очень высокого риска с ССС к общему числу лиц высокого и очень высокого риска; NPV (отрицательная прогностическая ценность) — как отношение числа лиц, не относящихся к категории высокого или очень высокого риска без ССС, к общему числу лиц, не относящихся к категории высокого или очень высокого риска.

Результаты

Характеристика обследованных представлена в таблице 1.

По данным анкетирования 43% обследованных получали гипотензивную терапию, 11% — сахароснижающие препараты и 6% — гиполипидемическую (статины) терапию.

Сравнительная характеристика обследованных с наличием (+) и отсутствием (-) ССС за период наблюдения представлена в таблице 2.

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика обследованной выборки (n=971)

Показатели	
Возраст, лет, M±SD	53±7
Пол (муж/жен), n (%)	364/607 (38/62)
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29±5
Ожирение, n (%)	379 (39)
Курение, n (%)	377 (39)
САД, мм рт.ст., M±SD	144±20
ДАД, мм рт.ст., M±SD	91±12
АГ, n (%)	766 (79)
ИБС, n (%)	140 (15)
СД 2 типа, n (%)	137 (14)
ХБП, n (%)	217 (22)
АСБ, n (%)	386 (40)
ИМ, инсульт в анамнезе, n (%)	51 (5,3)
ССС (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, инсульт) за время наблюдения, n (%)	34 (3,5)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия (зарегистрирован диагноз и/или превышение офисного АД >140/90 мм рт.ст.), АД — артериальное давление (офисное), АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца (зарегистрирован диагноз), ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет (зарегистрирован диагноз), ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СССР — сердечно-сосудистые события, ХБП — хроническая болезнь почек (зарегистрирован диагноз).

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинико-инструментальных показателей в подгруппах с наличием и отсутствием СССР

Показатели	Группа СССР+ (n=34)	Группа СССР- (n=937)	p
Возраст, лет, M±SD	56,5±5,7	53,2±6,9	0,007**
Пол (муж/жен), n (%)	18/16 (53%/47)	346/591 (37%/63)	0,09
ИМТ, кг/м ² , M±SD	30,1±5,4	28,8±5,3	0,16
Ожирение, n (%)	19 (59)	360 (38)	0,06
Курение, n (%)	22 (65)	352 (38)	0,003**
САД, мм рт.ст., M±SD	158±24	143±20	0,001**
ДАД, мм рт.ст., M±SD	101±17	90±12	0,001**
ПАД, мм рт.ст.	56,6±10,0	53,1±11,0	0,02*
ЧСС, уд./мин, M±SD	77,9±17,7	70,6±12,5	0,014*
СрАД, мм рт.ст., M±SD	124,1±21,0	109,5±16,0	0,001**
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	6,8±3,7	5,7±1,5	0,2
СД, n (%)	11 (32)	127 (14)	0,005**
ИМ, инсульт в анамнезе, n (%)	6 (18)	45 (5)	0,004**
АСБ, n (%)	20 (59)	366 (39)	0,03*
ХБП, n (%)	10 (29)	207 (22)	0,4
ИБС, n (%)	8 (24)	132 (14)	0,2
АГ, n (%)	30 (88)	736 (79)	0,3

Примечание: * — статистическая значимость различия p<0,05, ** — значимость различия p<0,01. АГ — артериальная гипертензия (зарегистрирован диагноз и/или превышение офисного АД >140/90 мм рт.ст.), АД — артериальное давление (офисное), АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца (зарегистрирован диагноз), ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ПАД — пульсовое АД, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет (зарегистрирован диагноз), СрАД — среднее АД, СССР — сердечно-сосудистые события, СССР+ — наличие СССР (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, инсульт), СССР- — отсутствие СССР, ХБП — хроническая болезнь почек (зарегистрирован диагноз), ЧСС — частота сердечных сокращений.

Обследованные с зафиксированными СССР за период наблюдения значимо отличались от обследованных без СССР по возрасту, уровню систолического, диастолического и пульсового АД, среднего

АД, частоты сердечных сокращений, наличию курения, СД 2 типа, СССР в анамнезе, наличию АСБ. Значимых различий по частоте принимаемой медикаментозной терапии не выявлено.

Таблица 3

**Изученные алгоритмы стратификации ССР
и их прогностическая значимость (по результатам 5-летнего наблюдения)**

Показатель	Стратификация ССР по клинико-анамнестическим данным (1 этап)	Стратификация ССР по клинико-анамнестическим данным и УЗИ СА (1 этап)	Стратификация ССР по клинико-анамнестическим данным + SCORE2	Стратификация ССР по клинико-анамнестическим данным и УЗИ СА + SCORE2
Формируемая группа лиц высокого и очень высокого риска, n (%)	400 (41)*	605 (62)*	962 (99)	963 (99)
Число и частота ССС, n (%)	22 (5,5)	30 (4,9)	34 (3,5)	34 (3,5)
Выявление лиц с ССС	65*	88	100	100
Чувствительность, %				
Специфичность, %	61*	39*	1	1
PPV, %	5,5	4,9	3,5	3,5
NPV, %	98	99	100	100

Примечание: * — статистическая значимость различия $p < 0,05$; ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, УЗИ СА — ультразвуковое исследование сонных артерий, PPV — положительная прогностическая ценность, NPV — отрицательная прогностическая ценность, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2 (обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска").

Таблица 4

**Категории ССР по шкале SCORE2 и частота ССС в группах относительно здоровых лиц,
сформированных с учетом и без учета результатов УЗИ СА на первом этапе стратификации ССР**

Показатели: категории ССР и ССС за 5 лет наблюдения, n (%)	Группа относительно здоровых лиц с учетом результатов УЗИ СА на первом этапе стратификации ССР (n=366)	Группа относительно здоровых лиц без учета результатов УЗИ СА на первом этапе стратификации ССР (n=571)
Низкий и умеренный риск	8 (2)/0 (0)	9 (2)/0 (0)
Высокий риск	164 (45)/1 (0,6)	202 (35)/2 (1)
Очень высокий риск	194 (53)/3 (1,5)	360 (63)/10 (3)

Примечание: в столбцах указано количество лиц данной категории и их доля в общей группе/количество ССС за 5 лет наблюдения и частота ССС в данной подгруппе. ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, УЗИ СА — ультразвуковое исследование сонных артерий; SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2 (обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска").

Проведена стратификация ССР в соответствии с современными Российскими национальными рекомендациями Кардиоваскулярная профилактика 2022, на первом этапе которой на основе клинико-анамнестических и инструментальных данных определены лица высокого и очень высокого риска [2]. Критерием очень высокого риска явились установленные АССЗ (диагностированная ИБС, ранее перенесенные ИМ, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация и другие процедуры реваскуляризации артерий, инсульт, транзиторная ишемическая атака или визуализация АСБ по данным УЗИ СА) [1, 2]. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD не выявил среди обследованных с ХБП лиц, относящихся к категории очень высокого риска (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²). Критериями высокого риска явились данные о наличии СД 2 типа или ХБП (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) без имеющихся АССЗ. Наличие семейной гиперхолестеринемии или вторичной симптоматической АГ, являющихся критериями

высокого риска, в базе данных обследованной популяционной выборки по материалам ЭССЕ-РФ в г. Томск не зафиксировано. Таким образом, по клинико-анамнестическим данным и результатам УЗИ СА к категории высокого (n=135) и очень высокого (n=470) риска отнесено всего 605 (62%) человек. Необходимо отметить, что именно на долю этих лиц приходится 30 (88%) из 34 зарегистрированных ССС в результате 5-летнего наблюдения (таблица 3).

Оценка ССР у остальных, относительно здоровых лиц и лиц с АГ без АССЗ (n=366), проведена с использованием шкалы SCORE2 для стран с очень высоким риском ССЗ. Результаты представлены в таблице 4. Частота развития ССС в группе лиц высокого и очень высокого риска, определенных по шкале SCORE2, составила всего 1% за 5 лет наблюдения, что значительно меньше ($p = 0,004$) частоты ССС у лиц высокого и очень высокого риска, определенных по клинико-анамнестическим данным и УЗИ СА, составившей 5%.

В целом при учете данных УЗИ СА современная ступенчатая стратификация ССР в обследованной популяционной выборке определила высокий и очень высокий риск у 963 (99%) человек: очень высокий риск — 68%, высокий — 31%, низкий и умеренный — 1% (рисунок 2). Различия по частоте ССС между группами риска оказались незначимы.

Поскольку в популяционных исследованиях не всегда имеется возможность применения таких инструментальных визуализирующих методов как УЗИ СА из-за необходимости дорогостоящего оборудования и квалифицированных специалистов, рассмотрен вариант стратификации ССР в обследованной популяционной выборке без учета данных УЗИ СА. Согласно полученным данным, по клинико-анамнестическим критериям наличия АССЗ очень высокий риск определен у 167 (17%) человек, что значимо <48%, выявленных при учете данных УЗИ СА ($p < 0,0001$). По критериям наличия ХБП или СД 2 типа без АССЗ высокий риск определен у 233 (24%) обследованных. В итоге группу лиц высокого и очень высокого риска, к которым шкала SCORE2 неприменима, при таком подходе составили 400 (41%) человек, на долю которых приходится 22 (65%) из 34 ССС за период наблюдения (таблица 3). Эти данные подтверждают высокую значимость УЗИ СА, при использовании результатов которого, в аналогичную группу попадает большая часть (88%) обследованных с развитием ССС за 5-летний период наблюдения ($p = 0,04$). Частота ССС в этой группе составила 5,5% (таблица 3).

Применение шкалы SCORE2 у остальных относительно здоровых лиц и лиц с АГ без АССЗ при таком подходе ($n = 571$), распределило их по группам риска так, как представлено в таблице 4. В целом использование современной ступенчатой стратификации ССР без учета данных УЗИ СА в обследованной популяционной выборке определило высокий и очень высокий риск у 962 (99%) человек: очень высокий риск — 54%, высокий — 45%, низкий и умеренный — 1% (рисунок 2). Таким образом, без учета данных УЗИ СА доля лиц очень высокого риска значимо снижается с 68 до 54% ($p < 0,001$). Различия по частоте ССС между группами оказались статистически незначимы (рисунок 2).

Как видно из таблицы 3, определяющее значение при стратификации ССР в популяционной выборке для выявления лиц с ССС за период 5-летнего наблюдения с приемлемой чувствительностью и специфичностью имеют клинико-анамнестические данные. Дополнительный учет результатов УЗИ СА значимо ($p = 0,04$) повышает чувствительность выявления лиц с ССС с 65 до 88%, однако при этом также значимо снижается специфичность с 61 до 39% ($p = 0,003$). Применение шкалы SCORE2 у относительно здоровых лиц на втором этапе ступенчатой стратификации ССР практически всех

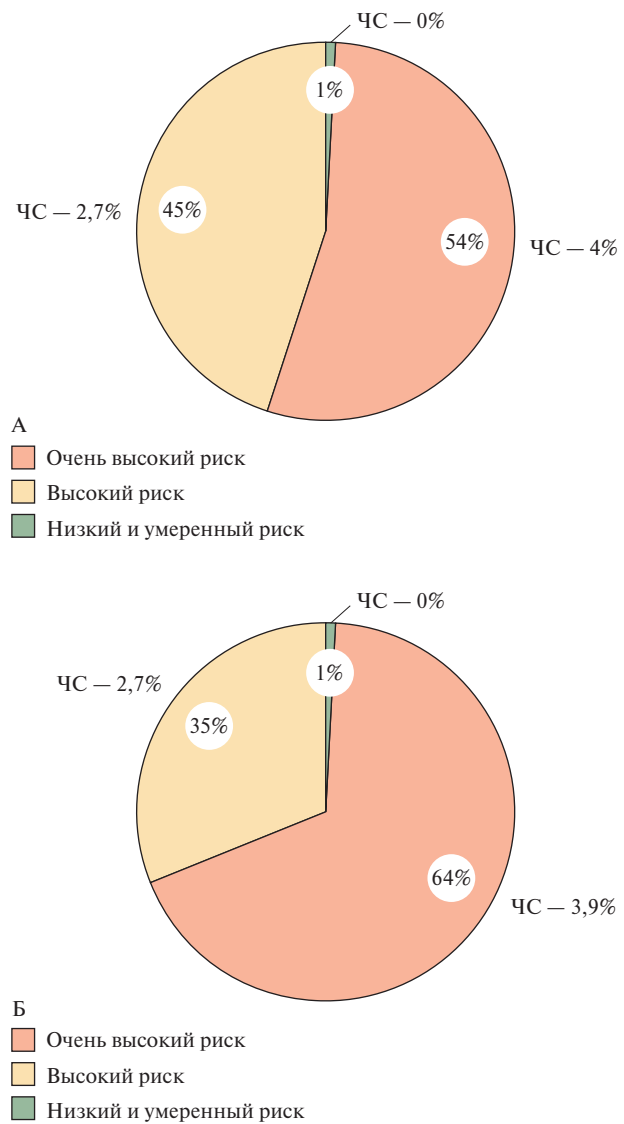


Рис. 2 Структура групп риска ССЗ и частота ССС в обследованной популяционной выборке при ступенчатой стратификации риска в соответствии с современными рекомендациями (клинико-анамнестические данные на первом этапе и применение шкалы SCORE2 у относительно здоровых лиц на втором этапе) без учета (А) и с учетом (Б) результатов УЗИ СА.

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ЧС — частота сердечно-сосудистых событий, УЗИ СА — ультразвуковое исследование сонных артерий, SCORE2 — Systematic Coronary Risk Evaluation2 (обновленная шкала "Систематическая оценка коронарного риска").

определяет в группу лиц высокого и очень высокого риска и снижает специфичность в выявлении ССС фактически до нуля.

Обсуждение

В настоящей работе на примере анализа результатов обследования популяционной выборки взрослого населения г. Томск в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ с последующим наблюдением в течение 5 лет показана эффектив-

ность определения лиц с очень высоким и высоким риском ССЗ на основе клинико-анамнестических данных и результатов УЗИ СА (больные с установленным АССЗ, СД, ХБП), для которых шкала SCORE2 неприменима, что позволило выявить большую часть (88%) обследованных, у которых произошли ССС (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или инсульт) за период наблюдения. В то время как применение шкалы SCORE2 для стран с очень высоким риском ССЗ, к которым относится РФ, у остальных, относительно здоровых лиц и лиц с АГ без АССЗ, с определением лиц высокого и очень высокого риска не подтверждает необходимость этой процедуры, ввиду того, что частота ССС за период наблюдения в этой группе оказалась всего 1%. В целом ступенчатая стратификация ССР с использованием шкалы SCORE2 определила высокий и очень высокий риск у 98% обследованных в популяционной выборке г. Томск.

Аналогичные результаты при оценке структуры риска с использованием шкалы SCORE2 получены и в других популяционных выборках в РФ. Так, среди жителей Приморского края в возрасте от 40 до 49 лет из условно здоровых 397 лиц европейской этнической группы и 50 человек этнических корейцев к группе лиц высокого и очень высокого риска отнесено 90 и 92%, соответственно [8]. В условиях реальной клинической практики, когда лица, отнесенные к категории высокого и очень высокого риска, нуждаются в постоянном наблюдении и углубленном обследовании и лечении, это накладывает определенную нагрузку на систему здравоохранения. Авторы, сравнившие в своей работе результаты стратификации ССР в группе лиц от 40 до 65 лет с использованием шкал SCORE и SCORE2, отмечают, что применение шкалы SCORE2 приводит к реклассификации большинства пациентов из групп низкого и умеренного риска сердечно-сосудистых осложнений в группы высокого и очень высокого риска, что повлечет за собой значительную интенсификацию фармакотерапии в больших группах населения [3]. Например, изучая вопрос потребности в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции по материалам исследования ЭССЕ-РФ, авторы приходят к выводу что применение шкалы SCORE2 в сравнении с рекомендациями Национального общества по изучению атеросклероза по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020) повышает число пациентов от 40 до 64 лет без ССЗ, СД и ХБП с показаниями к гиполипидемической терапии для первичной профилактики в России в 14 раз [4]. Авторы крупного исследования по материалам ЭССЕ-РФ, в рамках которого проанализировано применение SCORE2 на репрезентативной выборке населения РФ у 7251 человек без ССЗ и СД 2 типа в анамне-

зе, также выявив переоценку ССР, предлагают свой вариант применения шкалы SCORE2 в условиях РФ: разработана математическая модель, корректирующая применение SCORE2 у мужчин РФ, позволяющая снизить число мужчин категории очень высокого риска с 63 до 20% [5].

Вопрос о целесообразности и эффективности применения шкалы SCORE2 для стратификации ССР возникает и в связи с тем, что по результатам 5-летнего наблюдения в нашем исследовании не только частота ССС у относительно здоровых лиц, отнесенных к группам высокого и очень высокого риска, составляет всего 1%, но и отсутствуют значимые различия по частоте ССС между формируемыми при этом группами риска в популяционной выборке. Возможно, что анализ всех имеющихся клинико-анамнестических данных и результатов визуализирующих методов может быть достаточен для последующего принятия решений по мерам профилактики и лечения, и у так называемых относительно здоровых лиц, нет необходимости применять шкалу SCORE2, которая, как оказалось, почти всех их определяет в группу очень высокого и высокого риска. Это предположение, безусловно, требует дальнейшего изучения и обсуждения, тем более что ранее некоторыми авторами было продемонстрировано, что в условиях реальной практики использование различных шкал расчета ССР (в т.ч. и SCORE) приводит к значительному проценту ошибочного определения ССР. В исследовании, в котором принимали участие 252 врача (терапевты, кардиологи) из 3 субъектов РФ, точность оценки врачами ССР составила всего 54% [9].

Следующим вопросом для обсуждения можно выделить особую важность в РФ выявление лиц, принадлежащих к категории очень высокого риска. Ранее по материалам исследования ЭССЕ-РФ в 13 регионах РФ стратификация ССР с использованием шкалы SCORE отнесла к группе высокого и очень высокого риска всего 31% обследованного населения РФ, из которых у основной части (84%) определен очень высокий риск по критериям наличия АССЗ, ХБП со СКФ <30 мл/мин/1,73 м², СД 2 типа с другими факторами риска или риском по SCORE $\geq 10\%$ [10]. В настоящей работе использование ступенчатой стратификации ССР с использованием на первом этапе клинико-анамнестических данных и результатов УЗИ СА с последующим применением шкалы SCORE2 у относительно здоровых лиц определило очень высокий риск у 68%, т.е. большей части обследованных, на долю которых приходится основная часть (76%) ССС за период наблюдения. При этом только по критериям наличия АССЗ очень высокий риск определен у 48% обследованных, на долю которых приходится большая часть ССС за период наблюдения (68%). В то же время на выделенную по критериям наличия СД

2 типа или ХБП без АССЗ группу высокого риска (14%) приходится 20% зарегистрированных ССС. Таким образом, с учетом имеющихся данных по структуре ССР и реалей практического здравоохранения в РФ, особую значимость имеет выявление лиц очень высокого риска для интенсификации мер по профилактике и лечению.

Отдельно необходимо отметить важность при стратификации ССР использования визуализирующих методов исследования, таких как УЗИ СА, что известно и отображено в Российских национальных рекомендациях Кардиоваскулярная профилактика 2022 и Рекомендациях ESC по профилактике ССЗ в клинической практике 2021, в клинических рекомендациях "Артериальная гипертензия у взрослых, 2024" и др., а также нашло подтверждение в нашем исследовании [1, 2, 11, 12].

Проведенное исследование имеет ряд ограничений:

1. Период наблюдения за обследованными составил 5 лет, в то время как использование шкалы SCORE2 предполагает расчет 10-летнего ССР. Кроме того, число ССС за время наблюдения составило всего 34, и, такое число событий может предполагать только оценочный характер полученных прогностических результатов.

2. В настоящей работе проанализирован материал исследования ЭССЕ-РФ, выполненного в одном регионе РФ и в одном крупном городе, и, соответственно, в других популяционных выборках могут быть получены несколько отличные данные [13].

3. При стратификации ССР были использованы все имеющиеся в базе данные, однако в ней отсутствовала некоторая необходимая для полноценного анализа информация (например, данные о семейной гиперхолестеринемии или симптоматических формах АГ, признаках поражении органов-мишеней в виде альбуминурии или гипертрофии миокарда левого желудочка, результаты других, кроме УЗИ СА, визуализирующих методов и др.).

4. В настоящей работе применены критерии установленного АССЗ в соответствии с современными Российскими национальными рекомендациями Кардиоваскулярная профилактика 2022 [2]. Согласно последним, "в понятие "установленное АССЗ" включается документально подтвержденное АССЗ на основании клинических данных или четких инструментальных признаков. Четкие инструментальные признаки АССЗ включают визуализацию АСБ по данным коронароангиографии, компьютерной ангиографии или УЗИ СА..." [2]. В этих же рекомендациях указывается, что "пациенты с установленными АССЗ по умолчанию относятся к категории очень высокого риска повторных сердечно-сосудистых осложнений". Таким образом, выявление АСБ по данным УЗИ СА должно рассматриваться как признак АССЗ и всех лиц с на-

личием АСБ следует относить к категории очень высокого риска [2]. Аналогичный подход отражен и в последних рекомендациях ESC по профилактике ССЗ в клинической практике от 2021г [1]. Но существует и другая точка зрения. В соответствии с рекомендациями "Нарушения липидного обмена" 2023г, утвержденными Минздравом России, наличие значимой (стеноз $\geq 50\%$) АСБ любой локализации указывает на очень высокий 10-летний ССР, и АСБ в некоронарных артериях со стенозом 25-49% на высокий риск [14]. Также согласно последним рекомендациям по ведению пациентов с дислипидемиями ESC и Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) (2019г), наличие АСБ в СА, выявленное при УЗИ, следует рассматривать как модификатор низкого или умеренного ССР, а наличие значимой АСБ в СА (стеноз $\geq 50\%$, АСБ с признаками нестабильности) свидетельствует об очень высоком ССР у пациента [15]. В национальном руководстве по профилактике хронических неинфекционных заболеваний в РФ от 2022г очень высокий ССР также определяется только в случае выявления "ССЗ однозначно подтвержденного визуализацией, что включает значимую ($\geq 50\%$) АСБ, по данным коронароангиографии, мультиспиральной компьютерной томографии или УЗИ СА" [16]. Консенсус российских экспертов по фокусированному исследованию сосудов указывает на то, что пациентов с АСБ высотой $\geq 1,5$ мм и/или стенозом СА $\geq 25\%$ следует переклассифицировать в категорию высокого ССР, при стенозе $\geq 50\%$ — очень высокого ССР [17]. В рекомендациях Европейского общества по гипертонии ESH (European Society of Hypertension) от 2023г признаком наличия ССЗ признается наличие гемодинамически значимой АСБ, а гемодинамически незначимые АСБ расцениваются как субклиническое поражение органов-мишеней [11].

Дискуссии о влиянии на ССР начальных изменений сосудистой стенки продолжаются, и выводы могут существенно зависеть от особенностей различных популяций, критериев очень высокого ССР, половозрастных и клинических характеристик групп, в отношении которых делается прогноз. Вопросы об оптимальном для практического применения алгоритме стратификации ССР в условиях РФ требуют дальнейшего изучения и обсуждения [18, 19].

Заключение

Результаты 5-летнего наблюдения продемонстрировали эффективность современного алгоритма стратификации ССР в популяционной выборке г. Томск в возрасте от 40 до 64 лет в выявлении лиц высокого и очень высокого риска по клинико-анамнестическим данным с учетом результатов УЗИ СА, на долю которых приходится большая часть

(88%) ССС (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ, инсульт). Шкала SCORE2 определила высокий и очень высокий риск у 98% относительно здоровых лиц, в то время как частота ССС у них составила всего 1% за 5 лет наблюдения, что не подтверждает эффективность и целесообразность применения шкалы SCORE2 при стратификации ССР.

Литература/References

- 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5155. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155.
- Boytsov SA, Pogoseva NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Tregubov AV, Tregubova AA, Alekseeva IV, et al. Comparison of the results of cardiovascular risk assessment using the SCORE and SCORE2 scales. Journal of Atherosclerosis and Dislipidemias. 2022;3(48):41-7. (In Russ.) Трегубов А.В., Трегубова А.А., Алексеева И.В. и др. Опыт применения шкал SCORE и SCORE2 для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у жителей Российской Федерации. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;3(48):41-7. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0005.
- Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). Russian Journal of Cardiology. 2022;27(5):5006. (In Russ.) Ерина А.М., Усольцев Д.А., Бояринова М.А. и др. Потребность в назначении гиплипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2022;27(5):5006. doi:10.15829/1560-4071-2022-5006. EDN HBBGKQ.
- Svinin GE, Kutsenko VA, Shalnova SA, et al. Validation of SCORE2 on a sample from the Russian population and adaptation for the very high cardiovascular disease risk region. PLoS ONE. 2024;19(4):e0300974. doi:10.1371/journal.pone.0300974.
- Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV. Nauchno-organizatsionnyi komitet proekta ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya meditsina. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В. Научно-организационный комитет проекта Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (Обоснование и дизайн исследования). Профилактическая медицина. 2013;16(6):25-34.
- Zhernakova YuV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. Systemic Hypertension. 2014;11(4):37-42. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии. 2014;11(4):37-42.
- Bogdanov DY, Nevzorova VA, Shestopalov EY. Comparative assessment of cardiovascular risk in persons of European and Korean ethnicity in the Russian population using SCORE and SCORE2 scales. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(3):3128. (In Russ.) Богданов Д.Ю., Невзорова В.А., Шестопалов Е.Ю. Сравнительная оценка кардиоваскулярного риска у лиц европейской и корейской этнической принадлежности в российской популяции с использованием шкал SCORE и SCORE2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3128. doi:10.15829/1728-8800-2022-3128.
- Gavrilov DV, Gusev AV, Nikulina AV, et al. Correctness of cardiovascular risk assessment in daily clinical practice. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(4):69-75. (In Russ.) Гаврилов Д.В., Гусев А.В., Никулина А.В. и др. Правильность оценки сердечно-сосудистого риска в повседневной клинической практике. Профилактическая медицина. 2021;24(4):69-75. doi:10.17116/profmed20212404169.
- Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. on behalf of ESSE-RF trial Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(4):29-37. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29-37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
- 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2023;41:1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117.
- Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Prevalence of carotid and femoral artery atherosclerosis among the Ivanovo Oblast population: data from the ATEROGEN-Ivanovo study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2994. (In Russ.) Ершова А.И., Балахонова Т.В., Мешков А.Н. и др. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2994. doi:10.15829/1728-8800-2021-2994.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
- 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(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

Благодарность. Авторы выражают благодарность д.м.н. Ершовой А.И. за доброжелательные рекомендации по вопросам УЗИ СА.

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

16. 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. EDN DNBVAT.
17. Balakhonova TV, Ershova AI, Ezhov MV, et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(7):3333. (In Russ.) Балахонова Т.В., Ершова А.И., Езов М.В. и др. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333. EDN WLJENZ.
18. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
19. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2987. (In Russ.) Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987.

О практике быстрого снижения артериального давления пероральными препаратами. Научное мнение

Эрлих А. Д.^{1,2}, Родионов А. В.³, Явелов И. С.⁴, Щекочихин Д. Ю.^{1,3}, Кашталап В. В.⁵,
Марцевич С. Ю.⁴, Мацкеплишвили С. Т.⁶

¹АО "Ильинская больница". Красногорск; ²ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва; ³ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва; ⁴ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ⁵ФГБУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Минобрнауки России. Кемерово; ⁶ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Вопреки положениям современных руководств по лечению артериальной гипертензии в реальной клинической практике нередко применяются пероральные и сублингвальные гипотензивные препараты для быстрого снижения бессимптомного или малосимптомного повышения артериального давления (АД). Врачи и пациенты объясняют это необходимостью "купировать неосложненный гипертонический криз" ради профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что подобный подход, как назначение короткодействующих препаратов на амбулаторном приёме или в стационаре, так и рекомендации по ситуационному самолечению АД, не только не приносит пользу пациенту, но и, вероятно, сопряжён с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. Смещение акцента в лечении АД с улучшения прогноза в долгосрочной перспективе на сиюминутное снижение АД может повышать краткосрочную вариабельность АД, что является возможным механизмом развития осложнений при использовании быстродействующих пероральных гипотензивных препаратов. В статье обосновывается неприемлемость практики "неотложного" снижения АД пероральными и сублингвальными гипотензивными препаратами. Описаны рациональные действия врача в случае выявления у пациента бессимптомного или малосимптомного повышения АД и представлены возможные подходы к домашнему самоконтролю АД в соответ-

ствии с современными клиническими руководствами. Также описана тактика лечения истинных гипертонических кризов (неотложных гипертонических состояний) в зависимости от характера поражения органов-мишеней.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонический криз, неотложное гипертоническое состояние, артериальное давление, быстрое снижение, измерение артериального давления.

Отношения и деятельность: нет

Поступила 16/09-2024

Рецензия получена 21/10-2024

Принята к публикации 22/10-2024



Для цитирования: Эрлих А. Д., Родионов А. В., Явелов И. С., Щекочихин Д. Ю., Кашталап В. В., Марцевич С. Ю., Мацкеплишвили С. Т. О практике быстрого снижения артериального давления пероральными препаратами. Научное мнение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1):4197. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4197. EDN VTIHDC

On the practice of rapid blood pressure reduction with oral medications. A scientific view

Erlikh A. D.^{1,2}, Rodionov A. V.³, Yavelov I. S.⁴, Shchekochikhin D. Yu.^{1,3}, Kashtalap V. V.⁵, Martsevich S. Yu.⁴, Matskeplishvili S. T.⁶

¹AO Ilyinskaya Hospital. Krasnogorsk; ²Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ³Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ⁵Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ⁶Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Contrary to modern guidelines for the treatment of hypertension, oral and sublingual antihypertensive medications are often used in real-world practice to quickly reduce asymptomatic or low-symptom elevated blood pressure (BP). Doctors and patients explain this by the need to "stop an uncomplicated hypertensive crisis" for preventing cardiovascular events. Clinical trial data indicate that such an approach, both the prescription of short-acting drugs at an outpatient or inpatient

levels, and recommendations for self-treatment of hypertension, not only does not benefit the patient, but is also likely to be associated with an increased risk of cardiovascular events. Shifting the focus of hypertension treatment from improving the long-term prognosis to immediate BP reduction may increase short-term variability of BP, which is a possible mechanism for the development of complications when using fast-acting oral antihypertensives. The article substantiates

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: alexeyerlikh@gmail.com

[Эрлих А. Д.* — д.м.н., зав. отделением кардиологии, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Родионов А. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0003-1565-5440, Явелов И. С. — д.м.н., доцент, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Щекочихин Д. Ю. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-8209-2791, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Мацкеплишвили С. Т. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный институт, ORCID: 0000-0002-5670-167X].

the unacceptability of emergency BP reduction with oral and sublingual antihypertensive drugs. It describes rational actions of a physician in case of detection of asymptomatic or low-symptom BP increase in a patient and presents possible approaches to home BP self-monitoring in accordance with modern clinical guidelines. It also describes the management of true hypertensive crises depending on the characteristics of hypertension-mediated organ damage.

Keywords: hypertension, hypertensive crisis, hypertensive emergency, blood pressure, rapid reduction, blood pressure measurement.

Relationships and Activities: none.

Erlikh A. D.* ORCID: 0000-0003-0607-2673, Rodionov A. V. ORCID: 0000-0003-1565-5440, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Shchekochikhin D. Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, Kashtalap V. V.

ORCID: 0000-0003-3729-616X, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Matskeplishvili S. T. ORCID: 0000-0002-5670-167X.

*Corresponding author:
alexeyerlikh@gmail.com

Received: 16/09-2024

Revision Received: 21/10-2024

Accepted: 22/10-2024

For citation: Erlikh A. D., Rodionov A. V., Yavelov I. S., Shchekochikhin D. Yu., Kashtalap V. V., Martsevich S. Yu., Matskeplishvili S. T. On the practice of rapid blood pressure reduction with oral medications. A scientific view. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1): 4197. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4197. EDN VTIHDC

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, САД — систолическое АД, ССЗ — сердечно-сосудистое(-ые) заболевание(-я), ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В реальной клинической практике для быстрого снижения высокого бессимптомного/малосимптомного артериального давления (АД) нередко применяются пероральные/сублингвальные препараты, хотя такое "купирование неосложненного гипертонического криза" современными руководствами не поддерживается.

Что добавляют результаты исследования?

- На основании научных данных обосновывается критика подобного быстрого "лечения" артериальной гипертензии, которое не приносит пользу, но может повышать риск сердечно-сосудистых осложнений.
- Описаны рациональные действия врача при выявлении бессимптомного/малосимптомного повышения АД, возможные подходы к домашнему самоконтролю АД, а также тактика лечения истинных гипертонических кризов (неотложных гипертонических состояний).

Key messages

What is already known about the subject?

- In real-world practice, oral/sublingual medications are often used to quickly reduce asymptomatic/low-symptom elevated blood pressure (BP), although such management of uncomplicated hypertensive crises is not supported by modern guidelines.

What might this study add?

- Based on research data, criticism of such rapid "treatment" of hypertension is substantiated, which does not bring benefits, but can increase the risk of cardiovascular events.
- Rational actions of a physician when detecting asymptomatic/low-symptom BP increase, possible approaches to home self-monitoring of BP, as well as management of true hypertensive crises are described.

Введение

Цель лечения артериальной гипертензии (АГ) заключается в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) путем поддержания целевого артериального давления (АД) [1-3]. Основные способы достижения этой цели — непрерывное и систематическое воздействие на модифицируемые факторы риска (низкая физическая активность, нерациональное питание, курение, избыточная масса тела, избыточное употребление алкоголя и соли, стресс), а также медикаментозная коррекция АД с использованием постоянной, как правило, комбинированной, антигипертензивной терапии пролонгированными препаратами.

Начало гипотензивной терапии (выбор конкретных препаратов и их комбинаций, определение

дозировок), а также ее коррекция (смена дозировок, добавление новых или отмена принимаемых препаратов) с оценкой эффективности и безопасности лечения является относительно плановым процессом, "плечо времени" которого равняется нескольким неделям или даже месяцам. Так, клинические руководства Европейского общества по изучению АГ 2023г указывают на необходимость достижения целевого АД и оптимального контроля над АГ в течение 3 мес. от начала медикаментозного лечения [4]. Наиболее современные руководства по лечению АГ Европейского кардиологического общества 2024г одним из ключевых положений постулируют необходимость снижения АД для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а не просто ради снижения как такового [5].

Известно, что разовое повышение АД выше средних целевых значений не следует рассматривать как показатель клинического ухудшения и эта ситуация не требует немедленного реагирования [6].

В повседневной терапевтической и кардиологической практике, увидев на амбулаторном приеме или на койке стационара пациента с необычно высокими значениями АД, врач зачастую стремится немедленно снизить АД, используя для этого разовый приём быстро- и короткодействующих пероральных или сублингвальных антигипертензивных препаратов, действуя согласно, латинскому выражению "*pro re nata*", т.е. в зависимости от обстоятельств, по потребности.

В настоящей статье обсуждаются истоки подобного традиционного подхода к "лечению" АГ, а также анализируется имеющаяся доказательная и рекомендательная база, свидетельствующая против ситуационной коррекции АД в рутинной клинической практике.

Прежде всего, рассмотрим причины, побуждающие врачей и самих пациентов, прибегать к ситуационной коррекции АД "препаратами скорой помощи".

Во-первых, это утилитарный "маркер-ассоциированный" подход к лечению пациентов, когда врач в качестве цели ставит перед собой не улучшение прогноза, которое он не может увидеть немедленно, а коррекцию отдельных лабораторных и инструментальных показателей (маркеров), не всегда достоверно коррелирующих с исходами; это, например, частота сердечных сокращений, уровень мочевины и т.д. Подобная практика приводит к искаженному представлению о "здоровье" пациента как о состоянии, когда все эти маркеры находятся в референсных значениях.

Во-вторых, это упрощенное прагматическое представление об анатомии и физиологии сердечно-сосудистой системы как о замкнутом контуре, состоящем из насоса и труб разного диаметра, повышение давления в котором закономерно приводит к его разрыву. На самом деле, организм человека довольно хорошо адаптирован к ситуационным повышениям АД; примером тому являются измерения АД у спортсменов высоких достижений; у тяжелоатлетов в момент пиковых нагрузок систолическое АД (САД) может повышаться до 350-420 мм рт.ст. [6]. Что же касается развития инсульта, то в большинстве случаев это связано с развитием классического атеротромбоза (ишемический инсульт), либо фибриноидной дегенерации и гиалиноза сосудов мозга с формированием расслаивающихся аневризм (геморрагический инсульт). Значительное повышение АД, которое врачи зачастую видят у пациентов с уже развившимся ишемическим инсультом, как правило является не его причиной, а следствием — вторичной защитной

прессорной реакцией для спасения "ишемической полутени" (пенумбры) [7].

Третья причина — попытка ассоциировать факт повышения АД с клиническими проявлениями, такими как головная боль. Это заблуждение, впервые упоминающееся в классической работе Теодора Дженуэя 1913г (!). "Клиническая оценка гипертонической кардиоваскулярной болезни" [8], к сожалению, до сих пор переписывается из учебника в учебник. На самом деле, сочетание головной боли и повышения АД — это, как правило, либо сочетание двух отдельных заболеваний (головная боль напряжения — самая частая форма первичной головной боли), либо вторичное повышение АД в ответ на болевой раздражитель [9].

В 2018-2019гг ранее принятое деление неотложных гипертонических состояний на осложненные и неосложненные гипертонические кризы было признано неактуальным [10]. В тексте Европейского руководства появилась следующая фраза, которая была полностью включена в ныне действующие российские рекомендации 2020г: "Ранее использовавшийся термин "неосложненный гипертонический криз", описывавший пациентов со значительным повышением АД, но без признаков острых изменений в органах-мишенях, в настоящее время не рекомендован к использованию. В данной группе пациентов снижение АД обычно может проводиться в амбулаторных условиях, чаще всего путем назначения пероральной терапии в соответствии со стандартным алгоритмом. У этих пациентов необходимо проводить строгий контроль АД до достижения целевых значений" [11].

Понятием "гипертонический криз" ("неотложные гипертонические состояния", "hypertensive emergency") на сегодняшний день описывают лишь жизнеугрожающие поражения органов-мишеней. Тактика лечения (скорость снижения АД, выбор препарата, особенности наблюдения за пациентом) зависят от конкретного осложнения.

В современных клинических руководствах подробно изложены алгоритмы действия в этих случаях [4, 12] (рисунки 1 и 2).

В иных случаях, согласно современным руководствам, разовое "точечное" назначение гипотензивных препаратов быстрого действия в рамках тактики "*pro re nata*" не требуется, особенно при бессимптомном или малосимптомном повышении АД, причем сублингвальный прием препарата не имеет преимуществ перед приемом пероральным [13].

Как уже было отмечено, в лечении АГ нет цели быстро, "в моменте" снизить бессимптомно повышенное АД. Подобная тактика, к сожалению, не только не снижает риск ССО в длительной перспективе, но и сама может быть небезопасной.

Госпитализация из-за бессимптомного высокого АД или высокого АД без признаков жизне-

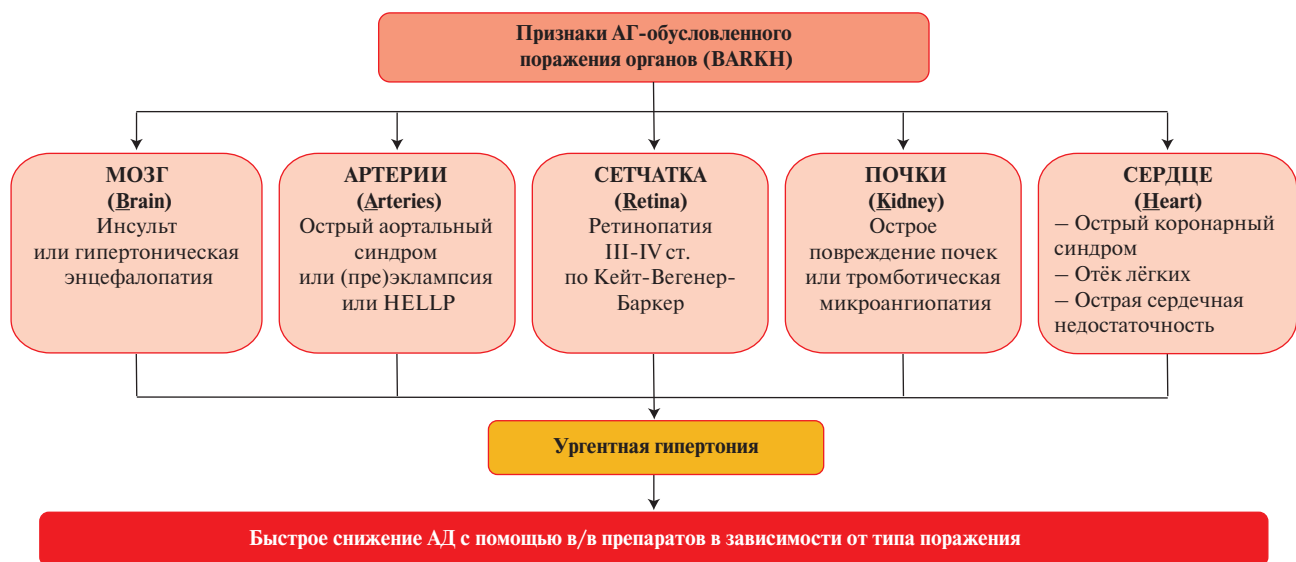


Рис. 1 Упрощённый алгоритм для быстрого выявления неотложного гипертонического состояния и связанных с ним острых поражений органов-мишеней (адаптировано из [12]).

Примечание: АД — артериальное давление, в/в — внутривенно.

Клинические признаки	Временные рамки и целевое АД	Лечение 1-й линии	Альтернативное лечение
Злокачественная АГ с или без тромботической микроангиопатии или острой почечной недостаточности	Несколько часов; Ср.АД от -20 до -25%	Лабеталол, никардин	Нитропруссид, урапидил
Гипертоническая энцефалопатия	Немедленно; Ср.АД от -20 до -25%	Лабеталол, никардин	Нитропруссид
Острый ишемический инсульт с САД >220 мм рт.ст. или ДАД >120 мм рт.ст.	1 час; Ср.АД — 15%	Лабеталол, никардин	Нитропруссид
Острый ишемический инсульт с показаниями для тромболитической терапии и САД >185 мм рт.ст. или ДАД >110 мм рт.ст.	1 час; Ср.АД — 15%	Лабеталол, никардин	Нитропруссид
Острый геморрагический инсульт с САД >180 мм рт.ст.	Немедленно; САД 130-180 мм рт.ст.	Лабеталол, никардин	Урапидил
Острое коронарное событие	Немедленно; САД <140 мм рт.ст.	Нитроглицерин, лабеталол	Урапидил
Острый кардиогенный отёк лёгких	Немедленно; САД <140 мм рт.ст.	Нитропруссид или нитроглицерин + петлевой диуретик	Урапидил (с петлевым диуретиком)
Острое расслоение аорты	Немедленно; САД <120 мм рт.ст. и ЧСС <60 уд./мин	Эсмолол + нитропруссид или нитроглицерин или никардин	Лабеталол или метопролол
Эклампсия или тяжёлая преэклампсия/HELLP	Немедленно; САД <160 мм рт.ст. и ДАД <105 мм рт.ст.	Лабеталол или никардин + MgSO ₄	Не применимо

Рис. 2 Неотложные состояния, требующие немедленного снижения АД (адаптировано из [10]).

Примечание: АГ — артериальная гипертония, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ср.АД — среднее АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

угрожающих поражений органов-мишеней также не приносит пользу пациенту и не рекомендована в клинических руководствах, в т.ч. российских [11]. В нескольких исследованиях показано, что быстрое снижение АД в условиях приёмных отделений или отделений экстренной помощи больниц не улучшало исходы по сравнению с пациентами, которых не лечили "быстрыми" гипотензивными препаратами [14, 15]. Интенсивное снижение АД не уменьшало частоту повторных обращений по поводу АГ, не

снижало частоту серьёзных ССО [16] и не было связано с лучшим контролем АД [17].

Использование "быстрых" гипотензивных препаратов может быть ассоциировано с более высоким риском развития инсульта и других осложнений [18]. В исследовании Mohandas R, et al. сравнивали исходы у >4 тыс. госпитализированных пациентов с высоким АД, которым его снижали "по требованию" (в основном внутривенными препаратами), с пациентами, которым не применяли так-

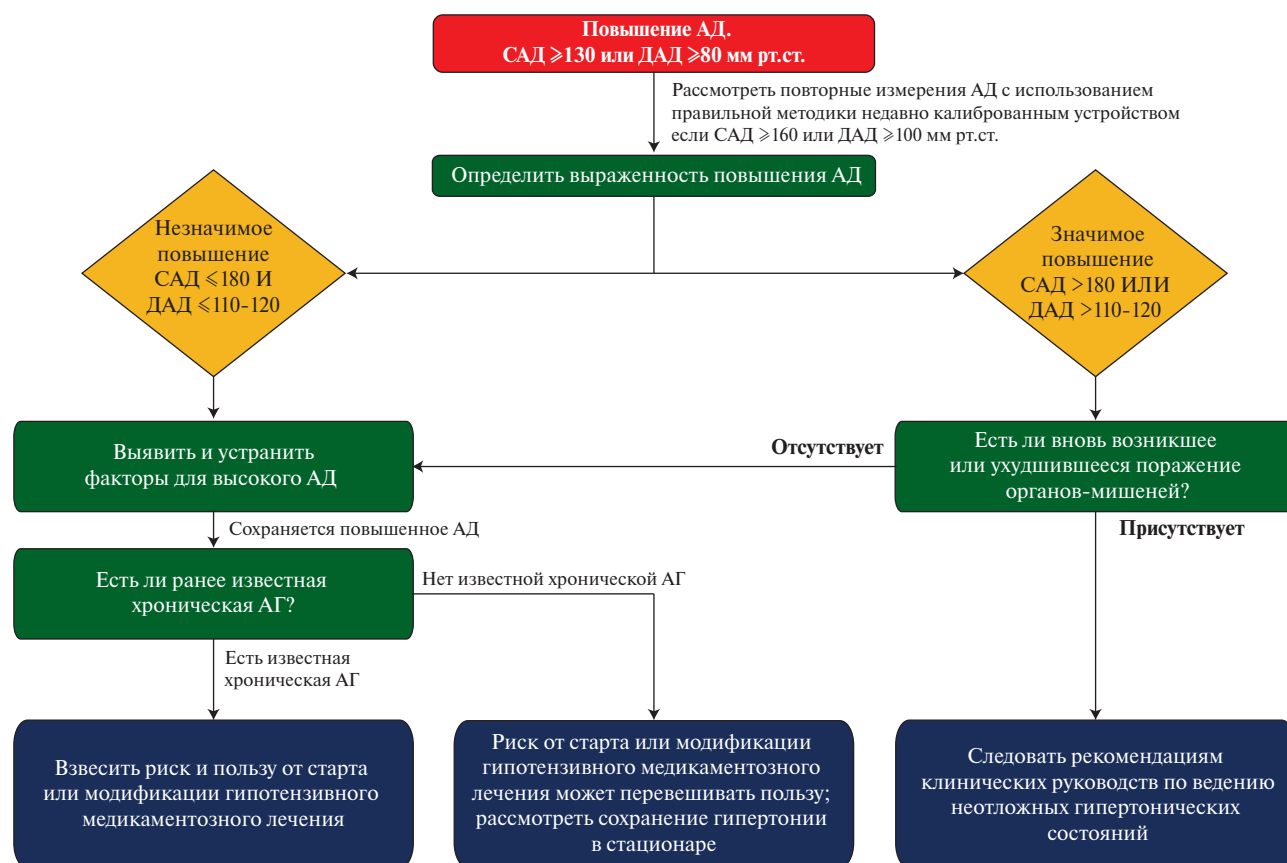


Рис. 3 Алгоритм действия при повышении АД у госпитализированных пациентов при оказании им неотложной помощи (взято и адаптировано из [27]).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД.

тику быстрого снижения АД. Результаты показали, что быстрое снижение АД ассоциировалось с худшими исходами: более частым развитием острого повреждения почек, ишемического инсульта, избыточно низкого АД с риском падений, повышало длительность госпитализации и даже ассоциировалось с ≥ 2 -кратным повышением частоты госпитальной смерти [19]. Похожие результаты были получены в работе Rastogi R, et al., где у ~18 тыс. госпитализированных пациентов с повышенным АД "неотложная" гипотензивная терапия (преимущественно пероральными препаратами) была связана с большей частотой острого повреждения почек и повреждения миокарда. При этом конкретного уровня АД, при котором его быстрое снижение было бы полезным, обнаружено не было [20].

Важно отметить, что любая госпитализация сама по себе может быть неблагоприятным фактором, т.к. сопряжена с риском внутрибольничных инфекционных осложнений [21].

Вероятный патогенез ухудшения прогноза при использовании короткодействующих антигипертензивных препаратов может быть связан с повышением краткосрочной вариабельности АД. Негативное влияние повышенной вариабельности АД на течение и развитие ССЗ хорошо известно, и, ве-

роятно, связано с большим повреждающим воздействием на сосудистую стенку [22, 23]. Обзор и метаанализ Stevens SL, et al. показал, что повышенная кратковременная вариабельность САД связана с достоверным повышением риска смерти на 10% [24]. Очевидно, что использование короткодействующих антигипертензивных препаратов, действие которых быстро начинается (чего и врачи, и пациенты ожидают) и быстро заканчивается (о чём зачастую забывают), может повышать вариабельность АД, увеличивая риск осложнений [25].

Возможные алгоритмы ведения госпитализированных пациентов с повышенным АД изложены в мнении экспертов Американской ассоциации сердца, опубликованном в 2024г [26] (рисунок 3).

Рассмотрим три типичных сценария "неотложного" снижения бессимптомного или малосимптомного повышенного АД быстродействующими препаратами и их потенциальный вред:

1. Врач рекомендует пациенту самостоятельно использовать для снижения АД быстродействующие сублингвальные или пероральные препараты в домашних условиях при повышении АД выше определённых значений.

Такой подход может привести к худшему контролю за АГ и недостижению целей в её лечении, т.к.,

Измерять АД утром и вечером в течение 3-7 дней до визита к врачу. Использовать среднее всех измерений, за исключением 1-го дня.

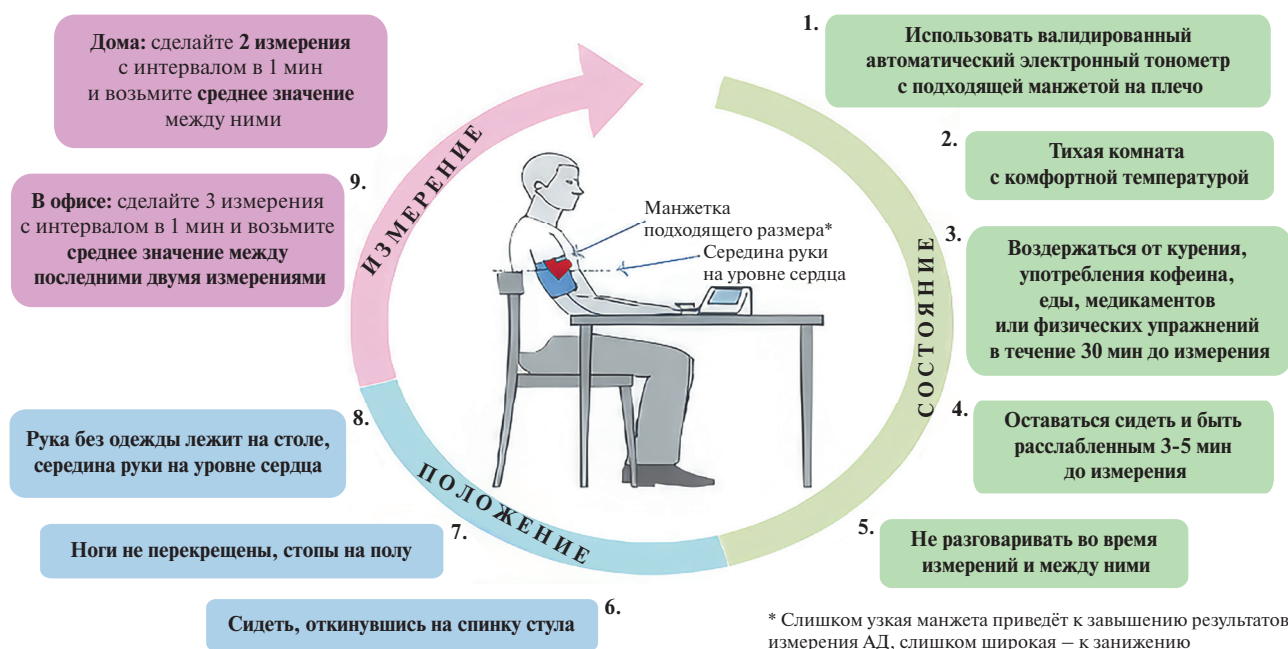


Рис. 4 Рекомендации по домашнему измерению АД (адаптировано из [4]).

Примечание: АД — артериальное давление.

следуя советам врача, пациент будет продолжать "сбивать" высокое АД вместо того, чтобы начать/продолжить/возобновить плановый подбор антигипертензивных препаратов под наблюдением врача, и при необходимости скорректировать лечение.

2. *Врач во время амбулаторного приёма или при обращении пациента в стационар даёт быстродействующие гипотензивные препараты для быстрого ситуационного снижения высокого АД.* Это действие объясняется либо желанием "помочь", чтобы пациент чувствовал, что его активно лечат, либо боязнью наказания со стороны проверяющих органов. Такой подход может увеличить риск острой АГ и её неблагоприятных последствий (например, падений) уже после того, как пациент покинет лечебное учреждение, когда наступает пик действия "быстрых" гипотензивных препаратов. Более того, как отмечено выше, после окончания эффекта короткодействующих гипотензивных препаратов АД вновь повышается, а АГ, как патологическое состояние (или фактор риска) сохраняется. Что касается боязни наказания со стороны контролирующих органов, то оно совершенно необоснованно, т.к. даже значительное бессимптомное повышение офисного АД по определению является не гипертоническим кризом, а стабильной АГ 3 ст. повышения АД, требующей планового лечения согласно стандартным алгоритмам.

3. *При плохом самочувствии и высоком АД пациент по совету врача или самостоятельно принимает "быстрые" пероральные гипотензивные препараты.*

Это может быть опасно, если симптомы плохого самочувствия являются проявлениями неотложного гипертонического состояния. При симптомах, подозрительных на инсульт, признаках гипертонической энцефалопатии, боли в груди или сильной одышке, нарушениях зрения, синкопальных и прочих состояниях, когда рамки эффективной помощи исчисляются минутами, даже просто измерение АД, а уж тем более самостоятельные попытки его снизить (вместо экстренного обращения за медицинской помощью) опасны и могут принести больший вред здоровью, чем сохраняющееся до специализированной медицинской помощи высокое АД.

Ниже предложены возможные действия врача в случае выявления у пациентов высокого АД без признаков неотложных гипертонических состояний:

- успокоить пациента, объяснив, что высокое АД не требует моментальной медикаментозной коррекции;
- указать на необходимость своевременно (или даже чуть раньше) принять ближайшие плановые гипотензивные препараты;
- запланировать при необходимости обследования, визиты по обсуждению их результатов, последующее возможное усиление терапии в рамках современных клинических руководств и последующую оценку контроля лечения;
- объяснить пациенту отсутствие пользы и возможную опасность от самостоятельного приёма быстродействующих гипотензивных препаратов;

- разъяснить пациенту основные симптомы неотложных гипертонических состояний, делая акцент на то, что при этих симптомах нужно критически сократить время от их начала до первого обращения за медицинской помощью, и стремиться воздерживаться не только от самолечения в этих случаях, но даже и от измерения АД;

- объяснить пациенту, когда и как следует измерять АД в домашних условиях, делая акцент на то, что измерение АД желательно проводить в хорошем самочувствии, избегая измерения, например, в ночное время, или при головной боли, воздерживаясь от частого измерения АД;

- при жалобах на частые головные боли следует запланировать обследование и лечение в соответствии с современными клиническими руководствами [27];

- при выраженной тревожности, эмоциональной лабильности рассмотреть необходимость консультации специалистом в области фармакологической психокоррекции.

Нередко повышение АД, на которое врачи и пациенты стремятся воздействовать короткодействующими пероральными препаратами, является результатом неправильного измерения АД.

Наиболее частыми и типичными ошибками при измерении АД являются следующие:

- домашнее измерение во время тревожности, беспокойства, головной боли или иного любого плохого самочувствия;

- ночные измерения во время пробуждения из-за плохого самочувствия, тревожности, беспокойства или невозможности заснуть;

- измерение в неправильном положении (стоя или сидя в неудобной позе, со скрещенными, напрыжанными или поджатыми ногами);

- измерение в непривычных условиях (самостоятельные измерения в медицинских учреждениях, аптеках, в транспортных средствах, на рабочем месте, в общественных местах, в шумных помещениях и пр.);

- измерение без предварительных нескольких минут покоя или вскоре после еды, курения, физических нагрузок, употребления кофеинсодержащих продуктов;

- использование неподобающих устройств для измерения АД (измерение ручным тонометром, неподходящим по размеру манжет, измерение АД на запястье, использование для измерения невалидированных гаджетов);

- выполнение 1-кратного измерения АД вместо 2-ратного с интервалом примерно в 1 мин;

- частое повторное измерение АД в течение дня для "более точного контроля".

Правила измерения АД подробно изложены в клинических руководствах Европейского общества по АГ [4] (рисунок 4).

Для многих пациентов с АГ нет необходимости в ежедневном или частом домашнем измерении АД, поскольку большая вариабельность показателей АД при самоконтроле может стимулировать пациентов к самолечению.

В клинических руководствах Европейского кардиологического общества 2024г изложенные выше позиции в целом сохранили свою актуальность [5].

Возможная оптимальная схема частоты домашнего измерения АД может быть следующей:

- в течение 5-7 дней подряд до предстоящего визита к врачу 2 раза/день утром и вечером согласно вышеперечисленным правилам [4];

- 10-12 дней после начала гипотензивной терапии или после любой смены режима гипотензивной терапии (усиления, ослабления, смены препарата, а также смены антигипертензивных препаратов, назначенных по отличиям, чем АГ, показаниям: недавнее обострение ишемической болезни сердца, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет и пр.) 2 раза/день утром и вечером согласно вышеперечисленным правилам с обязательным повторным визитом к лечащему врачу или онлайн коммуникацией с врачом для обсуждения результатов измерений;

- 5-7 дней подряд в случае значительного расхождения результатов измерения АД на приеме врача и в домашних условиях (т.е. при подозрении на маскированную АГ или гипертонию белого халата) строго в соответствии с вышеперечисленными правилами, возможно, одновременно с автоматическим мониторингом АД;

- примерно 1-2 раза/мес. для пациентов со стабильным АД, получающих любые препараты, влияющие на уровень АД, независимо от причины их назначения;

- примерно 3-4 раза/год для лиц с лабильной АГ, не требующей постоянного медикаментозного лечения;

- лицам, проходящим регулярный скрининг для оценки риска развития ССЗ, по крайней мере ежегодно при выявлении высокого нормального АД и по крайней мере 1 раз/3 года при выявлении нормального АД [28].

Заключение

Практическая деятельность врача должна основываться на современных клинических рекомендациях, в основе которых лежит качественная доказательная база.

При решении вопроса об экстренной антигипертензивной терапии все руководства (в т.ч. и российские) рекомендуют определять наличие признаков неотложных гипертонических состояний (истинного гипертонического криза), чтобы, при наличии показаний, лечить пациента в специализированных условиях парентеральными препара-

тами. При отсутствии признаков симптомных жизнеугрожающих поражений органов-мишеней неотложная антигипертензивная терапия не показана.

На основании вышеизложенного полагаем целесообразным добавление в научные, практические и учебные материалы, посвященные ведению пациентов с АГ, позиций, указывающих на нерациональность и опасность быстрого снижения АД, не сопровождающегося признаками неотложных гипертонических состояний (класс рекомендаций III по критериям Европейского кардиологического общества).

Ключевые позиции:

- "Неотложное" снижение АД быстродействующими пероральными или сублингвальными препаратами "по потребности" при случайном или плановом обнаружении высоких значений АД при отсутствии клинических проявлений или при наличии минимальных симптомов, традиционно ассоциирующихся с высоким АД (например, головная

боль, шум в ушах, головокружение), является ошибочной клинической практикой и не должно применяться ни врачами, ни пациентами.

- Не следует давать пациентам рекомендации по ситуационной коррекции повышенного АД препаратами короткого действия.

- Тяжелую АГ с повышением АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. (АГ 3 ст.) следует лечить по общим правилам с использованием стандартных алгоритмов антигипертензивной терапии. АГ 3 ст. не является неотложным гипертоническим состоянием.

- Быстрое неконтролируемое снижение АД в ситуации, когда отсутствуют жизнеугрожающие поражения органов-мишеней (расслоение аорты, отек легких, геморрагический инсульт и др.) увеличивает краткосрочную вариабельность АД и может быть причиной симптомной АГ.

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

Литература/References

1. Fuchs FD, Whelton PK. High blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2020;75(2):285-92. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240.
2. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:775-81. doi:10.1001/jamacardio.2017.1421.
3. Prabhakaran D, Anand S, Watkins D, et al. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities. 3rd ed. *Lancet*. 2018;391:1224-36. doi:10.1016/S0140-6736(17)32471-6.
4. 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 (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
5. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organization (ESO). *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
6. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, et al. Sources of inaccuracy in the measurement of adult patients' resting blood pressure in clinical settings: a systematic review. *J Hypertens*. 2017;35:421-41. doi:10.1097/HJH.0000000000001197.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211.
8. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. *JAMA Intern Med*. 1913;755-98. doi:10.1001/archinte.1913.00070060147012.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202.
10. Van der Born B-J, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on Hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5:1:37-46. doi:10.1093/ehjcvp/pvy032.
11. 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.
12. Rossi GP, Rossitto G, Maifredini C, et al. Management of hypertensive emergencies: a practical approach. *Blood Press*. 2021;30(4):208-19. doi:10.1080/08037051.2021.1917983.
13. Dela U, Rido M, Monica T. Sublingual versus oral captopril for blood pressure reduction in hypertension urgency: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2021;39:e13. doi:10.1097/01.hjh.0000752556.41180.65.
14. Grassi D, O'Flaherty M, Pellizzari M, et al. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:662-7. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.00001.x.
15. Levy PD, Mahn JJ, Miller J, et al. Blood pressure treatment and outcomes in hypertensive patients without acute target organ damage: a retrospective cohort. *Am J Emerg Med*. 2015;33:1219-24. doi:10.1016/j.ajem.2015.05.036.
16. Sricharoen P, Pounnil A, Yuxsen C. Immediate Prescription of Oral Antihypertensive Agents in Hypertensive Urgency Patients and the Risk of Revisits with Elevated Blood Pressure. *Open Access Emerg Med*. 2020;12:333-40. doi:10.2147/OAEM.S275799.
17. Park SK, Lee DY, Kim WJ, et al. Comparing the clinical efficacy of resting and antihypertensive medication in patients of

- hypertensive urgency: a randomized, control trial. *J Hypertens.* 2017;35(7):1474-80. doi:10.1097/HJH.0000000000001340.
18. Hsu C-Y, Huang L-Y, Saver JL, et al. Oral short-acting antihypertensive medications and the occurrence of stroke: a nationwide case-crossover study. *Hypertens Res.* 2019;42(11):1794-800. doi:10.1038/s41440-019-0300-0.
19. Mohandas R, Chamarthi G, Bozorgmehri S, et al. PRN Antihypertensive Medications and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients: A Propensity Matched Cohort Study. *Hypertension.* 2021;78(2):516-24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17279.
20. Rastogi R, Sheehan MM, Hu B, et al. Treatment and Outcomes of Inpatient Hypertension Among Adults With Noncardiac Admissions. *JAMA Intern Med.* 2021;181(3):345-52. doi:10.1001/jamainternmed.2020.7501.
21. San Jose-Saras D, Vicente-Guijarro J, Sousa P, et al. Inappropriate hospital admission as a risk factor for the subsequent development of adverse events: a cross-sectional study. *BMC Med.* 2023;21(1):312-24. doi:10.1186/s12916-023-03024-0.
22. Ostroumova OD, Borisova EV, Ostroumova TM, et al. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. *Kardiologiia.* 2017;57(12):62-72. (In Russ.) Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М. и др. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология.* 2017;57(12):62-72. doi:10.18087/cardio.2017.12.10068.
23. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, et al. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(7):1133-7. doi:10.1111/jch.13304.
24. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4098. doi:10.1136/bmj.i4098.
25. Rodionov AV. Uncomplicated hypertensive crisis or high blood pressure variability? *Therapeutic Archive.* 2017;89(3):108-11. (In Russ.) Родионов А.В. Неосложнённый гипертонический криз или высокая вариабельность артериального давления? *Терапевтический архив.* 2017;89(3):108-11. doi:10.17116/terarkh2017893108-111.
26. Bress AP, Anderson TS, Flack JM, et al. on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. The Management of Elevated Blood Pressure in the Acute Care Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2024;81:e01-e13. doi:10.1161/HYP.000000000000238.
27. Osipova VV, Tabeeva GR, Trinitatskiy YuV, et al. Primary headaches: clinical presentation, diagnostics, therapy. Information letter (for neurologists, therapists, general practitioners). Rostov-on-Don: "Antey", 2011. (In Russ.) Осипова В.В., Табеева Г.Р., Тринитатский Ю.В. и др. Первичные головные боли: клиника, диагностика, терапия. Информационное письмо (для неврологов, терапевтов, врачей общей практики). Ростов-на-Дону: "Антей", 2011. ISBN: 978-5-91365-157-0.
28. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

Снижать быстро повышенное артериальное давление или нет? А если быстро не снижать, то как вести пациента?

Карпов Ю. А.

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

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, быстрое снижение, гипертонический криз, клинические рекомендации.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/10-2024

Принята к публикации 28/10-2024



Для цитирования: Карпов Ю. А. Снизить быстро повышенное артериальное давление или нет? А если быстро не снижать, то как вести пациента? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1):4244. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4244. EDN VVWQWR

Should high blood pressure be reduced rapidly or not? If not, how should the patient be managed?

Karpov Yu. A.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Keywords: hypertension, blood pressure, rapid reduction, hypertensive crisis, clinical guidelines.

Relationships and Activities: none.

Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458.

Corresponding author: yuri_karpov@inbox.ru

Received: 23/10-2024

Accepted: 28/10-2024

For citation: Karpov Yu. A. Should high blood pressure be reduced rapidly or not? If not, how should the patient be managed? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4244. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4244. EDN VVWQWR

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты.

Мнение авторского коллектива, изложенное в конце публикации в виде 4-х ключевых позиций, сводится фактически к отрицательному ответу на первый вопрос о быстром снижении повышенного артериального давления (АД) [1]. Гораздо интереснее ответ на второй вопрос, если быстро не снижать? Следует сразу отметить, что мы обсуждаем вариант "неосложненного гипертонического криза" или выявление при случайном или плановом измерении высоких значений АД при отсутствии клинических проявлений или при наличии минимальных симптомов, традиционно ассоциирующихся с высоким АД. Тема, по которой излагается мнение

авторов, безусловно, важна и эту инициативу стоит приветствовать. Для лучшего понимания ситуации я решил адресовать коллег, читателей журнала к современным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ), в которых эксперты дают советы по ведению пациентов в подобной ситуации. Это то, к чему призывают авторы этой публикации.

Рекомендации Российского кардиологического общества "Артериальная гипертензия у взрослых", 2024г [2]. "Ранее использовавшийся термин "неосложненный гипертонический криз", описывавший пациентов со значительным повышением АД, но без

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yuri_karpov@inbox.ru

[Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458].

признаков острых изменений в органах-мишенях, в настоящее время не рекомендован к использованию. Вместо этого используется понятие "недостижение целевых цифр АД", которое может быть применено врачами скорой и неотложной медицинской помощи, если причиной вызова является резкий подъем АД без осложнений. В этой ситуации рекомендуется 3-кратное измерение АД на периферических артериях с интервалом в 2 мин в покое для верификации стойкого подъема АД. Антигипертензивные препараты (АГП) на вызове назначаются на усмотрение специалиста скорой медицинской помощи с рекомендацией коррекции постоянной антигипертензивной терапии лечащим врачом. В данной группе пациентов снижение АД должно проводиться в амбулаторных условиях АГП для перорального приема, в соответствии со стандартным алгоритмом, представленным выше, с усиленным контролем приверженности к лечению".

Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC — European Society of Cardiology) 2024г [3]. "Термин "hypertension urgency" или "гипертензивная срочность" описывает тяжелую АГ у пациентов без клинических признаков острого повреждения органов-мишеней. Хотя этим пациентам требуется снижение АД, обычно они не нуждаются в госпитализации, а снижение АД лучше всего достигается с помощью пероральных препаратов в соответствии с алгоритмом медикаментозного лечения, представленным в Разделе 8 Рекомендаций. Однако этим пациентам может потребоваться более срочное амбулаторное обследование, чтобы убедиться, что их АД контролируется".

Рекомендации Европейского общества АГ (ESH — European Society of Hypertension) 2023г [4]. "Термин "гипертоническая срочность" использовался для описания тяжелой АГ у пациентов, у которых нет доказательств острого повреждения органов-мишеней. Бремя гипертонических срочностей не определено четко, в основном из-за различных критериев, используемых для определения этого состояния. Кроме того, неоднозначность термина "гипертоническая срочность" по сравнению с так называемым "гипертоническим кризом" повлияла на эпидемиологические данные. Пациентам с гипертоническими неотложными состояниями обычно не требуется госпитализация. Однако им требуется снижение АД, которое может быть достигнуто путем перорального приема антигипертензивных препаратов, направленных на постепенное снижение АД в течение 24-48 ч. Пероральное лечение может включать возобновление или усиление предыдущего лечения или начало нового лечения. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов предлагаются в качестве первого выбора для нелеченных пациентов, поскольку они имеют мало или вообще не имеют противопоказаний и не

мешают диагностическому обследованию на вторичную АГ. Следует избегать сублингвального, быстродействующего приема нифедипина, поскольку степень снижения АД невозможно предвидеть и часто может быть слишком быстрой и большей, чем хотелось бы".

Позиция совета ESC по АГ по ведению гипертензивных неотложных состояний 2019г [5]. "Существует общее мнение, что пациентов без острого гипертензивного поражения органов-мишеней обычно можно лечить пероральными препаратами для снижения АД или адаптацией их текущих препаратов для снижения АД. Быстрое снижение АД не рекомендуется, т.к. это может привести к сердечно-сосудистым осложнениям. Это означает, что контролируемое снижение АД до более безопасных уровней без риска гипотонии должно быть терапевтической целью. Не следует использовать нифедипин короткого действия, учитывая быстрое падение АД. Среди различных пероральных препаратов для снижения АД были предложены каптоприл, лабеталол и нифедипин ретард, но имеются ограниченные данные относительно оптимального лечения в этой ситуации. После принятия решения о добавлении препарата предлагается период наблюдения не менее 2 ч для оценки эффективности снижения АД и безопасности".

Лечение повышенного АД в условиях отделения неотложной помощи: научное заявление Американской кардиологической ассоциации (АНА — American Heart Association) 2024г [6]. "Хотя неотложные гипертензивные состояния явно требуют агрессивного лечения с тщательным мониторингом, когда и как лечить бессимптомное повышенное АД в отделении, хотя часто это делается с помощью лекарств, вводимых внутривенно или перорально, остается менее определенным. Будущие исследования лечения повышенного АД в отделении должны быть сосредоточены на точном измерении АД, различиях между пациентами с и без предварительного диагноза хронической АГ и целях лечения. В то же время, наилучшие имеющиеся доказательства предполагают практический, здравый подход к лечению бессимптомного повышенного АД в отделении, включая повторные измерения АД с соблюдением всех правил техники измерения и устранение всех основных состояний, таких как боль, беспокойство или другие основные заболевания, а не сосредоточение в первую очередь на фармакологических вмешательствах".

Что следует из этих кратких цитат основных клинических рекомендаций? Быстро снижать повышенное АД в ситуации "неосложненного гипертонического криза" не надо. Но надо снижать повышенное АД, с большим разнообразием различных инструментов, в т.ч. АГП, предполагающих индивидуализацию выбора. Мне представляется,

что для помощи врачам, экспертам по АГ необходимо разработать практический алгоритм по ведению пациентов с выраженным повышением АД с отсутствием клинических признаков острого повреждения органов-мишеней впервые в жизни или на фоне проводимой антигипертензивной терапии или прерванной терапии; дома при вызове скорой

(неотложной) помощи или медицинской консультации, включая телемедицину; в отделении неотложной помощи стационаров.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Erlikh AD, Rodionov AV, Yavelov IS, et al. On the practice of rapid blood pressure reduction with oral medications. A scientific view. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4197. (In Russ.) Эрлих А. Д., Родионов А. В., Явелов И. С. и др. О практике быстрого снижения артериального давления пероральными препаратами. Научное мнение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(1):4197. doi:10.15829/1728-8800-2025-4197. EDN VTIHDC.
2. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical Practice Guidelines for Hypertension in Adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117.
3. 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;41:1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
4. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organization (ESO). *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
5. Van der Born B-J, Lip GYH, ESC Council on Hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J — Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):37-46. doi:10.1093/ehjcvp/pvy032.
6. Bress AP, Anderson TS, Flack JM, et al. on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. The Management of Elevated Blood Pressure in the Acute Care Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2024;81:e01-e13. doi:10.1161/HYP.000000000000238.

Перикард удален, анасарка осталась. Случай мультидисциплинарного ведения констриктивного перикардита

Сукмарова З.Н.¹, Мацкевич Л.А.³, Андреев Е.Ю.³, Береговская С.А.³,
Максимова О.Б.³, Евсеев Е.П.², Никитюк Т.Г.², Драпкина О.М.³

¹ФГБНУ "НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой". Москва; ²ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского". Москва; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Представлен клинический случай пациента 70 лет, у которого экссудативно-констриктивный перикардит дебютировал с момента вакцинации от SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), и в течение полугода прогрессировал в виде нарастания отечно-асцитического синдрома, рефрактерного к терапии. Через год, после перенесенного COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019), отмечались признаки нарастания сердечной недостаточности, сопровождающиеся повышением уровня провоспалительных маркеров, индикаторов повреждения сердечной мышцы. Диагноз экссудативно-констриктивного перикардита выставлен еще через 9 мес. на стадии анасарки. Трудности диагностики заключались в том, что перикард оставался неутолщенным по данным радиологических методов, имелись расхождения в данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и эхокардиографии. Проведена декорткация сердца, однако в течение 2 мес. после операции не было достигнуто значимого регресса отечно-асцитического синдрома (ОАС), сохранялось повышение уровней маркеров воспаления, что было расценено как полисерозит. Было решено назначить противовоспалительную терапию анакинрой и колихином с успешным разрешением ОАС в течение 2 мес. Генно-инженерный препарат был постепенно отменен, прием колихина продолжен до года. При контрольных обследованиях через 6, 12, 18 мес. обострений не наблюдалось, функциональный класс сердечной недостаточности сохраняется на уровне NYHA (New York Heart Association) 1. Пациент получает минимальную терапию в виде: эплеренон 25 мг, торасемид 5 мг и аторвастатин 20 мг.

Заключение. Особенность течения перикардита в данном клиническом случае заключается в быстро прогрессирующем нарастании с весьма скудными проявлениями воспалительной реакции,

прогрессировании при повторной стимуляции антигенами вирусов, быстрым развитием констрикции без значимого утолщения листов перикарда. Сохраняющийся полисерозит может быть причиной резистентного к терапии ОАС у пациентов после перикардэктомии. Следует учитывать возможность наличия торпидного воспаления у пациентов с ОАС.

Ключевые слова: экссудативно-констриктивный перикардит, сердечная недостаточность рефрактерная к терапии, отечно-асцитический синдром, перикардэктомия, полисерозит.

Благодарности. Выражаем слова благодарности академику Насонову Евгению Львовичу, команде антицитотоксического центра НИИ ревматологии, лично — Ароновой Евгении Сергеевне и Старковой Анне Сергеевне.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 20/08-2024

Рецензия получена 20/09-2024

Принята к публикации 10/10-2024



Для цитирования: Сукмарова З.Н., Мацкевич Л.А., Андреев Е.Ю., Береговская С.А., Максимова О.Б., Евсеев Е.П., Никитюк Т.Г., Драпкина О.М. Перикард удален, анасарка осталась. Случай мультидисциплинарного ведения констриктивного перикардита. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1): 4157. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4157. EDN ZROLNL

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: suzulfia@gmail.com

[Сукмарова З.Н.* — к.м.н., н.с., кардиолог, ORCID: 0000-0002-7858-7820, Мацкевич Л.А. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-1999-3949, Андреев Е.Ю. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7167-3067, Береговская С.А. — зав. 1 кардиологическим отделением, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-0192-186X, Максимова О.Б. — врач кардиолог, ORCID: 0009-0003-1476-1898, Евсеев Е.П. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением III (отделение хирургии пороков сердца), ORCID: 0000-0002-3806-9658, Никитюк Т.Г. — к.м.н., врач функциональной диагностики Отдела клинической физиологии, инструментальной и лучевой диагностики, ORCID: 0000-0003-4192-7366, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Pericardium is removed, but the anasarca remains. Multidisciplinary management of constrictive pericarditis: a case report

Sukmarova Z. N.¹, Matskevich L. A.³, Andreenko E. Yu.³, Beregovskaya S. A.³, Maksimova O. B.³, Evseev E. P.², Nikityuk T. G.², Drapkina O. M.³

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology. Moscow; ²Petrovsky Russian Research Center of Surgery. Moscow; ³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

A case of a 70-year-old male patient is presented, in whom constrictive-effusive pericarditis debuted after vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and over the six months progressed in edema and ascites, refractory to therapy. A year later, after coronavirus disease 2019 (COVID-19), signs of increasing heart failure were noted, accompanied by an increase in proinflammatory markers, myocardial damage indicators. The diagnosis of constrictive-effusive pericarditis was made another 9 months later at the anasarca stage. The difficulties in diagnosis were that the pericardium remained non-thickened according to radiological methods. In addition, there were discrepancies in the data of computed tomography and echocardiography. Cardiac decortication was performed. However, within 2 months after the operation, no significant edema and ascites regression was achieved. In addition, the levels of inflammatory markers remained elevated, which was assessed as polyserositis. Anti-inflammatory therapy with anakinra and colchicine was prescribed with successful edema and ascites resolution within 2 months. The genetically engineered drug was gradually discontinued, and colchicine was continued for up to a year. During control examinations after 6, 12, and 18 months, no exacerbations were observed, and the NYHA heart failure class 1 remained. The patient receives minimal therapy, including eplerenone 25 mg, torasemide 5 mg, and atorvastatin 20 mg.

Conclusion. The peculiarity of pericarditis course in this case is a rapidly progressing increase with unclear inflammatory manifestations, progression with repeated stimulation with viral antigens, rapid development of constriction without significant thickening of the pericardial leaflets. Persistent polyserositis can be the cause of therapy-resistant edema and ascites in patients after pericardiectomy. The possibility of torpid inflammation in patients with edema and ascites should be taken into account.

Keywords: constrictive-effusive pericarditis, refractory heart failure, edematous ascitic syndrome, pericardiectomy, polyserositis.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. We are grateful to Academician Evgeny Lvovich Nasonov, the team of the anti-cytokine center of the Research Institute of Rheumatology and personally to Evgenia Sergeevna Aronova and Anna Sergeevna Starkova.

Sukmarova Z. N.* ORCID: 0000-0002-7858-7820, Matskevich L. A. ORCID: 0000-0003-1999-3949, Andreenko E. Yu. ORCID: 0000-0001-7167-3067, Beregovskaya S. A. ORCID: 0000-0002-0192-186X, Maksimova O. B. ORCID: 0009-0003-1476-1898, Evseev E. P. ORCID: 0000-0002-3806-9658, Nikityuk T. G. ORCID: 0000-0003-4192-7366, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
suzulfia@gmail.com

Received: 20/08-2024

Revision Received: 20/09-2024

Accepted: 10/10-2024

For citation: Sukmarova Z. N., Matskevich L. A., Andreenko E. Yu., Beregovskaya S. A., Maksimova O. B., Evseev E. P., Nikityuk T. G., Drapkina O. M. Pericardium is removed, but the anasarca remains. Multidisciplinary management of constrictive pericarditis: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4157. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4157. EDN ZROLNL

КП — констриктивный перикардит, КТ — компьютерная томография, КФК-МБ — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Введение

Несмотря на развитие визуализирующих и хирургических методов ведения больных с заболеваниями сердца, диагностика и лечение констриктивного перикардита все еще сопряжены с большими трудностями.

Клинический случай

Информация о пациенте. Пациент Р (мужчина) до 70 лет считал себя здоровым человеком. В апреле 2021г возникло недомогание, снижение толерантности к нагрузкам, дискомфорт в груди, совпавшие по срокам с вакцинацией от SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). В августе-сентябре 2021г манифестировали и постепенно нарастали отеки нижних конечностей. В ноябре пациент обратился в поликлинику, где была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и выявлены застойные изменения в обоих легких, пневмофи-

броз, гидроперикард. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено расхождение листков перикарда до 12 мм, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 62%, систолическое давление в легочной артерии — норма. Проводился онкопоиск: КТ органов брюшной полости, колоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия — без патологии. В общем и биохимическом анализе крови, кроме повышения уровня мочевины до 480 мкмоль/л, отклонений не зарегистрировано, в т.ч. N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида — 1,47 мкЕД/мл. Клиническое состояние расценено как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохранной ФВ, назначено лечение: эналаприл 10 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут., небиволол 5 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., а также аллопуринол 100 мг/сут. Несмотря на регулярно принимаемую терапию, в феврале 2022г отмечилось нарастание одышки и отеков нижних

Ключевые моменты

- Описан клинический случай констриктивного перикардита, особенностями которого является этиология — вакцинация или заражение SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), торпидность течения перикардита, особенно у пожилых людей — без выраженной лихорадки и боли в груди, гемодинамических нарушений констриктивного типа, при отсутствии выраженного утолщения перикарда и кальциноза сердечной сорочки, и как следствие — поздняя диагностика и назначение адекватного противовоспалительного лечения.
- Несмотря на проведенную перикардэктомию, спустя 2 мес. наблюдалось отсутствие закономерного регресса сердечной недостаточности, сохранялись повышенными маркеры иммунновоспаления: С-реактивный белок и антинуклеарный фактор.
- Противовоспалительная терапия полисерозита колхицином и анакинрой позволили добиться полной компенсации сердечной недостаточности.

Key messages

- A case of constrictive pericarditis is described, the features of which are the etiology — vaccination or infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), torpidity of pericarditis course, especially in the elderly — without severe fever and chest pain, hemodynamic constrictive disorders, without severe thickening and calcification of the pericardium, and as a consequence — late diagnosis and prescription of adequate anti-inflammatory treatment.
- Despite the pericardiectomy, after 2 months there was no regression of heart failure, while inflammatory markers (C-reactive protein and antinuclear factor) remain elevated.
- Anti-inflammatory therapy of polyserositis with colchicine and anakinra made it possible to achieve complete heart failure compensation.

конечностей. При контроле ЭхоКГ зарегистрировано увеличение расхождения листков перикарда до 15 мм, повышение систолического давления в легочной артерии до 40 мм рт.ст. при сохраняющейся ФВ ЛЖ — 64%. При обследовании исключены: острое повреждение миокарда (креатинфосфокиназа (КФК-МВ) — 13 ед/л), гипопроteinемия (белок — 70 г/л) и тяжелая хроническая почечная недостаточность (креатинин — 120 мкмоль/л). К терапии добавлен ибупрофен в дозе 800 мг/сут., а также скорректирована основная схема лечения: карведилол 12,5 мг/сут., лизиноприл 5 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., аторвастатин 10 мг/сут. Значимого регресса явлений ХСН не отмечено.

В апреле 2022г пациент перенес COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) легкого течения, на фоне чего отметил увеличение дискомфорта в грудной клетке и одышки. При обращении к кардиологу, спустя период карантина (21 день), зарегистрировано повышение активности КФК-МВ до 98 ед/л, уровней С-реактивного белка (СРБ) до 49 мг/л, фибриногена до 5,1 г/л, впервые выявлена анемия (гемоглобин 114 г/л, эритроциты $3,71 \times 10^{12}/л$) нейтрофилия 72%. Остальные показатели, включая белок (65 г/л), креатинин (98 мкмоль/л), мочевины (10 ммоль/л) и мочевую кислоту (215 мкмоль/л), показатели функции печени были в пределах нормальных значений. С учетом отсутствия ишемических изменений на электрокардиограмме и нарушений сократимости по ЭхоКГ продолжалось

консервативное ведение хронической сердечной недостаточности (ХСН). В январе 2023г пациент обратился в НИИЦ терапии и профилактической медицины с жалобами на одышку минимальных напряжений, увеличение живота.

В результате физикального обследования отмечен акроцианоз, желтушность кожных покровов, индуративный отек кожи голеней, "лягушачий" живот, пульсация шейных вен. Частота сердечных сокращений 64 уд./мин, артериальное давление 120/80 мм рт.ст.

Предварительный диагноз

Пациенту выставлен предварительный диагноз: Отечно-асцитический синдром неясного генеза: гидроперикард, правосторонний гидроторакс, асцит. Фоновые заболевания: цирроз печени (?). ХСН с сохраненной ФВ (?). Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск сердечно-сосудистых осложнений — 4. Хроническая болезнь почек 2 стадии.

Назначена терапия: бисопролол 2,5 мг/сут., спиронолактон 25 мг/сут., сакубитрил/валсартан 100 мг/сут., торасемид 10 мг/сут.

Диагностическая оценка

В анализах крови сохранялась анемия легкой степени, уровень СРБ 20 мг/л, тропонин I, определенный высокочувствительным методом, был негативным, однако отмечалось выраженное повышение уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида — 1620 пг/мл. ЭхоКГ демонстрировала уме-

Таблица 1

Анализ крови на маркеры основных иммуновоспалительных заболеваний и кардиотропных вирусов

Показатель	Результат	Ед. изм.	Референсные пределы
Ревматоидный фактор	не обнаружено	МЕд/мл	<30
Антитела к β -2-гликопротеину	0,001	ед./мл	<10
Антинуклеарный фактор	1:160	титр	<1:160
LE-клетки	не обнаружено		не обнаружено
Антитела к дсДНК	не обнаружено	МЕ/мл	<20
Антитела IgG к Sm	не обнаружено	Ед/мл	0-15
Волчаночный антикоагулянт	не обнаружено	усл. ед.	0,8-1,2
ДНК вируса простого герпеса I и II типа	не обнаружено		не обнаружено
ДНК вируса Варицелла-Зостер	не обнаружено		не обнаружено
ДНК <i>Toxoplasma gondii</i>	не обнаружено		не обнаружено
ДНК Parvovirus B19 (количественное исследование)	не обнаружено	копии/мл	не обнаружено
ДНК вируса герпеса VI типа (количественное в клетках крови)	не обнаружено	Ig ДНК HHV6/10 ⁵ клеток	не обнаружено
ДНК вируса Эпштейна-Барр (количественное в клетках крови)	не обнаружено	Ig ДНК/10 ⁵ клеток	не обнаружено
ДНК цитомегаловируса (количественное в клетках крови)	не обнаружено	Ig копий CMV/10 ⁵ клеток	не обнаружено
Антитела IgM к вирусу SARS-CoV-2, качественно	0,8	коэффициент позитивности	<1,1
Антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2, качественно	16,0	коэффициент позитивности	<1,1
Антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2, количественно	520,0	BAU/мл	

Примечание: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2.

ренное количество жидкости в полости перикарда (толщиной до 13 мм), ФВ 64%.

Дифференциальная диагностика

В стационаре проводилась дифференциальная диагностика. Исключались кардиомиопатии, цирроз печени, гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность, ревматологические заболевания, онкологическая патология. Результаты анализа крови на маркеры основных иммуновоспалительных заболеваний и кардиотропных вирусов представлены в таблице 1. Диаскин тест был отрицательным. На электрокардиограмме обращал на себя внимание низкий вольтаж зубцов (рисунок 1). По ЭхоКГ локальная и глобальная систолическая функция ЛЖ не нарушены (ФВ 55%). Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ II типа. Митральная и трикуспидальная недостаточность 2 ст. Признаки констриктивной гемодинамики: дилатация и спадение <50% нижней полой вены и величина e' (пиковая скорость движения миокарда во время раннего диастолического наполнения ЛЖ по данным тканевой доплерографии) тканевого доплера медиальной части митрального кольца >8 см/сек. Перикардальный выпот ~120 мл. Также проведена мультиспиральная КТ органов грудной клетки, где кальциноз перикарда не выявлено, зарегистрированы признаки незначительного правостороннего гидроторакса, гидроперикарда, выраженного расширения нижней полой вены и умеренного уплотнения листков перикарда. КТ органов брюшной полости подтвердила выра-

женный асцит, отсутствие поражения печени и почек. По данным магнитно-резонансной томографии сердца признаков воспаления или фиброзных изменений миокарда не выявлено, выявлен гидроперикард по периметру, исключая верхушку и нижнебоковые отделы сердца (рисунок 2). Уплотнение межжелудочковой перегородки.

Пациенту выставлен заключительный клинический диагноз "Хронический экссудативно-констриктивный перикардит. Атеросклероз аорты, коронарных и брахиоцефальных артерий. ХСН с сохраненной ФВ IIБ стадии, III функциональный класс (ФК) по NYHA (New York Heart Association). Гидроперикард. Асцит. Хроническая болезнь почек 3а стадии. Анемия хронических заболеваний, легкой степени тяжести. Гиперурикемия.

Медицинские вмешательства

Проведена консультация кардиохирурга: рекомендовано оперативное лечение и проведение коронароангиографии для определения объема оперативного вмешательства. По данным коронарографии выявлен стеноз 70% в передней межжелудочковой артерии. Пациенту проведено оперативное лечение в ФГБНУ РНЦХ им. Б. В. Петровского: Субтотальная перикардэктомия. Маммарокоронарное шунтирование с передней межжелудочковой артерией. Интраоперационно подтвержден выраженный спаечный процесс листков перикарда, их минимальное утолщение, но выраженное фиброзное перерождение (рисунок 3). Эти данные были подтверждены результатами патолого-



Рис. 1 Электрокардиограмма пациента с экссудативно-констриктивным перикардитом.

Ритм синусовый, частота сердечных сокращений 53 уд./мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Низкий вольтаж зубцов. Единичные наджелудочковые экстрасистолы. Блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, смещение максимального вольтажа R в V2-V3 в грудных отведениях.

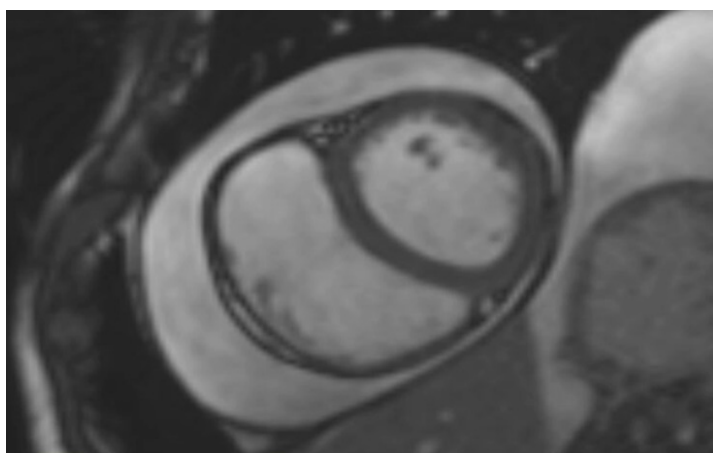
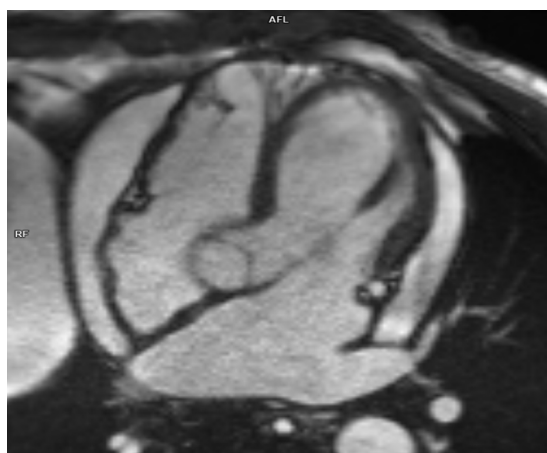


Рис. 2 Магнитно-резонансная томография сердца. 4-камерная и поперечная позиции.

анатомического исследования: фрагменты перикарда, утолщенные за счет фиброза и склероза, отмечаются очаги лимфоцитарной инфильтрации. Заключение: Морфологическая картина хронического перикардита.

Несмотря на радикальное решение клинической проблемы, без осложнений прошедший периторакальный период и оптимальные условия для реабилитации, у пациента в течение 2 мес. сохранялась боль в груди, сердечная недостаточность III-IV ФК, анасарка. Больной был направлен на консультацию в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. На проведенной ЭхоКГ регистрировалась ФВ ЛЖ 52% и нормализация диастолической функции ЛЖ и правого желудочка — E/A (соотношение раннего и позднего пиковых скоростей наполнения ЛЖ) = 1,7, E/e^* (соотношение ранних скоростей напол-

нения ЛЖ по данным доплера и тканевого доплера) = 6,9, жидкость в полости перикарда нижне-верхушечной локализации (рисунок 4), экссудат в плевральных полостях ~ 600-800 мл, свободная жидкость между петлями кишечника. В лабораторных показателях отмечалось сохранение повышенных значений СРБ 15-10 мг/л. Дообследование в отношении наличия ревматологических заболеваний таковых не выявило. Учитывая признаки полисерозита (выпот в несколько серозных полостей с признаками воспалительной активности) в период после проведения перикардэктомии, пациенту было решено назначить противовоспалительную терапию. В течение первых 2 мес., под динамическим контролем, пациент получал комбинированную терапию колхицином 0,5 мг/сут. и ингибитором интерлейкина-1 (анакинра 100 мг/сут.). При

этом боль и дискомфорт в груди регрессировали в течение недели, подавление экссудации в полость перикарда зафиксировано при контроле через 1 мес., в брюшной и плевральной полостях — через 2 мес. После этого генно-инженерный препарат был постепенно отменен, а прием колхицина продолжен до года.

Динамика и исходы

При контрольном исследовании через 6 мес. от начала комбинированной противовоспалительной терапии (4 мес. после перикардэктомии и реваскуляризации) дискомфорт в области сердца не беспокоит, признаков застоя жидкости нет. Спустя 12 и 18 мес. на терапии аторвастатин 40 мг/сут., эплеренон 25 мг/сут., торасемид 5 мг/сут. компенсация ХСН оптимальная, боль в груди не рецидивировала, пациент может быстро ходить и выполнять работу по дому без одышки.

Обсуждение

Клинический случай демонстрирует сложность ведения констриктивного перикардита (КП) и необходимость мультидисциплинарного подхода. С одной стороны, история данного пациента представляет собой пример типичного течения актуального КП, особенностями которого является этиология — антиген SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), торпидность острой и подострой фазы перикардита у пожилых людей — без выраженной лихорадки и боли в груди, раннее развитие констриктивной гемодинамики (4 мес. после острого эпизода), когда еще отсутствуют выраженные утолщение перикарда и кальциноз, и, как следствие, поздняя диагностика и отсутствие адекватного противовоспалительного лечения. С другой стороны, КП является сложным диагнозом, который, в подавляющем большинстве случаев, устанавливают, как у данного пациента, методом исключения. Одним из основных аргументов дифференциального диагноза ХСН служит несоответствие нормальной сократимости ЛЖ и отека синдрома. Несоответствие тяжелых признаков недостаточности кровообращения и сохранной систолической функции сердца, резистентность к проводимой квадротерапии позволили относительно рано диагностировать КП по минимальным критериям [1]. Следующей особенностью ведения данного пациента было довольно быстрое направление на оперативное лечение, хотя в большинстве клиник, где нет значительного опыта ведения нетуберкулезного КП, в отсутствие утолщения и кальциевого "панциря" перикарда, хирургическая тактика вызывает споры, т.к. ответственность за принятие решения должен на себя взять кардиолог по результатам весьма скудных данных ЭхоКГ без поддержки радиологов. В опытных центрах подобные случаи КП с "тонким" перикардом описаны именно при вирусном пери-

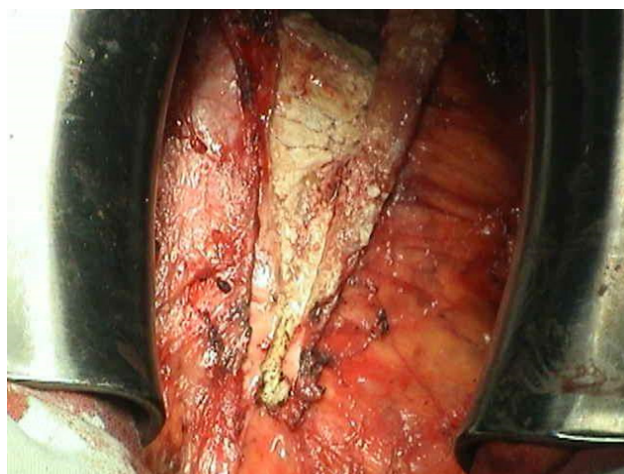


Рис. 3 В операционном поле видны местами минимально утолщенные, но ригидные листки перикарда, ограничивающие оптимальную работу сердца.

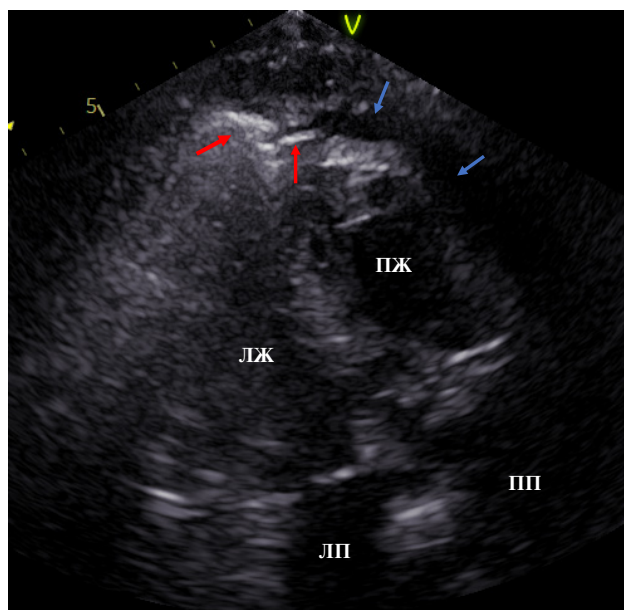


Рис. 4 Визуализация сердца из субкостального доступа. Граница резекции перикарда. Красными стрелками показаны остаточные лоскуты перикарда, синими — выпот (вероятно, с геморрагическим компонентом).

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

кардите [2]. Показано, что, если КП неправильно диагностирован или лечение не проводится, уровень смертности от прогрессирования ХСН обычно превышает 90%, а при наличии показаний к операции, ее отсрочка приводит к снижению продолжительности жизни [3, 4]. И главной особенностью данного случая явилось продолжающееся активное воспаление серозных оболочек, обусловившее отсутствие значимого клинического улучшения после успешно проведенной декорткации сердца.

Полисерозит представляет собой одновременное или близкое по времени последовательное воспаление нескольких серозных оболочек (плевра, перикард, брюшина), возникающее, как правило, в рамках генерализованного воспалительного процесса. Данное синдромальное обозначение используется, в основном, в ревматологии, но, по данным последних исследований, на первом месте среди его причин стоит онкология, на втором — инфекция, и только на третьем — ревматологические заболевания [5]. Другим признаком персистирующего системного процесса у пациента было стойкое повышение уровня СРБ и антинуклеарного фактора. Учитывая то, что перикардит является иммуновоспалительным заболеванием, т.е. локальное поражение сопровождается циркуляцией в крови провоспалительных цитокинов, антител и т.п., сопряженных с особенностями врожденного и приобретенного иммунитета, логично предположить, что работа с воспалением является не менее важной, чем с механическим осложнением. Кроме того, известно, что перикардэктомия сопровождается повреждением большого количества клеток миокарда и перикарда, а кровь, излившаяся в плевральную полость — является пирогенной средой, что может способствовать выработке дополнительного пула аутоантител к миокарду и провоспалительных субстанций. Мы подозреваем, что большинство пациентов после данного вида операции имеет затяжной восстановительный период, в т.ч. по этим причинам. По данным литературы, к моменту выписки после перикардэктомии нормализация ХСН с III-IV до I и II ФК (по NYHA) наблюдается только у 4% пролеченных, 4-21% имеют диастолическую дисфункцию в позднем послеоперационном периоде, т.е. большинство пациентов продолжают испытывать преходящие симптомы ХСН III-IV ФК (по NYHA), а у 5% из них происходит поздний летальный исход, в основном вследствие прогрессирования застойной ХСН, желудочковых аритмий, плевральной пато-

логии [6, 7]. Авторами данных и многих других работ показано, что провести тотальную перикардэктомию очень сложно технически, поэтому оставшиеся участки перикарда являются потенциальными источниками воспаления и экссудации, что произошло у описанного пациента. Современные методы индивидуально подобранной противовоспалительной терапии позволяют предотвратить осложнения и улучшить прогноз в данной группе больных.

Заключение

Полисерозит является иммуновоспалительным заболеванием, часто протекает под маской или в сочетании с ХСН и требует соответствующей комплексной терапии. Представленное клиническое наблюдение заставляет пересмотреть отношение к назначению адекватной противовоспалительной терапии в случаях неэффективности квадротерапии ХСН пациентов с сохранной систолической функцией и наличием провоспалительных маркеров, что позволит увеличить эффективность лечения, возможно уменьшить потребность в проведении перикардэктомии, сократить сроки регресса явлений ХСН в послеоперационном периоде.

Прогноз. Внимание лечащих врачей и согласованная работа нескольких центров привели к клиническому успеху у данного пациента и улучшению отдаленного прогноза заболевания.

Информированное согласие у пациента получено.

Благодарности. Выражаем слова благодарности академику Насонову Евгению Львовичу, главе антицитокинового центра НИИ ревматологии, лично — Ароновой Евгении Сергеевне и Старковой Анне Сергеевне.

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

Литература/References

1. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:526-34. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001613.
2. Mironenko VA, Kuts EV, Makarenko VN, et al. Diagnosis and surgical treatment (cardiac decortication) for viral constrictive epicarditis. *Annaly Khirurgii (Russian Journal of Surgery)*. 2017;22(4):222-6. (In Russ.) Мироненко В.А., Куц Э.В., Макаренко В.Н. и др. Диагностика и хирургическое лечение (эпикардальная декортикация) вирусного констриктивного эпикардита. *Анналы хирургии*. 2017;22(4):222-6. doi:10.18821/1560-9502-2017-22-4-222-226.
3. Nachum E, Sternik L, Kassif Y, et al. Surgical Pericardiectomy for Constrictive Pericarditis: A Single Tertiary Center Experience. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68:730-6. doi:10.1055/s-0038-1645869.
4. Nozohoor S, Johansson M, Koul B, et al. Radical pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis. *J Card Surg*. 2018;33:301-7. doi:10.1111/jocs.13715.
5. Losada I, González-Moreno J, Roda N, et al. Polyserositis: a diagnostic challenge. *Intern Med J*. 2018;48(8):982-7. doi:10.1111/imj.13966.
6. Chowdhury UK, Subramaniam GK, Kumar AS, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: a clinical, echocardiographic, and hemodynamic evaluation of two surgical techniques. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(2):522-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.08.009.
7. Thompson JL, Burkhart HM, Dearani JA, et al. Pericardiectomy for pericarditis in the pediatric population. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1546-50. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.08.003.

Фармакологические возможности в регрессии гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией

Тарадин Г. Г.¹, Игнатенко Г. А.¹, Ракитская И. В.¹, Драпкина О. М.²

¹ФБОУ ВО "Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького" Минздрава России. Донецк, Донецкая народная Республика; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), являющаяся основным проявлением гипертензивной болезни сердца, регистрируется у 15-45% пациентов с артериальной гипертензией (АГ), достигая 77% у больных с резистентной АГ, сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и перенесенным сердечно-сосудистым событием. В представленном обзоре изложены основные вопросы определения, патофизиологии, эпидемиологии, диагностики и регрессии ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии. Приводятся рекомендации, критерии выявления, преимущества и недостатки электрокардиографии и эхокардиографии в ведении больных с АГ и ГЛЖ. Особое внимание в обзоре уделено обсуждению влияния ГЛЖ на сердечно-сосудистый прогноз и обоснованности регрессии гипертрофии. ГЛЖ нередко протекает с отсутствием или со стертыми клиническими проявлениями, однако со временем увеличивает риск развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца, внезапной сердечной смерти, инсульта и смерти от всех причин. Отмечается, что благодаря своевременному и адекватному применению антигипертензивной терапии удается не только снизить артериальное давление, но и добиться регрессии ГЛЖ, что благоприятно влияет на исход заболевания. Представлены основные группы лекарственной терапии, вызывающей регрессию ГЛЖ, среди которых подробно обсуждаются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой си-

стемы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, включая в комбинации с ингибитором неприлизина), β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и диуретики.

Ключевые слова: левый желудочек, ремоделирование, гипертрофия, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, лечение, регрессия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/08-2024

Рецензия получена 23/09-2024

Принята к публикации 09/10-2024



Для цитирования: Тарадин Г. Г., Игнатенко Г. А., Ракитская И. В., Драпкина О. М. Фармакологические возможности в регрессии гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1):4161. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4161. EDN NRGQDS

Pharmacological potential in regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients

Taradin G. G.¹, Ignatenko G. A.¹, Rakitskaya I. V.¹, Drapkina O. M.²

¹M. Gorky Donetsk State Medical University. Donetsk, Donetsk People's Republic; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Left ventricular hypertrophy (LVH), which is the main manifestation of hypertensive heart disease, is registered in 15-45% of patients with hypertension (HTN), reaching 77% in patients with resistant HTN, concomitant type 2 diabetes and a history of cardiovascular events. The presented review covers the main issues of definition, pathophysiology, epidemiology, diagnostics and regression of LVH with antihypertensive therapy. Recommendations, criteria for detection, advantages and disadvantages of electrocardiography and echocardiography in the management of patients with HTN and LVH are provided. Particular attention in the review is paid to the discussion of LVH influence on the cardiovascular prognosis and the validity of hypertrophy regression.

LVH often occurs with the absence or erased clinical manifestations, but over time it increases the risk of heart failure, atrial fibrillation, coronary artery disease, sudden cardiac death, stroke and all-cause death. Timely and adequate antihypertensive therapy allows not only to reduce blood pressure, but also to achieve regression of LVH, which has a favorable effect on the outcome. The main groups of pharmacotherapy causing LVH regression are presented, among which renin-angiotensin-aldosterone system blockers (angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, including in combination with a neprilysin inhibitor), β -blockers, calcium channel blockers, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and diuretics are discussed in detail.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: taradin@inbox.ru

[Тарадин Г. Г. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой терапии им. проф. А. И. Дядька ФНМФО, ORCID: 0000-0003-3984-8482, Игнатенко Г. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ректор, ORCID: 0000-0003-3611-1186, Ракитская И. В. — к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии им. проф. А. И. Дядька ФНМФО, ORCID: 0000-0003-2694-6614, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Keywords: left ventricle, remodeling, hypertrophy, hypertension, anti-hypertensive therapy, treatment, regression.

Relationships and Activities: none.

Taradin G. G.* ORCID: 0000-0003-3984-8482, Ignatenko G. A. ORCID: 0000-0003-3611-1186, Rakitskaya I. V. ORCID: 0000-0003-2694-6614, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: taradin@inbox.ru

Received: 22/08-2024

Revision Received: 23/09-2024

Accepted: 09/10-2024

For citation: Taradin G. G., Ignatenko G. A., Rakitskaya I. V., Drapkina O. M. Pharmacological potential in regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4161. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4161. EDN NRQDQS

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензина рецепторов непрямого ингибиторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГБС — гипертоническая болезнь сердца, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТ — гидрохлоротиазид, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ОТС — относительная толщина стенки, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, β-АБ — β-адреноблокаторы, СНР — Chlorthalidone, Indapamide, Potassium-sparing diuretic/hydrochlorothiazide Chlorthalidone, Indapamide, Potassium-sparing diuretic/hydrochlorothiazide (хлорталидон, индапамид, калийсберегающий диуретик/гидрохлоротиазид), OR — отношение шансов — odds ratio.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) при артериальной гипертензии увеличивает риск сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, внезапной сердечной смерти, инсульта и смерти от всех причин.
- Регрессия ГЛЖ при лечении артериальной гипертензии ассоциируется с благоприятным влиянием на сердечно-сосудистый прогноз.

Что добавляют результаты исследования?

- Представлены современные сведения о регрессии ГЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, включая новые классы препаратов — ангиотензина рецепторов и непрямого ингибиторы и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Key messages

What is already known about the subject?

- Left ventricular hypertrophy (LVH) in hypertension increases the risk of heart failure, atrial fibrillation, sudden cardiac death, stroke and all-cause death.
- Regression of LVH during treatment of hypertension is associated with a favorable effect on cardiovascular prognosis.

What might this study add?

- The article presents current data on LVH regression during antihypertensive therapy, including new classes of drugs — angiotensin receptor/neprilysin inhibitors and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ведущей причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире [1-4]. Распространённость АГ продолжает расти, достигнув 30% населения земного шара. Стандартизированная по возрасту распространенность АГ охватывает 2/3 населения среди лиц >60 лет [5-7]. Распространенность АГ в российской популяции остается на стабильно высоком уровне, составляя в последние годы >40% [1].

В ответ на длительное повышение артериального давления (АД) развиваются нарушения структуры и функции левого желудочка (ЛЖ), левого предсердия и интрамуральных сосудов, объединенных термином "гипертоническая (или гипертоническая, гипертоническая) болезнь сердца" (ГБС) [4, 6-11]. По данным Dai H, et al. [12] число случаев ГБС увеличилось более чем в 2 раза

с 7,7 млн в 1990г до 17,1 млн в 2017г, а число смертей, обусловленных ГБС, и годы жизни, скорректированные на инвалидность, возросли до 925675 и 16,5 млн случаев, соответственно.

Основным проявлением ГБС является гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), которая развивается в ответ на длительную нагрузку давлением на ЛЖ [4, 13, 14]. ГЛЖ является наиболее сильным независимым предиктором всех осложнений ССЗ со средним коэффициентом риска 2,5, включая инфаркт миокарда (ИМ), сердечную недостаточность (СН), инсульт и смерть [15-17]. В исследованиях показано, что ГЛЖ может предшествовать развитию АГ и наблюдаться у пациентов с нормальными значениями АД, но при этом несёт такой же сердечно-сосудистый риск, как и установленная АГ [16].

В связи с вышесказанным, регрессия или уменьшение выраженности ГЛЖ представляет одну из главных терапевтических задач в ведении пациентов с АГ [16, 18]. Представленный обзор посвящен

обсуждению патофизиологии, эпидемиологии, диагностики ГЛЖ, а также возможностям её регрессии на фоне фармакологического лечения.

Методология исследования

При работе с источниками использовались поисковые запросы по ключевым словам в базах данных РИНЦ, eLibrary, PubMed. В обзор были включены англо- и русскоязычные статьи, опубликованные за период 2019-2024 гг. В анализ включены также фундаментальные исследования, выполненные в более раннее время, но представляющие высокую ценность в изучении данной проблемы. Ключевыми словами для литературного поиска являлись: артериальная гипертензия (hypertension), гипертензивная болезнь сердца (hypertensive heart disease), гипертрофия левого желудочка (left ventricular hypertrophy), регрессия гипертрофии (regression of hypertrophy), антигипертензивная терапия (anti-hypertensive treatment). В центре внимания фигурировали статьи, опубликованные в научных журналах, прошедшие процедуру рецензирования.

Определение ГЛЖ

Под ГЛЖ подразумевается увеличение ЛЖ вследствие увеличения объёма составных элементов миокарда — кардиомиоцитов [14, 16, 19]. Кроме увеличения объёма кардиомиоцитов при ГЛЖ наблюдается разрастание интерстициального, периваскулярного фиброза, что обуславливает развитие диастолической и в дальнейшем систолической дисфункции. При ГЛЖ в миокарде отмечается чрезмерное увеличение объёма внеклеточных компонентов, аккумуляция коллагена, амилоидных белков, воспалительных клеток и медиаторов воспаления [10, 14, 16, 17, 20].

Патофизиология ГЛЖ при АГ

Важную роль в развитии и поддержании ГЛЖ играют такие факторы как возраст, раса, пол, масса тела, поведенческие, нутритивные особенности и сопутствующие заболевания [21]. Воздействие гемодинамических факторов, включая АГ с гемодинамической перегрузкой и сосудистое ремоделирование, обуславливает усиление аортальной жёсткости, увеличение постнагрузки с более ранним отражением пульсовой волны. Нагрузка давлением приводит к усилению систолического напряжения стенок ЛЖ, что является основным механическим триггером развития ГЛЖ [21]. Кроме того, в патогенезе ГЛЖ большое значение имеют негемодинамические факторы, в частности влияние трофических модуляторов, гормонов, продуцируемых симпатической нервной системой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), цитокинов и инсулина, что вызывает стимуляцию миофибробластов, усиление образования коллагена, гипертрофию кардиомиоцитов и структурные изменения в сосудистом русле [19, 21]. В последние годы ак-

тивно изучается роль провоспалительных медиаторов в развитии ГЛЖ при АГ [22, 23]. На основании обнаружения повышенных уровней С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом, интерлейкина-6, индекса системного иммунного воспаления, соотношений моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности и тромбоцитов к лимфоцитам, Павлова О.С. и др. [23] полагают, что неспецифическое воспаление может влиять на развитие и прогрессирование АГ с поражением органов-мишеней, включая ГЛЖ.

Гипертрофия кардиомиоцитов, обусловленная АГ, вызывает, в конечном счете, их апоптоз, а разрастание соединительной ткани — диастолическую и систолическую дисфункцию [24-27]. Ремоделирование ЛЖ при АГ часто рассматривается в виде трёх геометрических паттернов: концентрическое ремоделирование, концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ [28, 29]. Кроме того, длительное повышение АД способствует структурным изменениям коронарных артерий с периваскулярным фиброзом, нарушению эндотелиальной, микрососудистой функции миокарда и снижению коронарного резерва [17, 20, 30].

Каскад ремоделирования ЛЖ при ГЛЖ начинается с механических изменений (нарушение продольной деформации), продолжается развитием диастолической дисфункции, в дальнейшем — гипертрофией миокарда и снижением систолической функции [31]. Представление о такой последовательности обосновывает важность как раннего выявления субклинического повреждения ЛЖ у больных с АГ, так и своевременной оценки улучшения функции и структуры ЛЖ на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) [31].

Распространенность ГЛЖ при АГ

По данным литературы распространенность ГЛЖ среди пациентов с АГ варьирует в диапазоне 15-45% [17, 32]. Среди пациентов с выраженной, резистентной АГ, сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа, хронической болезнью почек и перенесших сердечно-сосудистые события, распространенность ГЛЖ достигает 58-77% [17, 33-35]. Частота выявления ГЛЖ зависит от используемого метода диагностики: вольтажные критерии по данным электрокардиографии (ЭКГ) или показатели толщины стенок и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) с помощью методов визуализации, в основном эхокардиографии (ЭхоКГ). Кроме того, на данные по распространенности ГЛЖ влияет используемое определение АД согласно национальным и международным клиническим рекомендациям [5, 21, 36-38]. В частности, в российских и европейских рекомендациях АГ считается повышением систолического АД ≥ 140 и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. [5, 36], в американских ≥ 130 или ≥ 80 мм рт.ст., соответственно [37].

Таблица 1

Преимущества и недостатки методов оценки ГЛЖ
в клинической практике (адаптировано из Mancía G, et al. [36])

Параметр	ЭКГ	ЭхоКГ	3D-ЭхоКГ	МРТС
Чувствительность	++	+++	++++	++++
Специфичность	+++	+++	++++	++++
Воспроизводимость	++++	+++	++++	++++
Прогностическая значимость	++++	++++	+	++++
Доступность	++++	+++	++	++
Стоимость	+	++	++	++++

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, МРТС — магнитно-резонансная томография сердца, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, 3D-ЭхоКГ — трехмерная эхокардиография.

Изучение 30 исследований с охватом 37700 пациентов показало, что распространенность ГЛЖ варьировала от 36 до 41% в зависимости от использования критериев оценки. При этом в структуре ГЛЖ преобладал эксцентрический вариант над концентрическим (20,3-23% vs 14,8-15,8%, соответственно) [35].

По данным Фремингемского исследования [39] по изучению частоты и особенностей поражений органов, вызванных АГ, при обследовании 7898 пациентов распространенность ГЛЖ по критериям определения АГ Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2007г составила 7,4-10,2% (по данным ЭКГ) и 8,1-22% (по данным ЭхоКГ), а согласно определению АГ в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018г — 9,8-25 и 20,9-41,9%, соответственно.

Диагностика ГЛЖ

ГЛЖ диагностируется при увеличении ММЛЖ на фоне дилатации ЛЖ и/или увеличении толщины стенок миокарда [16, 27]. Изменения геометрии ЛЖ могут быть оценены благодаря применению ЭКГ, двух-, трехмерной ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ и другим методам визуализации (таблица 1) [27, 36, 40].

ЭКГ

ЭКГ в 12 отведениях является частью планового обследования всех пациентов с АГ [14, 36]. Для диагностики ГЛЖ используются вольтажные критерии Соколова-Лайона ($S_{V1} + R_{V5}$ или $R_{V6} > 35$ мм; $R_{aVL} \geq 11$ мм), Корнелла ($S_{V3} + R_{aVL} > 28$ мм для мужчин и > 20 мм для женщин) и Корнелльское произведение (Корнелльский вольтаж $\times$ продолжительность QRS) > 2440 мм $\times$ мс [5, 8, 14]. ГЛЖ, установленная в соответствии с критериями Соколова-Лайона, ассоциируется со старшим возрастом, мужским полом и высокими значениями АД, в то время как соответствие Корнелльскому произведению — с молодым возрастом, женским полом, меньшими значениями АД и ожирением. Также значимым ЭКГ-признаком ГЛЖ является перегрузка ЛЖ (депрессия ST-T в переднебоковых отведениях). В 2017г предложен критерий диагностики ГЛЖ Peguero-Lo Presti (назван-

ный по имени авторов), который представляет сумму самого глубокого зубца S (S_D) и зубца S в V_4 [41]. ГЛЖ устанавливается при значении $S_D + SV_4 \geq 23$ мм у женщин и ≥ 28 мм у мужчин.

При сочетании всех вольтажных ЭКГ-критериев специфичность диагностики ГЛЖ довольно высокая ($\sim 97\%$), однако чувствительность низкая ($\sim 40-50\%$) у лиц > 50 лет и ещё ниже у более молодых [14, 36, 42]. Несмотря на низкую чувствительность ЭКГ в выявлении ГЛЖ, метод широко применяется для оценки прогноза заболевания [43-45].

Несомненная ценность ЭКГ состоит в том, что метод позволяет оценивать нарушения ритма и проводимости сердца, фазу реполяризации, что существенно влияет на выбор АГТ [32, 36]. По мнению Bacharova L, et al. [46], ЭКГ должна фокусироваться на изучении специфической информации — электрогенезе, оценке электрического статуса миокарда, мониторинговании эффекта и возможных осложнений АГТ. При ведении больных с ГЛЖ данные ЭКГ следует трактовать вместе с результатами методов визуализации.

ЭхоКГ

Двухмерная ЭхоКГ представляет собой доступный и информативный метод диагностики ГЛЖ, позволяющий провести более точную количественную оценку ММЛЖ, размеров полостей сердца, включая левое предсердие, изучить систолическую и диастолическую функции ЛЖ [11, 47-49]. Кроме того, серийные ЭхоКГ-исследования помогают определить динамику выявленных нарушений в течение периода наблюдения [28, 50, 51]. По результатам сравнительного анализа данных ЭКГ и ЭхоКГ, выполненного Bombelli M, et al. [52], оказалось, что ЭхоКГ — более предпочтительный метод для долгосрочной оценки изменений ММЛЖ, чем ЭКГ.

Основными ЭхоКГ-параметрами, используемыми для характеристики геометрии ЛЖ, являются ММЛЖ и относительная толщина стенки (ОТС). Для расчёта ММЛЖ применяются два основных ЭхоКГ-метода: линейный, основанный на данных М-режима, и объемный с использованием показателей, полученных в В-режиме.

С помощью линейного метода ММЛЖ рассчитывают по формуле: $0,8 \times \{1,04 \times [(КДР ЛЖ + МЖП + 3СЛЖ)^3 - КДР ЛЖ^3]\} + 0,6$ (г), где КДР — конечно-диастолический размер, см; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, см; 3СЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, см [53]. В клинической практике линейный метод широко применяется в силу простоты использования и своей точности, особенно при оценке ЛЖ неизменённой формы [8, 28]. Однако линейный метод, основанный на восприятии ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида, не учитывает регионарные вариации толщины стенки миокарда ЛЖ. Поэтому точность метода ограничена в условиях асимметричной ГЛЖ, дилатированного ЛЖ или других изменений регионарной толщины стенки [28, 54]. Более того, погрешность результатов может в значительной степени возрастать за счёт используемых в расчёте параметров, возведенных в третью степень.

Формулы, лежащие в основе объёмного метода (методики усеченного эллипсоида и "площадь-длина"), имеют преимущества для частичной коррекции деформации ЛЖ, поэтому они в меньшей степени зависят от геометрических допущений по сравнению с линейными методами. Однако громоздкая методология, высокая вариабельность измерений и требования к хорошему качеству изображений делают объёмные методы менее привлекательными в повседневной клинической практике [53].

Согласно рекомендациям по количественной оценке полостей сердца American Society of Echocardiography и European Association of Cardiovascular Imaging [53] индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) считается повышенным при его значениях $>115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>95 \text{ г/м}^2$ у женщин, полученных с помощью линейного метода и значениях $>102 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>88 \text{ г/м}^2$ у женщин по вычислению двухмерных формул. ОТС рассчитывается как $2 \times 3СЛЖ / КДР ЛЖ$, где 3СЛЖ — задняя стенка ЛЖ, КДР — конечно-диастолический размер. В соответствии со значениями ММЛЖ и ОТС нормальная геометрия ЛЖ определяется при нормальных значениях ИММЛЖ и ОТС $\leq 0,42$; концентрическая ГЛЖ — увеличенный ИММЛЖ и ОТС $>0,42$; эксцентрическая ГЛЖ — увеличенный ИММЛЖ и ОТС $\leq 0,42$ и концентрическое ремоделирование ЛЖ — нормальный ИММЛЖ и ОТС $>0,42$ [8, 11, 26, 28, 53].

ГЛЖ и сердечно-сосудистый прогноз

ГЛЖ представляет собой не только мальадаптивный ответ на гемодинамические изменения, но и несёт существенные риски неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Структурные и функциональные изменения миокарда, протекающие бессимптомно на ранней стадии ГБС, со временем увеличивают риск СН, фибрилляции предсердий (ФП), ишемической болезни сердца (ИБС), внезапной сердечной смерти (ВСС), инсульта и смерти от

всех причин [36, 40, 55, 56]. Фремингемское исследование, результаты которого были опубликованы в 1990г, одним из первых определило ГЛЖ в качестве дополнительного сердечно-сосудистого фактора риска: у пациентов с большими значениями ММЛЖ отмечены наиболее высокие уровни сердечно-сосудистой и общей смертности [15].

В крупном исследовании 35 602 больных, которым выполнялась ЭхоКГ, Milani RV, et al. [57] обнаружили увеличение относительного риска (Relative Risk, RR) смерти от всех причин у пациентов с концентрическим ремоделированием и ГЛЖ (RR 1,99; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,88-2,18; $p < 0,001$ и RR 2,13; 95% ДИ: 1,89-2,40; $p < 0,001$, соответственно). Наиболее высокий риск смерти отмечен у больных с концентрической ГЛЖ. Авторы также отметили динамическую особенность прогноза в ответ на изменения геометрии ЛЖ при АГТ: изменение концентрического ремоделирования в паттерн нормальной геометрии ЛЖ ассоциировалось с улучшением выживаемости — RR 0,64; 95% ДИ: 0,42-0,97 ($p = 0,03$) [57].

В некоторых работах отмечена связь между изменениями геометрии ЛЖ и риском ВСС. В исследовании Oregon Sudden Unexpected Death Study [58] концентрическое ремоделирование ЛЖ (отношение шансов — odds ratio, OR 1,76; 95% ДИ: 1,18-2,63; $p = 0,005$), концентрическая (OR 3,20; 95% ДИ: 1,90-5,39; $p = 0,001$) и эксцентрическая ГЛЖ (OR 2,47; 95% ДИ: 1,30-4,66; $p = 0,006$) достоверно ассоциировались с повышенным риском ВСС. Интересные результаты получены в проспективном когортном исследовании, выполненном Verdecchia P, et al. [59]. При наблюдении за 3242 больными, не находящимися на АГТ и без признаков цереброваскулярной болезни или ИБС, наличие ГЛЖ увеличивало риск ВСС практически в 3 раза с учетом возраста ($p < 0,0001$), пола ($p = 0,019$), СД ($p < 0,001$) и 24-ч амбулаторного мониторинга пульсового и АД (OR 2,99; 95% ДИ: 1,47-6,09; $p = 0,002$).

При изучении соотношения ГЛЖ и ИБС, отмечено, что увеличение ММЛЖ связано с индексом коронарного кальция по данным компьютерной томографии, а также с развитием миокардиальной ишемии при стресс-ЭхоКГ [60]. По данным экспериментальных исследований Eskerud I, et al. [60] полагают, что ГЛЖ приводит к ишемии миокарда посредством снижения капиллярной плотности, повышения давления наполнения ЛЖ и увеличения потребности миокарда в кислороде. У пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST наличие ГЛЖ ассоциируется с более высокой частотой микрососудистой обструкции, а также с большим размером ИМ по данным магнитно-резонансной томографии сердца [61].

Гендерные особенности ГЛЖ при АГ

Особое внимание уделяется изучению гендерных особенностей в развитии и регрессии ГЛЖ при

АГ. Показано, что в отличие от мужчин для женщин характерно более выраженное усиление сосудистой и миокардиальной жесткости, приводящее к более частому развитию систолической АГ [62]. Достичь регрессии ГЛЖ при АГ у женщин намного сложнее, чем у мужчин, несмотря на проведение АГТ [63]. Женский пол, наряду с наличием СД, ФП, ИБС, независимо ассоциировался с сохранением или развитием ГЛЖ среди пациентов с АГ, получавших АГТ и не продемонстрировавших регрессию гипертрофии по данным ЭхоКГ [17]. По мнению ученых, более высокий риск СН при меньших значениях АД у женщин обусловлен особенностями динамики АД в течение жизни по сравнению с мужчинами [64, 65].

В популяционном исследовании, включившем 12329 пациентов с АГ, изучалось влияние ГЛЖ на профиль сердечно-сосудистой патологии [66]. При отсутствии ГЛЖ отмечен меньший риск развития основных сердечно-сосудистых событий (включая острый коронарный синдром, инсульт, декомпенсированную СН и впервые возникшую ФП) у женщин по сравнению с мужчинами (отношение рисков, hazard ratio: 0,65; 95% ДИ: 0,44-0,96; $p=0,031$). Однако в условиях ГЛЖ эта гендерная разница нивелировалась: мужчины и женщины с АГ и ГЛЖ имели сравнимые показатели основных сердечно-сосудистых событий (hazard ratio: 0,94; 95% ДИ: 0,69-1,30; $p=0,720$) [66].

Ситкова Е. С. и др. [67] при изучении особенностей геометрии ЛЖ у 84 больных (50% мужчин) с резистентной АГ отметили преобладание ГЛЖ по данным ЭхоКГ у женщин, по сравнению с мужчинами (90 vs 76%, $\chi^2=0,079$). Спустя год после выполнения ренальной денервации отмечен значимый регресс ГЛЖ у мужчин при отсутствии изменений у женщин, не связанный с выраженностью снижения АД.

Обоснованность достижения регрессии ГЛЖ при АГ

В настоящее время общепризнана прямая взаимосвязь между снижением АД и уменьшением либо полной регрессией ГЛЖ на фоне АГТ [16]. Среди участников Фремингемского исследования, у которых отмечено уменьшение выраженности ЭКГ-признаков ГЛЖ, со временем отмечено существенное снижение уровня сердечно-сосудистых осложнений (OR: 0,46%; 95% ДИ: 0,26-0,84) [68]. Выполненные в начале 2000-х гг такие крупные исследования как MRFIT (Multiple Risk-Factor Intervention Trial), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) и LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) подтвердили способность регрессии ГЛЖ на фоне АГТ оказывать благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз [69-72].

При АГ развитие ГЛЖ, как её регрессия, не зависит исключительно от значений АД. Гипертрофи-

ческий ответ миокарда модулируется рядом нейрогуморальных факторов и свойствами артериальной системы, главным образом аорты [51]. Сложные патогенетические механизмы определяют тот факт, что разные классы препаратов АГТ имеют различные эффекты на снижение ММЛЖ. Различные лекарственные средства, помимо контроля АД, по всей вероятности, по-разному влияют на негемодинамические факторы, включая РААС и симпатическую нервную систему. Комплексная природа ГЛЖ с участием многочисленных нейрогуморальных факторов, провоспалительных и других модуляторов, объясняет положительные результаты применения препаратов, не обладающих прямым антигипертензивным эффектом, но уменьшающих выраженность гипертрофии.

Исследования на молекулярном уровне показывают, что развитие ГЛЖ при АГ — довольно длительный процесс, переходящий из количественных изменений в качественные. Этот процесс задействует транслокацию гена тяжелой цепи миозина, мембранные белки, экспрессию рецепторов и энергетический метаболизм генов перестроек. Полагают, что для регрессии гипертрофии необходим период как минимум 100 дней [73]. Длительность реверсии ГЛЖ определяет обоснованность как длительной АГТ, так и пролонгированного периода наблюдений в клинических исследованиях: оценивать динамику основных параметров массы миокарда ЛЖ не раньше 3-мес. срока [73].

При всей очевидности прямой зависимости между уровнями снижения АД и степенью регрессии ГЛЖ, этот вопрос требует дальнейшего изучения. Несмотря на отмеченный эффект интенсивного снижения АД (целевые значения систолического АД 110-130 мм рт.ст.) на появление или прогрессирование ГЛЖ в старшей возрастной группе (средний возраст 66,2 лет), не отмечено разницы в динамике показателей ММЛЖ у пациентов с имеющейся ГЛЖ в зависимости от терапевтических режимов: интенсивное или стандартное лечение (130-150 мм рт.ст.) [74]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалось влияние снижения АД на ММЛЖ, а, следовательно, уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений независимо от изменений АД, весьма ограничены [70]. В метаанализе результатов 84 РКИ отмечена связь регрессии ММЛЖ со снижением уровня АД, а многофакторный метарегрессионный анализ показал, что более выраженная регрессия ММЛЖ отмечалась при большем снижении систолического АД [75].

К настоящему времени остаются невыясненными до конца вопросы, в любой ли популяции больных возможна регрессия ГЛЖ и какие факторы определяют "чувствительные", а какие "рефрактерные" к АГТ фенотипы гипертрофии (т.н.

Таблица 2

Эффективность применения различных препаратов в регрессии ГЛЖ
(модифицировано из Martin TG, et al. [18], Bourdillon MT и Vasan RS [20])

Фармакологическая группа	Регрессия ГЛЖ, %			Доля больных с положительным эффектом, %
	≤3 мес.	6-8 мес.	≥12 мес.	
ИАПФ	4-12	1-12	10-26	36-46
БРА	2-11	12-20	9-22	21-47
АРНИ	8-12	15	26-27	52-58
β-АБ	0-4	0-7	6-10	30
БКК	10-14	2-18	3-14	40-60
АМКР	10-16	10-20	8-18	40
ИНГЛТ-2	н/д	4	5-9	н/д
Диуретики: ГХТ	н/д	7	н/д	н/д
Диуретики СНПР	н/д	15	н/д	н/д

Примечание: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибиторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГХТ — гидрохлортиазид, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, н/д — нет данных, β-АБ — β-адреноблокаторы, СНПР — CHlorthalidone, Indapamide, Potassium-sparing diuretic/hydrochlorothiazide (хлорталидон, индапамид, калийсберегающий диуретик/ГХТ).

"non-responders")? Среди факторов, влияющих на регрессию ГЛЖ, рассматривают возраст, расу, пол, наличие хронической болезни почек, ожирения и метаболического синдрома [16, 28]. Предикторами сохранения ГЛЖ или недостаточной её регрессии при проведении АГТ являются старший возраст, центральный тип ожирения, более высокий индекс массы тела, заболевание почек, давний анамнез АГ и субоптимальный контроль АД [28, 76].

Chu H-W, et al. [34] сообщили, что при лечении АГ регрессия ГЛЖ отмечалась у 36,5% пациентов <65 лет и у 27,5% больных в возрасте ≥65 лет. Выявлена значимая связь между снижением систолического АД и уменьшением ИММЛЖ лишь в группе больных <65 лет, но не в старшей возрастной группе. На основании выявленной корреляции между уровнем снижения систолического АД и степенью уменьшения ИММЛЖ в более молодой группе больных авторы полагают, что механизм регрессии ГЛЖ, наблюдаемой в пожилом возрасте, может быть обусловлен не только понижением АД, но и другими причинами [34]. Несмотря на более низкие показатели регрессии ГЛЖ у пожилых больных, полученные данные свидетельствуют о пользе АГТ в старшей возрастной группе. Считают, что под влиянием АГТ регрессия ГЛЖ ассоциируется с лучшим прогнозом независимо от снижения АД, предполагая прямой эффект некоторых антигипертензивных препаратов на гипертрофию благодаря ингибированию нейрогуморальных факторов [77, 78].

В выводах другого исследования высказывается предположение, что достичь регрессии ГЛЖ, как и оптимальных значений АД, более вероятно на ранних сроках АГ и ГЛЖ, однако при длительном воздействии АГ гипертрофия становится фактически необратимой вследствие прогрессирующего

фиброзного ремоделирования ЛЖ [76]. Результаты исследований единодушно подчеркивают важность как раннего выявления, так и своевременного лечения АГ.

Эффективность лекарственных препаратов в регрессии ГЛЖ

К наиболее эффективным препаратам, на фоне которых наблюдается регрессия ГЛЖ и нормализация геометрии ЛЖ у больных с АГ, относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), β-адреноблокаторы (β-АБ) и диуретики.

Блокаторы РААС

ИАПФ и БРА являются одними из первых препаратов, у которых был обнаружен эффект обратимости ГЛЖ. У пациентов, получающих ИАПФ, отмечается прогрессирующее уменьшение ИММЛЖ, начиная с 3 мес. лечения [79]. Кроме того, ИАПФ предотвращают развитие дилатации ЛЖ, снижают сердечно-сосудистую и общую смертность у больных с СН [80, 81]. БРА оказывают сходные с ИАПФ эффекты на регрессию ГЛЖ и улучшение функции ЛЖ (таблица 2) [82]. По данным крупного метаанализа 49 исследований с включением 5402 пациентов, выполненного Chen JS, et al. [73], применение БРА более эффективно снижало выраженность ГЛЖ, чем БКК (средняя разница -4,07, 95% ДИ: от -8,03 до -0,24) и β-АБ (средняя разница -4,57, 95% ДИ: от -8,07 до -1,12). При сравнении результатов групп больных, получавших ИАПФ и БРА, отмечено, что БРА были более эффективными в снижении ИММЛЖ (средняя разница -3,72, 95% ДИ: от -7,52 до -0,11).

Воздействие на РААС осуществляется также благодаря применению антагонистов минералокор-

тикоидных рецепторов (АМКР), которые способны уменьшить ИММЛЖ, нормализовать диастолическую податливость ЛЖ и снизить показатели общей смертности [33, 83]. Получены сведения, что благодаря эффективности спиронолактона в регрессии ГЛЖ у больных, находящихся на гемодиализе, снижаются уровни сердечно-сосудистых осложнений и летальности [33, 84].

Недавно опубликованы результаты исследования, в котором отмечено снижение ИММЛЖ после лечения экзаксереноном — селективным нестероидным АМКР [85]. Кроме снижения АД и ИММЛЖ, к достоинствам экзаксеренона можно отнести хороший ренопротективный эффект и отсутствие значимой гиперкалиемии, что расширяет терапевтические возможности препарата.

Результаты применения относительно нового класса препаратов ангиотензина рецепторов и не-прилизина ингибиторов (АРНИ), свидетельствуют об их высокой эффективности в обратимости кардиального ремоделирования [13, 18]. У больных с СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ лечение АРНИ увеличивает её на 5% по сравнению с ИАПФ и БРА в отдельности. Полагают, что более значимая регрессия ГЛЖ ассоциируется с последующим улучшением функциональных характеристик миокарда на фоне терапии АРНИ [86]. Отмечен положительный эффект сакубитрила/валсартана в уменьшении ИММЛЖ у больных с СН сохранённой ФВ и выраженной ГЛЖ у больных АГ (-17 г/м^2 ; 95% ДИ: от -21 до -13 г/м^2) [87]. После 6-мес. периода лечения сакубитрилом/валсартаном у 32 больных с АГ, находящихся на гемодиализе, выявлены снижение АД, регрессия ГЛЖ и улучшение систолической функции ЛЖ [88].

Интересно, что обратное ремоделирование ГЛЖ при блокаде РААС может происходить даже при отсутствии коррекции АГ [18, 88]. Изучение механизмов, лежащих в основе регрессии ГЛЖ, не зависящих от динамики АД, представляют важную тему для будущих исследований [18].

Блокада β -адренорецепторов

Длительная активация симпатической нервной системы при заболеваниях сердца приводит к подавлению β -адренергических рецепторов кардиомиоцитов и снижению сократимости миокарда. β -АБ повышают экспрессию рецепторов на мембране, что приводит к восстановлению сократимости кардиомиоцитов. При лечении β -АБ отмечается снижение общей смертности и некоторое уменьшение ГЛЖ у пациентов с СН с одновременным увеличением ФВ ЛЖ дозозависимым образом [18, 89]. По сравнению с другими препаратами, β -АБ менее эффективны в регрессии ГЛЖ. Несколько исследований не выявили положительного влияния на обратное ремоделирование ЛЖ. Однако комбинированная терапия β -АБ вместе с блокадой РААС

обеспечивает дополнительную пользу в отношении влияния на геометрию и функцию желудочков [90].

На основании метаанализа результатов 41 РКИ с охватом 2566 пациентов с АГ и ГЛЖ Xing FW, et al. [91] полагают, что жирорастворимые кардиоселективные β -АБ, в частности бисопролол и небиволол, могут рассматриваться в качестве антигипертензивных препаратов первой линии. Среди дополнительных эффектов жирорастворимых β -АБ, кроме основного антигипертензивного, обсуждается способность небиволола оказывать вазодилатирующее влияние через путь L-аргинин/оксид азота, проявлять антипролиферативные и антифибротические свойства, что играет важную роль в регрессии ГЛЖ [91, 92].

В отличие от других антигипертензивных препаратов, β -АБ обладают важным дополнительным влиянием: наряду со способностью вызывать ремоделирование ЛЖ, β -АБ оказывают антиаритмический эффект, что особенно ценно при ведении пациентов, имеющих высокий риск жизнеопасных тахикардий и ВСС [93].

БКК

БКК действуют на кальциевые каналы L-типа, ингибируя захват кальция в сосудистой стенке и стимулируя вазодилатацию. В некоторых исследованиях показано, что БКК являются наиболее эффективными фармакологическими препаратами, вызывающими обратное ремоделирование ЛЖ в течение короткого периода лечения (снижение ИММЛЖ на $\geq 10\%$ спустя 3 мес. лечения) [94].

По результатам систематического обзора и метаанализа 23 исследований с общим числом 737 больных с АГ и ГЛЖ, получавших амлодипин, кроме снижения систолического и диастолического АД, зафиксировано существенное уменьшение ИММЛЖ. Средняя разница между исходными показателями ИММЛЖ и данными после лечения составила $-12,9$; 95% ДИ: от $-15,4$ до $-10,4$ ($p < 0,001$). Во время лечения амлодипином отмечено, что снижение ИММЛЖ положительно ассоциировалось с длительностью наблюдения без существенного влияния на частоту сердечных сокращений [94].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ-2)

Изначально ИНГЛТ-2 были разработаны для лечения СД 2 типа благодаря своей способности реабсорбировать глюкозу в проксимальных канальцах почек [95]. Однако в дальнейшем было продемонстрировано улучшение исходов у больных с СН вне зависимости от наличия СД на фоне лечения ИНГЛТ-2 [96-98].

По данным РКИ EMPA-HEART (Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure in Patients with Type 2 Diabetes) Cardiolink-6 [99] после 6 мес. лечения эмпаглифлозином больных СД и ИБС отмечалось уменьшение ИММЛЖ (скорректированное

различие $-3,35 \text{ г/м}^2$, 95% ДИ: от $-5,9$ до $-0,81 \text{ г/м}^2$, $p=0,01$). Примечательно, что в исследование были включены пациенты, не имевшие на момент начала лечения ГЛЖ, и эффект эмпаглифлозина отмечен даже при отсутствии гипертрофического ремоделирования.

Результаты РКИ DAPA-LVH (Does Dapagliflozin Regress Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Type 2 Diabetes) [100], включавшего пациентов с СД и ГЛЖ, продемонстрировали, что дапаглифлозин существенно снижал значения ММЛЖ по сравнению с плацебо с абсолютным средним изменением $-2,82 \text{ г}$ (95% ДИ: от $-5,13$ до $-0,51$, $p=0,018$). Анализ чувствительности подтвердил, что снижение ММЛЖ не зависело от исходных характеристик. Более того, дапаглифлозин вызывал большую регрессию ГЛЖ у больных, имевших более высокие исходные значения ИММЛЖ. Dihoum A, et al. при изучении динамики параметров ММЛЖ и маркеров воспаления у 60 больных с СД, отметили существенное уменьшение массы миокарда ($-4,61 \pm 0,89$ vs плацебо $-0,87 \pm 0,86 \text{ г}$; средняя разница $-3,74 \text{ г}$, 95% ДИ: от $-6,24$ до $-1,24$; $p=0,004$) [101]. Кроме того, дапаглифлозин вызывал значимое снижение уровня С-реактивного белка по сравнению с плацебо.

Механизмы кардиопротективного влияния глифлозинов достоверно не выяснены, однако отмечено, что их применение в целом сопровождается незначительным снижением ММЛЖ и амбулаторного АД [99, 100]. Вполне возможно, что улучшение прогноза на фоне лечения ИНГЛТ-2 у больных с СН ассоциируется с обратным ремоделированием миокарда и не зависит от степени изменения АД [99]. По мнению Paneni F, et al. [102] вполне вероятно, что антигипертрофический эффект ИНГЛТ-2 обусловлен рядом факторов, в частности снижением АД, уменьшением висцеральной, подкожной и эпикардиальной жировой ткани, что сопровождается снижением продукции провоспалительных, прооксидантных и других медиаторов, вызывающих ГЛЖ, а также непосредственным влиянием глифлозинов на кардиомиоциты и кардиальную микроваскулатуру.

Диуретики

Считается, что диуретики обладают меньшим эффектом в снижении ММЛЖ по сравнению с БКК или блокаторами РААС [20]. При лечении диуретиками наблюдается регрессия ГЛЖ на $\sim 8\text{--}9\%$ от исходных показателей [20, 103]. В исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) в 1995г впервые было отмечено, что хлорталидон обладает дополнительной эффективностью в уменьшении ММЛЖ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами, включая доксазозин, ацебутолол, эналаприл и амлодипин [104]. Не выявлено разницы в возникновении или регрессии ГЛЖ по данным ЭКГ в сравнительном анализе ALLHAT

(Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) между подгруппами больных (всего 26384 участников), получавших хлорталидон, лизиноприл и амлодипин [43].

В ретроспективном анализе MRIFT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) продемонстрировано преимущество хлорталидона над гидрохлоротиазидом (ГХТ) в регрессии ГЛЖ по данным ЭКГ [105]. Roush GC, et al. [106] в прямом сравнительном метаанализе 38 РКИ отметили худшие результаты ГХТ по сравнению с диуретиками группы СНП (CHlorthalidone, Indapamide, Potassium-sparing diuretic/hydrochlorothiazide; хлорталидон, индапамид, калийсберегающий диуретик/ГХТ) в регрессии ГЛЖ. Диуретики группы СНП превосходили ГХТ в степени уменьшения ММЛЖ: хлорталидон $-8,2$ ($-14,7$, $-1,6$), $p=0,015$, индапамид $-7,5$ ($-12,7$, $-2,3$), $p=0,005$, диуретики группы СНП все вместе $-7,7$ ($-12,2$, $-3,1$), $p<0,001$. Различие между калийсберегающим диуретиком/ГХТ и ГХТ было статистически незначимым, но в пользу комбинации калийсберегающего диуретика с ГХТ: $-6,0$ ($-14,1$, $+2,1$), $p=0,149$. Авторы полагают, что различия в степени достижения регрессии ГЛЖ обусловлены более выраженным снижением АД и сывороточных концентраций калия и натрия при лечении диуретиками СНП. В частности, применение комбинированного препарата, содержащего калийсберегающий диуретик и ГХТ, обеспечивает более выраженное снижение сывороточного уровня натрия и сохранение калия. По мнению Roush GC, et al. [106] преимущества диуретиков СНП в сравнении с ГХТ не связаны с изменениями АД, а обусловлены снижением агрегации тромбоцитов, сосудистой проницаемости (хлорталидон); эффективным удалением радикалов кислорода и антиагрегантным эффектом (индапамид) и другими свойствами.

Другие препараты

Имеются сообщения о регрессии ГЛЖ при лечении метформином, ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа силденафилом, статинами, ингибиторами mTOR и другими препаратами [107–110].

Вероятно, единственной группой антигипертензивных препаратов, лечение которыми не сопровождается регрессией ГЛЖ, являются вазодилататоры (в частности, миноксидил, гидралазин). Более того, в некоторых исследованиях отмечается, что гидралазин и миноксидил могут даже увеличивать ГЛЖ, поэтому их не следует рассматривать в качестве препаратов, направленных на регрессию гипертрофии, несмотря на их способность снижать АД [16].

Заключение

Развитие ГЛЖ при АГ обусловлено неадекватной реакцией на длительную перегрузку ЛЖ давлением и объемом, что выступает в качестве

фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти даже у лиц без известной кардиальной патологии. Современные фармакологические препараты позволяют добиться регрессии ГЛЖ и, тем самым, снизить риски неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее эффективными классами АГТ, применение которых ассоциируется с существенным снижением ММЛЖ, являются ИАПФ, БРА и БКК. Кроме того, продемонстрированы положительные результаты антигипертрофического влияния со стороны АРНИ, β -АБ, АМКР, ИНГЛТ-2 и диуретиков.

ГЛЖ при АГ является хорошо диагностируемым проявлением поражения органов-мишеней с доказанной предсказательной ценностью в от-

ношении неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Лечебные подходы должны основываться на комплексном понимании природы и интегрированности ГЛЖ, а не на исключительно механистическом понимании связи "АГ-гипертрофия". Лучшим аргументом правомочности такой концепции является отмеченная эффективность не столько препаратов, понижающих АД, сколько фармакологических средств с плейотропией, оказывающих кроме антигипертензивного влияния, прямое ремоделирующее влияние на миокард ЛЖ.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in of the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022; 21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, et al. Arterial hypertension. Lancet. 2021;398(10296):249-61. doi:10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223-37. doi:10.1038/s41581-019-0244-2.
4. Nemtsova V, Vischer AS, Burkard T. Hypertensive heart disease: a narrative review series-part 1: pathophysiology and microstructural changes. J Clin Med. 2023;12(7):2606. doi:10.3390/jcm12072606.
5. 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.
6. Ismail TF, Frey S, Kaufmann BA, et al. Hypertensive heart disease-the imaging perspective. J Clin Med. 2023;12(9):3122. doi:10.3390/jcm12093122.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
8. Britov AN, Platonova EM, Eliseeva NA. Heart lesions in individuals with arterial hypertension of various risk levels: the possibility of diagnosis and treatment. Cardiosomatics. 2020;11(2):33-9. (In Russ.) Бритов А.Н., Платонова Е.М., Елисеева Н.А. Поражения сердца у лиц с артериальной гипертензией разной степени риска: возможности диагностики и лечения. Кардиосоматика. 2020;11(2):33-9. doi:10.26442/22217185.2020.2.200228.
9. Masenga SK, Kirabo A. Hypertensive heart disease: risk factors, complications and mechanisms. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1205475. doi:10.3389/fcvm.2023.1205475.
10. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of hypertensive heart disease: beyond left ventricular hypertrophy. Curr Hypertens Rep. 2020;22(2):11. doi:10.1007/s11906-020-01017-9.
11. Kadoglou NPE, Mouzarou A, Hadjigeorgiou N, et al. Challenges in echocardiography for the diagnosis and prognosis of non-ischemic hypertensive heart disease. J Clin Med. 2024;13(9):2708. doi:10.3390/jcm13092708.
12. Dai H, Bragazzi NL, Younis A, et al. Worldwide trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life years for hypertensive heart disease from 1990 to 2017. Hypertension. 2021;77(4):1223-33. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16483.
13. Ovchinnikov A.G, Gvozdeva AD, Potekhina AV, et al. Potential of valsartan+sacubitril therapy in hypertensive heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4568. (In Russ.) Овчинников А.Г., Гвоздева А.Д., Потехина А.В. и др. Перспективы применения препарата валсартан+сакубитрил при гипертоническом сердце. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4568. doi:10.15829/1560-4071-2021-4568.
14. Bacharova L, Chevalier P, Gorenek B, et al. ISE/ISHNE Expert Consensus Statement on ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy: the change of the paradigm. The joint paper of the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter Monitoring and Noninvasive Electrocardiology. J Electrocardiol. 2023;81:85-93. doi:10.1016/j.jelectrocard.2023.08.005.
15. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med. 1990;322(22):1561-6. doi:10.1056/NEJM199005313222203.
16. Brooks JE, Soliman EZ, Upadhyay B. Is left ventricular hypertrophy a valid therapeutic target? Curr Hypertens Rep. 2019;21(6):47. doi:10.1007/s11906-019-0952-9.
17. Kim HM, Hwang I-C, Choi H-M, et al. Prognostic implication of left ventricular hypertrophy regression after antihypertensive therapy in patients with hypertension. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1082008. doi:10.3389/fcvm.2022.1082008.
18. Martin TG, Juarros MA, Leinwand LA. Regression of cardiac hypertrophy in health and disease: mechanisms and therapeutic potential. Nat Rev Cardiol. 2023;20(5):347-63. doi:10.1038/s41569-022-00806-6.
19. Cokkinos DV. Cardiac Hypertrophy. In: Cokkinos, D. (eds) Myocardial Preservation. Springer, Cham. 2019. Chap.5:63-86. doi:10.1007/978-3-319-98186-4_5.
20. Bourdillon MT, Vasan RS. A contemporary approach to hypertensive cardiomyopathy: reversing left ventricular hypertrophy. Curr Hypertens Rep. 2020;22(10):85. doi:10.1007/s11906-020-01092-8.

21. Jekell A, Nilsson PM, Kahan T. Treatment of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Curr Pharm Des.* 2018;24(37):4391-6. doi:10.2174/1381612825666181203092918.
22. Song W, Zhang C, Tang J, et al. Hypersensitive C-reactive protein as a potential indicator for predicting left ventricular hypertrophy in elderly community-dwelling patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):480. doi:10.1186/s12872-023-03509-z.
23. Pavlova OS, Yasiukaitis NV, Barbuk OA, et al. Association of inflammatory and hematological indices with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2024;30(1):108-20. (In Russ.) Павлова О.С., Ясюкайт Н.В., Барбук О.А. и др. Ассоциация показателей воспаления и гематологических индексов с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия.* 2024;30(1):108-20. doi:10.18705/1607-419X-2024-2405.
24. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):2207-15. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.064.
25. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
26. Semenko AA, Druk IV, Potapov VV, et al. Hypertensive heart: from left ventricular hypertrophy to chronic heart failure. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2023;29(2):138-49. (In Russ.) Семенкин А.А., Друк И.В., Потапов В.В. и др. Гипертензионное сердце: от гипертрофии левого желудочка к хронической сердечной недостаточности. *Артериальная гипертензия.* 2023; 29(2):138-49. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-138-149.
27. Lange A, Palka V, Bian C, et al. Left heart remodelling in hypertensive patients: a comprehensive echocardiography and computed tomography study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1295537. doi:10.3389/fcvm.2023.1295537.
28. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(1):10-21. doi:10.1016/j.pcad.2019.11.009.
29. Almeida RCM, Jorge AJL, Rosa MLG, et al. Left ventricular remodeling patterns in primary healthcare. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):59-65. doi:10.36660/abc.20180258.
30. Budzyń M, Gryszczyńska B, Boruckiowski M, et al. The potential role of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in the prediction of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Front Physiol.* 2019;10:1005. doi:10.3389/fphys.2019.01005.
31. Tadic M, Cuspidi C. The effect of antihypertensive therapy on left ventricular longitudinal strain: missing part of the puzzle. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021;14(1):125-8. doi:10.1007/s12265-020-09970-x.
32. Izmozherova NV, Popov AA, Bakhtin VM, et al. Clinical profile and drug therapy of outpatients with arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):206-12. (In Russ.) Изможерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М. и др. Клинический профиль и медикаментозная терапия амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2020;16(2):206-12. doi:10.20996/1819-6446-2020-04-04.
33. Sun Z, Chen Z, Liu R, et al. Research progress on the efficacy and safety of spironolactone in reversing left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:181-90. doi:10.2147/DDDT.S393480.
34. Chu HW, Hwang IC, Kim HM, et al. Age-dependent implications of left ventricular hypertrophy regression in patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2024;47(5):1144-56. doi:10.1038/s41440-023-01571-w.
35. Cuspidi C, Sala C, Negri F, et al. Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens.* 2012;26(6):343-9. doi:10.1038/jhh.2011.104.
36. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
37. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
38. de la Sierra A. New American and European hypertension guidelines, reconciling the differences. *Cardiol Ther.* 2019;8(2):157-66. doi:10.1007/s40119-019-0144-3.
39. Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, et al. Hypertension-mediated organ damage: prevalence, correlates, and prognosis in the community. *Hypertension.* 2022;79(3):505-15. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.12118502.
40. Tatavarthy M, Stathopoulos J, Oktay AA. Prevention and treatment of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Curr Opin Cardiol.* 2024;39(4):251-8. doi:10.1097/HCO.0000000000001135.
41. Peguero JG, Lo Presti S, Perez J, et al. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(13):1694-703. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.037.
42. Faggiano A, Gherbesi E, Tadic M, et al. Do we need new electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy? The case of the Peguero-Lo Presti criterion. A Narrative Review. *Am J Hypertens.* 2024;37(3):155-62. doi:10.1093/ajh/hpad117.
43. Bang CN, Soliman EZ, Simpson LM, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy predicts cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients: The ALLHAT Study. *Am J Hypertens.* 2017;30(9):914-22. doi:10.1093/ajh/hpx067.
44. Pedersen LR, Kristensen AMD, Petersen SS, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy diagnosed on electrocardiogram vs echocardiography. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(9):1647-58. doi:10.1111/jch.13991.
45. Zhang H, Hu L, Wei X. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of electrocardiographic studies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(2):254-60. doi:10.1111/jch.13795.
46. Bacharova L, Schocken D, Estes EH, et al. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):257-61. doi:10.2174/1573403x10666140514103220.
47. Barbieri A, Albini A, Maisano A, et al. Clinical value of complex echocardiographic left ventricular hypertrophy classification based on concentricity, mass, and volume quantification. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:667984. doi:10.3389/fcvm.2021.667984.
48. Moura B, Aimo A, Al-Mohammad A, et al. Diagnosis and management of patients with left ventricular hypertrophy: Role of multimodality cardiac imaging. A scientific statement of the Heart

- Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2023;25(9):1493-506. doi:10.1002/ehf.2997.
49. Cuspidi C, Gherbesi E, Tadic M. Left ventricular hypertrophy in hypertension: Is the electrocardiogram enough for risk stratification? J Clin Hypertens (Greenwich). 2023;25(1):115-6. doi:10.1111/jch.14614.
50. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(6):577-605. doi:10.1093/ehjci/jev076.
51. Muesan ML, Paini A, Bertacchini F, et al. Regression under treatment of left ventricular hypertrophy and other structural alterations. In: Dorobantu M, Mancia G, Grassi G, Voicu V. (eds) Hypertension and Heart Failure. Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection. Springer, Cham. 2019. doi:10.1007/978-3-319-93320-7_19.
52. Bombelli M, Vanoli J, Cuspidi C, et al. Comparison of electrocardiographic versus echocardiographic detection of left ventricular mass changes over time and evaluation of new onset left ventricular hypertrophy. J Clin Hypertens (Greenwich). 2023;25(4):343-9. doi:10.1111/jch.14631.
53. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
54. Bogomolov SN, Solntsev VN, Kulikov AN, et al. Ultrasound diagnostics of left ventricular hypertrophy: once more about the indexation of myocardial mass. Medical alphabet. 2023;(22):44-9. (In Russ.) Богомолов С.Н., Солнцев В.Н., Куликов А.Н. и др. Ультразвуковая диагностика гипертрофии миокарда левого желудочка: еще раз об индексации массы миокарда. Медицинский алфавит. 2023;(22):44-9. doi:10.33667/2078-5631-2023-22-44-49.
55. Cramariuc D, Gerds E. Epidemiology of left ventricular hypertrophy in hypertension: implications for the clinic. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016;14(8):915-26. doi:10.1080/14779072.2016.1186542.
56. Fan J, Wang H, Zhang Y, et al. Myocardial work alterations with progressive left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2024;26(9):1045-53. doi:10.1111/jch.14855.
57. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, et al. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol. 2006;97(7):959-63. doi:10.1016/j.amjcard.2005.10.030.
58. Aro AL, Reinier K, Phan D, et al. Left-ventricular geometry and risk of sudden cardiac arrest in patients with preserved or moderately reduced left-ventricular ejection fraction. Europace. 2017;19(7):1146-52. doi:10.1093/europace/euw126.
59. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. Sudden cardiac death in hypertensive patients. Hypertension. 2019;73(5):1071-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12684.
60. Eskerud I, Gerds E, Larsen TH, et al. Left ventricular hypertrophy contributes to Myocardial Ischemia in Non-obstructive Coronary Artery Disease (the MicroCAD study). Int J Cardiol. 2019;286:1-6. doi:10.1016/j.ijcard.2019.03.059.
61. Nepper-Christensen L, Lønborg J, Ahtarovski KA, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with increased infarct size and decreased myocardial salvage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Am Heart Assoc. 2017;6(1):e004823. doi:10.1161/JAHA.116.004823.
62. Mancusi C, Gerds E, De Simone G, et al. Impact of isolated systolic hypertension on normalization of left ventricular structure during antihypertensive treatment (the LIFE study). Blood Press. 2014;23(4):206-12. doi:10.3109/08037051.2013.858482.
63. Gerds E, Okin PM, de Simone G, et al. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. Hypertension. 2008;51(4):1109-14. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107474.
64. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. JAMA Cardiol. 2020;5(3):19-26. doi:10.1001/jamacardio.2019.5306.
65. Díez J, Butler J. Growing heart failure burden of hypertensive heart disease: a call to action. Hypertension. 2023;80(1):13-21. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19373.
66. Gerds E, Izzo R, Mancusi C, et al. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). Int J Cardiol. 2018;258:257-61. doi:10.1016/j.ijcard.2017.12.086.
67. Sitkova ES, Mordovin VF, Ripp TM, et al. Gender differences in left ventricular hypertrophy regression after renal denervation in patients with resistant hypertension. The Siberian Medical J. 2019;34(4):128-35. (In Russ.) Ситкова Е.С., Мордовии В.Ф., Рипп Т.М. и др. Гендерные особенности регресса гипертрофии левого желудочка после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019;34(4):128-35. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-4-128-135.
68. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation. 1994;90(4):1786-93. doi:10.1161/01.cir.90.4.1786.
69. Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. Circulation. 2001;104(14):1615-21. doi:10.1161/hc390.1096700.
70. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. Circulation. 2004;110(11):1456-62. doi:10.1161/01.CIR.0000141573.447375A.
71. Prineas RJ, Rautaharju PM, Grandits G, et al.; MRFIT Research Group. Independent risk for cardiovascular disease predicted by modified continuous score electrocardiographic criteria for 6-year incidence and regression of left ventricular hypertrophy among clinically disease-free men: 16-year follow-up for the multiple risk factor intervention trial. J Electrocardiol. 2001;34(2):91-101. doi:10.1054/jelc.2001.23360.
72. Zhang Z, Li L, Zhang Z, et al. Electrocardiographic tracking of left ventricular hypertrophy in hypertension: incidence and prognostic outcomes from the SPRINT trial. Clin Hypertens. 2024;30(1):17. doi:10.1186/s40885-024-00275-8.
73. Chen JS, Pei Y, Li CE, et al. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22(12):2175-83. doi:10.1111/jch.14047.
74. Deng Y, Liu W, Yang X, et al.; STEP Study Group. Intensive blood pressure lowering improves left ventricular hypertrophy in older patients with hypertension: the STEP trial. Hypertension. 2023;80(9):1834-42. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20732.
75. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. Hypertension. 2009;54(5):1084-91. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.

76. Lønnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):e004152. doi:10.1161/JAHA.116.004152.
77. Kawasoe S, Ohishi M. Regression of left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res.* 2024;47(5):1225-6. doi:10.1038/s41440-024-01634-6.
78. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction — A LIFE review. *J Electrocardiol.* 2014;47(5):630-5. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.07.003.
79. Ahmed SN, Jhaj R, Sadasivam B, et al. Regression of the left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension on standard drug therapy. *Discoveries (Craiova).* 2020;8(3):e115. doi:10.15190/d.2020.12.
80. Tai C, Gan T, Zou L, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):257. doi:10.1186/s12872-017-0686-z.
81. Gautam MP, Sedhain S, Gurung P, et al. Influence of antihypertensive drugs on left ventricular hypertrophy regression in hypertensive patients. *JNHLS.* 2023;2(2):81-6. doi:10.3126/jnhls.v2i2.60795.
82. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2022-7. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.053.
83. Karpov Yu A. The role of mineralocorticoid receptor antagonists in the treatment of cardiovascular diseases Atmosphere. *Cardiology news.* 2022;2:33-40. (In Russ.) Карпов Ю.А. Роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2022;2:33-40. doi:10.24412/2076-4189-2022-12703.
84. Gou WJ, Zhou FW, Providencia R, et al. Association of mineralocorticoid receptor antagonists with the mortality and cardiovascular effects in dialysis patients: a meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:823530. doi:10.3389/fphar.2022.823530.
85. Yamamoto E, Usuku H, Sueta D, et al.; ESES-LVH investigators. Efficacy and safety of esaxerenone in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (ESES-LVH) study: a multicenter, open-label, prospective, interventional study. *Adv Ther.* 2024;41(3):1284-303. doi:10.1007/s12325-024-02780-6.
86. Wang Y, Zhou R, Lu C, et al. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(13):e012272. doi:10.1161/JAHA.119.012272.
87. Gvozdeva AD, Sobolevskaya MS, Sharf TV, et al. Influence of sacubitril/valsartan on exercise tolerance, left ventricular mass index and diastolic function in patients with HFpEF and left ventricular hypertrophy. *Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(3):67-75. (In Russ.) Гвоздева А.Д., Соболевская М.С., Шарф Т.В. и др. Влияние сакубитрила/валсартана на переносимость нагрузок, индекс массы миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с СНсФВ и выраженной гипертонической гипертрофией левого желудочка. *Кардиологический вестник.* 2023;18(3):67-75. doi:10.17116/Cardiobulletin20231803167.
88. Hu N, Lv N, Chen Y. Treatment with sacubitril/valsartan effectively manages hypertension and ameliorates left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2024;1-8. doi:10.1159/000538899.
89. Enzan N, Matsushima S, Ide T, et al. Beta-blockers are associated with reverse remodeling in patients with dilated cardiomyopathy and mid-range ejection fraction. *Am Heart J Plus.* 2021;11:100053. doi:10.1016/j.ahjo.2021.100053.
90. Colucci WS, Kolias TJ, Adams KF, et al; REVERT Study Group. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation.* 2007;116(1):49-56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666016.
91. Xing F, Chen J, Zhao B, et al. Real role of β -blockers in regression of left ventricular mass in hypertension patients: Bayesian network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(10):e6290. doi:10.1097/MD.0000000000006290.
92. Ostroumova OD, Kochetkov AI, Lopukhina MV, et al. High sympathetic tone in development of the left ventricle hypertrophy and beta-blockers for regression. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(9):77-88. (In Russ.) Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. и др. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(9):77-88. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-77-88.
93. Koracevic G, Stojanovic M, Lovic D, et al. Certain beta blockers (e.g., bisoprolol) may be reevaluated in hypertension guidelines for patients with left ventricular hypertrophy to diminish the ventricular arrhythmic risk. *J Hum Hypertens.* 2021;35(7):564-76. doi:10.1038/s41371-021-00505-8.
94. Gao Y, Zhou D, Yang P. Effect of amlodipine on ventricular hypertrophy in hypertension patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(10):10768-78. doi:10.21037/apm-21-2455.
95. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An overview of the cardio-renal protective mechanisms of SGLT2 inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3651. doi:10.3390/ijms23073651.
96. Petunina NA, Kuzina IA, Telnova ME, et al. Pleiotropic effects of ipragliflozin. *Clinical Discussion in General Med.* 2023;4(4):20-6. (In Russ.) Петунина Н.А., Кузина И.А., Тельнова М.Э. и др. Плейотропные эффекты ипраглифлозина. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(4):20-6. doi:10.47407/kr2023.4.4.00252.
97. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
98. Wang Y, Zhong Y, Zhang Z, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter protein-2 inhibitors on left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1088820. doi:10.3389/fendo.2022.1088820.
99. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: The EMPA-HEART cardioliNK-6 randomized clinical trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693-702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
100. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *Eur Heart J.* 2020;41(36):3421-32. doi:10.1093/eurheartj/ehaa419.
101. Dihoum A, Brown AJ, McCrimmon RJ, et al. Dapagliflozin, inflammation and left ventricular remodelling in patients with type 2 diabetes and left ventricular hypertrophy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):356. doi:10.1186/s12872-024-04022-7.
102. Paneni F, Costantino S, Hamdani N. Regression of left ventricular hypertrophy with SGLT2 inhibitors. *Eur Heart J.* 2020;41(36):3433-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa530.
103. Salvetti M, Paini A, Bertacchini F, et al. Changes in left ventricular geometry during antihypertensive treatment. *Pharmacol Res.* 2018;134:193-9. doi:10.1016/j.phrs.2018.06.026.

104. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation*. 1995;91(3):698-706. doi:10.1161/01.cir.91.3.698.
105. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH Jr, et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension*. 2011;58(6):1001-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181248.
106. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(10):1507-15. doi:10.1111/jch.13386.
107. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3409-17. doi:10.1093/eurheartj/ehz203.
108. Ovchinnikov A, Belyavskiy E, Potekhina A, et al. Asymptomatic left ventricular hypertrophy is a potent risk factor for the development of HFpEF but not HFrEF: results of a retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2022;11(13):3885. doi:10.3390/jcm11133885.
109. Khan Z, Gul A, Mlaw G, et al. Statins as anti-hypertensive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2024;16(4):e57825. doi:10.7759/cureus.57825.
110. David-Neto E, Filho MPM, de Sá ÍJAS, et al. The impact of mTOR inhibitors in the regression of left ventricular hypertrophy in elderly kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2022;36(8):e14742. doi:10.1111/ctr.14742.

COVID-19 и курение в России: как связаны госпитализации, течение и исходы коронавирусной инфекции с потреблением табака?

Гамбарян М. Г., Чашин М. Г., Концевая А. В., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.

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

Цель. Изучение взаимосвязи между уровнем госпитализаций, тяже-
лого течения и летальности от COVID-19 (Corona Virus Disease 2019)
с частотой курения в Российской Федерации (РФ) за 2020-2021гг.

Материал и методы. Проанализированы данные о числе го-
спитализованных COVID-19, переведенных в отделение реа-
нимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и умерших от COVID-19
за 2020-2021гг по половозрастным группам в 85 субъектах РФ
из Федерального регистра лиц, больных новой коронавирусной
инфекцией COVID-19 (регистр COVID-19), а также данные о ста-
тусе курения, социально-демографических характеристиках вы-
борки за 2020-2021гг по 85 субъектам РФ из базы микродан-
ных "Выборочного наблюдения состояния здоровья населения"
Федеральной службы государственной статистики за соответст-
вующие годы. Проведен анализ взаимосвязей частоты курения с ур-
овнем госпитализации с COVID-19, тяжелых COVID-19 — с переводом
в ОРИТ и уровнем летальности COVID-19 по половозрастным груп-
пам населения и федеральным округам (ФО) РФ. Оценка выполня-
лась с помощью полиномиальной регрессии второго порядка (ква-
дратичная регрессия). Качество модели определялось, исходя из
величины коэффициента детерминации R^2 и F-критерия для общей
модели.

Результаты. Получены нелинейные взаимосвязи между исследуе-
мыми показателями с характерной параболической зависимостью.
Выявлена статистически значимая связь между частотой курения
и уровнем тяжелых COVID-19 среди мужчин в возрастных группах
20-29 лет, 50-59 лет, 70-79 лет ($p < 0,05$). Выявлена связь леталь-
ности от COVID-19 с частотой курения у мужчин в возрасте 15-19 лет
($R^2=0,15$, $p=0,049$) более значимая у женщин ($R^2=0,35$, $p=0,002$);
у женщин 30-39 лет ($R^2=0,06$, $p=0,007$); у мужчин и женщин 40-
49 лет и 50-59 с более выраженным трендом; у мужчин 60-69 лет
($R^2=0,05$, $p=0,018$) и у женщин в качестве тенденции ($R^2=0,03$,
 $p=0,078$); а также у женщин 70-79 лет и ≥ 80 лет ($R^2=0,06$, $p=0,039$)
с более выраженным трендом у мужчин. Выявлены положи-
тельные ассоциации между частотой курения и уровнем госпитали-

зации COVID-19 ($R^2=0,52$, $p < 0,001$) и тяжелых COVID-19 ($p=0,011$)
в Дальневосточном ФО среди мужчин, а также в Сибирском ФО
($p=0,007$) и Уральском ФО. Связи между уровнем летальности от
COVID-19 и частотой курения в различных ФО демонстрируют об-
ратную параболическую зависимость.

Заключение. Взаимосвязи между частотой курения и показате-
лями COVID-19 сложны и нелинейны. Глубокий сегментированный
анализ этих взаимосвязей позволил выявить значимые ассоциа-
ции, объясняющие вклад курения в уровень госпитализаций и тя-
желых исходов, летальности от COVID-19 в отдельных возрастных
группах мужчин и женщин и в различных ФО РФ. Эффективные ме-
ры антитабачной политики, направленные на сокращение курения
необходимы для смягчения неблагоприятных последствий корона-
вирусных инфекций.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, ку-
рение, потребление табака, распространенность курения, госпи-
тализации больных COVID-19, летальность от COVID-19, тяжелая
COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/11-2024

Рецензия получена 18/11-2024

Принята к публикации 02/12-2024



Для цитирования: Гамбарян М. Г., Чашин М. Г., Концевая А. В.,
Горшков А. Ю., Драпкина О. М. COVID-19 и курение в России: как
связаны госпитализации, течение и исходы коронавирусной ин-
фекции с потреблением табака? *Кардиоваскулярная терапия
и профилактика*. 2025;24(1):4256. doi: 10.15829/1728-8800-2025-
4256. EDN FODBTB



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mgambar@mgnicpm.com

[Гамбарян М. Г.* — д.м.н., руководитель Центра профилактики и контроля потребления табака, ORCID: 0000-0003-4018-8645, Чашин М. Г. — к.м.н., н.с. лаборатории микроциркуляции и регио-
нального кровообращения, ORCID: 0000-0001-6292-3837, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Горшков А. Ю. — к.м.н., зам.
директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, руководитель лаборатории, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный
специалист по терапии и общей медицинской практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

COVID-19 and smoking in Russia: how are hospitalizations, course, and outcomes of coronavirus infection related to tobacco use?

Gambaryan M. G., Chashchin M. G., Kontsevaya A. V., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between the level of hospitalizations, severe course, and mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with the smoking prevalence in Russia for 2020-2021.

Material and methods. The article analyzes data on the number of people hospitalized with COVID-19, transferred to the intensive care unit (ICU), and died from COVID-19 in 2020-2021 by age and sex groups in 85 Russian regions from the Federal COVID-19 Registry, as well as data on smoking status, socio-demographic characteristics of the sample for 2020-2021 in 85 Russian regions from the Sample Monitoring of the Population Health sample of the Federal State Statistics Service for the corresponding years. Relationships between the smoking and COVID-19 and severe COVID-19 hospitalization rates with transfer to the ICU and the COVID-19 mortality rate by age and sex groups and federal districts of Russia were analyzed. The assessment was carried out using second-order polynomial regression (quadratic regression). The model quality was determined based on the coefficient of determination (R^2) and the F-criterion for the general model.

Results. Nonlinear relationships between the studied parameters with a characteristic parabolic dependence were obtained. A significant relationship was found between the prevalence of smoking and the level of severe COVID-19 among men in the age groups of 20-29 years, 50-59 years, 70-79 years ($p < 0.05$). A relationship was found between COVID-19 mortality and smoking rate in men aged 15-19 years ($R^2 = 0.15$, $p = 0.049$), more significant in women ($R^2 = 0.35$, $p = 0.002$); in women aged 30-39 years ($R^2 = 0.06$, $p = 0.007$); in men and women aged 40-49 years and 50-59 with a more pronounced trend; in men aged 60-69 ($R^2 = 0.05$, $p = 0.018$) and in women as a trend ($R^2 = 0.03$, $p = 0.078$); in women aged 70-79 and ≥ 80 years ($R^2 = 0.06$, $p = 0.039$) with a more pronounced trend in men. Positive associations were found between smoking prevalence and the rate of hospitalization for COVID-19 ($R^2 = 0.52$, $p < 0.001$) and severe COVID-19 ($p = 0.011$) in the Far Eastern Federal District among men, as well as in the Siberian Federal District ($p = 0.007$) and the Ural Federal District. The relationships between

the mortality rate from COVID-19 and smoking frequency in different federal districts demonstrate an inverse parabolic dependence.

Conclusion. The relationships between smoking and COVID-19 rates are complex and nonlinear. A deep segmented analysis of these relationships revealed significant associations explaining the contribution of smoking to the rate of hospitalizations and severe outcomes, mortality from COVID-19 in certain age groups of men and women and in various federal districts of Russia. Effective tobacco control measures aimed at reducing smoking are necessary to mitigate the adverse effects of coronavirus infections.

Keywords: coronavirus disease 2019, COVID-19, smoking, tobacco use, smoking prevalence, hospitalizations of patients with COVID-19, mortality from COVID-19, severe COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Gambaryan M. G.* ORCID: 0000-0003-4018-8645, Chashchin M. G. ORCID: 0000-0001-6292-3837, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
mgambar@mgnicpm.com

Received: 06/11-2024

Revision Received: 18/11-2024

Accepted: 02/12-2024

For citation: Gambaryan M. G., Chashchin M. G., Kontsevaya A. V., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. COVID-19 and smoking in Russia: how are hospitalizations, course, and outcomes of coronavirus infection related to tobacco use? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025; 24(1):4256. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4256. EDN FODBTB

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОЭСР — Организация экономического сотрудничества и развития, Росстат — Федеральная служба государственной статистики, ФО — федеральный округ, ФР — факторы риска, COVID-19 — COroNa VIrus Disease 2019 (коронавирусная болезнь 2019 года), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2) (международное научное название вируса, вызывающего COVID-19).

Введение

Курение табака — один из ведущих факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний с наибольшим вкладом в заболеваемость и смертность от хронических неинфекционных заболеваний и некоторых инфекций нижних дыхательных путей [1]. Распространенность курения табака в России за последние годы снизилась, однако сокращается она неравномерно среди отдельных возрастных групп мужчин и женщин и остается высокой, в частности, среди мужчин 35-55 лет [2]. За годы пандемии COVID-19 (COroNa VIrus Disease 2019) тенденция к снижению доли курильщиков сохранилась и у мужчин, и у женщин. Однако на фоне кризисных процессов в экономике, тенденцией к самоизоляции наметились некоторые изменения в половозрастных

особенностях потребления табака, например, увеличилась численность людей, которые впервые стали курить в достаточно зрелом возрасте ≥ 30 лет [3]. Пандемия COVID-19 ознаменовалась ~ 3 -кратным ростом смертности от болезней органов дыхания, в т.ч. за счет респираторных инфекций [4], привела к избыточной смертности во всех регионах Российской Федерации (РФ) [5], обострила демографическую ситуацию в РФ и вызвала беспрецедентную нагрузку на систему здравоохранения [6]. Связь заболеваемости COVID-19 и курения табака обсуждалась с первых дней пандемии COVID-19 [7]. Несмотря на очевидный факт, что курение — ФР всех известных респираторных и многих сердечно-сосудистых заболеваний, которые чаще всего осложняют течение новой коронавирусной инфекции, а значит является потенциальным ФР и для

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Курение — фактор риска известных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний, осложняющих течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNa VIrus Disease 2019), а следовательно, потенциальный фактор риска и для развития COVID-19 и его осложнений.
- Данные о взаимосвязи курения с заболеваемостью COVID-19 и его исходами противоречивы.

Что добавляют результаты исследования?

- Представлены результаты анализа общенациональных и региональных тенденций, особенностей взаимосвязи между курением и исходами COVID-19 в разрезе половозрастных групп взрослого населения.
- Взаимосвязи между частотой курения и показателями тяжелого течения COVID-19 и летальностью от COVID-19 демонстрируют нелинейную направленность, существенно вариабельную в зависимости от возраста.
- Полученные результаты открывают возможности для проведения дополнительных исследований, направленных на углубленное изучение причинно-следственных связей между курением и исходами COVID-19.

Key messages

What is already known about the subject?

- Smoking is a risk factor for known respiratory and cardiovascular diseases complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19), and, therefore, a potential risk factor for the development of COVID-19 and its complications.
- Data on the relationship between smoking and the incidence of COVID-19 and its outcomes are contradictory.

What might this study add?

- The article presents the results of the analysis of national and regional trends, features of the relationship between smoking and COVID-19 outcomes by age and sex groups of the adult population.
- The relationship between the smoking rate and severe COVID-19 and related mortality demonstrates a non-linear direction, significantly variable depending on age.
- The obtained results provide opportunities for additional research aimed at an in-depth study of the causal relationships between smoking and COVID-19 outcomes.

развития COVID-19 и его осложнений [8, 9], в литературе дискутируются разные теории о связи курения и COVID-19. При этом данные о взаимосвязи курения и частоты заражения SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2) и его исходов весьма противоречивы. Крупный обзор, опубликованный в журнале *Lancet*, показал, что из изучаемых источников 12 исследований, использовавших многомерные модели и 8 — одномерные, выявили прямые ассоциации курения сигарет с показателями инфицирования SARS-CoV-2, а 14 исследований, в которых применили многофакторный анализ, и 12 с однофакторным анализом выявили обратные ассоциации [10]. При этом 7 исследований, в которых применили многофакторный анализ, никакой связи не выявили. Авторы указывают на очевидные ограничения этих исследований: во многих не учитывались соответствующие сопутствующие факторы, такие как сопутствующие заболевания или доступ к медицинской помощи, в большинстве из них отсутствовали подробные показатели статуса курения, не охватывались все возрастные группы населения. Во многих исследованиях, изучавших связь курения сигарет с госпитализациями больных с COVID-19 были допущены серьезные методологические огрехи, например, как

было показано в крупном метаанализе 67 исследований из разных стран, 56 содержали большое количество пропущенных данных о статусе курения, которые автоматически причислялись к категории некурящих [11]. Однако если данные о связи курения со случаями инфицирования SARS-CoV-2 остаются противоречивыми, то что касается осложнений заболевания, госпитализаций, тяжелого течения или смерти от него, практически все исследования указывают на прямые ассоциации осложнений COVID-19 с курением [11–13]. Результаты этих и других исследований, включающих крупные метаанализы, указывают на то, что курильщики подвергаются большему риску неблагоприятных исходов COVID-19, включая госпитализацию и прогрессирование тяжелого заболевания, чем некурящие [12, 14, 15].

Эти публикации основывались главным образом на данных клинических исследований. Исследований о связях тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 с курением на популяционном уровне — немного. Исследование Arbel Yu, et al. изучавшее связи заболеваемости COVID-19 с распространенностью курения в странах-членах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), выявило сложные взаимосвязи, но

показало, что в странах с высокой распространенностью курения (>26%) выше прогнозируемый уровень тяжелых форм COVID-19 и ниже уровень прогнозируемых выздоровлений. А вот уровень смертности от COVID-19 демонстрирует линейную взаимосвязь с распространенностью курения — чем выше распространенность, тем выше смертность [16]. Другое исследование, изучавшее связи между данными о распространенности курения среди взрослых и коэффициентом смертности от COVID-19 по миру в странах с ≥ 1000 подтвержденными случаями COVID-19 показало ассоциации между распространенностью курения среди взрослых мужчин и смертностью COVID-19 в странах с уровнем дохода ниже среднего [17].

Цель настоящего исследования заключается в изучении взаимосвязи между уровнем госпитализаций с COVID-19 за 2020–2021 гг и тяжелых и неблагоприятных исходов заболевания с частотой курения в РФ.

Материал и методы

Источники данных

Данные о заболеваемости и госпитализациях COVID-19 за 2020–2021 гг собраны по 85 субъектам РФ из Федерального регистра лиц, больных COVID-19 (регистр COVID-19). В анализ включены следующие показатели: ежегодные показатели заболеваемости и смертности COVID-19: 1) число госпитализаций с COVID-19; 2) число переведенных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); 3) число умерших — по половозрастным группам.

Данные о статусе курения наряду с социально-демографическими характеристиками выборки за 2020–2021 гг по 85 субъектам РФ извлечены из базы микроданных "Выборочного наблюдения состояния здоровья населения" Федеральной службы государственной статистики за соответствующие годы.

Расчет показателей

В расчетах использованы следующие показатели: доля курящих среди всего взрослого населения России (≥ 15 лет) и госпитализации COVID-19/100 тыс. населения (численность населения по данным Росстата (Федеральной службы государственной статистики). Показатель частоты курения рассчитывался в соответствии с Приказом Федеральной службы государственной статистики от 29.12.2023 г № 712 "Об утверждении Методики расчета показателя "Распространенность курения табака в возрасте 15 лет и более"¹, определялся как отношение числа лиц в возрасте ≥ 15 лет, которые являются потребителями курительных табачных изделий за изученный год, к численности населения в возрасте ≥ 15 лет на 1 января отчетного года соответствующего региона (субъекта Российской Федерации) и выражался в процентах. Для каждого федерального округа (ФО) и по каждой половозрастной группе рассчитывалась доля курящих, что по-

зволило проанализировать региональные и возрастные различия в курении и их возможную связь с показателями тяжести течения COVID-19. С учетом значительных различий по численности и плотности населения в различных регионах РФ, а также по уровню заболеваемости COVID-19, выполнена стандартизация изучаемых показателей тяжести COVID-19, что позволило избежать искажения результатов из-за диспропорции в численности заболевших. В качестве базового показателя стандартизации выбрана частота подтвержденных случаев COVID-19, поскольку она характеризует связанную фактическую нагрузку на систему здравоохранения в разных регионах.

Уровень госпитализации больных с COVID-19 рассчитывался как отношение числа госпитализированных пациентов с COVID-19 к числу подтвержденных случаев инфицирования SARS-CoV-2 в соответствующем ФО или половозрастной группе.

Уровень тяжелых COVID-19 — нуждавшихся в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) рассчитывался как отношение числа пациентов с COVID-19, получавших лечение в условиях ОРИТ, включая переводы на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), к числу подтвержденных случаев инфицирования SARS-CoV-2 в соответствующем ФО или половозрастной группе.

Уровень летальности от COVID-19 рассчитывался как отношение числа умерших вследствие COVID-19 к числу подтвержденных случаев инфицирования SARS-CoV-2 в соответствующем ФО или половозрастной группе.

Данный подход, основанный на использовании для последующего анализа относительных показателей, улучшает статистическую интерпретируемость данных, снижает влияние экстремальных значений и позволяет выявить более устойчивые тренды.

Период исследования охватывает время значительных изменений в ходе пандемии COVID-19, включая появление новых вариантов вируса и изменения в методах лечения, что может влиять на сравнение данных за весь период. В связи с этим период анализа был ограничен данными за 2020 и 2021 гг, когда отмечались рост распространенности COVID-19, отсутствие штаммов SARS-CoV-2, характеризующихся более легким течением болезни, и относительно низкая частота вакцинопрофилактики в силу объективных причин.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2019 ("Microsoft", США) и JMP Pro 17 ("SAS", США). Количественные показатели описывались средним значением и стандартной ошибкой в формате $M \pm m$, а также медианой (Me) и межквартильным размахом (interquartile range, IQR), выраженным в виде разницы между третьим (Q75) и первым (Q25) квартилями. Для оценки статистической значимости изменений показателей в динамике применялся непараметрический аналог дисперсионного анализа для парных выборок.

Взаимосвязь между частотой курения и исследуемыми показателями оценивали с помощью полиномиальной регрессии 2-го порядка (квадратичная регрессия) на основании анализа структуры данных и результатов предварительной подгонки различных моделей. Качество модели определялось исходя из величины коэффициента детерминации R^2 и F-критерия для общей модели.

¹ Приказ Федеральной службы государственной статистики от 29.12.2023 г № 712 "Об утверждении Методики расчета показателя "Распространенность курения табака в возрасте 15 лет и более" <https://base.garant.ru/408580309/>.

Таблица 1

Частота курения и частота госпитализаций пациентов с COVID-19 в различных половозрастных группах населения РФ за 2020-2021гг

Половозрастные группы	Частота курения, %				Частота госпитализаций с COVID-19 (на 100 тыс. населения)			
	M	m	Me	IQR	M	m	Me	IQR
Все население 15+	23,42	0,38	18,75	31,37	2417,27	55,51	1163,79	2944,68
15-19 лет	3,88	0,18	3,17	3,19	245,28	23,53	163,76	181,90
20-29 лет	24,96	0,83	23,21	23,35	571,29	42,66	397,76	414,04
30-39 лет	32,61	0,94	32,89	31,39	853,38	42,90	674,65	650,24
40-49 лет	34,26	1,01	35,15	34,12	1343,33	49,02	1161,06	913,99
50-59 лет	29,35	1,06	31,88	35,86	2308,09	67,86	2113,11	1460,35
60-69 лет	21,54	0,92	23,77	30,99	3700,44	103,06	3449,03	2747,41
70-79 лет	14,48	0,71	13,79	18,67	5750,67	171,05	5192,34	4937,91
80+	10,46	0,86	9,09	7,01	6860,93	238,29	6397,73	6124,49
Мужчины 15+	32,93	0,51	35,82	30,26	2563,80	85,98	1140,95	3156,15
15-19 лет	4,52	0,25	3,76	3,45	245,66	33,54	162,45	175,34
20-29 лет	34,42	1,01	34,62	14,62	483,27	55,34	348,00	289,25
30-39 лет	45,83	0,86	48,04	12,56	797,88	53,48	660,61	561,85
40-49 лет	49,67	0,79	50,19	11,55	1356,74	63,50	1246,04	885,42
50-59 лет	45,90	0,77	46,05	9,95	2188,15	85,73	2066,24	1328,86
60-69 лет	35,60	0,66	35,35	8,39	3634,38	133,34	3504,63	2620,00
70-79 лет	21,22	0,75	20,69	11,09	6239,44	244,80	5649,17	5015,95
80+	12,04	0,97	9,52	6,59	8110,74	361,06	7454,15	6900,10
Женщины 15+	11,61	0,29	9,60	12,96	2271,03	70,09	1187,98	2769,79
15-19 лет	2,91	0,20	2,37	2,31	244,90	33,12	168,14	186,79
20-29 лет	14,52	0,67	13,01	10,52	659,31	64,41	484,63	521,97
30-39 лет	18,65	0,74	17,65	11,77	908,88	66,98	705,51	742,53
40-49 лет	18,09	0,65	16,42	10,75	1329,91	74,86	1118,70	957,45
50-59 лет	11,87	0,63	10,57	9,61	2428,03	104,65	2178,28	1502,09
60-69 лет	5,81	0,35	4,66	4,94	3766,51	157,41	3394,20	2995,30
70-79 лет	3,86	0,36	2,78	2,85	5264,77	233,80	4727,87	4865,83
80+	3,18	0,72	2,00	2,29	5640,88	283,11	4971,13	5740,06

Примечание: COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019, IQR — межквартильный размах, M — средняя, Me — медиана, m — ошибка средней.

В большинстве случаев линейная модель не обеспечивала адекватной подгонки, что проявлялось в низких значениях R^2 и визуально выявленных отклонениях от линейного тренда на диаграммах рассеяния. Полиномиальная регрессия 2-го порядка лучше описывала данные, обеспечивая более высокие значения R^2 и лучшие визуальные соответствия между моделируемыми и фактическими значениями.

Оценка остаточных диаграмм и тестов на наличие автокорреляции и мультиколлинеарности продемонстрировала отсутствие систематических ошибок, что также подтверждало адекватность выбора квадратичной модели для описания изученных связей.

Каждая зависимость описывалась следующим уравнением:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \varepsilon,$$

где Y — зависимая переменная, X — независимая переменная, β_0 — константа, β_1 — коэффициент линейного члена, β_2 — коэффициент квадратичного члена, ε — случайная ошибка.

В каждом случае проверялась нулевая гипотеза о том, что влияние курения на уровни исследуемых показателей отсутствует ($\beta_1 = \beta_2 = 0$). При $p < 0,05$ нулевая гипотеза от-

вергалась, что свидетельствовало о наличии статистически значимой связи между изучаемыми показателями.

Результаты

В таблице 1 представлены данные о частоте курения и частоте госпитализаций по поводу COVID-19/100 тыс. населения, в таблице 2 — данные об уровне госпитализаций по поводу COVID-19 и тяжелых случаях COVID-19: с переводом в ОРИТ, включая переводы на ИВЛ и летальности в разных возрастных группах мужчин и женщин в РФ за 2020-2021гг.

Очевидна наиболее высокая доля курящих в возрастных группах от 30 до 59 лет среди мужчин и от 30 до 49 лет среди женщин. Наиболее высокая частота госпитализаций по поводу COVID-19 как среди мужчин, так и среди женщин отмечается в наиболее старших возрастных группах (таблица 1). Таблица 2 демонстрирует уровень госпитализаций по поводу COVID-19, а также уровень тяжелых

Таблица 2

Уровень госпитализаций, переводов ОРИТ и летальности пациентов с COVID-19 в различных половозрастных группах населения РФ за 2020-2021гг

Возрастные группы	Уровень госпитализаций с COVID-19		Уровень тяжелой COVID-19 с переводом в ОРИТ		Уровень летальности среди тяжелой COVID-19	
	М	m	М	m	М	m
Все население 15+	0,3315	0,0065	0,0284	0,0002	0,055	0,0023
15-19 лет	0,092	0,007	0,0268	0,0006	0,001	0,0002
20-29 лет	0,1265	0,0075	0,0317	0,0006	0,001	0,0001
30-39 лет	0,1485	0,0065	0,0289	0,0004	0,003	0,0001
40-49 лет	0,213	0,0075	0,0279	0,0004	0,006	0,0003
50-59 лет	0,3215	0,0075	0,0312	0,0005	0,016	0,0006
60-69 лет	0,4625	0,0075	0,0294	0,0004	0,043	0,0014
70-79 лет	0,5945	0,0075	0,0257	0,0005	0,098	0,0027
≥80 лет	0,697	0,0075	0,0257	0,0006	0,218	0,005
Женщины 15+	0,3125	0,009	0,0286	0,0003	0,0442	0,0027
15-19 лет	0,091	0,008	0,0272	0,0011	0,0009	0,0003
20-29 лет	0,123	0,007	0,0319	0,0013	0,0011	0,0001
30-39 лет	0,133	0,007	0,0291	0,0010	0,0018	0,0001
40-49 лет	0,177	0,007	0,0283	0,0009	0,0041	0,0002
50-59 лет	0,294	0,008	0,0309	0,0009	0,0109	0,0005
60-69 лет	0,444	0,008	0,0291	0,0008	0,0322	0,0012
70-79 лет	0,572	0,008	0,0258	0,0007	0,0756	0,0026
≥80 лет	0,670	0,008	0,0255	0,0007	0,1838	0,0051
Мужчины 15+	0,3495	0,009	0,0283	0,0003	0,0651	0,0037
15-19 лет	0,093	0,007	0,0264	0,0010	0,0007	0,0001
20-29 лет	0,130	0,008	0,0313	0,0012	0,0015	0,0002
30-39 лет	0,165	0,007	0,0287	0,0010	0,0033	0,0002
40-49 лет	0,249	0,008	0,0275	0,0009	0,0080	0,0004
50-59 лет	0,349	0,008	0,0314	0,0011	0,0203	0,0008
60-69 лет	0,481	0,008	0,0296	0,0008	0,0542	0,0018
70-79 лет	0,617	0,007	0,0255	0,0008	0,1204	0,0032
≥80 лет	0,725	0,007	0,0259	0,0009	0,2539	0,0064

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019, М — средняя, m — ошибка средней.

случаев COVID-19 с переводом в ОРИТ и уровень летальности по половозрастным группам. С увеличением возраста также наблюдается рост уровня тяжелых COVID-19 и уровня летальности (таблица 2).

В таблице 3 представлены данные о частоте курения, и частоте госпитализаций с COVID-19/100 тыс. населения среди мужчин и женщин в ФО РФ за 2020-2021гг.

Частота курения в ФО варьирует от 17,2% в Северо-Кавказском ФО до 29,42% в Дальневосточном ФО и от 20,74 до 38,11% среди мужчин в этих же регионах. Однако очевидно, что в большей части ФО разброс по частоте курения небольшой.

В таблице 4 приведены данные об уровне госпитализаций по поводу COVID-19, уровне переводов в ОРИТ и летальности среди мужчин и женщин по ФО РФ за 2020-2021гг. Из таблицы очевидны явные различия в показателях доли курящих в разных ФО.

Связь частоты курения с показателями госпитализации, тяжелого течения и летальности от COVID-19 по половозрастным группам

Оценка связи показателей частоты курения среди взрослого населения в различных половозрастных группах и уровня госпитализации с помощью квадратичной регрессионной модели статистически значимых связей между уровнем госпитализаций с COVID-19 и частотой курения не выявила.

На рисунке 1 представлены результаты анализа ассоциаций между частотой курения и тяжелой COVID-19 с переводом в ОРИТ в различных половозрастных группах. У молодых мужчин и женщин в возрастных группах 15-19 лет и 20-29 лет связь между частотой курения и уровнем госпитализаций в ОРИТ больных с COVID-19 носила практически линейный характер и не характеризовалась существенной значимостью. Среди женщин >20 лет

Таблица 3

Частота курения и частота госпитализаций пациентов с COVID-19
среди мужчин и женщин по ФО РФ за 2020–2021 гг

ФО/Пол	Распространенность курения (%)				Частота госпитализаций с COVID-19 (на 100 тыс. населения)			
	M	m	Me	IQR	M	m	Me	IQR
Дальневосточный ФО	29,42	1,09	28,09	29,55	3156,84	188,85	1789,34	3657,52
Женский	19,94	1,07	19,59	19,09	2868,91	222,32	1790,15	3219,77
Мужской	38,11	1,54	40	28,86	3448,11	305,24	1782,44	4019,29
Приволжский ФО	21,21	0,92	14,1	32,87	2278,11	135,47	1128,59	2802,86
Женский	7,39	0,45	6,16	8,58	2163,74	172,69	1209,7	2544,6
Мужской	31,75	1,17	35,16	28,35	2392,48	208,88	1071,76	2952,47
Северо-Западный ФО	24,32	0,95	22,16	28,28	3001,76	183,43	1722,36	3422,33
Женский	14,41	0,8	12,74	15,14	2695,53	223,01	1641,54	2896,77
Мужской	33,59	1,3	36,09	22,59	3309,73	290,44	1970,34	3987,8
Северо-Кавказский ФО	17,2	1,4	11,11	23,82	1714,11	125,9	964,5	2412
Женский	4,86	0,9	2,7	4,94	1686,13	166,89	1013,44	2144,56
Мужской	20,74	1,6	17,5	25,35	1742,35	189,46	904,95	2711,21
Сибирский ФО	25,34	1,19	19,05	34,11	3604,78	221,45	2192,58	4261,66
Женский	11,9	0,68	12,12	12,82	3422,5	277,31	2231,34	4101,37
Мужской	37,04	1,62	39,3	29,41	3787,05	345,64	2033,82	4472,82
Уральский ФО	22,31	1,32	17,24	30,86	3370,28	267,33	1938,56	3963,45
Женский	10,78	0,79	12,26	12,05	3196,14	348,95	1853,41	3498,02
Мужской	32,92	1,79	36,76	27,19	3546,25	406,69	2157,38	4495,2
Центральный ФО	22,82	0,81	16,81	31,3	2264,61	103,22	1289,04	2976,88
Женский	10,3	0,51	9,52	11,69	2156,11	136,21	1280,43	2902,97
Мужской	32,82	1,08	35,92	32,28	2373,11	155,1	1315,28	3112,19
Южный ФО	21,07	1,24	13,99	30,65	2516,91	172,16	1494,96	2861,2
Женский	7,61	0,56	6,83	7,69	2402,67	224,1	1395,36	2735,51
Мужской	32,31	1,59	34,29	25,83	2631,15	261,92	1580,45	2957,95

Примечание: ФО — федеральный округ, COVID-19 — COroNa Vlrus Disease 2019, IQR — межквартильный размах, M — средняя, Me — медиана, m — ошибка средней.

связь между частотой курения и уровнем госпитализаций в ОРИТ с COVID-19 была статистически незначимой. В то же время для мужчин статистически значимая связь наблюдалась в возрастных группах 20–29 лет, 50–59 лет, 70–79 лет ($p < 0,05$), где рост уровня госпитализаций в ОРИТ был связан с увеличением доли курящих. Таким образом, в средних и старших возрастных группах у мужчин наблюдается более выраженная связь между частотой курения и тяжестью течения COVID-19, требующей госпитализации в ОРИТ. Этот эффект не выражен среди женщин и в младших возрастных группах.

На рисунке 2 представлены результаты анализа связи уровня летальности от COVID-19 с частотой курения в различных возрастных группах. В молодых возрастных группах связь между курением и летальностью выражена слабо или отсутствует ($R^2=0,252$ для 15–19 лет, $R^2=0,002$ для 20–29 лет). В возрастной группе 30–39 лет кривая демонстрирует небольшой тренд роста летальности с увеличением

доли курящих ($R^2=0,046$, $p=0,001$). В средневозрастных группах (40–49, 50–59 и 60–69 лет) наблюдается более выраженная положительная связь между частотой курения и уровнем летальности ($R^2=0,11$). В старших возрастных группах (70–79 лет и ≥ 80 лет) связь между курением и летальностью ослабевает. В группе 70–79 лет кривая становится менее крутой, что отражает меньшую связь между показателями ($R^2=0,048$, $p=0,002$), а в группе 80 лет связь утрачивает статистическую значимость ($p=0,683$).

На рисунке 3 представлены данные о взаимосвязи уровня летальности от COVID-19 с частотой курения в различных возрастных группах, разделенных по полу. У мужчин в возрасте 15–19 лет наблюдается незначительная положительная связь ($R^2=0,15$, $p=0,049$), тогда как у женщин кривая демонстрирует значимые изменения ($R^2=0,35$, $p=0,002$), указывающие на слабую ассоциацию уровня летальности от COVID-19 с частотой курения. В группе 30–39 лет у женщин наблюдается небольшая положительная

Таблица 4

Уровень госпитализаций, переводов ОРИТ
и летальности пациентов с COVID-19 среди мужчин и женщин по ФО РФ за 2020-2021гг

ФО/Пол	Уровень госпитализаций с COVID-19		Уровень тяжелой COVID-19 с переводом в ОРИТ		Уровень летальности среди тяжелой COVID-19	
	М	m	М	m	М	m
Дальневосточный ФО	0,349	0,018	0,0281	0,0008	0,0493	0,0059
Женский	0,327	0,025	0,0280	0,0010	0,0400	0,0069
Мужской	0,371	0,025	0,0283	0,0011	0,0588	0,0095
Приволжский ФО	0,351	0,016	0,0300	0,0005	0,0610	0,0062
Женский	0,338	0,023	0,0300	0,0007	0,0494	0,0073
Мужской	0,364	0,024	0,0300	0,0008	0,0727	0,0099
Северо-Западный ФО	0,304	0,017	0,0296	0,0006	0,0550	0,0067
Женский	0,279	0,023	0,0294	0,0009	0,0443	0,0080
Мужской	0,331	0,025	0,0298	0,0008	0,0651	0,0106
Северо-Кавказский ФО	0,305	0,019	0,0274	0,0007	0,0446	0,0060
Женский	0,291	0,026	0,0274	0,0010	0,0359	0,0070
Мужской	0,319	0,029	0,0273	0,0010	0,0540	0,0099
Сибирский ФО	0,364	0,019	0,0283	0,0004	0,0556	0,0068
Женский	0,347	0,027	0,0284	0,0006	0,0444	0,0079
Мужской	0,380	0,028	0,0282	0,0007	0,0665	0,0110
Уральский ФО	0,323	0,025	0,0272	0,0005	0,0496	0,0080
Женский	0,307	0,034	0,0270	0,0007	0,0409	0,0095
Мужской	0,339	0,036	0,0275	0,0008	0,0579	0,0129
Центральный ФО	0,306	0,015	0,0279	0,0004	0,0553	0,0049
Женский	0,291	0,020	0,0287	0,0005	0,0448	0,0058
Мужской	0,322	0,021	0,0272	0,0005	0,0660	0,0079
Южный ФО	0,355	0,021	0,0277	0,0005	0,0590	0,0081
Женский	0,331	0,029	0,0278	0,0007	0,0484	0,0098
Мужской	0,379	0,030	0,0276	0,0007	0,0695	0,0128

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ФО — федеральный округ, COVID-19 — COrona VIrus Disease 2019, М — средняя, m — ошибка средней.

связь ($R^2=0,06$, $p=0,007$). Для возрастных групп 40-49 лет и 50-59 лет у мужчин и женщин тренд становится более выраженным. В группе 60-69 лет мужчины демонстрируют значимую положительную, хотя и слабую связь уровня летальности от COVID-19 с частотой курения ($R^2=0,05$, $p=0,018$), у женщин данной группы ассоциация показателей существенно слабее и прослеживается лишь в виде тенденции ($R^2=0,03$, $p=0,078$). В старших возрастных группах (70-79 лет и ≥ 80 лет) связь между курением и летальностью ослабевает; некоторая положительная ассоциация прослеживается ($R^2=0,06$, $p=0,039$) в этой группе у женщин.

Связь частоты курения с показателями госпитализации, тяжелого течения и летальности от COVID-19 по ФО РФ

На рисунке 4 представлены результаты регрессионного анализа взаимосвязи между уровнем госпитализаций больных COVID-19 и частотой курения среди мужчин и женщин в различных ФО РФ.

Как видно из рисунка, в Дальневосточном ФО среди мужчин наблюдается резкий рост уровня госпитализаций с увеличением доли курящих до определенного момента ($R^2=0,52$, $p<0,0001$), после чего уровень госпитализаций снижается. Аналогичный тренд виден и в других ФО, таких как Сибирский и Уральский, где кривая для мужчин также имеет выраженную форму перевернутой параболы. Среди женщин, несмотря на схожие тренды, связь уровня госпитализаций с курением менее выражена.

На рисунке 5 представлены результаты анализа взаимосвязи между частотой курения и уровнем тяжелых случаев COVID-19 среди мужчин и женщин в различных ФО.

В Дальневосточном ФО среди мужчин наблюдается положительная связь между курением и уровнем тяжелых случаев COVID-19, что может отражать рост числа таких случаев с увеличением числа курильщиков ($p=0,011$). В Сибирском ФО среди мужчин также выявлена значимая поло-

жительная зависимость между частотой курения и уровнем тяжелых COVID-19 ($p=0,007$), аналогичные данные получены и в Центральном ФО, тогда как для женщин подобных связей не наблюдалось.

В Приволжском, Северо-Западном, Северо-Кавказском, Уральском и Южном ФО статистически значимых ассоциаций между частотой курения и уровнем тяжелых COVID-19 установлено не было ($p>0,05$).

На рисунке 6 представлены результаты анализа взаимосвязи между уровнем летальности от COVID-19 и частотой курения в различных ФО. В большинстве округов наблюдается выраженная нелинейная связь с характерной обратной параболической зависимостью, более выраженной среди мужчин.

Обсуждение

Настоящее исследование представляет собой наиболее всестороннее изучение корреляций между показателями госпитализации, тяжёлыми исходами и смертностью от COVID-19, с одной стороны, и распространённостью курения среди взрослого населения, включая различные возрастные группы женщин и мужчин в РФ с использованием данных из 85 субъектов РФ, с другой. В аналогичных немногочисленных международных исследованиях, в которых анализировали связи показателей заболеваемости и смертности от COVID-19 с распространённостью курения глобально по миру [17] и в странах ОЭСР [16], эти связи в разрезе возрастных [17] или половозрастных [16] групп не изучали. В настоящем исследовании значимой связи между уровнем госпитализации по поводу COVID-19 и распространённостью курения среди разных возрастных групп женщин и мужчин не выявлено.

Вместе с тем, в данном исследовании выявлены статистически значимые связи между частотой курения среди отдельных половозрастных групп и тяжёлыми исходами и летальностью от COVID-19. При этом статистически значимая связь между тяжёлым течением COVID-19 и частотой курения отмечается уже с возрастной группы 20-29 среди мужчин (наиболее частых потребителей табачных изделий в сочетании с электронными сигаретами), а в более старших возрастных группах, начиная с 50-59 лет и старше, наблюдается тенденция к усилению связи между тяжелой COVID-19 и частотой курения, что может объясняться накопительным эффектом большей интенсивности и стажа курения (в пачках-лет) среди мужчин этих возрастных групп. Обратный параболический характер взаимосвязей у мужчин 30-39 и 40-49 лет, очевидно указывает на влияние на частоту госпитализаций в ОРИТ иных факторов, отличных от курения, среди этих пациентов с меньшим стажем курения.

Данные, характеризующие связь между уровнем летальности от COVID-19 и долей курящих, представлены для разных возрастных групп в целом, а также отдельно для мужчин и женщин в этих возрастных группах. Преимуществом подобного представления является сегментация данных и возможность выявления ассоциаций частоты курения и изучаемых показателей с учетом имеющейся региональной демографической структуры. Полученные результаты демонстрируют нелинейную направленность этих связей, существенно варьирующую в зависимости от возраста. Небольшой тренд роста летальности с увеличением частоты курения наблюдается, начиная с возрастной группы 30-39 лет ($R^2=0,046$, $p=0,006$) и становится более выраженным среди лиц 40-69 лет ($R^2=0,11$), где наблюдается наиболее высокая доля курящих, очевидно с большим стажем курения и пачек-лет. В более старших возрастных группах связь ослабевает, сохраняя, однако статистическую значимость, которая утрачивается только в группе 80 лет, что при низких значениях частоты курения может быть обусловлено влиянием иных, более значимых для этой возрастной категории, факторов на уровень летальности, как, например, коморбидность [18]. Пожилые люди чаще страдают от хронических заболеваний, которые сами по себе являются ФР при COVID-19; так уменьшение доли курящих среди более пожилых групп, в т.ч. может объяснять наблюдаемый разворот кривой. Эти связи сохраняют тенденции при рассмотрении отдельно среди мужчин и женщин.

При рассмотрении ассоциаций между частотой курения и уровнем госпитализаций, тяжёлых исходов и летальности от COVID-19 по ФО РФ также был выявлен параболический характер связей. Такой тип ассоциаций описан в публикации Arbel Yu, et al. [16], в которой обсуждается более сложный, нелинейный характер взаимосвязей между частотой курения с исходами COVID-19.

В настоящем исследовании выявлена статистически значимая параболическая связь между долей курящих среди мужчин и уровнем госпитализаций с COVID-19 практически во всех ФО. Характерной особенностью данного тренда являлся резкий подъем количества госпитализаций до определенного уровня с увеличением доли курящих, а затем дальнейший рост уровня госпитализаций, сопровождавшийся снижением частоты курения. Кроме того, конфигурация выявленного тренда может быть обусловлена и селективной смертностью — снижением доли курящих среди тех, кто остаётся в живых, и, следовательно, к наблюдению обратной связи между курением и летальностью в популяционном масштабе.

Выявленный тренд характерен для мужчин во всех ФО. Среди женщин связь уровня госпитализаций с курением менее выражена.

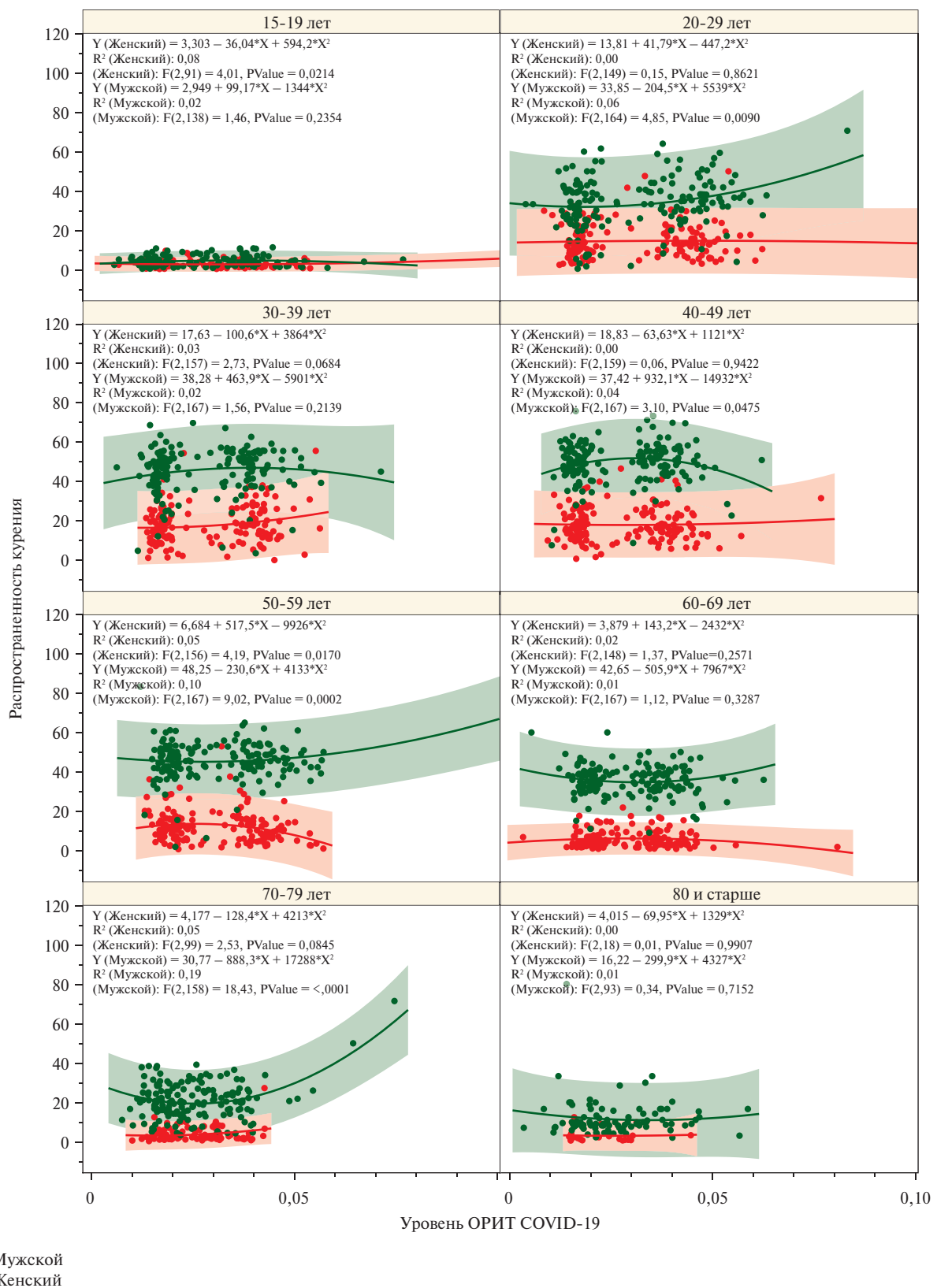


Рис. 1 Диаграммы рассеяния и квадратичная регрессионная функция, характеризующая взаимосвязь между частотой курения и уровнем тяжелых случаев COVID-19 с переводом в ОРИТ в различных половозрастных группах.

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, COVID-19 — Corona Virus Disease 2019. Элементы зеленого цвета на графике соответствуют данным, относящимся к лицам мужского пола, а элементы красного цвета — данным, относящимся к лицам женского пола. Точки на диаграмме представляют собой отдельные наблюдения. Интенсивно окрашенная линия отображает кривую регрессии, а область, закрашенная бледным оттенком, указывает диапазон доверительных интервалов, иллюстрирующих уровень неопределенности регрессионной модели. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

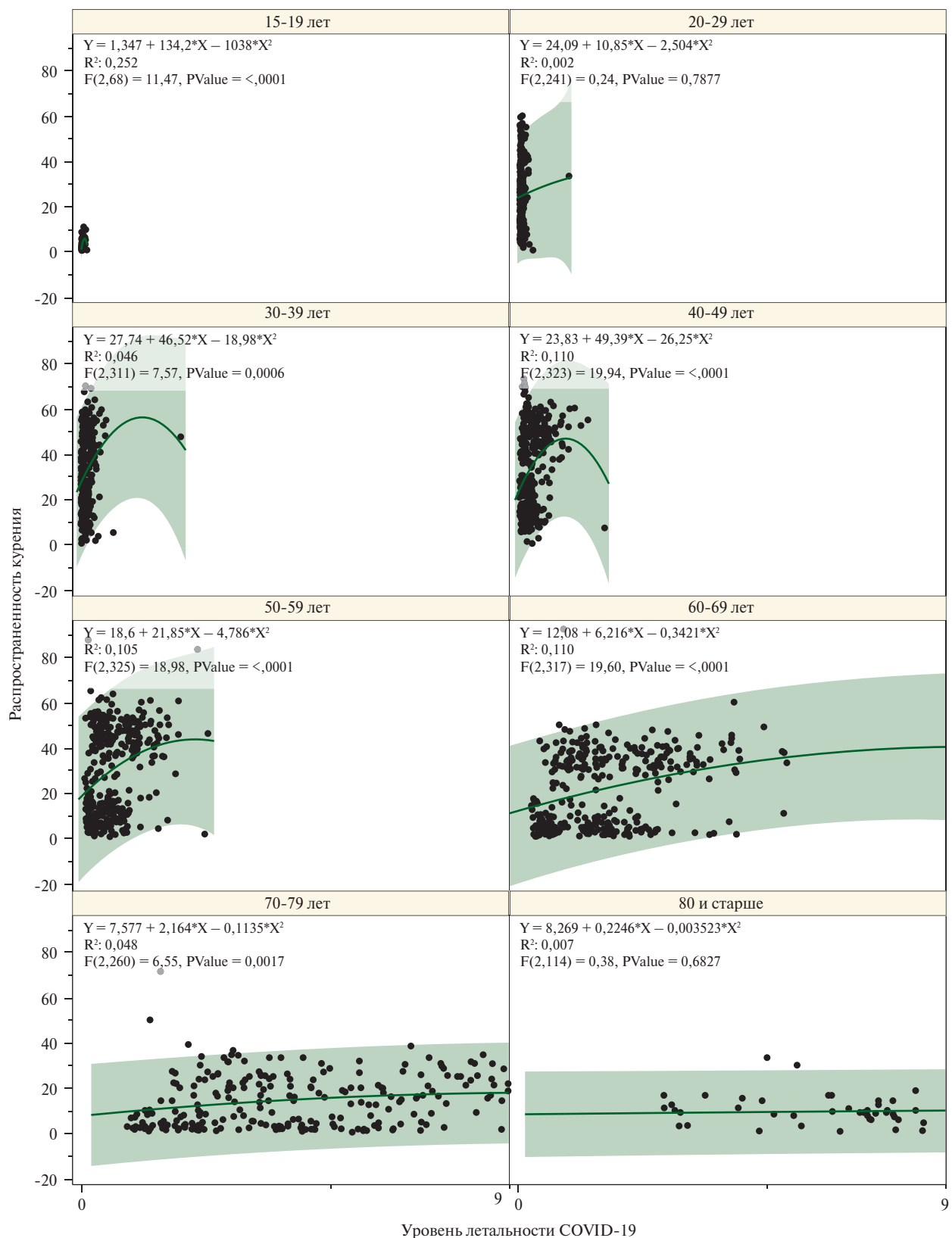
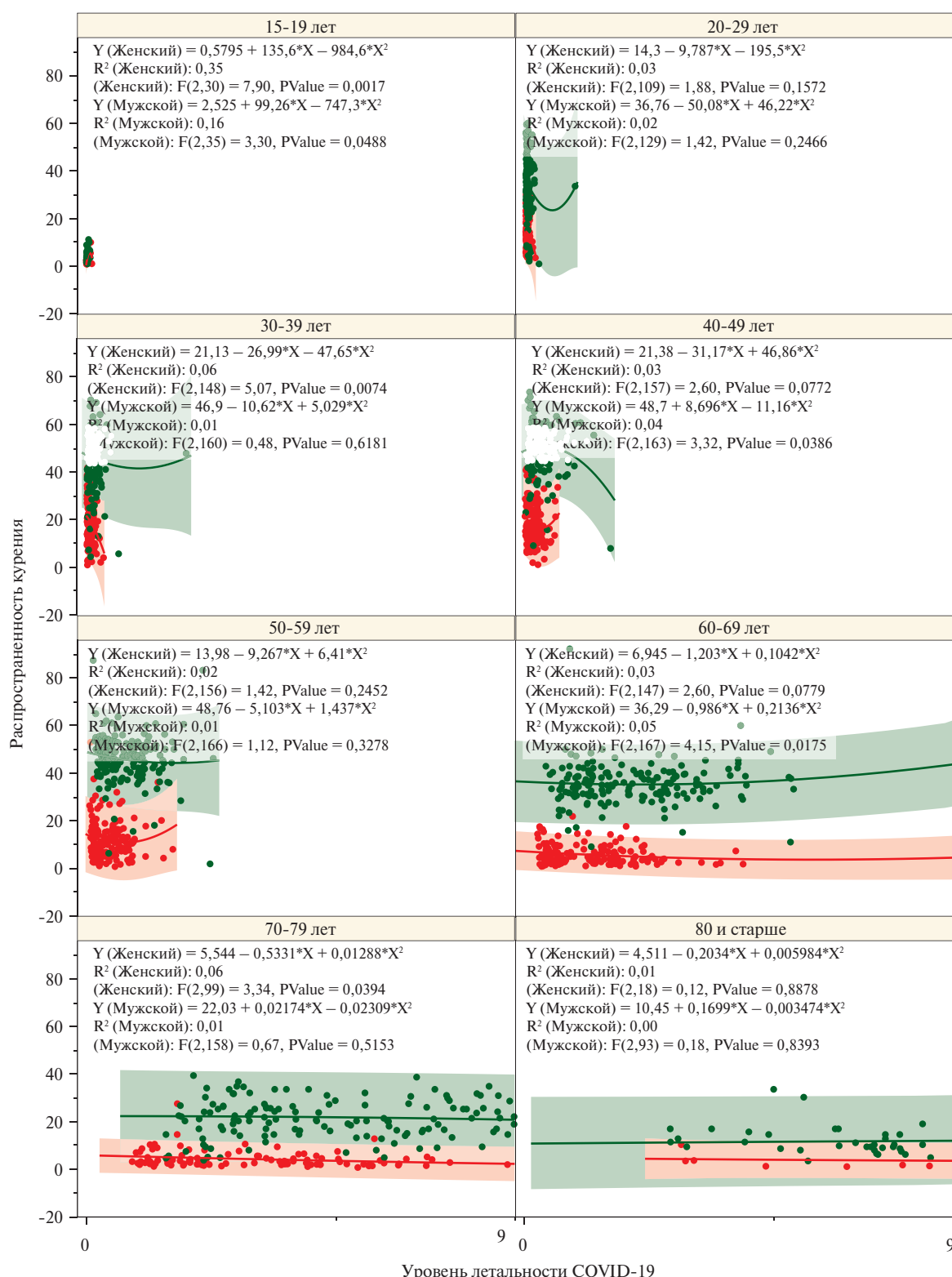


Рис. 2 Диаграммы рассеяния и квадратичная регрессионная функция, характеризующая взаимосвязь между частотой курения и уровнем летальности с COVID-19 в различных возрастных группах.

Примечание: COVID-19 — COroNaVirus Disease 2019. Точки на диаграмме представляют собой отдельные наблюдения. Интенсивно окрашенная линия отображает кривую регрессии, а область, закрашенная бледным оттенком, указывает диапазон доверительного интервала, иллюстрирующего уровень неопределенности регрессионной модели. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



Пол
— Мужской
— Женский

Рис. 3 Диаграммы рассеяния и квадратичная регрессионная функция, характеризующая взаимосвязь между частотой курения и уровнем летальности с COVID-19 в различных половозрастных группах.

Примечание: COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019. Элементы зеленого цвета на графике соответствуют данным, относящимся к лицам мужского пола, а элементы красного цвета — данным, относящимся к лицам женского пола. Точки на диаграмме представляют собой отдельные наблюдения. Интенсивно окрашенная линия отображает кривую регрессии, а область, закрашенная бледным оттенком, указывает диапазон доверительных интервалов, иллюстрирующий уровень неопределенности регрессионной модели. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

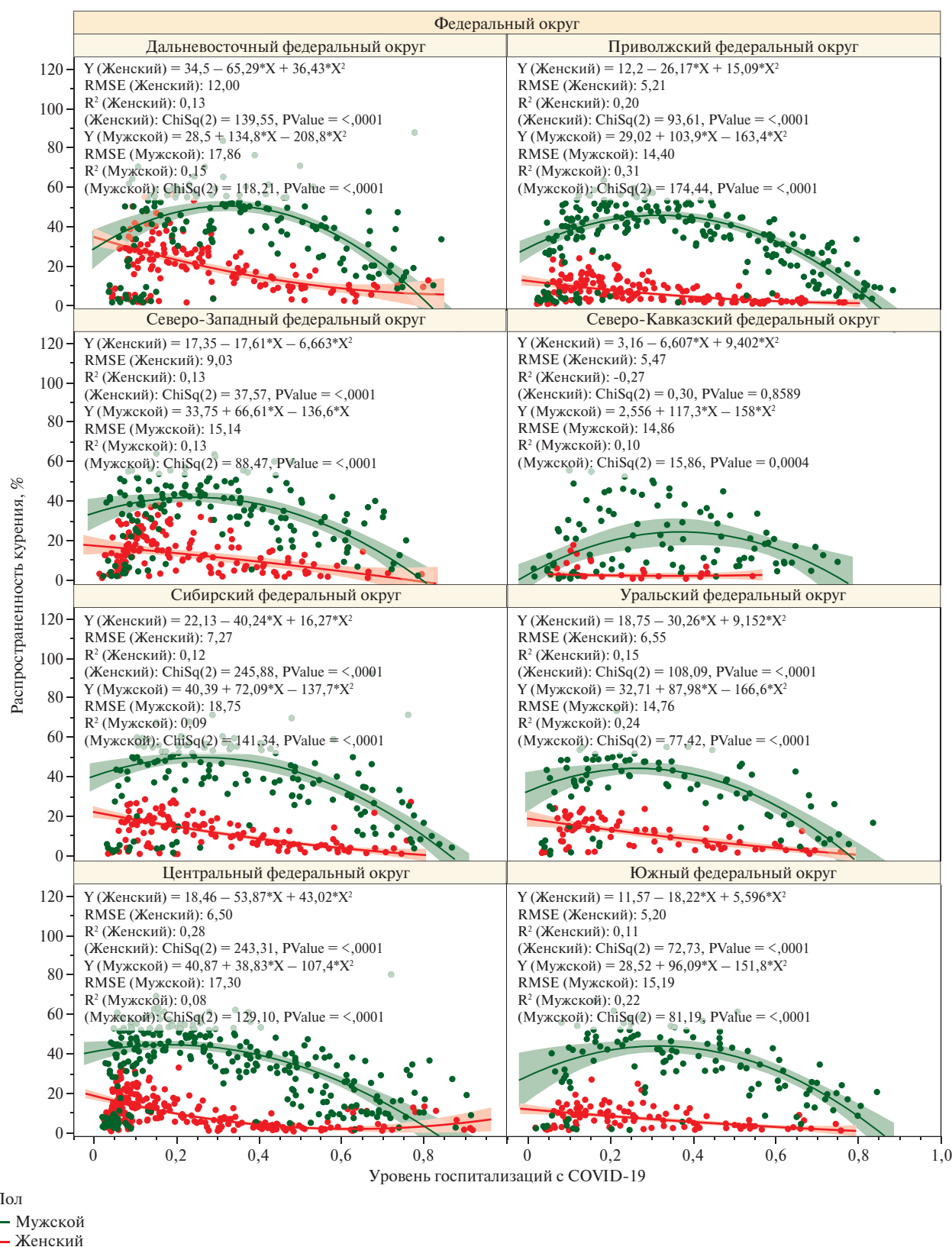


Рис. 4 Диаграммы рассеяния и квадратичная регрессионная функция, характеризующая взаимосвязь между уровнем госпитализаций с COVID-19 с частотой курения в различных ФО РФ.

Примечание: ФО — федеральный округ, COVID-19 — Corona Virus Disease 2019. Точки на диаграмме представляют собой отдельные наблюдения. Интенсивно окрашенная линия отображает кривую регрессии, а область, закрашенная бледным оттенком, указывает диапазон доверительного интервала, иллюстрирующего уровень неопределенности регрессионной модели. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



Рис. 5 Диаграммы рассеяния и квадратичная регрессионная функция, характеризующая взаимосвязь между частотой курения и уровнем тяжелых COVID-19 с переводом на ОРИТ в различных ФО РФ.

Примечание: ФО — федеральный округ, COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019. Точки на диаграмме представляют собой отдельные наблюдения. Интенсивно окрашенная линия отображает кривую регрессии, а область, закрашенная бледным оттенком, указывает диапазон доверительного интервала, иллюстрирующего уровень неопределенности регрессионной модели. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

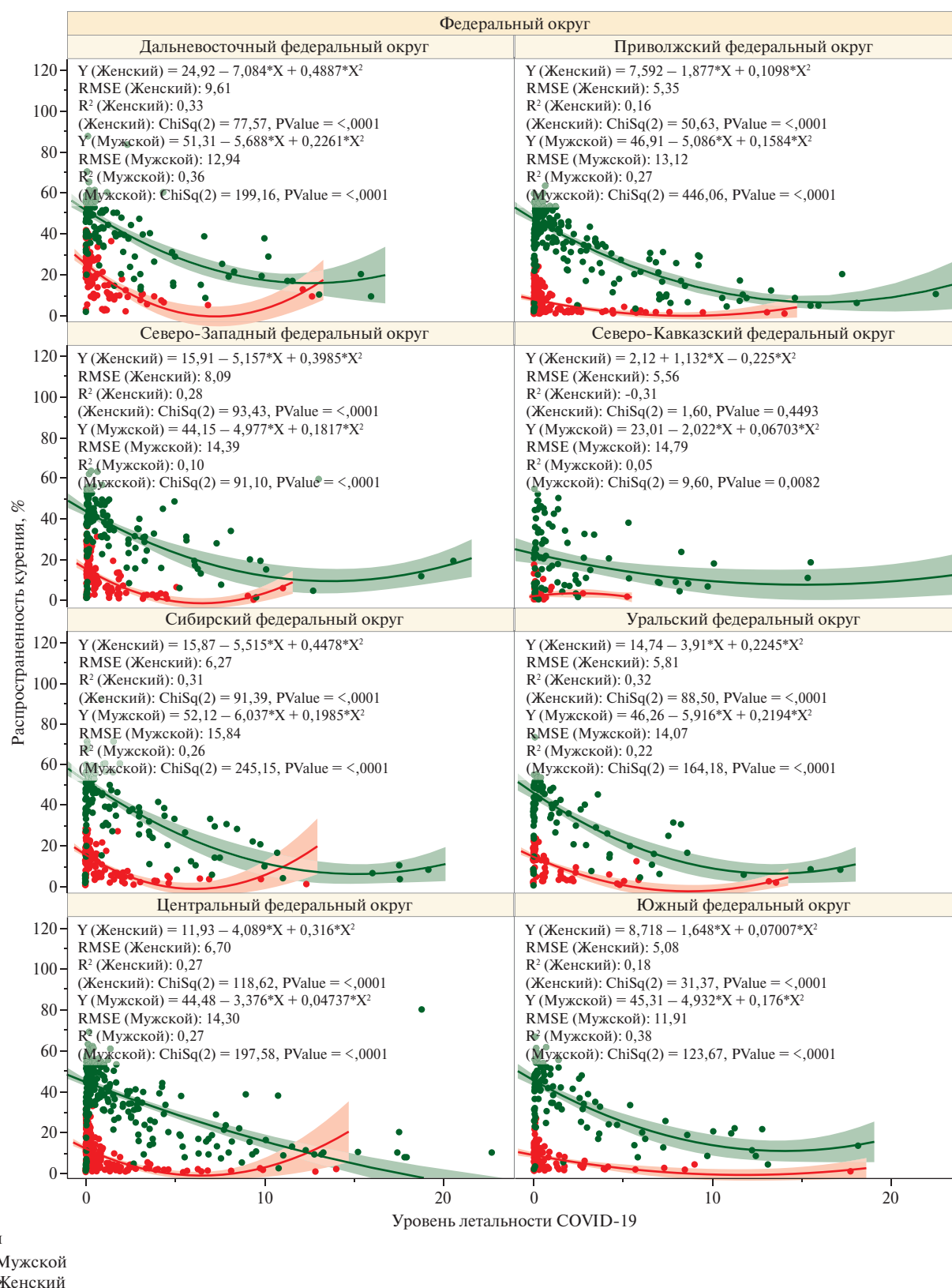


Рис. 6 Диаграммы рассеяния и квадратичная регрессионная функция, характеризующая взаимосвязь между уровнем летальности у пациентов COVID-19 и частотой курения в различных ФО РФ.

Примечание: ФО — федеральный округ, COVID-19 — COronaVirus Disease 2019. Точки на диаграмме представляют собой отдельные наблюдения. Интенсивно окрашенная линия отображает кривую регрессии, а область, закрашенная бледным оттенком, указывает диапазон доверительного интервала, иллюстрирующего уровень неопределенности регрессионной модели. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Результаты анализа взаимосвязи между частотой курения и уровнем тяжелых случаев COVID-19 среди мужчин и женщин в различных ФО также демонстрируют некоторые нелинейные взаимосвязи, особенно среди мужчин. Положительная связь между курением и уровнем тяжелых случаев COVID-19 среди мужчин наблюдается в Дальневосточном ФО ($p=0,011$), в Сибирском ФО ($p=0,007$), где доля курящих среди мужчин больше, чем в других ФО РФ.

Результаты анализа связей между уровнем летальности от COVID-19 и частотой курения демонстрируют обратную зависимость. Аналогичные результаты были получены в исследовании Magfira N и Helda H в подгруппе стран со средним высоким и высоким доходом, в то время как в группе стран со средним низким доходом была выявлена прямая корреляционная связь между распространенностью курения и уровнем смертности от COVID-19 [17]. Авторы аргументируют, что ~80% курящих проживают в странах с низким и низким средним доходом, где наряду с высокими темпами роста населения и ростом его благосостояния, действуют относительно слабые меры борьбы против табака по сравнению со странами с высоким или средним высоким доходом. В настоящем исследовании показано, что характер связей летальных исходов COVID-19 с частотой курения различается по половозрастным группам и применительно к населению ФО без разделения на возрастные группы эти связи имеют обратный характер. В РФ антитабачная политика привела к существенному снижению распространенности курения среди населения и в этом субъекты РФ и ФО немногим отличаются друг от друга².

Исследование имеет ряд достоинств и ограничений.

Безусловное *достоинство исследования* в том, что результаты получены на основе обработки обширного материала, включающего данные по 85 субъектам РФ за период 2020-2021гг, что обеспечило высокую значимость полученных результатов. Кроме того, исследование связей госпитализированных случаев по поводу COVID-19 и неблагоприятных его исходов с частотой курения выполнена с глубокой сегментацией по половозрастным груп-

пам и ФО, что позволило лучше изучить непростой характер этих связей.

Ограничения исследования. Анализ проводился на популяционном уровне с использованием сводной базы данных выборочных наблюдений Росстата и регистра COVID-19, что не позволило исследовать причинно-следственные связи между частотой курения и исходами COVID-19. Это обстоятельство также не позволяло учесть такие параметры, как количество выкуриваемых сигарет в день, стаж курения, использование различных форм табачных изделий, что позволило бы точнее оценить влияние курения на исходы COVID-19. В настоящей статье проанализированы только показатели, связанные с частотой курения табака, без учета потребления электронных сигарет. Также важным ограничением явилась невозможность изучения прямой связи исходов COVID-19 с такими значимыми факторами, как наличие сердечно-сосудистых, респираторных, онкологических заболеваний, а также доступность медицинской помощи и другие социально-экономические факторы, которые могли повлиять на исходы COVID-19, но эти эффекты частично могли нивелироваться за счет выполненной глубокой сегментации по федеральным округам и половозрастным группам.

Заключение

Изучение взаимосвязей между уровнем госпитализаций по поводу COVID-19, тяжелым течением и неблагоприятных исходов заболевания и частотой курения среди взрослого населения в 85 регионах РФ выявило более сложные, чем линейные, закономерности между этими показателями. Глубокий сегментированный анализ этих взаимосвязей в различных половозрастных группах взрослого населения и по ФО РФ позволил выявить значимые ассоциации, объясняющие вклад частоты курения, в частности среди мужчин, в уровень госпитализаций в различных ФО РФ, а также тяжелых исходов и летальности от COVID-19 в отдельных возрастных группах мужчин и женщин и в различных ФО РФ. Эффективные меры политики по противодействию потреблению табака, направленные на сокращение курения, необходимы для смягчения неблагоприятных последствий коронавирусных инфекций.

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

² Федеральная служба государственной статистики. Итоги Выборочного наблюдения состояния здоровья населения 2019-2023гг.

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекцион-
2. Drapkina OM, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Prevalence of smoking and its changes over time in Russia: Data from

ных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.

- 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.
3. Biryukova AI. Statistical Analysis of Changes in Tobacco Consumption amid the COVID-19 Pandemic. Voprosy statistiki. 2022; 29(5):110-18. (In Russ.) Бирюкова А.И. Статистический анализ изменений в потреблении табачной продукции в условиях пандемии COVID-19. Вопросы статистики. 2022;29(5):110-18. doi:10.34023/2313-6383-2022-29-5-110-118.
4. Smirnova MI, Samorodskaya IV, Drapkina OM. Variability of death rates from respiratory diseases in the regions of the Russian Federation during the COVID-19 pandemic and the three previous years. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024;27(4):82-8. (In Russ.) Смирнова М.И., Самородская И.В., Драпкина О.М. Вариабельность показателей смертности от болезней органов дыхания в регионах Российской Федерации в период пандемии COVID-19 и три предыдущих года. Профилактическая медицина. 2024;27(4):82-8. doi:10.17116/profmed20242704182.
5. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Kakorina EP, et al. COVID-19 and regional mortality in the Russian Federation. Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(7):14-21. (In Russ.) Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П. и др. COVID-19 и региональная смертность в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2021;24(7):14-21. doi:10.17116/profmed20212407114.
6. Stupak VS, Zubko AV, Manoshkina EM, Kobyakova OS, et al. Healthcare in Russia during the COVID-19 pandemic: challenges, systemic issues and addressing priorities. The Russian Journal of Preventive medicine. 2022;25(11):21-7. (In Russ.) Ступак В.С., Зубко А.В., Маношкина Е.М., Кобякова О.С. и др. Здравоохранение России в период пандемии COVID-19: вызовы, системные проблемы и решение первоочередных задач. Профилактическая медицина. 2022;25(11):21-7. doi:10.17116/profmed20222511121.
7. Klimenko TV, Korchagina GA, Fadeeva EV, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on prevalence and features of tobacco, alcohol and illicit drugs use based on results of international and domestic studies. Russian Journal of Psychiatry. 2021;5(5):83-92. (In Russ.) Клименко Т.В., Корчагина Г.А., Фадеева Е.В. и др. Влияние пандемии COVID-19 на распространённость и особенности потребления табака, алкоголя и наркотических средств по данным зарубежных и отечественных исследований. Российский психиатрический журнал. 2021;5(5):83-92. doi:10.47877/1560-957X-2021-10509.
8. Gambaryan MG, Drapkina OM. Tobacco smoking and COVID-19: an old enemy in a new guise. Review of current publications. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2604. (In Russ.) Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Курение табака и COVID-19: старый враг в новом обличии. Обзор текущей научной литературы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2604. doi:10.15829/1728-8800-2020-2604.
9. Yablonskiy PK, Sukhovskaya OA, Smirnova M. Influence of tobacco smoking on COVID-19 incidence and outcome MedAlliance. 2020;8(2):93-7. (In Russ.) Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А. Влияние табакокурения на заболеваемость и исходы COVID-19. МедАльянс 2020;8(2):93-7. doi:10.36422/23076348-2020-8-2-93-97.
10. Benowitz NL, Goniewicz ML, Halpern-Felsher B, et al. Tobacco product use and the risks of SARS-CoV-2 infection and COVID-19: current understanding and recommendations for future research. Lancet Respir Med. 2022;10(9):900-15. doi:10.1016/S2213-2600(22)00182-5.
11. Simons D, Shahab L, Brown J, et al. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). Addiction. 2021;116(6):1319-68. doi:10.1111/add.15276.
12. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2020;11;15(5):e0233147. doi:10.1371/journal.pone.0233147.
13. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2020;22(9):1653-6. doi:10.1093/ntr/ntaa082.
14. Gülsen A, Yigitbas BA, Uslu B, et al. The Effect of Smoking on COVID-19 Symptom Severity: Systematic Review and Meta-Analysis. Pulm Med. 2020;2020:7590207. doi:10.1155/2020/7590207.
15. Active Smokers Are at Higher Risk of COVID-19 Death: A Systematic Review and Meta-analysis. Nicotine Tob Res. 2023;25(2):177-184. doi:10.1093/ntr/ntac085. PMID: 35363877.
16. Arbel Y, Fialkoff C, Kerner A, et al. Can smoking prevalence explain COVID-19 indicators (cases, mortality, and recovery)? A comparative study in OECD countries. Environ Sci Pollut Res Int. 2022; 29(36):55302-10. doi:10.1007/s11356-022-21240-8.
17. Magfira N, Helda H. Correlation Between Adult Tobacco Smoking Prevalence and Mortality of Coronavirus Disease-19 Across the World. Acta Med Indones. 2020;52(4):318-25. PMID: 33377876.
18. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.

