

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>

№ 7, 2025

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 (Свидетельство ПИ № 77-11335), новое свидетельство: ПИ № ФС 77-79891 от 18.12.2020

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, КИ

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 Клешеногов 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: 11.08.2025

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 24 7'2025

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)
Бузиашили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Гальявич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)
Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткина 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)

Абдулганиева 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,
new number: ПИ № 77-79891 dated 18.12.2020

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.roscardio.ru/ru/subscription

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

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

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

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
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 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.24 7'2025

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)

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. Dzhihioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (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)

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

Olga Yu. Kuznetsova (St. Petersburg, Russia)
Vadim I. Mazurov (St. Petersburg, Russia)
Laziz N. Niyazov (Bukhara, Uzbekistan)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

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

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

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

Содержание

Вступительное слово

5

Оригинальные статьи

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

Гарбузова Е. В., Кузнецов А. А., Нестерец А. М.,
Афанасьева А. Д., Шрамко В. С., Имаева А. Э.,
Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Симонова Г. И.,
Драпкина О. М.

Интервал QTc ассоциирован с С-реактивным белком у жителей г. Новосибирска независимо от кардиометаболических факторов риска и ишемической болезни сердца (в рамках ЭССЕ-РФ3)

6

Фибрилляция предсердий

Басиева М. А., Шварц В. А., Сокольская М. А.,
Донакян С. А., Филатов А. Г., Аванесян Г. А.,
Испирян А. Ю.

Роль "новых" индексов системного воспаления в развитии рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной изоляции устьев легочных вен

14

Ожирение

Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Иванова А. А.,
Дубовская Н. И., Рогозжкина Е. А., Веденикин Т. Ю.,
Замятин Р. А., Борисова А. Л., Джиоева О. Н.,
Драпкина О. М.

Биохимический профиль сыворотки крови пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия ожирения

24

Факторы риска

Газиев Т. Ф., Мулерова Т. А., Цыганкова Д. П.,
Нахратова О. В., Баздырев Е. Д., Артамонова Г. В.

Вклад факторов риска в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у населения Кемеровской области (по данным проспективного исследования)

34

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

Перхов В. И., Александрова О. Ю.

Высокотехнологичная медицинская помощь: достижения и актуальные проблемы

42

Клиника и фармакотерапия

Комаров А. Л., Кривошеева Е. Н., Панченко Е. П.,
Яровая Е. Б., Балахоннова Т. В., Власова Э. Е.,
Хакимова М. Б., Погорелова О. А., Чернышева Е. Г.

Эффективность и безопасность различных режимов многокомпонентной антитромботической терапии у больных с мультифокальным атеросклерозом (исследование реальной клинической практики)

51

Contents

Address to the readers

Original articles

Ischemic heart disease and myocardial infarction

Garbuzova E. V., Kuznetsov A. A., Nesterets A. M.,
Afanasyeva A. D., Shramko V. S., Imaeva A. E.,
Muromtseva G. A., Balanova Yu. A., Simonova G. I.,
Drapkina O. M.

QTc interval is associated with C-reactive protein in Novosibirsk residents regardless of cardiometabolic risk factors and coronary artery disease (within the ESSE-RF3 study)

Atrial fibrillation

Basieva M. A., Shvarts V. A., Sokolskaya M. A.,
Donakanyan S. A., Filatov A. G., Avanesyan G. A.,
Ispiryan A. Yu.

Role of novel indices of systemic inflammation in atrial fibrillation recurrence after cryoballoon pulmonary vein isolation

Obesity

Timofeev Yu. S., Metelskaya V. A., Ivanova A. A.,
Dubovskaya N. I., Rogozhkina E. A., Vedenikin T. Yu.,
Zamyatin R. A., Borisova A. L., Dzhioeva O. N.,
Drapkina O. M.

Serum biochemical profile in patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction depending on obesity

Risk factors

Gaziev T. F., Mulerova T. A., Tsygankova D. P.,
Nakhratova O. V., Bazdyrev E. D., Artamonova G. V.

Contribution of risk factors to the development of adverse cardiovascular events in Kemerovo Oblast population: data from a prospective study

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

Perkhov V. I., Aleksandrova O. Yu.

High-tech health care: achievements and current problems

Clinic and pharmacotherapy

Komarov A. L., Krivosheeva E. N., Panchenko E. P.,
Yaroyaya E. B., Balakhonova T. V., Vlasova E. E.,
Khakimova M. B., Pogorelova O. A., Chernysheva E. G.

Efficacy and safety of various regimens of multiagent antithrombotic therapy in patients with multifocal atherosclerosis (data from real-world practice)

Терещенко С. Н., Жиров И. В., Шангина А. М., Палеев Ф. Н., Бойцов С. А., Уранов А. Е., Астракова К. С., Михеенко И. Л., Гартунг А. А., Спиридонов А. А., Кривошеев Ю. С., Шестова И. И., Марков Д. С., Строкольская И. Л., Барбараш О. Л., Мешкова М. А., Стародубцева И. А., Гурина Н. А., Петраковская В. А.

Влияние сервиса поддержки принятия врачебных решений на соблюдение клинических рекомендаций при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (исследование SPHERA-HF)

Методы исследования

Ряднова Е. О., Кицышин В. П.
Возможности контурного анализа электрокардиограммы в прогнозировании тяжелого течения новой коронавирусной инфекции

Зуралов О. Е., Соловьев В. А., Ардеев В. Н., Гарин Ю. Ю., Ибрагимов И. М., Козлов К. Л., Михайлов С. С., Кирпичников И. Р., Белков М. А., Латкин О. Е., Газизов Д. В., Мингалиева А. М., Воробьевский Д. А.

Роль внутрисудистой ультразвуковой визуализации при выполнении чрескожных коронарных вмешательств с минимальным введением контрастного вещества у пациентов с острым коронарным синдромом

Мнение по проблеме

Марданов Б. У., Мамедов М. Н.
Нарушения ритма сердца у лиц с поражениями клапанного аппарата. Мнение по проблеме

Обзор литературы

Гаранин А. А., Айдумова О. Ю., Рубаненко А. О., Хуморова А. Р., Колсанов А. В.
Возможности акустического анализа голоса в диагностике хронических неинфекционных заболеваний: систематический обзор и метаанализ

Клинические случаи

Корнева В. А., Мандельштам М. Ю., Орлов А. В., Кузнецова Т. Ю., Захарова Ф. М.
Идентификация патогенной делеции с.925_931del гена рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR), характерной для финской Карелии, в семье с семейной гиперхолестеринемией в Петрозаводске. Клинический случай

Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Замятин Р. А., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т.
Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у пациентки, перенесшей транскатетерную имплантацию аортального клапана. Клинический случай

60

Tereshchenko S. N., Zhironov I. V., Shangina A. M., Paleev F. N., Boytsov S. A., Uranov A. E., Astrakova K. S., Mikheenko I. L., Gartung A. A., Spiridonov A. A., Krivosheev Yu. S., Shestova I. I., Markov D. S., Strokolskaya I. L., Barbarash O. L., Meshkova M. A., Starodubtseva I. A., Gurina N. A., Petrakovskaya V. A.

Impact of a clinical decision support system on adherence to clinical guidelines in the management of patients with heart failure (SPHERA-HF study)

Methods of research

74

Ryadnova E. O., Kitsyshin V. P.
Potential of electrocardiogram contour analysis in predicting severe coronavirus disease 2019

82

Zuralov O. E., Soloviev V. A., Ardeev V. N., Garin Yu. Yu., Ibragimov I. M., Kozlov K. L., Mikhailov S. S., Kirpichnikov I. R., Belkov M. A., Latkin O. E., Gazizov D. V., Mingaliyeva A. M., Vorobyevsky D. A.

Role of intravascular ultrasound imaging in minimally enhanced percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome

Opinion on a problem

89

Mardanov B. U., Mamedov M. N.
Arrhythmias in individuals with valvular heart disease. Opinion on the problem

Literature review

102

Garanin A. A., Aidumova O. Yu., Rubanenko A. O., Khumorova A. R., Kolsanov A. V.
Potential of acoustic voice analysis in diagnostics of noncommunicable diseases: a systematic review and meta-analysis

Clinical cases

111

Korneva V. A., Mandelstam M. Yu., Orlov A. V., Kuznetsova T. Yu., Zakharova F. M.
Identification of pathogenic deletion c.925_931del of the low-density lipoprotein receptor (LDLR) gene, characteristic of Finnish Karelia, in a family with familial hypercholesterolemia in Petrozavodsk. A case report

117

Vasiliev D. K., Arablinsky N. A., Zamyatin R. A., Shukurov F. B., Feshchenko D. A., Taliuridze M. T.
Endovascular myocardial revascularization in a patient after transcatheter aortic valve implantation: a case report

Уважаемые читатели,

изучение биохимического профиля сыворотки крови пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия ожирения открывает новые возможности для использования комплекса кардиомаркеров (в т.ч. белков теплового шока) и биомаркеров ремоделирования межклеточного матрикса в диагностике и прогнозировании лечения. *Тимофеев Ю. С. и соавт.* указывают на вовлеченность ожирения в патогенез хронической СН и патофизиологические процессы, происходящие при декомпенсации СН.

Продолжается публикация результатов исследований, проведенных в рамках исследования российской популяции ЭССЕ-РФЗ: *Гарбузовой Е. В. и соавт.* представлено изучение ассоциации интервала QTc с уровнем С-реактивного белка у жителей г. Новосибирска независимо от кардиометаболических факторов риска и ишемической болезни сердца.

Приобретенные пороки клапанов сердца являются причиной увеличения глобальной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В статье *Мамедова М. Н. и соавт.* рассматриваются наиболее часто встречающиеся типы клапанного поражения сердца среди взрослых, вопросы эпидемиологии, особенности патогенеза и современные взгляды на их коррекцию.

Клинический случай, представленный *Васильевым Д. К. и соавт.* демонстрирует успешное эндо-



вазкулярное лечение многососудистого поражения коронарного русла под контролем внутрисосудистого определения показателей коронарного кровотока у коморбидной пациентки, ранее перенесшей транскатетерную имплантацию аортального клапана.

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

Интервал QTc ассоциирован с С-реактивным белком у жителей г. Новосибирска независимо от кардиометаболических факторов риска и ишемической болезни сердца (в рамках ЭССЕ-РФ3)

Гарбузова Е. В.¹, Кузнецов А. А.¹, Нестерец А. М.¹, Афанасьева А. Д.¹, Шрамко В. С.¹, Имаева А. Э.², Муромцева Г. А.², Баланова Ю. А.², Симонова Г. И.¹, Драпкина О. М.¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук" (НИИТГПМ — филиал ИЦиГ СО РАН). Новосибирск; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучение ассоциации интервала QT с С-реактивным белком (СРБ) в комплексе с кардиометаболическими факторами риска и ишемической болезнью сердца (ИБС) в выборке жителей г. Новосибирска.

Материал и методы. В исследование включены 1042 человека — жителей г. Новосибирска — 510 (48,9%) мужчины, в возрасте 35-74 лет (в рамках исследования ЭССЕ-РФ3 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, третье исследование). В программу обследования входили взятие крови, сбор демографических и социальных данных, антропометрия, измерение артериального давления, запись электрокардиограммы. Пороговым значением СРБ считали значение ≥ 5 мг/л. Наличие ИБС и ее категории устанавливали на основании опросника Rose GA и оценки электрокардиограммы согласно Миннесотскому Коду. Измерение интервала QT производили в отведении V5.

Результаты. Интервал QTc коррелирует с возрастом, окружностью талии, уровнем систолического АД, триглицеридов, глюкозы крови и СРБ. Интервал QTc прямо независимо ассоциирован с возрастом, женским полом, уровнем артериального давления $\geq 140/90$ мм рт.ст., глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, СРБ ≥ 5 мг/л и ИБС. Стандартизированный интервал QTc был продолжительнее у лиц с СРБ ≥ 5 мг/л, чем у лиц с СРБ < 5 мг/л (400,71 [404,43; 397,05] vs 393,98 [396,17; 391,80] мс).

Заключение. У жителей г. Новосибирска интервал QTc ассоциирован с повышенным уровнем СРБ независимо от наличия ИБС и других кардиометаболических факторов риска.

Ключевые слова: интервал QTc, С-реактивный белок, кардиометаболические факторы риска, ишемическая болезнь сердца, жители Новосибирска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/04-2025

Рецензия получена 19/04-2025

Принята к публикации 06/06-2025



Для цитирования: Гарбузова Е. В., Кузнецов А. А., Нестерец А. М., Афанасьева А. Д., Шрамко В. С., Имаева А. Э., Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Симонова Г. И., Драпкина О. М. Интервал QTc ассоциирован с С-реактивным белком у жителей г. Новосибирска независимо от кардиометаболических факторов риска и ишемической болезни сердца (в рамках ЭССЕ-РФ3). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(7):4408. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4408. EDN: GZBCQB

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: stryukova.j@mail.ru

[Гарбузова Е. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Кузнецов А. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-3502-7599, Нестерец А. М. — к.м.н., м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0002-1432-0473, Афанасьева А. Д. — к.м.н., зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7875-1566, Шрамко В. С. — к.м.н., н.с. лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-0436-2549, Имаева А. Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Симонова Г. И. — д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-4030-6130, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430]

QTc interval is associated with C-reactive protein in Novosibirsk residents regardless of cardiometabolic risk factors and coronary artery disease (within the ESSE-RF3 study)

Garbuzova E. V.¹, Kuznetsov A. A.¹, Nesterets A. M.¹, Afanasyeva A. D.¹, Shramko V. S.¹, Imaeva A. E.², Muromtseva G. A.², Balanova Yu. A.², Simonova G. I.¹, Drapkina O. M.¹

¹Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk;

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the association of the QT interval with C-reactive protein (CRP) in combination with cardiometabolic risk factors and coronary artery disease (CAD) in a sample of Novosibirsk residents.

Material and methods. The study included 1042 Novosibirsk residents (men, 510 (48,9%)), aged 35-74 years (as part of the ESSE-RF3 study). The examination program included blood sampling, collection of demographic and social data, anthropometry, blood pressure measurement, and electrocardiography. CRP threshold value was considered to be ≥ 5 mg/l. CAD and its categories were established by Rose GA questionnaire and electrocardiogram assessment according to the Minnesota Code. The QT interval was measured in lead V5.

Results. The QTc interval correlates with age, waist circumference, systolic blood pressure, triglycerides, blood glucose, and CRP. The QTc interval was directly and independently associated with age, female sex, blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg, fasting plasma glucose $\geq 6,1$ mmol/L, CRP ≥ 5 mg/L, and CAD. The standardized QTc interval was longer in individuals with CRP ≥ 5 mg/L than in individuals with CRP < 5 mg/L (400,71 [404,43; 397,05] vs, 393,98 [396,17; 391,80] ms).

Conclusion. In Novosibirsk residents, the QTc interval is associated with elevated CRP levels regardless of the presence of CAD and other cardiometabolic risk factors.

Keywords: QTc interval, C-reactive protein, cardiometabolic risk factors, coronary artery disease, Novosibirsk residents.

Relationships and Activities: none.

Garbuzova E. V. * ORCID: 0000-0001-5316-4664, Kuznetsov A. A. ORCID: 0000-0003-3502-7599, Nesterets A. M. ORCID: 0000-0002-1432-0473, Afanasyeva A. D. ORCID: 0000-0001-7875-1566, Shramko V. S. ORCID: 0000-0002-0436-2549, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Simonova G. I. ORCID: 0000-0002-4030-6130, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: strukova.j@mail.ru

Received: 04/04-2025

Revision Received: 19/04-2025

Accepted: 06/06-2025

For citation: Garbuzova E. V., Kuznetsov A. A., Nesterets A. M., Afanasyeva A. D., Shramko V. S., Imaeva A. E., Muromtseva G. A., Balanova Yu. A., Simonova G. I., Drapkina O. M. QTc interval is associated with C-reactive protein in Novosibirsk residents regardless of cardiometabolic risk factors and coronary artery disease (within the ESSE-RF3 study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4408. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4408. EDN: GZBCQB

АД — артериальное давление, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ОТ — окружность талии, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ЭКГ — электрокардиография, ЭССЕ-РФ3 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Удлинение скорректированного интервала QT (QTc) связано с повышенным риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и внезапной смерти.
- В ряде работ продемонстрирована связь продолжительности интервала QTc с воспалительными маркерами, в т.ч. уровнем С-реактивного белка.

Что добавляют результаты исследования?

- Показано, что интервал QTc ассоциирован с уровнем С-реактивного белка независимо от наличия ишемической болезни сердца и других кардиометаболических факторов риска у жителей Российской Федерации на примере г. Новосибирска.

Key messages

What is already known about the subject?

- Corrected QT interval (QTc) prolongation is associated with an increased risk of life-threatening cardiac arrhythmias and sudden death.
- A number of studies have demonstrated a relationship between QTc interval duration and inflammatory markers, including the level of C-reactive protein.

What might this study add?

- We showed that the QTc interval is associated with C-reactive protein level regardless of the presence of coronary artery disease and other cardiometabolic risk factors in Russian residents using the example of Novosibirsk.

Введение

Удлинение скорректированного интервала QT (QTc) связано с повышенным риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и внезапной смерти. Удлинение интервала QT может

быть как врожденным, так и приобретенным (на фоне приема некоторых лекарственных средств, как следствие ряда заболеваний) [1].

Связь пролонгации интервала QTc с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипер-

тензией, показателями липидного профиля плазмы крови достаточно хорошо изучена [2-5], в т.ч. в наших предшествующих исследованиях [6, 7]. Результаты проведенного исследования в рамках программы ВОЗ MONICA (Monitoring of cardiac mortality and their risk factors in different regions of the world) [8], вошедшие в метаанализ, опубликованный в журнале Epidemiology в 2011г [9], подтвердили прогностическую значимость интервала QTc в отношении смерти от всех причин и кардиоваскулярной смерти в популяции мужчин г. Новосибирска в возрасте 25-64 лет.

В ряде клинических работ продемонстрирована связь продолжительности интервала QTc с уровнем С-реактивного белка (СРБ) [10-12]. Однако ассоциация воспаления и продолжительности интервала QTc изучена недостаточно. На сегодняшний день известны лишь 3 популяционные исследования за рубежом [10, 13, 14]. Данная ассоциация и ее независимый характер не оценивались в рамках репрезентативного исследования населения, в т.ч. и контексте изучения одновременного влияния сердечно-сосудистых факторов и ИБС в российской и сибирской популяциях.

Целью исследования стало изучение ассоциации интервала QT с СРБ наряду с кардиометаболическими факторами риска и ИБС в выборке жителей г. Новосибирска.

Материал и методы

В период 2020-2022гг проведено обследование населения г. Новосибирска в возрасте от 35 до 74 лет в рамках исследования ЭССЕ-РФ3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование) [15] на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН.

Была сформирована репрезентативная выборка из 2000 человек с помощью генератора случайных чисел. Отклик составил 60%, в обследование вошли 1200 человек,

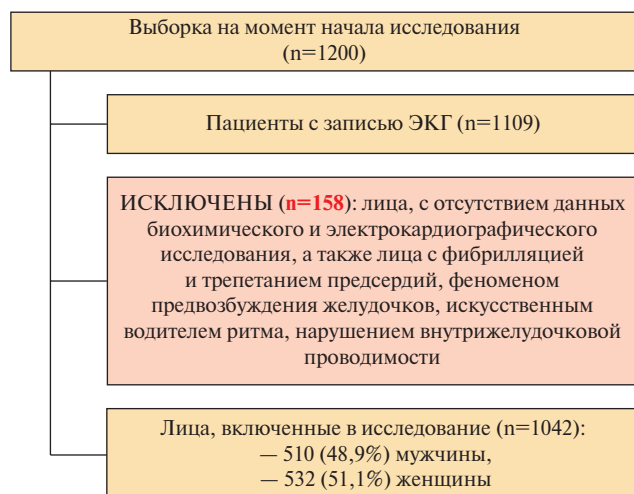


Рис. 1 Блок-схема исследования в соответствии с критериями включения и исключения.

Примечание: ЭКГ — электрокардиография.

разделенных на половозрастные страты по 75 человек в каждой (35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74 лет). Информированное согласие было получено на обследование и обработку персональных данных от каждого участника исследования. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (выписка из протокола 04-08/20 от 02.07.2020г). Исследование выполнялось по единому протоколу исследования ЭССЕ-РФ3, расширение протокола было одобрено Новосибирским локальным этическим комитетом (протокол № 69 от 29.09.2020). Работа была выполнена в рамках исследования ЭССЕ-РФ3 (набор исследуемой группы, биохимические исследования) и бюджетной темы № FWR-2025-0001 (запись электрокардиограммы (ЭКГ), расшифровка ЭКГ, анализ результатов).

После исключения лиц с отсутствием данных биохимического и ЭКГ-исследования, а также рекомендованного при оценке интервала QT [16, 17] и использованного в предшествующих популяционных исследованиях [18-22] исключения лиц с фибрилляцией предсердий, искусственным водителем ритма, феноменом предвозбуждения желудочков и нарушением внутрижелудочковой проводимости согласно критериям АНА/ACCF/HRS (American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society) [23], окончательное число наблюдений составило 1042 человека (рисунок 1).

Антропометрия и анамнестические данные

Скрининг проводила бригада врачей, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам обследований. Обследование проводилось согласно протоколу ЭССЕ-РФ3 [15].

Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости [24].

Кардиоваскулярные факторы риска определяли согласно Консенсусу Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом 2013г [25].

Для определения пороговых значений СРБ в сыворотке крови использовали значение ≥ 5 мг/л¹.

Наличие ИБС и ее категории устанавливали на основании эпидемиологических критериев [26-28], используя опросник Rose G. A. (RAQ) и оценку ЭКГ согласно Миннесотскому коду [29, 30].

ЭКГ-исследование

Запись стандартной ЭКГ-покоя осуществляли в 12-ти общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 6-канальном электрокардиографе ЭКЗТЦ-3/6-04 АКЦИОН (Россия, "Аксион-холдинг") со скоростью 25 мм/сек и амплитудой 10 мм/мВ.

Мануальное измерение не <3-х интервалов QT и предшествующих им интервалов RR с определением их средних значений [16, 15] производили в отведении V5 [16, 17, 31].

Если удовлетворительная по точности оценка интервала QT в указанном отведении была затруднена, использовали другое, предпочтительно без наличия волны U, с максимальной амплитудой и четким окончанием зубца T [23, 32].

¹ C-Reactive Protein Concentrations as a Marker of Inflammation or Infection for Interpreting Biomarkers of Micronutrient Status Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-EPG-14.7>.

Показатель	Возраст	Пол	САД, мм рт.ст.	ОТ, см	ТГ, ммоль/л	ХС ЛВП, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	СРБ, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	ИБС	Терапия ББ+БКК
QTc	0,228**	0,094**	0,187**	0,116**	0,072**	0,030	-0,048	0,136**	0,182**	0,164**	0,101**
-1	Возраст	0,009	0,369**	0,248**	0,116**	-0,030	-0,035	0,216**	0,287**	0,228**	0,256**
	Пол		-0,314**	-0,295**	-0,191**	0,424**	-0,023	-0,018	-0,186**	0,109**	0,036
	САД			0,439**	0,281**	-0,176**	0,089**	0,231**	0,368**	0,104**	0,163**
	ОТ				0,470**	-0,438**	0,039	0,410**	0,434**	0,089**	0,191**
	ТГ					-0,476**	0,231**	0,293**	0,362**	0,065*	0,126**
	ХС ЛВП						0,061	-0,225**	-0,244**	-0,056	-0,113**
	ХС ЛНП							0,072*	0,037	-0,129**	-0,086**
	СРБ								0,230**	0,078*	0,119**
	Глюкоза									0,075*	0,166**
	ИБС										0,150**
	1										

Рис. 2 Корреляционная матрица связи интервала QTc с изучаемыми факторами.

Примечание: АД — артериальное давление, ББ — β-блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов (недигидропиридиновые), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, QTc — скорректированный интервал QT в отведении V5. * — корреляция значима на уровне 0,05 (2-сторонняя), ** — корреляция значима на уровне 0,01 (2-сторонняя). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Началом интервала QT считали самую раннюю точку комплекса QRS — место перехода изоэлектрической линии сегмента PQ(R) в зубец Q(R). Для нахождения терминальной точки интервала QT, в т.ч. в случаях слияния его с зубцом U или R, использовали "метод касательной", при котором окончание интервала определяли в месте пересечения изоэлектрической линии с отрезком прямой, проведенной по преобладающему и наиболее крутому конечному участку зубца T [17, 23, 31, 32].

Для расчета скорректированного интервала QT (QTc) применяли формулу Bazett $HS\ QT = kRR$ [33], преобразованную Taran LM и Szilagyi N в удобную для практического использования форму: $QTc = QT/RR$ [34]. Существуют известные разночтения в отношении производимых ею единиц измерения [35]. В настоящей работе продолжительность интервала QTc выражали в традиционных и более приемлемых для восприятия единицах — мс.

Анализ ЭКГ проводили "слепо" по отношению к остальным данным исследования.

Биохимические исследования

Взятие крови из локтевой вены осуществляли натощак, после 12 ч голодания по стандартным правилам. Лабораторные исследования выполнялись в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (г. Москва) [36]. Лабораторная диагностика включала в себя определение показателей липид-транспортной системы, включая уровни общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов, а также глюкозы и СРБ. Уровни указанных параметров в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы "Abbot Diagnostic" (США).

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась и использованием программного пакета SPSS. Проверку переменных на соответствие нормальному распределению проводили с использованием теста Шапиро-Уилка. Применяли методы непараметрической описательной статистики, множественную линейную регрессионную модель и общую линейную модель (GLM)

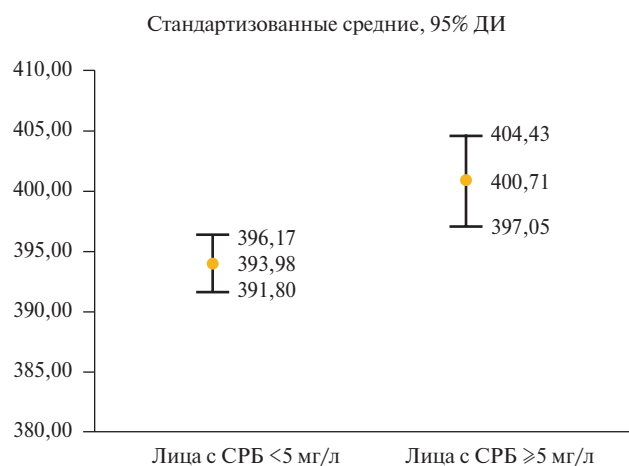


Рис. 3 Стандартизованные средние QTc у пациентов с уровнем СРБ < 5 мг/л и ≥ 5 мг/л.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, СРБ — С-реактивный белок, QTc — скорректированный интервал QT в отведении V5.

с процедурой непараметрического анализа Бутстрэп (Bootstrap). При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Все изучаемые показатели были включены в корреляционный анализ, интервал QTc коррелирует с возрастом, уровнем систолического артериального давления (АД), ОТ, уровнями в крови триглицеридов (ТГ), глюкозы и СРБ (рисунок 2).

Все вышеуказанные контролируемые в исследовании параметры были включены в множественную линейную регрессионную модель с процедурой Бут-

Таблица 1

Характеристика лиц, включенных в исследование	
Исследуемые параметры	Обследованные лица (n=1042) Me [Q25; Q75]; n (%)
Возраст	53,00 [44,00; 63,00]
Мужчины/женщины	510 (48,9)/532 (51,1)
QTc, мс	392,55 [378,04; 409,41]
Исследуемые факторы риска	
ОТ у женщин, см	86,00 [76,00; 98,00]
ОТ у мужчин, см	96,00 [86,75; 104,03]
ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин	624 (59,9)
САД, мм рт.ст.	130,67 [119,00; 143,67]
ДАД, мм рт.ст.	85,00 [78,33; 92,33]
АД ≥140/90 мм рт.ст.	446 (42,8)
ТГ, ммоль/л	1,31 [0,93; 1,87]
ТГ ≥1,7 ммоль/л	323 (31)
ХС ЛВП у женщин, ммоль/л	1,57 [1,34; 1,80]
ХС ЛВП у мужчин, ммоль/л	1,26 [1,09; 1,47]
ХС ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин	151 (14,5)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,62 [2,89; 4,37]
ХС ЛНП >3,0 ммоль/л	751 (72,1)
Глюкоза, ммоль/л	5,60 [5,20; 6,20]
Глюкоза ≥6,1 ммоль/л	307 (29,5)
СРБ, мг/л	1,60 [0,77; 3,45]
СРБ ≥5 мг/л	157 (15,1)
ИБС:	
— отсутствует	839 (80,5)
— возможная ИБС	41 (3,9)
— определенная ИБС	162 (15,6)
Прием ББ или недигидропиридиновых БКК	144 (13,8)
Прием ББ	142 (13,6)

Примечание: АД — артериальное давление, ББ — β-блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, QTc — скорректированный интервал QT в отведении V5.

стрэп (Bootstrap), где интервал QTc использовался в качестве зависимой переменной (таблица 2).

Результаты анализа модели множественной линейной регрессии показали, что интервал QTc прямо ассоциирован с возрастом, женским полом, уровнем АД ≥140/90 мм рт.ст., уровнем глюкозы плазмы натощак (ГПН) ≥6,1 ммоль/л, уровнем СРБ ≥5 мг/л и наличием ИБС.

Для оценки стандартизованных средних QTc была использована общая линейная модель (GLM) с процедурой Бутстрэп (Bootstrap). Интервал QTc был продолжительнее у женщин (p<0,001), у лиц с ГПН ≥6,1 ммоль/л (p=0,002), АД ≥140/90 мм рт.ст. (p=0,005), лиц с вероятной (p=0,009) и определенной ИБС (p=0,003) по сравнению с те-

Таблица 2

Модель множественной линейной регрессии. Ассоциации QTc с изучаемыми факторами

Исследуемые факторы	Стандартная множественная линейная регрессионная модель		
	Коэффициент В	95% ДИ для В	p
Возраст, на 1 год	0,326	0,188-0,464	0,000*
Пол (женский vs мужского)	6,387	3,425-9,350	0,000*
ОТ >80 см у женщин	0,676	-2,474-3,826	0,674
ОТ >94 см у мужчин			
АД ≥140/90 мм рт.ст.	4,378	1,299-7,456	0,005*
ТГ ≥1,7 ммоль/л	2,146	-1,101-5,393	0,195
ХС ЛНП >3,0 ммоль/л	-1,442	-4,574-1,690	0,179
ХС ЛВП	-2,820	-6,934-1,294	0,367
<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин			
ГПН ≥6,1 ммоль/л	5,327	1,989-8,664	0,002*
С-реактивный белок ≥5 мг/л vs <5 мг/л	6,557	2,628-10,486	0,001*
ИБС отсутствие vs вероятной vs определенной	3,230	1,272-5,188	0,001*
Терапия ББ или недигидропиридиновыми БКК vs отсутствия данной терапии	0,908	-3,289-5,106	0,671

Примечание: АД — артериальное давление, ББ — β-блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДИ — доверительный интервал, ГПН — глюкоза плазмы крови, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, QTc — скорректированный интервал QT в отведении V5. * — доверительный интервал, вычисленный при помощи множественной линейной регрессионной модели с процедурой непараметрического анализа Бутстрэп (Bootstrap), были сопоставимы со стандартными доверительными интервалами, и поэтому не приведены, значимость сохранялась.

ми, у кого ИБС не было, и у лиц с СРБ ≥5 мг/л (p=0,001). Для наиболее интересующей нас ассоциации СРБ и QTc стандартизованные средние приведены на рисунке 3.

Обсуждение

По данным многочисленных исследований интервал QTc ассоциирован с возрастом, женским полом, артериальной гипертензией, уровнем глюкозы крови и ИБС [2, 5, 37, 38].

В проведенном нами исследовании интервал QTc также был связан с возрастом, женским полом, уровнем АД ≥140/90 мм рт.ст., уровнем ГПН ≥6,1 ммоль/л и ИБС.

Наиболее интересный, на наш взгляд, результат, отвечающий на главный вопрос исследования, — ассоциация СРБ с интервалом QTc независимо от ИБС и других кардиометаболических факторов риска. Появляется все больше данных

о том, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, аутоиммунными воспалительными расстройствами и у практически здоровых людей маркеры системного воспаления, включая СРБ, интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-1, связаны с риском внезапной сердечной смерти [39, 40]. Хотя причинно-следственные механизмы до конца не изучены, проаритмогенные изменения, обусловленные ускоренным прогрессированием ИБС и сердечной недостаточности, традиционно считаются ключевыми патогенетическими факторами, особенно в долгосрочной перспективе. В 2017г Lazzerini PE, et al. опубликовали убедительные доказательства того, что воспаление само по себе может способствовать развитию желудочковых аритмий посредством прямого воздействия цитокинов на электрофизиологию сердца [41].

Несколько исследований *in vitro* и на животных моделях показали, что фактор некроза опухоли альфа (TNF α), ИЛ-1 и ИЛ-6 значительно продлевают потенциал действия кардиомиоцитов и QTc, модулируя экспрессию или функцию ряда сердечных ионных каналов, в основном K⁺-каналов [42, 43]. В исследовании пациентов с острыми инфекциями различных локализаций, независимо от терапии препаратами, удлиняющими QT, зафиксирован более длительный интервал QTc, однако он быстро нормализовался параллельно со снижением уровня СРБ и воспалительных цитокинов [44]. Большое количество клинических исследований продемонстрировало, что у пациентов с сердечно-сосудистыми или системными воспалительными заболеваниями, независимо от их патогенеза, интервал QTc часто удлиняется, что также строго связано с повышенными уровнями СРБ и цитокинов [45, 46].

Во время пандемии COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) у госпитализированных пациентов интервал QTc достоверно коррелировал с уровнем СРБ [11], а также являлся маркером риска смерти [47].

Патофизиологически пролонгация интервала QT, возможно, опосредована влиянием воспалительных цитокинов на потенциал действия кардиомиоцитов [46]. Было показано, что экспрессия гена *KCNJ2*, регулирующего работу K⁺-канала в мононуклеарных клетках периферической крови, коррелирует с экспрессией СРБ и ИЛ-1 в желудочковой

ткани и обратно пропорциональна изменениям их уровня у пациентов с острыми инфекциями [44]. Ранее была получена ассоциация интервала QTc с 64V/64I-полиморфизмом гена C-C рецептора хемокина 2 (*CCR2*), модулирующего процесс воспаления, что можно считать еще одним связующим звеном воспаления с длиной интервала QTc [7].

Таким образом, интервал QTc ассоциирован с СРБ вне зависимости от наличия ИБС и кардиометаболических факторов риска, что может отражать прямое некоронарогенное влияние на электрофизиологию миокарда.

Полученные нами результаты служат обоснованием уже имеющихся предложений о целесообразности практического использования маркеров воспаления для оценки электрической нестабильности миокарда.

Ограничения исследования. На данном этапе работы изучен ограниченный ряд показателей, которые можно рассматривать в качестве потенциальных предикторов величины интервала QTc; не учитывался прием всех препаратов, удлиняющих QTc (в исследовании проводилась оценка только β -блокаторов и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов), анамнез вероятных наследственных нарушений электрофизиологии миокарда. Выборка ЭССЕ-РФ3 была ограничена возрастными рамками 35-74 лет и состояла преимущественно из здоровых лиц, поэтому полученные результаты не могут быть экстраполированы на клинические группы.

Заключение

Интервал QTc ассоциирован с уровнем СРБ независимо от наличия ИБС и других кардиометаболических факторов риска у жителей г. Новосибирска. Учитывая потенциальную неблагоприятную прогностическую роль как увеличения уровня СРБ, так и удлинения интервала QTc, выявленная ассоциация приобретает важное значение в контексте кумуляции риска и требует более тщательного анализа ее прогностического значения.

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

Литература/References

1. Moss AJ. Prolonged QT-Interval Syndromes. JAMA. 1986;256(21): 2985-7.
2. Cho DH, Choi J, Kim MN, et al. Incremental Value of QT Interval for the Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease in Patients with Chest Pain. Sci Rep. 2021;11(1):10513. doi:10.1038/s41598-021-90133-6.
3. Sara JD, Lennon RJ, Ackerman MJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Is Associated with Baseline QTc Prolongation amongst Patients with Chest Pain and Non-Obstructive Coronary Artery Disease. J Electrocardiol. 2016;49(1):87-93. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.10.006.
4. Sahranavard T, Soflaei SS, Alimi R, et al. Factors Associated with Prolonged QTc Interval in Iranian Population: MASHAD Cohort Study. J Electrocardiol. 2024;84:112-22. doi:10.1016/j.jelectrocard.2024.04.002.
5. Akintunde AA, Oyedeji AT, Familoni OB, et al. QT Interval Prolongation and Dispersion: Epidemiology and Clinical Correlates in Subjects with Newly Diagnosed Systemic Hypertension in Nigeria. J Cardiovasc Dis Res. 2012;3(4):290-5. doi:10.4103/0975-3583.102705.
6. Nikitin YuP, Kuznetsov AA, Malyutina SK. The relationship of some clinical indicators with the duration and variability of the QT

- and RR intervals (based on the materials of an epidemiological population study). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2002;74(3):72-5. (In Russ.) Никитин, Ю.П., Кузнецов, А.А., Малютина, С. К. Связь некоторых клинических показателей с параметрами длительности и вариабельности интервалов QT и RR (по материалам эпидемиологического популяционного исследования). *Терапевтический архив*. 2002;74(3):72-5.
7. Kuznetsov AA, Voevoda MI, Maksimov VN, et al. The association of the marker of cardiovascular RISK — QTc interval with 64V/64I CCR2 gene polymorphism and metabolic syndrome components in the general male population of Novosibirsk. *Atherosclerоз*. 2015; 11(4):44-8. (In Russ.) Кузнецов А. А., Воевода М. И., Максимов В. Н. и др. Ассоциация маркера кардиоваскулярного риска — интервала QTc с 64V/64I-полиморфизмом гена CCR2 и компонентами метаболического синдрома в общей мужской популяции Новосибирска. *Атеросклероз*. 2015;11(4):44-8.
 8. Nikitin YuP, Kuznetsov AA, Maliutina SK, et al. Prognostic value of duration and variability of QT and RR intervals in general population of Novosibirsk. *Kardiologiya*. 2002;42(2):76-83.
 9. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, et al. Electrocardiographic QT Interval and Mortality: A Meta-Analysis. *Epidemiology*. 2011;22(5):660-70. doi:10.1097/EDE.0b013e318225768b.
 10. Chang KT, Shu HS, Chu CY, et al. Association between C-Reactive Protein, Corrected QT Interval and Presence of QT Prolongation in Hypertensive Patients. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30(6):310-15. doi:10.1016/j.kjms.2014.02.012.
 11. Isakadze N, Engels MC, Beer D, et al. C-Reactive Protein Elevation Is Associated With QTc Interval Prolongation in Patients Hospitalized With COVID-19. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:866146. doi:10.3389/fcvm.2022.866146.
 12. Kim E, Joo S, Kim J, et al. Association between C-Reactive Protein and Qtc Interval in Middle-Aged Men and Women. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(9):653-9. doi:10.1007/s10654-006-9034-9.
 13. Lazzarini PE, Acampa M, Capocchi PL, et al. Association between high sensitivity C-reactive protein, heart rate variability and corrected QT interval in patients with chronic inflammatory arthritis. *Eur J Intern Med*. 2013;24(4):368-74. doi:10.1016/j.ejim.2013.02.009.
 14. Viscido A, Capannolo A, Petroni R, et al. Association between Corrected QT Interval and C-Reactive Protein in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(8):382. doi:10.3390/medicina56080382.
 15. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246. (In Russ.) Драпкина О. М., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246.
 16. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal". *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17(3):333-6. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00408.x.
 17. Postema PG, Wilde AAM. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10(3):287-94. doi:10.2174/1573403x10666140514103612.
 18. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, et al. QT Interval Prolongation Predicts Cardiovascular Mortality in an Apparently Healthy Population. *Circulation*. 1991;84(4):1516-23. doi:10.1161/01.cir.84.4.1516.
 19. Karjalainen J, Reunanen A, Ristola P, et al. QT Interval as a Cardiac Risk Factor in a Middle Aged Population. *Heart*. 1997;77(6):543-8. doi:10.1136/hrt.77.6.543.
 20. Elming H, Holm E, Jun L, et al. The Prognostic Value of the QT Interval and QT Interval Dispersion in All-Cause and Cardiac Mortality and Morbidity in a Population of Danish Citizens. *Eur Heart J*. 1998;19(9):1391-400. doi:10.1053/euhj.1998.1094.
 21. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al. Prolonged QT Interval Predicts Cardiac and All-Cause Mortality in the Elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20(4):278-84. doi:10.1053/euhj.1998.1276.
 22. Noseworthy PA, Peloso GM, Hwang SJ, et al. QT Interval and Long-Term Mortality Risk in the Framingham Heart Study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(4):340-8. doi:10.1111/j.1542-474X.2012.00535.x.
 23. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part III: Intraventricular Conduction Disturbances: A Scientific Statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):976-81. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.013.
 24. 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.
 25. Mychka VB, Vertkin AL, Vardaev LI, et al. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(6):41-82. (In Russ.) Мычка В. Б., Верткин А. Л., Вардаев Л. И. и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(6):41-82.
 26. Nikitin YuP, Voevoda MI, Maksimov VN, et al. Family history and coronary heart disease in Novosibirsk City population (Program WHO-MONICA). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005; 4(4):37-40. (In Russ.) Никитин Ю. П., Воевода М. И., Максимов В. Н., и др. Связь семейного анамнеза и ишемической болезни сердца в популяции города Новосибирска (программа ВОЗ MONICA). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(4):37-40.
 27. Serova NV, Nikitin YuP. The prevalence of coronary heart disease and its main risk factors among the unorganized urban population of Western Siberia (based on the materials of the Siberian MONICA project). 2016;244-56. In: *Monitoring of cardiac mortality, morbidity and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project)*. YuP Nikitin (ed); in 2 volumes. Novosibirsk. Academic press "Geo". 2016. 699 p. (In Russ.) Серова Н. В., Никитин Ю. П. Распространенность ишемической болезни сердца и ее основных факторов риска среди неорганизованного городского населения Западной Сибири (по материалам проекта "Сибирская MONICA"). 2016:244-56. В кн.: *Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA)*. П/ред. Ю. П. Никитина. В 2-х томах. Новосибирск. Академическое изд-во "Geo". 2016. 699 с. ISBN: 978-5-9907634-6-3.
 28. Kalinina AM, Shalnova SA, Gambaryan MG, et al. Epidemiological methods for the identification of major chronic noncommunicable diseases and risk factors in mass population surveys. *Methodical manual*. Boytsov SA (ed). М. 2015. 96 p. (In Russ.) Калинина А. М., Шальнова С. А., Гамбарян М. Г. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических

- неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Методическое пособие. Под ред. Бойцова С. А. М. 2015. 96 с.
29. Prineas RJ, Crow RS, Zhang Z. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings; Springer Science & Business Media, 2009; ISBN: 978-1-84882-778-3.
30. Rose GA. The Diagnosis of Ischaemic Heart Pain and Intermittent Claudication in Field Surveys. Bull World Health Organ. 1962; 27(6):645-58.
31. Indraratna P, Tardo D, Delves M, et al. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians. J Gen Intern Med. 2020;35(3):865-73. doi:10.1007/s11606-019-05477-7.
32. Lepeschkin E, Surawicz B. The Measurement of the Q-T Interval of the Electrocardiogram. Circulation. 1952;6(3):378-88. doi:10.1161/01.CIR.6.3.378.
33. Bazett H. An Analysis of the Time-Relations Of. Heart. 1920;7:353.
34. Taran LM, Szilagyi N. The Duration of the Electrical Systole (Q-T) in Acute Rheumatic Carditis in Children. Am Heart J. 1947;33(1): 14-26. doi:10.1016/0002-8703(47)90421-3.
35. Molnar J, Weiss JS, Rosenthal JE. The Missing Second: What Is the Correct Unit for the Bazett Corrected QT Interval? Am J Cardiol. 1995;75(7):537-8. doi:10.1016/s0002-9149(99)80603-1.
36. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):2958. (In Russ.) Покровская М. С., Борисова А. Л., Метельская В. А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2958. doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
37. Ma Q, Li Z, Guo X, et al. Prevalence and Risk Factors of Prolonged Corrected QT Interval in General Chinese Population. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):276. doi:10.1186/s12872-019-1244-7.
38. Lin N, Zhang H, Li X, et al. The Influence of Different Glucose Tolerance on QTc Interval: A Population-Based Study. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):47. doi:10.1186/s12872-023-03081-6.
39. Empana JP, Jouven X, Canoui-Poitrine F, et al. C-Reactive Protein, Interleukin 6, Fibrinogen and Risk of Sudden Death in European Middle-Aged Men: The PRIME Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(10):2047-52. doi:10.1161/ATVBAHA.110.208785.
40. Wu KC, Gerstenblith G, Guallar E, et al. Combined Cardiac Magnetic Resonance Imaging and C-Reactive Protein Levels Identify a Cohort at Low Risk for Defibrillator Firings and Death. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5(2):178-86. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.968024.
41. Lazznerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Systemic Inflammation and Arrhythmic Risk: Lessons from Rheumatoid Arthritis. Eur Heart J. 2017;38(22):1717-27. doi:10.1093/eurheartj/ehw208.
42. Lazznerini PE, Capecchi PL, El-Sherif N, et al. Emerging Arrhythmic Risk of Autoimmune and Inflammatory Cardiac Channelopathies. J Am Heart Assoc. 2018;7(22):e010595. doi:10.1161/JAHA.118.010595.
43. Lazznerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, et al. Cardioimmunology of Arrhythmias: The Role of Autoimmune and Inflammatory Cardiac Channelopathies. Nat Rev Immunol. 2019;19(1):63-4. doi:10.1038/s41577-018-0098-z.
44. Lazznerini PE, Acampa M, Laghi-Pasini F, et al. Cardiac Arrest Risk During Acute Infections: Systemic Inflammation Directly Prolongs QTc Interval via Cytokine-Mediated Effects on Potassium Channel Expression. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;13(8):e008627. doi:10.1161/CIRCEP.120.008627.
45. Lazznerini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. Front Cardiovasc Med. 2015;2:26. doi:10.3389/fcvm.2015.00026.
46. Lazznerini PE, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, et al. Systemic Inflammation as a Novel QT-Prolonging Risk Factor in Patients with Torsades de Pointes. Heart. 2017;103(22):1821-9. doi:10.1136/heartjnl-2016-311079.
47. Gulletta S, Della Bella P, Pannone L, et al. QTc Interval Prolongation, Inflammation, and Mortality in Patients with COVID-19. J Interv Card Electrophysiol. 2022;63(2):441-8. doi:10.1007/s10840-021-01033-8.

Роль "новых" индексов системного воспаления в развитии рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной изоляции устьев легочных вен

Басиева М. А., Шварц В. А., Сокольская М. А., Донаканян С. А., Филатов А. Г., Аванесян Г. А., Испирян А. Ю.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценка прогностической роли уровня "новых" биомаркеров системного воспаления в прогнозировании рецидива фибрилляции предсердий (ФП) после первичной процедуры криобаллонной изоляции легочных вен (ЛВ).

Материал и методы. В исследование включены 239 человек, средний возраст 61 год, которым проводилась первичная процедура криобаллонной изоляции ЛВ. Средний период наблюдения составил 20 мес. Первичная конечная точка — развитие рецидива ФП в отдалённом периоде. Были изучены исходные уровни маркеров системного воспаления.

Результаты. Оставались под наблюдением >1 года 167 пациентов, что составило 70% от первоначального количества отобранных пациентов. Из них первичная конечная точка обнаруживалась у 63 пациентов, без рецидива оставались 104 пациента. Между группами с рецидивом аритмии и без рецидива наблюдались статистически значимые различия по уровням изучаемых маркеров SIRI (Systemic Inflammation Response Index, индекс системного воспалительного ответа), SII (Systemic Inflammation Index, индекс системного воспаления), NLR (Neutrophils Lymphocytes Ratio, нейтрофило-лимфоцитарное отношение): для SIRI — 0,91 (0,67; 1,1) vs 0,76 (0,55; 1,05), $p=0,018$; для SII — 410,5 (309,6; 565,1) vs 350,95 (257,1; 462,8), $p=0,008$; для NLR — 1,8 (1,5; 2,5) vs 1,6 (1,3; 2), $p=0,002$. По данным ROC-анализа были получены пороговые значения маркеров, ассоциированные с развитием рецидива ФП: SIRI >0,841, SII >365,83, NLR >1,6. В многофакторной регрессионной модели Кокса SII и NLR оставались значимыми предикторами рецидива.

Заключение. Индексы SIRI, SII и NLR обладают предикторной значимостью для рецидива фибрилляции ФП после интервенционного лечения и могут быть использованы для повышения эффективности криоабляции ЛВ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, воспаление, рецидив, "новые" биомаркеры воспаления, индекс системного воспаления (SII), индекс системного воспалительного ответа (SIRI), совокупный индекс системного воспаления (AIS).

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/04-2025

Рецензия получена 11/05-2025

Принята к публикации 21/05-2025



Для цитирования: Басиева М. А., Шварц В. А., Сокольская М. А., Донаканян С. А., Филатов А. Г., Аванесян Г. А., Испирян А. Ю. Роль "новых" индексов системного воспаления в развитии рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной изоляции устьев легочных вен. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(7):4417. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4417. EDN: BIRNEH

Role of novel indices of systemic inflammation in atrial fibrillation recurrence after cryoballoon pulmonary vein isolation

Basieva M. A., Shvarts V. A., Sokolskaya M. A., Donakanyan S. A., Filatov A. G., Avanesyan G. A., Ispiryanyan A. Yu.
Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Aim. To assess the prognostic role of the level of novel systemic inflammation biomarkers in predicting atrial fibrillation (AF) recurrence after the primary cryoballoon pulmonary vein (PV) isolation.

Material and methods. The study included 239 people (mean age, 61 years) who underwent the primary cryoballoon PV isolation. The mean follow-up period was 20 months. The primary endpoint was

AF recurrence in the long-term period. The initial levels of systemic inflammation markers were studied.

Results. A total of 167 patients remained under follow-up for >1 year, which was 70% of the initial number of selected patients. Of these, the primary endpoint was detected in 63 patients, while 104 patients remained recurrence-free. Between the groups with and without AF

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: madinabasieva97@mail.ru

[Басиева М. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики с курсом детской кардиологии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-0116-6729, Шварц В. А. — д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, в.н.с. отделения хирургического лечения интерактивной патологии, ORCID: 0000-0002-8931-0376, Сокольская М. А. — к.м.н., н.с. отделения хирургического лечения интерактивной патологии, ORCID: 0000-0002-6037-1327, Донаканян С. А. — д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, зав. отделением хирургического лечения интерактивной патологии, ORCID: 0000-0003-0942-2931, Филатов А. Г. — д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, зав. отделением рентгенохирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий, ORCID: 0000-0002-7026-7814, Аванесян Г. А. — к.м.н., врач сердечно-сосудистой хирург, н.с. отделения рентгенохирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий, ORCID: 0000-0001-5367-8882, Испирян А. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения интерактивной патологии, ORCID: 0000-0001-6830-0411].

recurrence, there were significant differences in the levels of following markers: Systemic Inflammation Response Index (SIRI) — 0,91 (0,67; 1,1) vs 0,76 (0,55; 1,05), $p=0,018$; Systemic Inflammation Index (SII) — 410,5 (309,6; 565,1) vs 350,95 (257,1; 462,8), $p=0,008$, Neutrophil-to-Lymphocytes Ratio (NLR) — 1,8 (1,5; 2,5) vs 1,6 (1,3; 2), $p=0,002$. According to the ROC analysis, the following threshold values of AF recurrence-associated markers were obtained: SIRI $>0,841$, SII $>365,83$, NLR $>1,6$. In the multivariate Cox regression model, SII and NLR remained significant predictors of recurrence.

Conclusion. The SIRI, SII and NLR indices have predictive value for AF recurrence after interventional treatment and can be used to improve the effectiveness of cryoballoon PV isolation.

Keywords: atrial fibrillation, inflammation, recurrence, novel inflammation biomarkers, systemic inflammation index (SII), systemic inflammatory response index (SIRI), Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISII).

Relationships and Activities: none.

Basieva M. A. * ORCID: 0000-0002-0116-6729, Shvarts V. A. ORCID: 0000-0002-8931-0376, Sokolskaya M. A. ORCID: 0000-0002-6037-1327, Donakanyan S. A. ORCID: 0000-0003-0942-2931, Filatov A. G. ORCID: 0000-0002-7026-7814, Avanesyan G. A. ORCID: 0000-0001-5367-8382, Ispiryan A. Yu. ORCID: 0000-0001-6830-0411.

*Corresponding author: madinabasieva97@mail.ru

Received: 11/04-2025

Revision Received: 11/05-2025

Accepted: 21/05-2025

For citation: Basieva M. A., Shvarts V. A., Sokolskaya M. A., Donakanyan S. A., Filatov A. G., Avanesyan G. A., Ispiryan A. Yu. Role of novel indices of systemic inflammation in atrial fibrillation recurrence after cryoballoon pulmonary vein isolation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4417. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4417. EDN: BIRNEH

ДИ — доверительный интервал, КА — коронарные артерии, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, AISII — Aggregate Inflammation Systemic Index (совокупный индекс системного воспаления), AUC — Area Under the ROC Curve (площадь под кривой), NLR — Neutrophils Lymphocytes Ratio (нейтрофило-лимфоцитарное отношение), SII — Systemic Inflammation Index (индекс системного воспаления), SIRI — Systemic Inflammation Response Index (индекс системного воспалительного ответа).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённым видом тахикардий. Доказано, что она ассоциируется с развитием инсульта, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и смерти.
- Воспаление, приводящее к ремоделированию миокарда предсердий посредством различных механизмов, имеет важное значение в возникновении и прогрессировании ФП.
- "Новые" маркеры SII, SIRI, AISII активно изучаются во всех областях медицины, поскольку ранее продемонстрировали свою потенциальную роль в прогнозировании клинических исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Что добавляют результаты исследования?

- Определены статистически значимые пороговые уровни "новых" маркеров воспаления, ассоциированные с рецидивом ФП после хирургического лечения.
- Полученные результаты в дальнейшем позволяют выделять группу высокого риска развития рецидива после катетерной абляции легочных вен.

Key messages

What is already known about the subject?

- Atrial fibrillation (AF) is the most common type of tachyarrhythmia. There is evidence that it is associated with the development of stroke, increasing the risk of cardiovascular events, disability and death.
- Inflammation, leading to atrial myocardial remodeling through various mechanisms, is important in the occurrence and progression of AF.
- Novel markers (SII, SIRI, AISII) are actively studied in all medicine areas, since they have previously demonstrated their potential role in predicting clinical outcomes in cardiovascular diseases.

What might this study add?

- Significant threshold levels of novel inflammation markers associated with AF recurrence after surgical treatment were determined.
- The results obtained will further make it possible to identify a high-risk group for recurrence after pulmonary vein ablation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — самый распространённый вид нарушения сердечного ритма, характеризующийся высокой частотой возникновения серьёзных осложнений, таких как тромбоэмболия сосудов головного мозга и сердечная недостаточность, что влечет за собой увеличение инвалидизации и смертности населения [1, 2]. Хотя этиология и патогенез ФП включают в себя мно-

жество факторов, результаты многочисленных исследований демонстрируют важную роль хронического воспалительного процесса в возникновении и прогрессировании ФП [3, 4].

Субстрат ФП является поликомпонентным и сложным, включая в себя воспалительную реакцию, приводящую к изменениям предсердной ткани, таким как фиброз, лейкоцитарная инфильтрация и окислительное повреждение, которые, в свою

очередь, способствуют электрическому и структурному ремоделированию миокарда [5-7]. В то же время длительные эпизоды ФП могут способствовать прогрессированию фиброза предсердий, таким образом, создавая порочный круг, получивший название предсердная аритмогенная кардиомиопатия [8].

Неоднократно авторы исследований выявляли более высокие значения маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли др., у пациентов с ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [9, 10]. Однако рутинное определение уровня вышеописанных цитокинов в условиях реальной клинической практики затруднено.

В последнее время в научной литературе всё чаще встречаются результаты исследований, которые привлекли внимание к различным показателям воспаления в периферической крови, таким как индекс системного воспаления (SII — Systemic Inflammation Index), индекс системного воспалительного ответа (SIRI — Systemic Inflammation Response Index), совокупный индекс системного воспаления (AISI — Aggregate Inflammation Systemic Index), нейтрофило-лимфоцитарное отношение (NLR — Neutrophils Lymphocytes Ratio), тромбоцито-лимфоцитарное отношение (PLR — Platelets Lymphocytes Ratio) и моноцито-лимфоцитарное отношение (MLR — Monocytes Lymphocytes Ratio). Прогностическая ценность данных маркеров изучается как в отношении сердечно-сосудистых, так и некардиальных заболеваний [11-13]. Их преимущество заключается в отсутствии необходимости использования сложных лабораторных реактивов, доступности и простоте определения без дополнительных финансовых затрат.

Одной из основных целей лечения ФП является поддержание синусового ритма и уменьшение клинических проявлений аритмии. Криобаллонная изоляция легочных вен (ЛВ) — это интервенционный метод лечения пациентов с симптомной и резистентной к антиаритмической терапии ФП, заключающийся в создании циркулярного трансмурального повреждения миокарда левого предсердия (ЛП) низкими температурами [14-16].

Прогностическая роль "новых" маркеров воспаления при криоабляции была оценена на настоящий момент пока в единственном исследовании [17]. Kaplan E, et al. продемонстрировали роль SII в развитии рецидива ФП после первичной криоизоляции ЛВ. Для уточнения роли данных биомаркеров в прогнозировании рецидива ФП, необходимы дальнейшие исследования.

Цель исследования — оценить прогностическую роль уровня "новых" биомаркеров системного воспаления в прогнозировании рецидива ФП после первичной процедуры криобаллонной изоляции ЛВ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследуемая когорта

Данное когортное исследование имело ретроспективный характер с проспективной оценкой исходов. Из медицинской информационной системы "MedWork" были отобраны и проанализированы все данные историй болезни пациентов с диагнозом ФП, которым в период с 2021 по 2023гг была выполнена первичная криобаллонная изоляция ЛВ.

В исследование были включены пациенты в возрасте от 40 до 80 лет, получившие интервенционное лечение ФП с использованием данной методики, проведенной в соответствии со стандартами. Включение только пациентов после криоабляции было выбрано с целью создания наиболее гомогенной группы пациентов для большей чистоты исследования, т.к. методика проведения данной процедуры отличается от методики радиочастотной абляции. От каждого пациента перед операцией получено письменное информированное добровольное согласие на проведение оперативных вмешательств и участие в научно-исследовательских работах учреждения.

Критериями не включения в исследование были следующие состояния/заболевания: сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, требующая хирургического лечения, любая онкология в анамнезе, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания печени, прием глюкокортикостероидов в течение последнего месяца, предшествующие "открытые" операции на сердце, предшествующие любые операции в течение последнего года, умеренная или тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м², инфекционный эндокардит в анамнезе.

Первичной конечной точкой исследования являлось возникновение рецидива ФП в отдаленном послеоперационном периоде. Оценка отдаленных результатов осуществлялась не ранее 12 мес. со дня проведения операции. Первые 3 мес. после криоабляции считались "слепым" периодом: развитие каких-либо нарушений ритма сердца в этот период не учитывалось. Наличие/отсутствие изучаемого исхода в течение последующего наблюдения оценивалось с помощью телефонного обзвона, опроса, сбора информации о регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) (скорая помощь, стационарные записи), суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, сбора информации о госпитализации и т.д.

Определения

Изучаемые индексы системного воспаления были рассчитаны по следующим формулам:

- SIRI = количество нейтрофилов × количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов;
- SII = количество нейтрофилов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;
- AISI = количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;
- NLR = количество нейтрофилов ÷ количество лимфоцитов;
- PLR = количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;
- MLR = количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов.

Сравнительная исходная клиническая характеристика пациентов с рецидивом ФП и без рецидива

Показатель	Значение у пациентов с рецидивом ФП (n=63)	Значение у пациентов без рецидива ФП (n=104)	p
Клинические данные			
Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)	63 (56; 67)	59,5 (53,5; 66,5)	0,139
Мужчины, n (%)	27 (43)	60 (58)	0,064
BSA, м ² , Ме (Q25; Q75)	2 (1,7; 2,2)	2,1 (1,96; 2,23)	0,056
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25; Q75)	28,4 (26,2; 31,6)	29,9 (27,2; 32,5)	0,109
Длительность ФП, мес., Ме (Q25; Q75)	60 (48; 84)	36 (12; 84)	<0,001*
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы, Ме (Q25; Q75)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,450
HAS-BLED, баллы, Ме (Q25; Q75)	1 (1; 2)	1 (0; 2)	0,401
Сахарный диабет, n (%)	10 (16)	10 (10)	0,229
Атеросклероз КА, n (%)	13 (20)	7 (7)	0,008*
ХОБЛ, n (%)	3 (5)	1 (1)	0,122
АГ, n (%)	49 (78)	77 (74)	0,588
ОНМК, n (%)	1 (1,8)	4 (4)	0,411
Курение, n (%)	12 (19)	18 (17)	0,779
Лабораторные данные			
Гемоглобин, г/л, Ме (Q25; Q75)	135 (128; 148)	140 (127; 150,4)	0,350
Гематокрит, %, Ме (Q25; Q75)	41,4 (39; 44,4)	432 (40,3; 46)	0,146
SIRI, Ме (Q25; Q75)	0,91 (0,67; 1,1)	0,76 (0,55; 1,05)	0,018*
SII, Ме (Q25; Q75)	410,5 (309,6; 565,1)	350,95 (257,1; 462,8)	0,008*
AISI, Ме (Q25; Q75)	193,1 (139,8; 285,8)	166,9 (116,5; 241,9)	0,061
NLR, Ме (Q25; Q75)	1,8 (1,5; 2,5)	1,6 (1,3; 2)	0,002*
PLR, Ме (Q25; Q75)	111,9 (83,7; 130)	107,5 (86,1; 132)	0,805
MLR, Ме (Q25; Q75)	0,22 (0,17; 0,27)	0,2 (0,2; 0,3)	0,737
Креатинин, мкмоль/л, Ме (Q25; Q75)	76,2 (68,4; 94,7)	78,4 (69; 90,7)	0,881
Глюкоза, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	5,1 (5; 5,9)	5,2 (4,7; 5,7)	0,349
АСТ, Ед/л, Ме (Q25; Q75)	21 (16; 25)	19 (16; 23)	0,390
АЛТ, Ед/л, Ме (Q25; Q75)	20 (15; 28)	22 (15,5; 27)	0,702
Калий, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	4,3 (4; 4,5)	4,4 (4,1; 4,7)	0,241
Натрий, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	140 (139; 142)	141 (139; 142)	0,535
Инструментальные данные			
ФВ ЛЖ, %, Ме (Q25; Q75)	60 (56; 53,7)	61,7 (58; 65,1)	0,092
иКСО, мл, Ме (Q25; Q75)	20 (17; 24)	21 (17; 24)	0,839
иКДО, мл, Ме (Q25; Q75)	52 (45; 60)	54 (48; 61)	0,137
иЛП, мл ³ , Ме (Q25; Q75)	61 (54; 69)	56 (45; 64)	0,021*

Примечание: * — статистически значимая разница между группами (p<0,05). АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, иКСО — индексированный конечно-систолический объем левого желудочка, иКДО — индексированный конечно-диастолический объем левого желудочка, иЛП — индексированный объем левого предсердия, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный интервал), ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, AISI — совокупный индекс системного воспаления, BSA — площадь поверхности тела, MLR — моноцито-лимфоцитарное отношение, NLR — нейтрофило-лимфоцитарное отношение, PLR — тромбоцито-лимфоцитарное отношение, SII — индекс системного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, CHA₂DS₂VASc — С — застойная сердечная недостаточность (Congestive heart failure), H — артериальная гипертензия (Hypertension), A₂ — возраст ≥75 лет (Age ≥75 years), D — сахарный диабет (Diabetes mellitus), S₂ — инсульт/ТИА/тромбоэмболия в анамнезе (Stroke/ТИА/thromboembolism), V — сосудистые заболевания (Vascular disease), A — возраст 65-74 года (Age 65-74 years), Sc — женский пол (Sex category — female), HAS-BLED — H — артериальная гипертензия (Hypertension), A — нарушение функции почек или печени (Abnormal renal/liver function), S — инсульт в анамнезе (Stroke), B — кровотечения в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям (Bleeding history or predisposition), L — лабильное МНО (Labile INR), E — возраст >65 лет (Elderly), D — приём препаратов, повышающих риск кровотечения (Drugs or alcohol concomitantly) был выше у пациентов с рецидивом ФП.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программ STATISTICA® Statsoft (США) и MedCalc (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Количественные параметры пред-

ставлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха (Q25; Q75), поскольку распределение данных не описывалось законом нормального распределения (оценено критерием Шапиро-Уилка). Категориальные

Таблица 2

Медикаментозная терапия в послеоперационном периоде, n (%)

Группа препаратов	Значение у пациентов с рецидивом ФП (n=63)	Значение у пациентов без рецидива ФП (n=104)	p
ААП 1А	0 (0)	0 (0)	–
ААП 1В	0 (0)	0 (0)	–
ААП 1С	22 (35)	34 (33)	0,771
ААП 2	20 (32)	35 (34)	0,808
ААП 3	40 (63)	47 (46)	0,034*
ААП 4	1 (1)	4 (4)	0,415
НОАК	55 (87)	82 (79)	0,175
Варфарин	0 (0)	4 (4)	0,128
БМКК	10 (16)	24 (23)	0,253
Диуретики	21 (33)	29 (28)	0,469
АСК	0 (0)	0 (0)	–
Статины	39 (62)	48 (46)	0,051

Примечание: * — статистически значимая разница между группами ($p < 0,05$). ААП — антиаритмические препараты, АСК — ацетилсалициловая кислота, БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов, НОАК — непрямые оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий.

параметры представлены в виде абсолютного числа (n) и доли в изучаемой когорте (%).

Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных и критерий χ^2 Пирсона для категориальных переменных. ROC-анализ был использован для определения пороговых значений изучаемых маркеров воспаления, ассоциированных с рецидивом ФП. Кроме того, для сравнения частоты изучаемых событий с течением времени использовали Logrank test с построением кривых выживаемости Каплана-Мейера. Для оценки влияния различных факторов на вероятность возникновения рецидива ФП в течение отдаленного периода использовали регрессионную модель Кокса. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в исследование было включено 239 человек, средний возраст 61 (54; 67) лет, из них 126 (53%) мужчин. Период наблюдения составил 20 (17; 24) мес. Под наблюдением в отдаленном периоде осталось 167 пациентов, что составило 70% от первоначального количества отобранных пациентов. Из них первичная конечная точка (рецидив аритмии) обнаруживалась у 63 пациентов, без рецидива оставались 104 пациента.

Результаты сравнения этих двух групп пациентов по клиническим, лабораторным, инструментальным, операционным данным и медикаментозной терапии представлены в таблице 1.

По исходным параметрам группы статистически значимо различались частоте выявления атеросклероза коронарных артерий (КА) и по длительности существования ФП: 20 vs 7% ($p = 0,008$), и 60 (48; 84) vs 36 (12; 84) мес. ($p < 0,001$), соответственно. В то же время группы не различались по долям форм

ФП: пароксизмальная и персистирующая формы ФП не имели отличий по частоте выявления между группами.

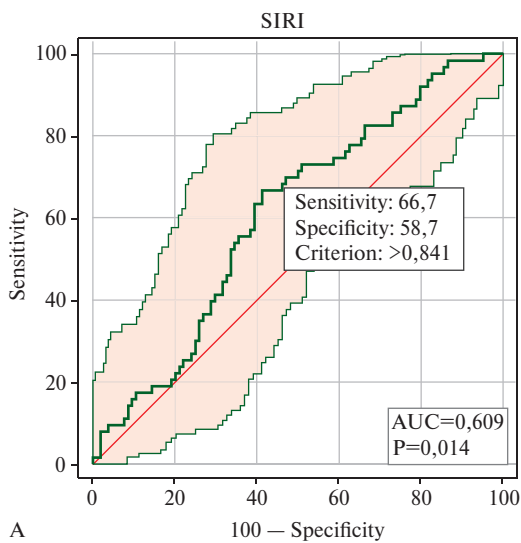
По лабораторным данным имелись значимые различия по уровню SIRI ($p = 0,018$), SII ($p = 0,008$) и NLR ($p = 0,002$). У пациентов с рецидивом аритмии эти параметры были значимо выше, чем в группе без рецидива. Статистически значимых различий по индексам полостей сердца, фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) обнаружено не было, кроме параметра — индекса объема ЛП: он был выше в группе с рецидивом: 61 (54; 69) vs 56 (45; 64) мл ($p = 0,021$).

Анализ медикаментозной терапии в послеоперационном периоде значимых различий между группами не выявил, за исключением приема антиаритмических препаратов 3 класса: 63% пациентов в группе рецидива ФП vs 46% пациентов в группе без рецидива ($p = 0,034$) (таблица 2).

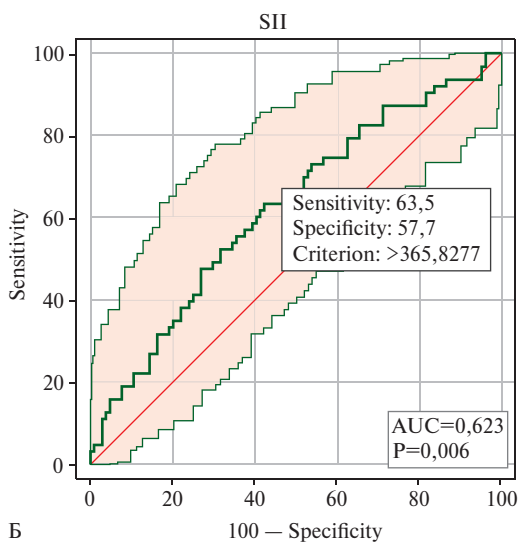
На рисунке 1 представлены результаты ROC-анализа, где были определены пороговые значения "новых" маркеров воспаления SIRI, SII и NLR, ассоциированные с развитием рецидива ФП в послеоперационном периоде.

В соответствии с полученными пороговыми значениями этих маркеров мы разделили пациентов на две группы (выше и ниже порога повышенного риска) и сравнили кривые выживаемости Каплана-Мейера по частоте развития первичной конечной точки (рисунок 2).

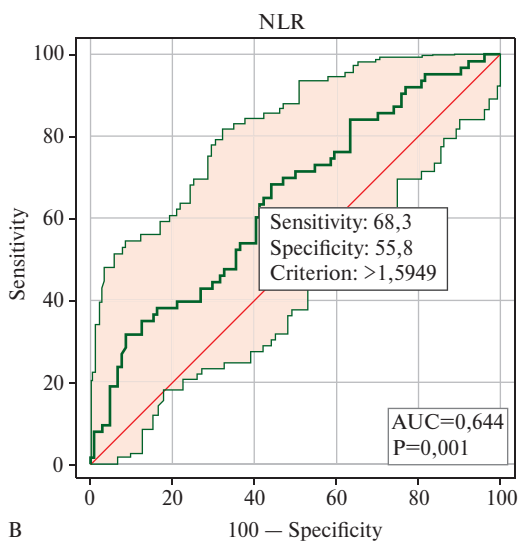
В таблицах 3.1 — 3.3 представлены регрессионные модели Кокса, учитывающие все значимые предикторы риска рецидива ФП, полученные нами выше. В каждой из них поочередно использовали разные маркеры воспаления: SIRI (таблица 3.1), SII (таблица 3.2), NLR (таблица 3.3).



А



Б



В

Рис. 1 ROC-кривые определения пороговых значений уровней "новых" маркеров воспаления: А) SIRI, Б) SII и В) NLR, ассоциированных с развитием рецидива ФП в послеоперационном периоде.

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий, NLR — нейтрофило-лимфоцитарное соотношение, SII — индекс системного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа.

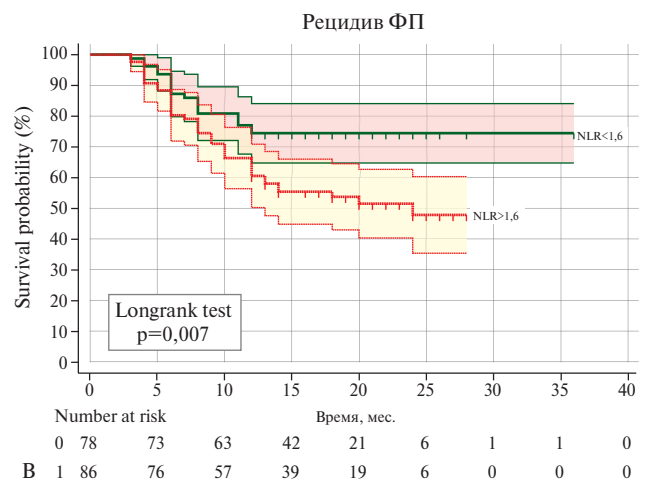
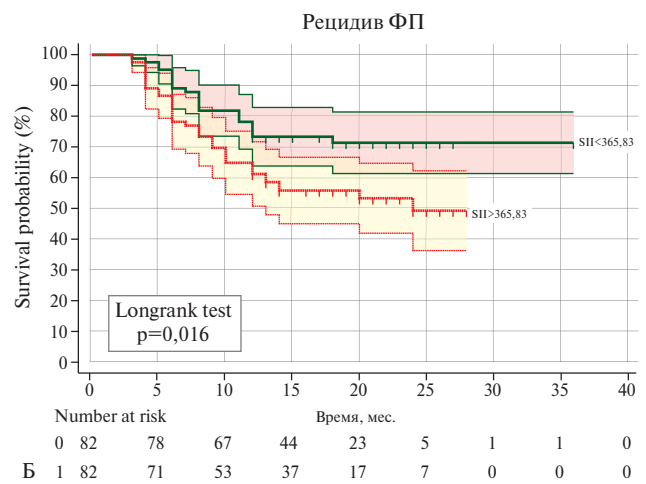
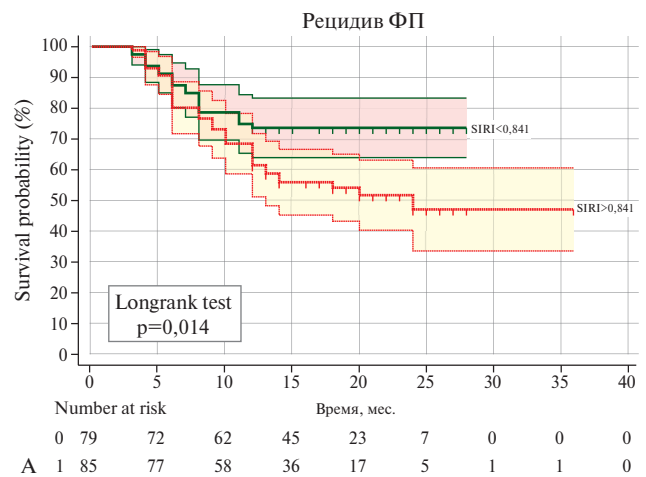


Рис. 2 Сравнение кривых Каплана-Мейера развития рецидива ФП после процедуры криоабляции ЛВ в группах: А) SIRI >0,841 vs SIRI <0,841, Б) SII >365,83 vs SII <365,83, В) NLR >1,6 vs NLR <1,6.

Примечание: ЛВ — легочные вены, ФП — фибрилляция предсердий, NLR — нейтрофило-лимфоцитарное соотношение, SII — индекс системного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа.

Таблица 3.1

Клиническая характеристика регрессионной модели Кокса для оценки риска развития рецидива ФП у больных после абляции ЛВ (с учетом уровня SII ($\chi^2=22,827$; $p=0,0004$))

Показатель	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка (SE)	Критерий Вальда (Wald)	p	Hazard ratio (HR)	95% ДИ
Длительность ФП	0,005	0,002	6,083	0,014*	1,005	1,001-1,010
SII	0,001	<0,001	5,931	0,015*	1,001	1,000-1,002
Атеросклероз КА	0,829	0,356	5,430	0,020*	2,290	1,141-4,598
иЛП	0,017	0,009	3,832	0,050	1,017	1,000-1,034
ААП 3 кл	0,273	0,260	1,107	0,293	1,314	0,790-2,187

Примечание: * — статистически значимая разница между группами ($p<0,05$). ДИ — доверительный интервал, ААП 3 кл — антиаритмические препараты 3 класса, иЛП — индексированный объем левого предсердия, КА — коронарные артерии, ЛВ — легочные вены, ФП — фибрилляция предсердий, SII — индекс системного воспаления.

Таблица 3.2

Клиническая характеристика регрессионной модели Кокса для оценки риска развития рецидива ФП у больных после абляции ЛВ (с учетом уровня SIRI ($\chi^2=19,788$; $p=0,0014$))

Параметр	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка (SE)	Критерий Вальда (Wald)	p	Hazard ratio (HR)	95% ДИ
Длительность ФП	0,005	0,002	5,550	0,019*	1,005	1,001-1,009
Атеросклероз КА	0,769	0,352	4,757	0,029*	2,157	1,081-4,303
иЛП	0,017	0,009	3,785	0,052	1,017	0,100-1,034
SIRI	0,313	0,207	2,276	0,131	1,367	0,911-2,052
ААП 3 кл	0,331	0,253	1,706	0,192	1,392	0,847-2,287

Примечание: * — статистически значимая разница между группами ($p<0,05$). ДИ — доверительный интервал, ААП 3 кл — антиаритмические препараты 3 класса, иЛП — индексированный объем левого предсердия, КА — коронарные артерии, ЛВ — легочные вены, ФП — фибрилляция предсердий, SIRI — индекс системного воспалительного ответа.

Таблица 3.3

Клиническая характеристика регрессионной модели Кокса для оценки риска развития рецидива ФП у больных после абляции ЛВ (с учетом уровня NLR ($\chi^2=24,839$; $p=0,0001$))

Параметр	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка (SE)	Критерий Вальда (Wald)	p	Hazard ratio (HR)	95% ДИ
NLR	0,350	0,121	8,379	0,004*	1,418	1,120-1,797
Длительность ФП	0,006	0,002	6,412	0,011*	1,006	1,001-1,010
Атеросклероз КА	0,840	0,355	5,598	0,018*	2,315	1,155-4,641
иЛП	0,016	0,009	3,479	0,062	1,016	0,999-1,034
ААП 3 кл	0,297	0,257	1,334	0,248	1,345	0,813-2,226

Примечание: * — статистически значимая разница между группами ($p<0,05$). ДИ — доверительный интервал, ААП 3 кл — антиаритмические препараты 3 класса, иЛП — индексированный объем левого предсердия, КА — коронарные артерии, ЛВ — легочные вены, ФП — фибрилляция предсердий, NLR — нейтрофило-лимфоцитарное соотношение.

Обсуждение

В возникновение и поддержание ФП вовлечено множество взаимодействующих механизмов, в т.ч. хроническое воспаление. Катетерная абляция в настоящее время является распространённым методом лечения пациентов с симптоматической ФП, для которых антиаритмическая терапия оказывается неэффективной. Однако, несмотря на постоянное совершенствование интервенционных технологий, у части оперированных пациентов по-прежнему наблюдается рецидив аритмии, что требует проведения повторных процедур абляции.

Роль системного воспаления в отношении ФП активно изучается в научной сфере уже многие го-

ды, но тем не менее, остается актуальным вопросом современной кардиологии [18, 19]. Кроме того, результаты исследований подтверждают идею о том, что воспаление способствует повышению риска рецидива аритмии после катетерной абляции [20]. Открытым остается вопрос, приводит ли наличие системного воспалительного статуса к ФП или ФП способствует инициации воспалительного процесса.

Период наблюдения после операции составил ≥ 12 мес. Пациенты были разделены на две группы: в первую вошли пациенты с рецидивом ФП после операции, во вторую — пациенты без рецидива аритмии. При сравнении двух групп были обнаружены статистически значимые различия по следу-

ющим показателям: частоте атеросклероза КА, длительности анамнеза аритмии, по уровням SII, SIRI, NLR, индексированному объему ЛП и приему антиаритмических препаратов 3 класса.

В группе пациентов с рецидивом ФП частота выявления атеросклероза КА была статистически значимо выше, это можно объяснить тем, что в развитии атеросклероза центральным звеном является воспалительная реакция, что и объясняет повышение вероятности развития рецидива аритмии. Также выявлена очевидная разница в длительности течения данного заболевания — пациенты, не удержавшие синусовый ритм после операции, имели более длительный анамнез ФП. Различия наблюдались и по индексированному объему ЛП по данным компьютерной томографии: показатель был выше у пациентов группы рецидива.

Что касается изучаемых нами биомаркеров системного воспаления, при сравнении двух групп пациентов выявлены статистически значимые различия по уровням SII, SIRI, NLR, исходные значения которых были выше у пациентов с рецидивом аритмии. Затем мы провели анализ и построили ROC-кривые для каждого из вышеперечисленных маркеров, определили пороговые значения, представленные в качестве предикторов развития рецидива ФП после криоабляции. Для SIRI полученное значение $>0,841$ (AUC (площадь под кривой) $0,609$ ($0,530-0,683$), $p=0,014$) со специфичностью $58,7$ и чувствительностью $66,7\%$ ассоциировалось с рецидивом ФП после операции. Пороговое значение для исходного уровня SII $>365,83$ (AUC $0,623$ ($0,545-0,697$), $p=0,006$) со специфичностью $57,7$ и чувствительностью $63,5\%$ предсказывает развитие рецидива. И пороговое значения для уровня NLR $>1,59$ (AUC $0,644$ ($0,566-0,716$), $p=0,001$) ассоциировано с рецидивом ФП после операции со специфичностью $55,8$ и чувствительностью $68,3\%$.

Затем согласно полученным пороговым значениям маркеров, мы разделили выборку на две группы (выше и ниже порога повышенного риска) и сравнили кривые выживаемости Каплана-Майера по частоте развития первичной конечной точки. При сравнении двух групп пациентов с учетом отдаленных событий по уровню SII (Logrank test, $p=0,017$), SII (Logrank test, $p=0,015$) и NLR (Logrank test, $p=0,008$) была выявлена статистическая значимость.

Был проведен регрессионный анализ Кокса и построены 3 модели (таблица 3), учитывающие все факторы, играющие предикторную роль в развитии рецидива ФП, полученные нами при сравнении клинических параметров двух групп пациентов. В каждой из них поочередно использованы маркеры воспаления (SIRI, SII, NLR). Были получены следующие данные: наряду с атеросклерозом КА и длительностью анамнеза аритмии, SII и NLR

оставались значимыми предикторами рецидива в многофакторной модели, в то время как SIRI статистическую значимость не продемонстрировал, как и индексированный объем ЛП и прием антиаритмических препаратов 3 класса.

Ранее было проведено несколько исследований, посвящённых изучению роли воспаления в развитии рецидива ФП после криоабляции ЛВ, однако в настоящее время имеется лишь несколько работ, схожих с нашей, в которых изучалась роль "новых" биомаркеров в отношении данного исхода [17, 21-23].

В 2023г Kaplan E, et al. [17] опубликовали исследование, в котором приняли участие 370 пациентов, среднего возраста $56,1 \pm 12,3$ лет, с симптоматической ФП, которым была проведена первичная криоизоляция ЛВ. После средней продолжительности наблюдения $25,0 \pm 6,7$ мес. ранний рецидив произошел у 36 ($9,7\%$) пациентов, в то время как рецидив после "слепого" периода, составляющего 3 мес. после операции, наблюдался у 77 ($20,8\%$) пациентов. При сравнении двух групп было выявлено, что у пациентов группы рецидива частота гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (C — застойная сердечная недостаточность (Congestive heart failure), H — артериальная гипертензия (Hypertension), A₂ — возраст ≥ 75 лет (Age ≥ 75 years), D — сахарный диабет (Diabetes mellitus), S₂ — инсульт/ТИА/тромбоэмболия в анамнезе (Stroke/TIA/thromboembolism), V — сосудистые заболевания (Vascular disease), A — возраст 65-74 года (Age 65-74 years), Sc — женский пол (Sex category — female) и степень EHRA (Европейская ассоциация сердечного ритма (European Heart Rhythm Association) выше, диаметр ЛП больше, среднее значение ФВ ниже, уровни С-реактивного белка и SII перед операцией выше ($p<0,05$). В результате проведения многофакторного регрессионного анализа Кокса, авторами были получены данные о том, что уровень SII до абляции (отношение рисков (hazard ratio, HR): $2,32$; 95% доверительный интервал (ДИ): $1,35-3,98$; $p=0,002$) является независимым предиктором рецидива ФП после криоабляции. По данным ROC-анализа пороговое значение SII >532 ассоциировалось с рецидивом ФП после операции с чувствительностью $71,4$ и специфичностью $67,9\%$ (AUC $0,88$; 95% ДИ: $0,67-0,80$; $p<0,001$).

В исследовании Gu P, et al. [21] изучалась ценность различных иммунных индексов в прогнозировании рецидива ФП после криоабляции ЛВ. В исследовании приняли участие 307 пациентов с ФП, из них у 65 ($21,1\%$) пациентов рецидив случился в течение года. В качестве показателей использовались 4 маркера воспаления, а именно: SII, NLR, PLR, и индекс PIV (pan-immune-inflammation value), который определялся по следующей фор-

муле: количество тромбоцитов \times количество нейтрофилов \times количество моноцитов \div количество лимфоцитов. По сравнению с группой синусового ритма пациенты из группы рецидива чаще были мужчинами, имели персистирующую форму ФП, больший диаметр ЛП, более высокий уровень креатинина. Все 4 показателя воспаления были статистически значимо выше в группе рецидива по сравнению с контрольной группой. При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса получено, что SII, NLR, PLR и PIV являются факторами риска рецидива ФП. В многофакторной модели PIV оставался независимым предиктором послеоперационного рецидива. Анализ ROC-кривой показал, что индекс PIV имеет более высокую прогностическую ценность для рецидива ФП (AUC 0,768, 95% ДИ: 0,696-0,840, $p < 0,01$), чем индексы SII и NLR. Обращает на себя внимание, что в данной работе индекс PIV рассчитывается по той же методике, как в нашем исследовании индекс AISI.

В сентябре 2024г Kalenderoglu K, et al. опубликовали данные исследования [22], в котором приняли участие 399 пациентов с ФП и выполненной криоаблацией ЛВ. Авторами получены следующие данные: UAR (соотношение мочевой кислоты и альбумина), SII и CAR (соотношение С-реактивного белка и альбумина) независимо связаны с риском рецидива у пациентов с ФП после криоаблации. При этом по результатам анализа ROC-кривой CAR имел большую площадь под кривой (AUC 0,73), чем SII (AUC 0,68) или UAR (AUC 0,64).

В работе, опубликованной Aïmaitijiang M, et al. [23], изучалась прогностическая ценность воспалительных факторов, связанных с моноцитами, в т.ч. MHR (соотношение моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности) и MLR, для прогнозирования рецидива ФП после криоаблации. Всего в исследовании приняли участие 570 пациентов, которых распределили на две группы в зависимости от результатов последующего наблюдения: с рецидивом ФП ($n=113$) и без рецидива ($n=457$). У пациентов с рецидивом ФП были более высокие значения MHR ($0,37 \pm 0,14$ vs $0,33 \pm 0,14$; $p=0,004$) и более высокие значения MLR ($0,49 \pm 0,32$

vs $0,18 \pm 0,07$; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без рецидива.

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных коллег, что в очередной раз подтверждает роль воспаления в развитии рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ и указывает на необходимость дальнейшего изучения роли "новых" биомаркеров воспаления и внедрение их применения в рутинную клиническую практику.

Ограничения исследования. В связи с тем, что настоящее исследование носит ретроспективный характер, имеются некоторые ограничения, которые присущи всем исследованиям с данным дизайном. В первую очередь, все исходные данные, включенные в статистический анализ, взяты из общей электронной базы данных нашего центра "Medwork", что не исключает частичной потери данных. Во-вторых, в связи с тем, что сбор информации касательно отдаленных событий проводится спустя определенный временной интервал, составляющий минимально 12 мес., не исключена неполнота объема полученных данных, а также потеря связи с исследуемыми пациентами.

Заключение

Повышенные уровни "новых" биомаркеров системного воспаления, рассчитанные на основе анализа периферической крови перед операцией, могут рассматриваться как потенциальные предикторы развития рецидива ФП после проведенного интервенционного лечения. Такие маркеры, как SIRI, SII и NLR показали в настоящем исследовании свою предикторную значимость в отношении развития рецидива ФП после криоаблации. Пороговые уровни, ассоциированные с рецидивом аритмии, были: для SIRI $>0,841$, для SII $>365,83$, для NLR $>1,59$. Таким образом, возможно использование данных индексов для улучшения отдаленных результатов криоаблации ЛВ.

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

Литература/References

1. Yurkulueva GA, Donakanyan SA, Bokeria LA. Pathophysiological aspects of the development and preservation of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2023;20(2):113-8. (In Russ.) Юркулиева Г.А., Донаканян С.А., Бокерия Л.А. Патолофизиологические аспекты развития и сохранения фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2023;20(2):113-8. doi:10.15275/annaritmol.2023.2.6.
2. Bizhanov KA, Abzaliyev KB, Baimbetov AK, et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(1):153-65. doi:10.1111/jce.15759.
3. Basieva MA, Kazanova PV, Shvartz VA. Role of chronic inflammation in the development of recurrent atrial fibrillation after interventional treatment. *Annaly aritmologii*. 2024;21(1):39-48. (In Russ.) Басиева М.А., Казанова П.В., Шварц В.А. Роль хронического воспаления в развитии рецидива фибрилляции предсердий после интервенционного лечения. *Анналы аритмологии*. 2024;21(1):39-48. doi:10.15275/annaritmol.2024.1.5.
4. Shalov RZ, Filatov AG. Comorbid pathology and risk factors in patients with atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2023;20(1):43-51. (In Russ.) Шалов Р.З., Филатов А.Г. Коморбидная патология и факторы риска у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2023;20(1):43-51. doi:10.15275/annaritmol.2023.1.5.
5. Abgaryan AA, Berdibekov BSh, Aleksandrova SA, et al. Prognostic role of left atrial fibrosis assessment using magnetic

- resonance imaging in patients with atrial fibrillation after catheter pulmonary vein isolation. *Kreativnaya kardiologiya*. 2024; 18(1):92-103. (In Russ.) Абгарян А.А., Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А. и др. Прогностическая роль оценки фиброза левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших катетерную изоляцию легочных вен. *Креативная кардиология*. 2024;18(1):92-103. doi:10.24022/1997-3187-2024-18-1-92-103.
6. Harada M, Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):25-35. doi:10.1016/j.ccep.2020.11.002.
 7. Bi X, Zhang S, Jiang, et al. Mechanistic Insights Into Inflammation-Induced Arrhythmias: A Simulation Study. *Front Physiol*. 2022;13:843292. doi:10.3389/fphys.2022.843292.
 8. Fomina DS, Filatov AG, Shalov RZ. Influence of left atrial and pulmonary vein anatomy on atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2024; 21(3):184-9. (In Russ.) Фомина Д.С., Филатов А.Г., Шалов Р.З. Влияние анатомии левого предсердия и легочных вен на фибрилляцию предсердий. *Анналы аритмологии*. 2024;21(3):184-9. doi:10.15275/annaritmol.2024.3.6.
 9. Hu Z, Ding L, Yao Y. Atrial fibrillation: mechanism and clinical management. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(22):2668-76. doi:10.1097/CM9.0000000000002906.
 10. Akildzhonov FR, Buziashvili Yul, Asymbekova EU. Biomarkers in atrial fibrillation. *Clinical Physiology of Circulation*. 2020;17(3): 195-202. (In Russ.) Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У. Биомаркеры при фибрилляции предсердий. *Клиническая физиология кровообращения*. 2020;17(3):195-202. doi:10.24022/1814-6910-2020-17-3-195-202.
 11. Zhang F, Li L, Wu X, et al. Pan-immune-inflammation value is associated with poor prognosis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Ren Fail*. 2023;45(1):2158103. doi:10.1080/0886022X.2022.2158103.
 12. Lin KB, Fan FH, Cai MQ, et al. Systemic immune inflammation index and system inflammation response index are potential biomarkers of atrial fibrillation among the patients presenting with ischemic stroke. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):106. doi:10.1186/s40001-022-00733-9.
 13. Lee LE, Ahn SS, Pyo JY, et al. Pan-immune-inflammation value at diagnosis independently predicts all-cause mortality in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 129(2):88-93. doi:10.55563/clinexprheumatol/m46d0v.
 14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al., ESC Scientific Document Group (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
 15. Avanesyan GA, Filatov AG, Shalov RZ. Anatomical and functional remodeling of the left atrium in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation after cryoballoon isolation of pulmonary vein orifices. *Creative Cardiology*. 2024;18(1):59-72. (In Russ.) Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З. Анатомо-функциональное ремоделирование левого предсердия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий после выполнения криобаллонной изоляции устьев легочных вен. *Креативная кардиология*. 2024;18(1):59-72. doi:10.24022/1997-3187-2024-18-1-59-72.
 16. Goryachev VA, Gukepsheva ZR, Alatsiev TD, et al. Successful interventional treatment of a young patient with long-term persistent atrial fibrillation by cryoablation of the pulmonary vein orifices. *Annaly aritmologii*. 2022;19(2):86-9. (In Russ.) Горячев В.А., Гукепшева З.Р., Алациев Т.Д. и др. Успешное интервенционное лечение молодого пациента с длительно-персистирующей формой фибрилляции предсердий методом криоабляции устьев легочных вен. *Анналы аритмологии*. 2022;19(2):86-9. doi:10.15275/annaritmol.2022.2.3.
 17. Kaplan E, Ekizler FA, Saribaş H, et al. Effectiveness of the systemic immune inflammation index to predict atrial fibrillation recurrence after cryoablation. *Biomark Med*. 2023;17(2):101-9. doi:10.2217/bmm-2022-0515.
 18. Mukai Y. Inflammation and atrial fibrillation. *J Arrhythm*. 2024; 40(1):26-7. doi:10.1002/joa3.12984.
 19. Ihara K, Sasano T. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Front Physiol*. 2022;13:862164. doi:10.3389/fphys.2022.862164.
 20. Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5184. (In Russ.) Ионин В.А., Заславская Е.Л., Барашкова Е.И. и др. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):5184. doi:10.15829/1560-4071-2022-5184.
 21. Gu P, Xu P, Chen Y, et al. The predictive value of pan-immune inflammatory index for early recurrence of atrial fibrillation after cryoablation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):669. doi:10.1186/s12872-024-04329-5.
 22. Kalenderoglu K, Hayiroglu MI, Cinar T, et al. Comparison of inflammatory markers for the prediction of atrial fibrillation recurrence following cryoablation. *Biomark Med*. 2024;18(17-18):717-25. doi:10.1080/17520363.2024.2395236.
 23. Aimaitijiang M, Gulisitan A, Zhai Z, et al. The predictive value of monocyte-related inflammatory factors for recurrence of atrial fibrillation after cryoablation. *Cryobiology*. 2024;116:104945. doi:10.1016/j.cryobiol.2024.104945.

Биохимический профиль сыворотки крови пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия ожирения

Тимофеев Ю. С.¹, Метельская В. А.^{1,2}, Иванова А. А.¹, Дубовская Н. И.¹,
Рогожкина Е. А.¹, Веденикин Т. Ю.³, Замятин Р. А.¹, Борисова А. Л.¹, Джиоева О. Н.^{1,4},
Драпкина О. М.^{1,4}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва; ³ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы". Москва; ⁴ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Провести сравнительный анализ комплекса кардиомаркеров, адипоцитокинов, белков теплового шока (БТШ) и биомаркеров ремоделирования межклеточного матрикса у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ОДСНсФВ) в зависимости от наличия ожирения и его степени.

Материал и методы. Обследован 151 больной ОДСНсФВ в возрасте 47-95 лет: 85 больных ОДСНсФВ с ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) в качестве основной группы и 66 пациентов с ОДСНсФВ без ожирения (индекс массы тела < 30 кг/м²) в качестве группы сравнения. Уровень биохимических показателей крови определяли с использованием рутинных биохимических методов на анализаторах BS-800M1 (Mindray, КНР) и Maglumi 2000 (Snibe, КНР), а также иммуноферментным методом с применением фотометра Multiskan FC (Thermo, США) и наборов реагентов компаний Вектор-Бест (РФ), Ray-Biotech (США), Cloud-Clone (КНР), DBC (Канада) и Biovendog (Чехия).

Результаты. У больных ОДСНсФВ с ожирением выявлены статистически значимо более высокие медианы уровней лептина и соотношения лептин/адипонектин, чем у больных ОДСНсФВ без ожирения, при этом уровни адипонектина и БТШ70 при ожирении были статистически значимо ниже. Медиана [Q25-Q75] концентрации БТШ27 при морбидном ожирении составила 4,7 [1,2-24,2] нг/мл и оказалась статистически значимо выше, чем у больных ожирением I и II ст. — 1,3 [0,3-2,7] и 0,6 [0,3-1,3] нг/мл, соответственно. У больных ОДСНсФВ с толщиной эпикардального жира ≥ 5 мм выявлена не только более высокая концентрация лептина и соотношения лептин/адипонектин, но и повышенное содержание в крови миоглобина.

Заключение. Для биохимического профиля сыворотки крови больных ОДСНсФВ выявлен ряд особенностей, связанных с ожирением, включая различия по основным показателям адипоцитокинового комплекса, а также биомаркерам клеточного стресса —

БТШ 27 и БТШ70, что может свидетельствовать о вовлеченности ожирения в патогенез хронической сердечной недостаточности и патофизиологические процессы, происходящие при декомпенсации данного заболевания.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, острая декомпенсация, белки теплового шока, БТШ27, БТШ70, квБТШ, матриксные металлопротеиназы, ММП2, ММП9, ТИМП-1, лептин, адипонектин, интерлейкин-6.

Отношения и деятельность. Исследование проводилось в рамках государственного задания "Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта" (2025-2027гг, регистрационный номер И125011901994-4).

Поступила 21/05-2025

Рецензия получена 08/06-2025

Принята к публикации 27/06-2025



Для цитирования: Тимофеев Ю. С., Метельская В. А., Иванова А. А., Дубовская Н. И., Рогожкина Е. А., Веденикин Т. Ю., Замятин Р. А., Борисова А. Л., Джиоева О. Н., Драпкина О. М. Биохимический профиль сыворотки крови пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия ожирения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(7):4453. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4453. EDN: TEWGYU

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: annaivanova12121@yandex.ru

[Тимофеев Ю. С. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н. В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-8665-9129, Иванова А. А.* — м.н.с., ORCID: 0000-0002-2812-959X, Дубовская Н. И. — лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0003-2210-3177, Рогожкина Е. А. — м.н.с., ORCID: 0000-0001-8993-7892, Веденикин Т. Ю. — зав. отделением анестезиологии-реанимации № 03 для лечения больных кардиологического профиля, ORCID: 0000-0001-5321-676X, Замятин Р. А. — аспирант, ORCID: 0009-0002-4349-3047, Борисова А. Л. — н.с., руководитель лаборатории, ORCID: 0000-0003-4020-6647, Джиоева О. Н. — д.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Serum biochemical profile in patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction depending on obesity

Timofeev Yu. S.¹, Metelskaya V. A.^{1,2}, Ivanova A. A.¹, Dubovskaya N. I.¹, Rogozhkina E. A.¹, Vedenikin T. Yu.³, Zamyatin R. A.¹, Borisova A. L.¹, Dzhioeva O. N.^{1,4}, Drapkina O. M.^{1,4}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow; ³Veresaev City Clinical Hospital. Moscow; ⁴Russian University of Medicine. Moscow, Russia

Aim. To analyze a complex of cardiac markers, adipocytokines, heat shock proteins (HSPs) and extracellular matrix remodeling biomarkers in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction (ADHFpEF) depending on the presence and degree of obesity.

Material and methods. A total of 151 patients with ADHFpEF aged 47-95 years were divided into 2 following groups: main group — 85 patients with ADHFpEF and obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²); comparison group — 66 patients with ADHFpEF without obesity (body mass index < 30 kg/m²) as the comparison group. The level of biochemical blood parameters was determined using routine biochemical methods on BS-800M1 (Mindray, China) and Maglumi 2000 (Snibe, China) systems, as well as by the enzyme immunoassay using a Multiskan FC photometer (Thermo, USA) and reagent kits from Vector-Best (Russia), Ray-Biotech (USA), Cloud-Clone (China), DBC (Canada) and Biovondor (Czech Republic).

Results. In patients with ADHFpEF and obesity, significantly higher median leptin levels and leptin/adiponectin ratio were found than in patients with ADHFpEF without obesity, while adiponectin and HSP70 levels in obesity were significantly lower. The median [Q25-Q75] HSP27 concentration in morbid obesity was 4,7 [1,2-24,2] ng/ml and was statistically significantly higher than in patients with class I and II obesity — 1,3 [0,3-2,7] and 0,6 [0,3-1,3] ng/ml, respectively. In patients with ADHFpEF with epicardial fat thickness ≥ 5 mm, not only higher leptin concentration and leptin/adiponectin ratio were found, but also increased blood myoglobin levels.

Conclusion. We revealed a number of obesity-related serum biochemical features in patients with ADHFpEF, including differences in the main adipocytokine complex parameters, as well as cellular stress biomarkers — HSP27 and HSP70. This may indicate the involvement of obesity in heart failure pathogenesis and the pathophysiological processes in heart failure decompensation.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, acute decompensation, heat shock proteins, HSP27, HSP70, cvHSP, matrix metalloproteinases, MMP2, MMP9, TIMP-1, leptin, adiponectin, interleukin-6.

Relationships and Activities. The study was conducted within the state assignment "Development of an information and analytical system for predicting and improving outcomes by optimizing approaches to managing patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction using a multimarker strategy and artificial intelligence methods" (2025-2027, registration number I125011901994-4).

Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Ivanova A. A. * ORCID: 0000-0002-2812-959X, Dubovskaya N. I. ORCID: 0000-0003-2210-3177, Rogozhkina E. A. ORCID: 0000-0001-8993-7892, Vedenikin T. Yu. ORCID: 0000-0001-5321-676X, Zamyatin R. A. ORCID: 0009-0002-4349-3047, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
annaivanova12121@yandex.ru

Received: 21/05-2025

Revision Received: 08/06-2025

Accepted: 27/06-2025

For citation: Timofeev Yu. S., Metelskaya V. A., Ivanova A. A., Dubovskaya N. I., Rogozhkina E. A., Vedenikin T. Yu., Zamyatin R. A., Borisova A. L., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Serum biochemical profile in patients with decompensated heart failure with preserved ejection fraction depending on obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4453. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4453. EDN: TEWGYU

БТШ — белок/белки теплового шока, ЖТ — жировая ткань, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ИФА — иммуноферментный анализ, квБТШ — кардиоваскулярный БТШ, ММП — матриксная металлопротеиназа, Me [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОДСНсФВ — ОДСН с сохраненной фракцией выброса, СН — сердечная недостаточность, ТИМП — тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы, ТЭЖ — толщина эпикардального жира, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая СН, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ЭЖТ — эпикардальная ЖТ, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Введение

Согласно современным представлениям, хроническая (ХСН) сердечная недостаточность (СН) рассматривается как некий финал сердечно-сосудистого континуума, приводящий к возрастанию рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [1-3]. ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) является наиболее распространенным фенотипом данной нозологии, частота ее выявления варьирует от 30 до 60% от всех случаев ХСН по зарубежным данным [3, 4] и до 53% случаев от всех больных ХСН в России [5]. Развитие острой декомпенсации (ОДСН) ХСНсФВ (ОДСНсФВ) существенно ухудшает прогноз течения заболевания, при этом вероятность повторной декомпенсации и смерти повышается [2].

Пациенты с ХСНсФВ в большинстве случаев имеют определенное количество коморбидных заболеваний, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемию, фибрилляцию предсердий и ожирение [6]. Ожирение представляет собой мультифакториальное хроническое заболевание, характеризующееся как избыточным накоплением жировой ткани (ЖТ), так и аномалиями секреторной активности адипоцитов и других клеток ЖТ; ожирение в анамнезе является независимым предиктором широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, включая ХСНсФВ [7]. Влияние ожирения на патогенез ХСНсФВ и ее декомпенсацию обусловлено широким комплексом гемодинамических, гормональных и метаболических изменений, ассоциированных с накоплением

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Острая декомпенсация сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ОДСНсФВ) является тяжелым жизнеугрожающим состоянием, для которого характерна высокая частота госпитализаций и риск летальных исходов, при этом ожирение рассматривается как один из важнейших факторов риска развития заболевания и связано с тяжестью его течения.
- В литературе описан ряд биохимических маркеров, которые применяются для оценки ключевых патофизиологических и молекулярно-биологических процессов, характерных для сердечной недостаточности и ожирения: белков теплового шока (БТШ), адипоцитокинов, матриксных металлопротеиназ, однако особенности их секреции у больных ОДСНсФВ с различным индексом массы тела остаются недостаточно изученными.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые одновременно исследован комплекс кардиомаркеров, адипоцитокинов, БТШ и биомаркеров ремоделирования межклеточного матрикса у пациентов с ОДСНсФВ в зависимости от индекса массы тела, степени ожирения, толщины эпикардиальной жировой ткани.
- Показано, что пациенты с ОДСНсФВ и ожирением имеют более низкие уровни БТШ70 и адипонектина и более высокие уровни лептина и соотношения лептин/адипонектин, а гиперсекреция БТШ27 характерна для морбидного ожирения. Более высокие уровни миоглобина и лептина при ОДСНсФВ связаны с гипертрофией эпикардиальной жировой ткани.

Key messages

What is already known about the subject?

- Acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction (ADHFpEF) is a severe life-threatening condition characterized by a high hospitalization rate and death risk, while obesity is considered one of the most important heart failure risk factors and is associated with the course severity.
- A number of biochemical markers have been described in the literature that are used to assess key pathophysiological and molecular biological processes characteristic of heart failure and obesity, such as heat shock proteins (HSP), adipocytokines, matrix metalloproteinases, however, the features of their secretion in patients with ADHFpEF with different body mass index remain poorly understood.

What might this study add?

- For the first time, a complex of cardiac markers, adipocytokines, HSPs and extracellular matrix remodeling biomarkers was simultaneously studied in patients with ADHFpEF depending on the body mass index, class of obesity, and epicardial fat thickness of.
- We showed that patients with ADHFpEF and obesity have lower HSP70 and adiponectin levels and higher leptin and leptin/adiponectin ratio levels, while HSP27 hypersecretion is characteristic of morbid obesity. Higher levels of myoglobin and leptin in ADHFpEF are associated with hypertrophy of epicardial adipose tissue.

в организме ЖТ, в т.ч. эпикардиальной (ЭЖТ), для которой характерна высокая биохимическая активность, а анатомическая близость к миокарду способствует воздействию секретируемых ЭЖТ соединений непосредственно на миокард [4, 8].

В настоящее время в научном сообществе нет полного понимания всего комплекса молекулярных механизмов, приводящих к декомпенсации СН. Открытыми остаются вопросы о биохимических путях, непосредственно вовлеченных в развитие ОДСНсФВ, а также о роли ожирения и ассоциированной с ним секреторной активности в этом процессе. На сегодняшний день известно, что ключевую роль в декомпенсации СН играют процессы гипертрофии миокарда, которые сопряжены с нарушением метаболизма кардиомиоцитов, что, в конечном счете, провоцирует их апоптоз с последующим замещением соединительной тканью. Эти на-

рушения сопровождаются каскадом биохимических процессов, включающих активацию протеолитических ферментов, и интенсификацией хронического воспаления [4, 8, 9].

Несмотря на активное изучение биомаркеров ожирения, в литературе практически не описаны биохимические профили больных ОДСНсФВ, включающие широкий комплекс аналитов, ассоциированных с определенными молекулярно-патогенетическими звеньями, вовлеченными в патогенез как СН, так и ожирения. С позиции оценки биологических изменений, происходящих при ОДСНсФВ на фоне ожирения, перспективным направлением представляется изучение факторов, связанных с секреторной активностью ЖТ — адипоцитокинов [9, 10], поражением и ремоделированием миокарда — кардиомаркеров и биомаркеров ремоделирования внеклеточного матрикса [11-13],

Таблица 1

Клинико-антропометрическая и лабораторная характеристика исследуемых больных

Показатель	Пациенты с ОДСнФВ и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n=85	Пациенты с ОДСнФВ без ожирения (ИМТ < 30 кг/м ²), n=66	p
Возраст, лет, Ме [Q25-Q75]	76,0 [69,0-81,0]	77,5 [70,0-85,0]	0,11
Мужчины, n (%)	16 (18,2)	22 (33,3)	0,06
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25-Q75]	34,9 [32,0-38,7]	26,7 [24,1-27,9]	$< 0,001$
Степень ожирения, n (%)		–	–
I (ИМТ 30-34,9 кг/м ²)	44 (51,8)		
II (ИМТ 35-39,9 кг/м ²)	22 (25,8)		
III (ИМТ ≥ 40 кг/м ²)	19 (22,4)		
Предшествующее амбулаторное лечение, n (%):			
Ингибиторы РААС	70 (82,4)	58 (87,8)	0,37
иНГЛТ2	7 (8,2)	5 (7,7)	0,57
Антикоагулянты	41 (48,2)	30 (45,5)	0,74
β -блокаторы	52 (61,2)	31 (47,0)	0,09
АМКР	14 (16,5)	7 (10,6)	0,35
ФВ ЛЖ (по Симпсону), %, Ме [Q25-Q75]	55,0 [53,0-58,0]	57,0 [54,0-59,0]	0,08
АСТ, Ед/л, Ме [Q25-Q75]	22,5 [17,5-35,0]	21,6 [17,0-42,4]	0,92
АЛТ, Ед/л, Ме [Q25-Q75]	22,2 [16,0-37,4]	22,9 [13,2-38,1]	0,41
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме [Q25-Q75]	9,7 [6,8-19,7]	8,8 [7,2-15,1]	0,52
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q25-Q75]	102,8 [78,7-139,2]	102,8 [82,5-126,0]	0,44
Мочевина, ммоль/л, Ме [Q25-Q75]	9,2 [6,8-14,7]	8,3 [6,4-12,3]	0,29
СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин, Ме [Q25-Q75]	58,0 [42,0-80,0]	58,5 [43,0-77,0]	0,68
Калий, ммоль/л, Ме [Q25-Q75]	4,2 [3,9-5,0]	4,1 [3,8-4,6]	0,11
вСРБ, мг/л, Ме [Q25-Q75]	9,1 [3,5-23,7]	11,7 [6,8-25,2]	0,13

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, иНГЛТ — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОДСнФВ — острая декомпенсация сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ по СКД-ЕРІ — скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

а также белков теплового шока (БТШ) — биологических маркеров клеточного стресса, как интегрального процесса, связанного с нарушением структурной целостности и функциональной активности внутриклеточных белков на фоне декомпенсации заболевания [14, 15]. Поиск диагностических биомаркеров и их комплексов является достаточно нетривиальной задачей на стыке медицинской биохимии, лабораторной диагностики и кардиологии, поэтому разработка и использование мультимаркерных панелей позволит выделить ключевые биохимические процессы, детерминирующие развитие заболевания, разработать диагностические подходы к персонализированному раннему определению рисков осложнений.

Цель исследования — провести сравнительный анализ комплекса кардиомаркеров, адипоцитокитов, БТШ и биомаркеров ремоделирования межклеточного матрикса у пациентов с ОДСнФВ в зависимости от наличия ожирения и его степени.

Материал и методы

В исследование включен 151 больной с диагнозом ОДСнФВ в возрасте 47-95 лет, медиана (Ме) [Q25-Q75] —

77 [69-84] лет, госпитализированных в городскую клиническую больницу им. В. В. Вересаева г. Москвы в период с 01.10.2023 по 01.04.2025. Пациенты были разделены на две группы согласно индексу массы тела (ИМТ): 85 пациентов с ОДСнФВ и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в качестве основной группы и 66 пациентов с ОДСнФВ без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²) в качестве группы сравнения. Между анализируемыми группами не было статистически значимых различий по возрасту, полу и предшествующему амбулаторному лечению (таблица 1).

Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, и получило одобрение локального этического комитета ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (протокол № 04-05/23 от 18.09.2023). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование зарегистрировано в рецензируемой базе клинических исследований Clinical.Trials.gov под регистрационным номером NCT06114498.

Критерии включения в исследование: наличие установленного диагноза ОДСнФВ, а именно: быстрое нарастание тяжести клинических проявлений, ставшее причиной экстренной госпитализации у пациента, уже страдающего ХСнФВ [16]. Диагноз ОДСнФВ устанавливался согласно актуальным клиническим рекомендациям при наличии фракции выброса (ФВ) левого желу-

дочка >50% и характерных для диастолической дисфункции симптомов и признаков ХСН, структурных и/или функциональных изменений сердца, а также признаков ОДСН, включающих нарастание одышки, застойные явления, ортопноэ, клиническую картину "сердечной астмы", отека легких на фоне какого-либо триггера, например, колебаний артериального давления или нарушений сердечного ритма и проводимости, таких как пароксизм фибрилляции предсердий или брадикардия; повышение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >900 пг/мл у больных 50-75 лет и >1800 пг/мл у больных >75 лет [17]. *Критерии не-включения:* наличие острых инфекционных заболеваний на момент госпитализации, злокачественные новообразования, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 мес., тяжелые пороки клапанов сердца, тяжелые нарушения ритма и проводимости, требующие электрокардиостимуляции. Всем пациентам при поступлении проводилась трансторакальная эхокардиография по стандартному протоколу, а также оценивалась толщина эпикардального жира (ТЭЖ) в мм.

Взятие крови для рутинных и иммуноферментных исследований биохимических показателей проводилось из кубитальной вены при поступлении до проведения каких-либо лечебных мероприятий, в т.ч. инициации медикаментозной терапии. Рутинные биохимические показатели определялись спектрофотометрическими, ионоселективными и турбидиметрическими методами на автоматическом анализаторе BS-800M1 (Mindray, Китай). Сывороточные концентрации NT-proBNP исследовались иммунохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе Maglumi 2000 (Snibe, Китай).

Образцы крови, предназначенные для иммуноферментного анализа (ИФА), центрифугировались в режиме 2000 g/10 мин при комнатной температуре, после чего алиquotированная сыворотка крови поступала в Банк биологического материала ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, где хранилась при температуре -80 °C до момента проведения анализа. Для определения уровня миоглобина применялся набор реактивов "Миоглобин-ИФА-БЕСТ" компании Вектор-Бест (Россия) с аналитической чувствительностью 4 нг/мл и калибровочным диапазоном 0-1000 нг/мл в рекомендованном производителем разведении. Анализ кардиоваскулярного БТШ (квБТШ) проводился в нативной сыворотке с использованием тест-системы "Human HSPb7 ELISA kit" (Cloud Clone, КНР) с аналитической чувствительностью 122 пг/мл и калибровочным диапазоном 0,312-20,0 нг/мл. Уровень БТШ27 определяли в нативной сыворотке с применением тест-системы "Human HSP27 ELISA kit Assay Max" (Assay Pro, США) с калибровочным диапазоном 0-80 нг/мл и минимальной детектируемой концентрацией 0,16 нг/мл. Уровень БТШ70 также определяли в нативной сыворотке с применением набора "Human HSP70 ELISA kit" (Cloud Clone, КНР) с аналитической чувствительностью 1,33 нг/мл и калибровочным диапазоном до 200 нг/мл. Количественное определение лептина проводилось в нативной сыворотке с использованием набора для ИФА "Leptin ELISA" компании DBC (Канада), аналитическая чувствительность 0,5 нг/мл (калибровочный диапазон 0-100 нг/мл), а адипонектина — методом конкурентного ИФА с применением реактивов "Human Adiponectin ELISA" (Biovendor, Чехия), лимитом детек-

ции 26 нг/мл (калибровочный диапазон 0,1-10 мкг/мл) в разведенной согласно инструкции производителя сыворотке. Соотношение лептин/адипонектин — расчетный коэффициент, полученный делением концентрации лептина на концентрацию адипонектина. Интерлейкин (ИЛ)-6 определялся в нативной сыворотке с применением стандартизованного набора реактивов "Интерлейкин-6 ИФА-БЕСТ, комплект 1" компании Вектор-Бест (Россия) с аналитической чувствительностью 0,5 пг/мл и калибровочным диапазоном 0-300 пг/мл. Концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП)2 и ММП9 определялись в сыворотке, разведенной фосфатным буфером (0,01 ммоль/л PBS, pH=7,0-7,2) согласно инструкции производителя с применением наборов реактивов "ELISA kit for MMP2 Human" и "ELISA kit for MMP9 Human" (Cloud Clone, КНР) с лимитом детекции 0,114 и 0,122 нг/мл, соответственно, и калибровочным диапазоном 0,312-20,0 нг/мл. Уровень тканевого ингибитора ММП 1 типа (ТИМП-1) определялся в разведенной согласно инструкции производителя сыворотке крови с применением набора "TIMP1-ELISA-KIT" (RayBiotech, США) с аналитической чувствительностью 40 пг/мл и калибровочным диапазоном 25-18000 пг/мл. ИФА проводился в полуавтоматическом формате с промывкой на автоматическом микропланшетном вошере AnthosFluido, (Biochrom, Великобритания) и детекцией оптической плотности на фотометре Multiskan FC (Thermo, США).

Статистический анализ полученных данных проводился в программе Statistica 10 (Statsoft) и SPSS (IBM). Для сравнительного анализа исследуемых параметров между независимыми выборками использовались непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уолисса, для сравнения качественных параметров применялся критерий χ^2 (Chi-square). Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25-Q75]. Корреляционный анализ проводился с применением непараметрического критерия Спирмена. Гипотезы принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно результатам проведенного сравнительного анализа, статистически значимых различий в рутинных биохимических показателях между группами пациентов с ОДСНсФВ с ожирением и без ожирения выявлено не было (таблица 1). Ме концентраций кардиоспецифических маркеров: NT-proBNP, миоглобина и квБТШ, а также маркеров ремоделирования межклеточного матрикса ММП2 и ММП9 и ТИМП-1 не продемонстрировали статистически значимых различий в зависимости от ИМТ исследуемых больных.

В то же время получены статистически значимые различия между пациентами исследуемых групп по сывороточным концентрациям БТШ70 — биомаркера, отражающего системный ответ на клеточный стресс; действительно, медиана его концентрации в сыворотке крови у больных, госпитализированных с ОДСНсФВ и ожирением, была ниже в 1,3 раза по сравнению с группой больных с ИМТ <30 кг/м².

Уровни биохимических показателей у больных ОДСНсФВ в зависимости от наличия ожирения

Показатель, Ме [Q25-Q75]	Пациенты с ОДСНсФВ и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n=85	Пациенты с ОДСНсФВ без ожирения (ИМТ < 30 кг/м ²), n=66	p
Кардиоспецифические биомаркеры			
NT-proBNP, пг/мл	2053 [1064-4395]	1849 [903-4571]	0,81
Миоглобин, нг/мл	46,1 [37,1-57,4]	44,1 [25,7-54,8]	0,47
квБТШ, пг/мл	1078 [961-1203]	1054 [921-1969]	0,92
Биомаркеры системного ответа на клеточный стресс			
БТШ27, нг/мл	1,23 [0,44-3,02]	0,57 [0,32-2,9]	0,15
БТШ70, нг/мл	2,9 [2,1-4,6]	3,8 [2,6-5,6]	0,04
Адипоцитокины			
Лептин, нг/мл	39,4 [18,7-71,5]	9,7 [3,5-25,5]	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	5,7 [4,2-8,4]	7,5 [4,6-9,4]	0,047
Соотношение лептин/адипонектин	7,0 [3,1-15,4]	1,2 [0,4-4,7]	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	9,6 [5,4-19,9]	8,8 [3,7-19,2]	0,38
Биомаркеры ремоделирования межклеточного матрикса			
ММП2, нг/мл	345,5 [307,5-368,0]	344,5 [303,0-372,5]	0,94
ММП9, нг/мл	1084 [844-1490]	1139 [642-1584]	0,96
ТИМП-1, нг/мл	369,9 [262,7-727,0]	410,3 [266,0-658,3]	0,66

Примечание: БТШ — белок теплового шока, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, квБТШ — кардиоваскулярный белок теплового шока, ММП — матриксная металлопротеиназа, ОДСНсФВ — острая декомпенсация сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ТИМП-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах], NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Исследуемые группы статистически значимо различались по содержанию в сыворотке крови лептина и адипонектина, а также по их соотношению. Так, Ме концентрации лептина в группе ОДСНсФВ с ожирением была более чем в 4 раза выше, чем у больных ОДСНсФВ без ожирения, а Ме соотношения концентраций лептин/адипонектин отличалась более чем в 5,8 раз (таблица 2).

Сравнительный анализ биохимических показателей в зависимости от степени ожирения показал, что концентрация БТШ27 была статистически значимо выше при ожирении III ст. (морбидном ожирении, ИМТ ≥ 40 кг/м²), относительно больных с ожирением I ст. (ИМТ 30-34,9 кг/м²) и II ст. (ИМТ 35-39,9 кг/м²), при этом Ме концентрации данного биомаркера у пациентов с морбидным ожирением превышала значения в других группах сравнения в 3,6 и 7,8 раз, соответственно (рисунок 1). Анализ других включенных в настоящее исследование биомаркеров не выявил статистически значимых различий в зависимости от степени ожирения.

С целью оценки возможной взаимосвязи биохимического профиля больных ОДСНсФВ с содержанием эпикардального жира дополнительно проводился сравнительный анализ между больными с ТЭЖ ≥ 5 мм (n=88) и больными с ТЭЖ < 5 мм (n=63). Статистически значимые различия между исследованными группами были получены для сывороточных концентраций миоглобина и лептина,

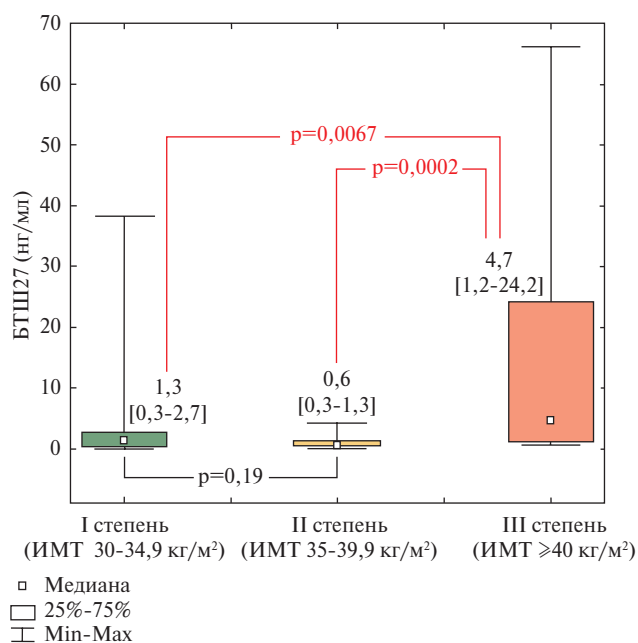


Рис. 1 Сравнительный анализ концентраций БТШ27 в зависимости от степени ожирения.

Примечание: БТШ — белок теплового шока, ИМТ — индекс массы тела.

а также соотношения лептин/адипонектин (рисунок 2). Согласно полученным данным, у больных с ТЭЖ ≥ 5 мм Ме концентрации миоглобина была

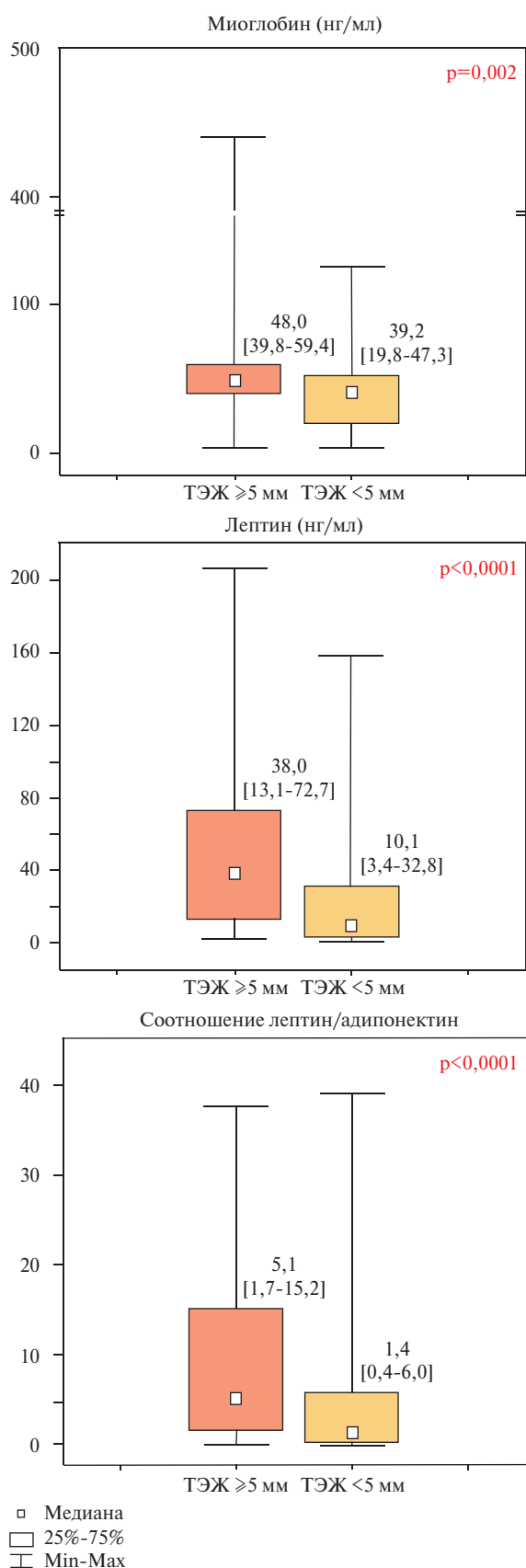


Рис. 2 Сывороточные концентрации миоглобина, лептина и соотношения лептин/адипонектин в зависимости от ТЭЖ у больных с ОДСНсФВ.

Примечание: ТЭЖ — толщина эпикардиального жира.

выше в 1,2 раза, тогда как Ме концентрации лептина и соотношения лептин/адипонектин были выше в 3,8 и 3,6 раза, соответственно.

Анализ корреляционных связей между биохимическими маркерами выявил наличие прямых корреляционных связей высокой и средней силы между уровнями миоглобина и квБТШ ($R=0,45$; $p<0,001$) и ИЛ-6 с NT-proBNP ($R=0,32$; $p<0,001$). Корреляционный анализ не показал статистически значимых связей средней силы и более ($R>0,3$ по модулю) между возрастом больных ОДСНсФВ и концентрациями изучаемых аналитов, кроме аланинаминотрансферазы ($R=-0,31$; $p=0,02$).

Обсуждение

Анализ БТШ у пациентов с ожирением и ОДСНсФВ, выполненный в настоящем исследовании, продемонстрировал статистически значимо более низкий уровень БТШ70 у этих больных относительно лиц без ожирения. Согласно имеющимся в литературе данным, роль высокомолекулярных шаперонов, к которым относится БТШ70, при ожирении достаточно неоднозначна: описаны как их гиперсекреция на фоне ожирения, как следствие декомпенсации развивающегося клеточного стресса, так и снижение их концентрации, которое может быть связано с ослаблением эффективности механизмов ответа на клеточный стресс (heat shock response) у больных с ожирением [15, 18, 19].

Полученные в настоящем исследовании данные о статистически значимо более высоких концентрациях низкомолекулярного, так называемого "малого" БТШ27, у больных ОДСНсФВ с морбидным ожирением согласуются с результатами исследований других авторов, согласно которым гиперсекреция данного шаперона является фактором, связанным с выраженностью ожирения и неблагоприятным течением ХСН [14, 20].

В настоящем исследовании получены данные о статистически значимых более высоких концентрациях лептина и миоглобина у больных с гипертрофией ЭЖТ. Как описано в литературе, гипертрофированная ЭЖТ не только оказывает прямое механическое воздействие на миокард, но и способствует его ремоделированию за счет высвобождения медиаторов воспаления; одним из таких медиаторов является лептин, избыточная секреция которого как раз характерна для гипертрофированных адипоцитов [8, 21]. В свою очередь, повышение уровней миоглобина у пациентов с ОДСНсФВ и гипертрофией ЭЖТ может свидетельствовать о предрасположенности таких пациентов к процессам, связанным с поражением миокарда.

В настоящем исследовании не было получено статистически значимых различий в уровнях ММП2, ММП9 и ТИМП-1 в зависимости от наличия и выраженности ожирения, а также ТЭЖ.

В литературе представлены результаты изучения маркеров ремоделирования межклеточного матрикса и их связи с другими клиническими характеристиками больных ХСН с различной ФВ, главным образом, при компенсированном течении заболевания. Так, в исследовании, проведенном Kobusiak-Prokorporowicz M, et al., анализировали уровни ММП2 и ТИМП-2 у больных ХСН и хронической болезнью почек, на фоне которой наблюдалось повышение концентраций изучаемых соединений [12]. В исследовании, проведенном отечественными авторами, были получены достоверные корреляции между концентрацией ТИМП-1 и эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка. В исследовании Pan W, et al. на выборке из 113 больных ХСН с различной ФВ было показано, что уровни ММП2 и ММП9 статистически значимо выше в плазме крови больных ХСН со сниженной ФВ, относительно больных с умеренно низкой и сохраненной ФВ [13]. В работе Wu SK, et al. на выборке из 77 пациентов с компенсированной ХСНсФВ была выявлена связь гиперсекреции NT-proBNP, ММП2, ТИМП-1 и галектина-3 с более выраженным миокардиальным фиброзом, оцененным по данным магнитно-резонансной томографии [22].

В современной отечественной и зарубежной литературе представлен ряд работ, посвященных изучению достаточно широкого спектра биохимических маркеров и их сочетаний у больных ХСН. Так, в исследовании, проведенном на китайской популяции больных ОДСНсФВ было показано, что ряд биохимических показателей, включая NT-proBNP, тропонин Т, фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), фактор некроза опухоли-альфа, биомаркер эндотелиальной дисфункции эндоглин, а также ММП2, ММП9 и ТИМП-1 были независимыми предикторами 2-летнего риска смерти от всех причин [11]. В работе Yu M, в качестве биохимического фактора, связанного с 30-дневной выживаемостью больных ОДСН различных фенотипов были проанализированы значения индекса атерогенности плазмы крови, рассчитанного как десятичный логарифм (\log_{10}) отношения уровня триглицеридов к уровню холестерина липопротеинов высокой плотности, при этом высокие уровни данного показателя были ассоциированы с менее благоприятным прогнозом [23]. В работе Нарусова О. Ю. и др. изучалась возможность использования пептида копептина в качестве прогностического маркера риска неблагоприятных исходов у пациентов с декомпенсацией СН III и IV функциональных классов (ФК), при этом концентрации копептина при поступлении $>42,48$ пмоль/л и при выписке $>28,31$ пмоль/л были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [24]. В исследовании Теплякова А. Т. и др. оценивали возможность использования ТИМП-1 в качестве маркера степе-

ни тяжести и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОДСН с различной ФВ, при этом уровни ТИМП-1 статистически значимо ассоциировались с более высоким ФК ХСН: II ФК — 275,9 нг/мл, III ФК — 637,2 нг/мл и IV ФК — 1295,8 нг/мл [25].

Обращает на себя внимание, что, несмотря на важную роль, которую играет ожирение в патогенезе ХСН, в большинстве исследований, посвященных анализу биомаркеров при ОДСНсФВ, этот фактор и его связь с концентрацией биохимических показателей, практически не анализировались [26]. В настоящем сравнительном исследовании выявлены различия в концентрациях лептина, адипонектина и их соотношения у больных ОДСНсФВ в зависимости от наличия ожирения.

Ранее в ряде работ была описана гиперсекреция лептина и снижение концентрации адипонектина на фоне ожирения [9, 10], однако применительно к ОДСНсФВ таких работ нет — похожие исследования адипоцитокинов проводились только при компенсированной ХСН. Так, в работе Faxen UL, et al. сравнивались уровни лептина и адипонектина у больных ХСН с сохраненной и сниженной ФВ, при этом уровень лептина у больных ХСН был повышен относительно группы контроля, однако различий между фенотипами заболевания выявлено не было. Показано, что концентрации лептина положительно коррелировали с ИМТ, тогда как концентрации адипонектина — отрицательно [27], что согласуется с результатами, полученными в настоящем исследовании. В работе Ramirez MF, et al. анализировалась взаимосвязь ассоциированных с ожирением биомаркеров (лептин, адипонектин, ИЛ-6) и толерантности к физической нагрузке у больных с компенсированной ХСНсФВ, при этом повышенные уровни лептина были связаны со снижением переносимости физической нагрузки [28].

Обобщая результаты настоящего исследования и данные мировой и отечественной литературы, можно предположить, что маркеры ремоделирования межклеточного матрикса являются факторами, потенциально ассоциированными с особенностями клинического течения ХСН, при этом не зависящими от выраженности ожирения. Данная закономерность вполне согласуется с современными представлениями о действии ММП [29], активация которых в большей степени ассоциирована с процессами нарушения протеостаза и регулируется сложной системой ингибиторов и транскрипционных факторов, напрямую не подверженных влиянию хронического воспаления, ассоциированного с ожирением.

Перспективы дальнейших исследований биохимических особенностей ОДСНсФВ при ожирении и без него включают более детальное исследование биомаркеров воспаления включая исследование концентраций белков инфламмасом и транспор-

тируемых ими ИЛ, исследование циркулирующих уровней и активности ассоциированных с воспалением ферментов (нейтрофильная эластаза, ферменты группы каспаз), а также сравнительный анализ с другими группами больных, например, с компенсированной ХСНсФВ и другими фенотипами ХСН.

Ограничения исследования. Одним из ограничений исследования является относительно небольшой объем выборки, что не позволило с достаточной статистической мощностью провести анализ всех клинико-anamnestических факторов, способных оказать потенциальное влияние на концентрации исследуемых аналитов. Другим ограничением является постановка диагноза ожирения по ИМТ, поскольку у пациентов с ОДСНсФВ масса тела может быть увеличена за счет застойных явлений. Однако дополнительно проведенный сравнительный анализ концентраций биомаркеров в зависимости от толщины ЭЖТ позволяет частично преодолеть данное ограничение, поскольку определение этого показателя является одним из способов оценки выраженности висцерального ожирения.

Заключение

Ожирение у больных с ОДСНсФВ ассоциировано с изменениями концентраций основных пока-

зателей адипоцитокينوвого комплекса, таких как лептин, адипонектин и их соотношение, при этом данные факторы также зависят от степени гипертрофии ЭЖТ. Биомаркеры клеточного стресса — БТШ — на фоне ожирения показали разнонаправленные тенденции, БТШ27 имел более высокие уровни при морбидном ожирении, тогда как более высокая секреция БТШ70 наблюдалась у больных ОДСНсФВ без ожирения. Таким образом, исследованный в работе биохимический профиль больных ОДСНсФВ характеризуется рядом особенностей, связанных с ожирением, что может свидетельствовать о его вовлеченности в патогенез ХСН и патофизиологические процессы, происходящие при декомпенсации данного заболевания.

Отношения и деятельность. Исследование проводилось в рамках государственного задания "Разработка информационно-аналитической системы для прогнозирования и улучшения исходов путем оптимизации подходов к ведению пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с использованием мультимаркерной стратегии и методов искусственного интеллекта" (2025–2027гг, регистрационный номер И125011901994-4).

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
2. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during longterm follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(4):91-100. (In Russ.) Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020; 60(4):91-100. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
3. Cho D, Yoo B. Current Prevalence, Incidence, and Outcomes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin*. 2021;17(3):315-26. doi:10.1016/j.hfc.2021.03.002.
4. Powell-Wiley T, Ngwa J, Kebede S, et al. Impact of Body Mass Index on Heart Failure by Race/Ethnicity From the Get With The Guidelines — Heart Failure (GWTG-HF) Registry. *JACC Heart Fail*. 2018;6(3):233-42. doi:10.1016/j.jchf.2017.11.011.
5. Fomin I. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
6. Larina VN, Oynotkinova OSh, Larin VG, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a comprehensive phenotype-based approach to diagnosis and treatment. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2022; 15(6):627-36. (In Russ.) Ларина В. Н., Ойноткинова О. Ш., Ларин В. Г. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: комплексный фенотип-ориентированный подход к диагностике и коррекции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(6): 627-36. doi:10.17116/kardio202215061627.
7. Safiullina AA, Uskach TM, Saipudinova KM, et al. Heart failure and obesity. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2022;94(9):1115-21. Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Сайпудинова К. М., Терещенко С. Н., Чазова И. Е. Сердечная недостаточность и ожирение. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1115-21. doi:10.26442/00403660.2022.09.201837.
8. Dzhioeva ON, Timofeev YuS, Metelskaya VA, et al. Role of epicardial adipose tissue in the pathogenesis of chronic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3928. (In Russ.) Джиоева О. Н., Тимофеев Ю. С., Метельская В. А. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3928. doi:10.15829/1728-8800-2024-3928.
9. Paillaud E, Poisson J, Granier C, et al. Serum Leptin Levels, Nutritional Status, and the Risk of Healthcare-Associated Infections in Hospitalized Older Adults. *Nutrients*. 2022;14(1):226. doi:10.3390/nu14010226.
10. Kurose S, Onishi K, Takao N, et al. Association of serum adiponectin and myostatin levels with skeletal muscle in patients with obesity: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(1): e0245678. doi:10.1371/journal.pone.0245678.

11. Gao Y, Bai X, Lu J, et al. Prognostic Value of Multiple Circulating Biomarkers for 2-Year Death in Acute Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8:779282. doi:10.3389/fcvm.2021.779282.
12. Kobusiak-Prokopowicz M, Krzysztofik J, Kaaz K, et al. MMP-2 and TIMP-2 in Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Open Med (Wars).* 2018;13:237-46. doi:10.1515/med-2018-0037.
13. Pan W, Yang D, Yu P, Yu H. Comparison of predictive value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in heart failure patients with different ejection fractions. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):208. doi:10.1186/s12872-020-01493-2.
14. Traxler D, Lainscak M, Simader E, et al. Heat shock protein 27 acts as a predictor of prognosis in chronic heart failure patients. *Clin Chim Acta.* 2017;473:127-32. doi:10.1016/j.cca.2017.08.028.
15. De Lemos Muller CH, Schroeder HT, Rodrigues-Krause J, Krause M. Extra and intra cellular HSP70 levels in adults with and without metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Cell Stress Chaperones.* 2023;28(6):761-71. doi:10.1007/s12192-023-01368-3.
16. McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5168. (In Russ.) McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1):5168. doi:10.1015829/1560-4071-2023-5168.
17. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
18. Drapkina OM, Ashikhmin Yal, Ivashkin VT. Role of chaperones in pathogenesis of cardiovascular diseases and cardioprotection. 2008;13(1):56-69. (In Russ.) Драпкина О. М., Ашихмин Я. И., Ивашкин В. Т. Роль шаперонов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и кардиопротекции. *Российские медицинские вести.* 2008;13(1):56-69.
19. Tutor AW, Lavie CJ, Kachur S, et al. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;78:2-10. doi:10.1016/j.pcad.2022.11.013.
20. Tavallaie S, Rahsepar AA, Abdi H, et al. Association between indices of body mass and antibody titers to heat-shock protein-27 in healthy subjects. *Clin Biochem.* 2012;45(1-2):144-7. doi:10.1016/j.clinbiochem.2011.09.022.
21. Pugliese NR, Paneni F, Mazzola M, et al. Impact of epicardial adipose tissue on cardiovascular haemodynamics, metabolic profile, and prognosis in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1858-71. doi:10.1002/ejhf.2337.
22. Wu CK, Su MM, Wu YF, et al. Combination of Plasma Biomarkers and Clinical Data for the Detection of Myocardial Fibrosis or Aggravation of Heart Failure Symptoms in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Patients. *J Clin Med.* 2018;7(11):427. doi:10.3390/jcm7110427.
23. Yu M, Yang H, Kuang M, et al. Atherogenic index of plasma: a new indicator for assessing the short-term mortality of patients with acute decompensated heart failure. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1393644. doi:10.3389/fendo.2024.1393644.
24. Narusov OYu, Skvortsov AA, Protasov VN, et al. Predictive copeptin significance in patients with acute decompensated heart failure. *Russian cardiology bulletin.* 2017;12(3):30-8. (In Russ.) Нарусов О. Ю., Скворцов А. А., Протасов В. Н. и др. Прогностическое значение копептина у больных с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник.* 2017;12(3):30-8.
25. Teplyakov AT, Grakova EV, Kalyuzhin VV, et al. New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGF basic, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and lipoprotein-associated phospholipase A2. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;30(2):50-60. (In Russ.) Тепляков А. Т., Гракова Е. В., Калюжин В. В. и др. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF basic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2015;30(2):50-60.
26. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2017;136:6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
27. Faxén UL, Hage C, Andreasson A, et al. HFpEF and HFrEF exhibit different phenotypes as assessed by leptin and adiponectin. *Int J Cardiol.* 2017;228:709-16. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.194.
28. Ramirez MF, Lau ES, Parekh JK, et al. Obesity-Related Biomarkers Are Associated With Exercise Intolerance and HFpEF. *Circ Heart Fail.* 2023;16(11):e010618. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010618.
29. de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2022;74(3):712-68. doi:10.1124/pharmrev.121.000349.

Вклад факторов риска в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у населения Кемеровской области (по данным проспективного исследования)

Газиев Т. Ф., Мулерова Т. А., Цыганкова Д. П., Нахратова О. В., Баздырев Е. Д., Артамонова Г. В.

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово, Россия

Цель. Оценить частоту комбинированной конечной точки (фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий) и вклад факторов сердечно-сосудистого риска в её развитие у населения Кемеровской области.

Материал и методы. В Кемеровской области на базе НИИ КПССЗ проведено клинико-эпидемиологическое проспективное исследование. Первый этап (2017-2019гг) — включение респондентов, обследование (n=1600). Проспективный этап (2020-2021гг) — повторное обследование через 3 года (n=1034). Из факторов риска оценивались артериальная гипертензия, ожирение и его висцеральный тип, дислипидемия, нарушения углеводного обмена, гиподинамия, курение. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала в себя фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события.

Результаты. Лица с ККТ характеризовались более высокими кардиометаболическими параметрами. Распространенность кардиоваскулярных событий в старшей возрастной группе оказалась выше среди мужчин по сравнению с женщинами: 40,0 vs 24,6% (p=0,046). Артериальная гипертензия (отношение шансов (OR — odds ratio) =3,81, p=0,001), ожирение (OR=2,12, p=0,001), абдоминальное ожирение (OR=2,65, p=0,001) и нарушения углеводного обмена (OR=1,88, p=0,001) ассоциировались с риском развития ККТ. С учетом критерия значимости (Wald) вероятность появления ККТ в течение 3-летнего периода определялась следующими переменными: возраст (критерий Wald 32,8), абдоминальное ожирение

(критерий Wald 19,3), гиперхолестеринемия (критерий Wald 8,8) и ожирение (критерий Wald 7,3).

Заключение. Результаты настоящего исследования подчеркнули роль региональных факторов в риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, обосновывая необходимость подобных исследований в других регионах Российской Федерации.

Ключевые слова: комбинированная конечная точка, фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события, факторы сердечно-сосудистого риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/03-2025

Рецензия получена 31/03-2025

Принята к публикации 19/06-2025



Для цитирования: Газиев Т. Ф., Мулерова Т. А., Цыганкова Д. П., Нахратова О. В., Баздырев Е. Д., Артамонова Г. В. Вклад факторов риска в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у населения Кемеровской области (по данным проспективного исследования). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(7):4391. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4391. EDN: IGYVYH

Contribution of risk factors to the development of adverse cardiovascular events in Kemerovo Oblast population: data from a prospective study

Gaziev T. F., Mulerova T. A., Tsygankova D. P., Nakhratova O. V., Bazdyrev E. D., Artamonova G. V.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To assess the rate of a combined endpoint (fatal and non-fatal cardiovascular events) and the contribution of cardiovascular risk factors to its development in Kemerovo Oblast population.

Material and methods. A clinical and epidemiological prospective study was conducted in the Kemerovo Oblast at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. The first stage (2017-2019) was inclusion of respondents and examination (n=1600). Prospective stage (2020-2021) included re-examination after 3 years

(n=1034). The risk factors assessed were hypertension, obesity, visceral obesity, dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorders, physical inactivity, and smoking. The composite endpoint (CEP) included fatal and non-fatal cardiovascular events.

Results. Individuals with CEP were characterized by higher cardiometabolic parameters. The prevalence of cardiovascular events in the older age group was higher among men compared to women: 40,0 vs, 24,6% (p=0,046). Hypertension (odds ratio (OR) =3,81, p=0,001),

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: mulerova-77@mail.ru

[Газиев Т. Ф. — м.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0003-3840-744X, Мулерова Т. А.* — д.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0002-0657-4668, Цыганкова Д. П. — д.м.н., в.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0001-6136-0518, Нахратова О. В. — м.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0002-2778-6926, Баздырев Е. Д. — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0002-3023-6239, Артамонова Г. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0003-2279-3307].

obesity (OR=2,12, p=0,001), abdominal obesity (OR=2,65, p=0,001) and carbohydrate metabolism disorders (OR=1,88, p=0,001) were associated with the risk of CEP. Taking into account the significance criterion (Wald), the CEP probability over a 3-year period was determined by the following variables: age (Wald test 32,8), abdominal obesity (Wald criterion 19,3), hypercholesterolemia (Wald criterion 8,8) and obesity (Wald criterion 7,3).

Conclusion. The study results emphasized the role of regional factors in the risk of adverse cardiovascular events, justifying the need for similar studies in other Russian regions.

Keywords: composite endpoint, fatal and non-fatal cardiovascular events, cardiovascular risk factors.

Relationships and Activities: none.

Gaziev T. F. ORCID: 0000-0003-3840-744X, Mulerova T. A.* ORCID: 0000-0002-0657-4668, Tsygankova D. P. ORCID: 0000-0001-6136-

0518, Nakhratova O. V. ORCID: 0000-0002-2778-6926, Bazdyrev E. D. ORCID: 0000-0002-3023-6239, Artamonova G. V. ORCID: 0000-0003-2279-3307.

*Corresponding author:
mulerova-77@mail.ru

Received: 18/03-2025

Revision Received: 31/03-2025

Accepted: 19/06-2025

For citation: Gaziev T. F., Mulerova T. A., Tsygankova D. P., Nakhratova O. V., Bazdyrev E. D., Artamonova G. V. Contribution of risk factors to the development of adverse cardiovascular events in Kemerovo Oblast population: data from a prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4391. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4391. EDN: IGYUYN

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ККТ — комбинированная конечная точка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме — медиана, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, AUC — Area Under The ROC Curve (площадь под ROC-кривой), OR — odds ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В мире и в России высокая распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Факторы риска вносят значительный вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний и смертность.

Что добавляют результаты исследования?

- В Кемеровской области статистически значимое влияние на вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оказывают возраст, абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия и ожирение.
- Доказана причастность региональных особенностей к формированию риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Key messages

What is already known about the subject?

- The prevalence of cardiovascular risk factors is high in the world and in Russia.
- Risk factors make a significant contribution to the development of cardiovascular diseases and mortality.

What might this study add?

- In the Kemerovo Oblast, age, abdominal obesity, hypercholesterolemia and obesity have a significant effect on the likelihood of adverse cardiovascular events.
- The involvement of regional characteristics in the risk of cardiovascular events has been proven.

Введение

Медицинское сообщество во всем мире сосредоточилось на ослаблении агрессивности модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как ожирение, висцеральный тип ожирения, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушения углеводного обмена и низкая физическая активность, чтобы держать на контроле развитие ассоциированных с ними неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС).

Связь перечисленных выше предикторов сердечно-сосудистого риска с вероятностью развития сердечно-сосудистых катастроф неоднократно проанализирована и подтверждена в многочисленных проспективных исследованиях. Крупнейшее эпи-

демиологическое исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) продемонстрировало повышение риска наступления комбинированной конечной точки (ККТ) при увеличении цифр артериального давления (АД) [1]. Один из метаанализов, включивший рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, показал уменьшение риска острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на 27%, ишемической болезни сердца (ИБС) на 17%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 28% и смерти от всех причин на 17% при снижении АД на 10 мм рт.ст. [1, 2]. Ожирение и особенно абдоминальное ожирение рассматривают в качестве маркеров формирования инсулинорезистентности, развития сахарного

Клинико-демографическая характеристика лиц, вошедших и не вошедших в проспективный этап исследования

Факторы риска	Лица, вошедшие в проспективный этап, n=1034	Лица, не вошедшие в проспективный этап, n=566	p
Возраст, лет, Me (Q25;Q75)	53,9 (45,2;63,4)	54,3 (47,4;62,3)	0,151
Курение, n (%)	448 (43,3)	227 (40,2)	0,233
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25;Q75)	29,9 (25,8;32,2)	30,2 (26,1;34,4)	0,112
ИМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	423 (40,9)	253 (44,7)	0,095
ОТ, см, Me (Q25;Q75)	94,3 (84,4;102,1)	94,5 (84,6;104,3)	0,001
ОТ ≥80 см у жен. и ≥94 см у муж., n (%)	747 (72,2)	422 (74,5)	0,161
САД, мм рт.ст., Me (Q25;Q75)	134,3 (117,2;147,9)	134,9 (118,1;149,5)	0,322
ДАД, мм рт.ст., Me (Q25;Q75)	88,4 (79,9;96,1)	89,1 (78,1;96,1)	0,189
Общий ХС, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	5,5 (4,7;5,4)	5,5 (4,8;6,3)	0,805
Общий ХС >4,9 ммоль/л, n (%)	694 (67,2)	397 (70,4)	0,187
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	3,6 (2,8;4,2)	3,6 (2,9;4,4)	0,848
ХС ЛНП >3,0 ммоль/л, n (%)	727 (70,4)	411 (72,9)	0,292
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	1,4 (1,1;1,7)	1,5 (1,1;1,7)	0,204
ХС ЛВП <1,2 ммоль/л у жен., <1,0 ммоль/л у муж., n (%)	325 (31,5)	156 (27,7)	0,113
ТГ, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	1,5 (0,9;1,8)	1,5 (0,9;1,9)	0,901
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	309 (29,9)	187 (33,2)	0,180
Глюкоза, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	5,8 (5,0;5,9)	5,8 (5,0; 5,9)	0,705
↑Глюкоза плазмы натощак, n (%)	120 (11,6)	84 (14,9)	0,062
НТГ, n (%)	285 (27,6)	165 (29,3)	0,472
СД, n (%)	91 (8,8)	61 (10,8)	0,189

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Me (Q25;Q75) — медиана (интерквартильный размах), НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

диабета (СД) 2 типа, возникновения и прогрессирования ССЗ [3]. Увеличение индекса массы тела (ИМТ) на одну единицу повышает риск развития геморрагического инсульта на 6%, ишемического инсульта на 4%, ХСН на 5% у мужчин и 7% у женщин, фибрилляции предсердий (ФП) на 4% [4]. По данным метаанализа снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на 1 ммоль/л сопряжено со снижением больших сосудистых событий на 21%, больших коронарных событий на 24%, ОНМК любой этиологии на 15%, сосудистой смерти на 12%, коронарной смерти на 20% при 5-летнем наблюдении [5]. На материалах 129 исследований и >10 млн участников выявлено, что различные нарушения углеводного обмена ассоциированы с повышенным риском смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти [6].

Изучение региональных особенностей влияния основных ФР на риск развития ССС представляется особенно важным. Кемеровская область — субъект Российской Федерации, характеризующийся высокой урбанизацией и плотностью населения, хорошо развитой инфраструктурой и коммуникационной сетью, угольной, химической и металлургической промышленностью, что накладывает отпечаток на экологическую ситуацию и структуру неблагоприятных ССС. Кроме этого,

данный регион имеет свои особенности в распространении модифицируемых ФР ССЗ [7].

Цель исследования — оценить частоту ККТ (фатальных и нефатальных ССС) и вклад факторов сердечно-сосудистого риска в её развитие у населения Кемеровской области.

Материал и методы

Клинико-эпидемиологическое проспективное исследование "Изучение влияния социальных факторов на хронические неинфекционные заболевания" в Кемеровской области на базе НИИ КПССЗ проводилось в 2 этапа с 2017 по 2021гг. Первый этап (базовый) длился с 2017 по 2019гг — включение в исследование и первичное обследование респондентов, заполнение анкет (1600 респондентов). Второй этап (проспективный) продолжался с 2020 по 2021гг — повторное обследование по протоколу через 3 года с момента включения в исследование, заполнение анкет (1034 респондента). Медиана (интерквартильный размах) (Me (Q25;Q75)) проспективного этапа наблюдения составила 36 (31;39) мес. Подробное описание базового этапа исследования: этическая экспертиза, случайное формирование городской и сельской выборки, отбор домохозяйств, возрастные группы, клинический осмотр, антропометрия, оценка лабораторных данных и физической активности представлены в опубликованных ранее работах [8, 9].

Второй этап исследования составил 3 года с момента первого визита включенных лиц. Однако с 1 марта

Частота развития конечных точек у населения Кемеровской области в зависимости от пола и возраста

Конечные точки, n (%)	Пол		Возраст, лет		
	Мужчины, n=311	Женщины, n=723	35-44, n=242	45-64, n=605	65-70, n=187
Смерть от ССЗ	6 (1,9)	5 (0,7)	1 (0,4)	6 (1,0)	4 (2,2)
Смерть от других причин	16 (5,1)	20 (2,8)	1 (0,4)	18 (3,0)	17 (9,0)
Фатальные события	22 (7,0)	25 (3,5)	2 (0,8)	24 (4,0)	21 (11,2)
Инфаркт миокарда	8 (2,6)	1 (0,1)	2 (0,8)	6 (0,9)	1 (0,5)
ОНМК	7 (2,2)	11 (1,5)	1 (0,4)	14 (2,3)	3 (1,5)
Нестабильная стенокардия	16 (5,1)	48 (6,6)	2 (0,8)	43 (7,1)	19 (10,2)
ХСН	7 (2,2)	19 (2,6)	2 (0,8)	14 (2,3)	10 (5,4)
ФП	9 (2,9)	22 (3,1)	0 (0)	21 (3,5)	10 (5,4)
Нефатальные события	47 (15,0)	101 (13,9)	7 (2,8)	98 (16,2)	43 (23,0)
Σ Все события	69 (22,1)	126 (17,4)	9 (3,7)	122 (20,2)	64 (34,2)
ККТ	57 (18,3)	100 (13,8)	8 (3,3)	96 (15,9)	53 (28,3)

Примечания: ККТ — комбинированная конечная точка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

2020г была объявлена пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) и в Кемеровской области были введены ограничения по реализации профилактических осмотров, результатом которых стало несоблюдение временных интервалов исследования. В связи с этим в проспективный этап были включены лица, наблюдение которых составляло не >3-х лет: 71,8% респондентов в возрастной группе 35-44 лет, 62,5% — в группе 45-64 лет, 64,3% — в группе 65-70 лет. Согласились принять участие в исследовании повторно 1034 человека. Очно посетили центр с проведением повторного клинико-лабораторного исследования 731 респондент; заочно — опрос по телефону самого респондента или его родственника — 303 человека. За период наблюдения умерли 47 человек, переехали из Кемеровской области 33 человека. Клинико-демографическая характеристика лиц, вошедших (1034 человек) и не вошедших (566 человек) в проспективный этап исследования, представлена в таблице 1. ККТ включала в себя фатальные и нефатальные ССС: смерть от ССЗ, смерть от других причин, новые случаи инфаркта миокарда, ОНМК, нестабильной стенокардии, ХСН, ФП.

Статистический анализ выполнялся в программе STATISTICA 10.0.1011.0. Применение критерия Колмогорова-Смирнова позволило предварительно оценить принадлежность объединенных данных к нормальному распределению. Качественные переменные представлялись в виде частот (процентов), количественные — в виде Me (Q25;Q75). Критерий χ^2 Пирсона оценивал различия для качественных переменных, критерий Манна-Уитни — для количественных. Логистический регрессионный анализ позволял установить ассоциативные связи между факторами сердечно-сосудистого риска и ККТ. Результаты регрессионного анализа представлены скорректированными отношениями шансов (OR — odds ratio), их 95% доверительным интервалом (ДИ) и статистической значимостью.

Применяли многофакторный анализ для сочетанной оценки маркеров сердечно-сосудистого риска в отношении ККТ — построение многофакторной логистической регрессии. Отбор переменных для включения

в модель проводился методом обратного шагового отбора, рассматривались как главные эффекты (отдельные переменные), так и взаимодействие факторов (тест Wald). После построения многофакторной модели были проведены апостериорные сравнения с помощью построения соответствующих контростов для различных факторов сердечно-сосудистого риска, применялся пакет "Emmeans" [10]. Статистическая значимость модели определялась критерием χ^2 . В качестве порога отсечения после формирования модели развития индексного события было принято значение 0,5. Чувствительность и специфичность модели оценивались с помощью ROC-анализа. Интерпретация результата осуществлялась при помощи построения ROC-кривых с оценкой площади под ROC-кривой (AUC — Area Under The ROC Curve).

Результаты

За время наблюдения у 157 (15,2%) респондентов (27 из которых имели комбинацию неблагоприятных исходов) зарегистрировано 195 (18,9%) событий. Частота ККТ составила 18,3% у мужчин и 13,8% у женщин ($p=0,064$) (таблица 2). В старшей возрастной группе получены статистически значимые различия по полу: у мужчин распространенность ССС оказалась выше по сравнению с женщинами: 40,0 vs 24,6% ($p=0,046$). Частота ССС среди мужчин в возрасте 65-70 лет составила 40,0% и была выше в сравнении с лицами других возрастных групп: 45-64 лет — 20,7%, 35-44 лет — 3,2%, ($p=0,001$); среди женщин — 24,6, 13,9, 3,3%, соответственно ($p=0,001$).

Лица с ККТ характеризовались более высокими кардиометаболическими параметрами, такими, как уровни систолического и диастолического АД и глюкозы, показателями ИМТ и окружности талии, чем респонденты без ККТ (таблица 3). При этом мужчины с неблагоприятными исходами отличались от женщин более высокими уровнями

Таблица 3

Средние уровни кардиометаболических параметров среди лиц с ККТ и в группе сравнения

Показатель, Ме (Q25;Q75)	Лица с ККТ	Лица без ККТ	p
САД, мм рт.ст.	141,5 (124,2;157,1)	132,3 (116,0;146,2)	0,001
ДАД, мм рт.ст.	91,2 (81,1;100,2)	87,1 (78,2;95,1)	0,001
Общий ХС, ммоль/л	5,3 (4,5;6,1)	5,5 (4,7;6,2)	0,132
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5 (2,7;4,2)	3,5 (2,8;4,2)	0,630
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 (1,1;1,6)	1,4 (1,1;1,7)	0,272
ТГ, ммоль/л	1,5 (0,9;1,8)	1,4 (0,9;1,7)	0,560
ИМТ, кг/м ²	31,5 (27,3;34,9)	28,7 (24,6;31,9)	0,001
ОТ, см	99,5 (89,0;108,2)	91,4 (81,3;101,3)	0,001
Глюкоза, ммоль/л	6,2 (5,1;6,3)	5,7 (5,0;5,9)	0,002

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ККТ — комбинированная конечная точка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме (Q25;Q75) — медиана (интерквартильный размах), ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Таблица 4

Средние уровни кардиометаболических параметров среди лиц с комбинированной конечной точкой в зависимости от пола

Показатель, Ме (Q25;Q75)	Мужчины	Женщины	p
САД, мм рт.ст.	145,3 (125,2;166,1)	139,3 (121,1;153,1)	0,129
ДАД, мм рт.ст.	94,9 (83,1;107,0)	89,1 (79,1;98,1)	0,012
Общий ХС, ммоль/л	5,1 (5,2;5,9)	5,4 (5,5;6,3)	0,102
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 (2,7;4,2)	3,5 (2,8;4,2)	0,495
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 (1,0;1,4)	1,5 (1,2;1,7)	0,006
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,0;1,9)	1,5 (0,9;1,8)	0,987
ИМТ, кг/м ²	29,9 (26,3;33,2)	32,3 (27,9;36,0)	0,035
ОТ, см	103,6 (95;112)	97,1 (87;107,3)	0,004
Глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,2;6,7)	6,1 (5,0;6,2)	0,313

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ККТ — комбинированная конечная точка, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме (Q25;Q75) — медиана (интерквартильный размах), ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Таблица 5

Основные результаты анализа бинарной логистической регрессии прогноза развития ККТ

Предиктор	B (коэффициент регрессии)	MSE (средне-квадратичная ошибка)	Wald (статистика Вальда, χ^2)	p	Exp (B)
Общий ХС (X1), ммоль/л	-0,28	0,09	8,8	0,003	0,754
ОТ (X2), см	0,05	0,01	19,3	<0,001	1,051
Наличие ожирения (X3)	-0,84	0,31	7,3	0,007	0,430
Возраст (X4), лет	0,08	0,01	32,8	<0,001	1,082

Примечание: ККТ — комбинированная конечная точка, ОТ — окружность талии, ХС — холестерин.

диастолического АД, окружности талии и низким уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП); в то время как лица женского пола — более высоким ИМТ (таблица 4).

OR ККТ повышалось при наличии АГ — OR=3,81; 95% ДИ: 2,35-6,16 (p=0,001), ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) — OR=2,12; 95% ДИ: 1,51-3,00 (p=0,001), абдоминального ожирения (окружность талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин) — OR=2,65; 95% ДИ: 1,67-4,19 (p=0,001) и нарушений углеводного обмена (любое из нарушений: гликемия натощак (уровень глюкозы >6,1 и <7,0 ммоль/л);

нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л); установленный диагнозом СД) — (OR=1,88; 95% ДИ: 1,29-2,74 (p=0,001)). Нарушения липидного обмена (отклонение от нормы любого показателя: общего ХС >5,0 ммоль/л, ХС ЛНП >3,0 ммоль/л, ХС ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, триглицеридов >1,7 ммоль/л, либо их комбинация) — OR=0,93; 95% ДИ: 0,59-1,47 (p=0,770), низкая физическая активность (еженедельное время, затрачиваемое на рекреационную ходьбу <150 мин) — OR=0,80; 95% ДИ: 0,56-1,14 (p=0,222) и курение (употребление 1 табач-

ного продукта ежедневно) — OR=0,82; 95% ДИ: 0,53-1,25 (p=0,358), не ассоциировались с развитием неблагоприятных событий.

На основе расчета вероятности развития ККТ с помощью логистического регрессионного анализа, проводилось моделирование неблагоприятного исхода. Методом пошагового включения статистически значимых маркеров (переменных) с использованием логистической регрессии была построена прогностическая модель. Следует обозначить, что с учетом критерия значимости (Wald) в наибольшей степени предикторами развития ККТ стали возраст, показатель окружности талии, уровень общего ХС и факт наличия ожирения при ИМТ ≥ 30 кг/м² (таблица 5).

В связи с этим прогностическая возможность появления ККТ, включающая суммарное количество фатальных и нефатальных ССС была представлена в виде формулы:

$$P=1/(1+2,718^{(9,6+0,28 \times X1+0,05 \times X2-0,84 \times X3+0,08 \times X4)}),$$

где X1 — уровень общего ХС, ммоль/л;

X2 — окружность талии респондента, см;

X3 — принадлежность к группе "Наличие ожирения по ИМТ", X3=0 — пациент без признаков ожирения, X3=1 — пациент с признаками ожирения;

X4 — возраст респондента, лет.

Для полученной прогностической модели критерий согласия Хосмера-Лемешова составил $\chi^2=78,6$ (p<0,001). Площадь под ROC-кривой (AUC) оказалась равной 0,751. Доля правильно классифицированных пациентов с развитием ККТ — чувствительность полученной модели составила 99,7%; доля правильно классифицированных пациентов без ККТ — специфичность полученной модели составила 3,0%. Общая доля правильно предсказанных ККТ оказалась равной 90,3%. Таким образом, полученная модель предсказывает вероятность ККТ.

Обсуждение

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали вклад различных факторов сердечно-сосудистого риска в шкалы, позволяющие стратифицировать пациентов по группам риска и прогнозировать развитие ССС. В шкалу SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), оценивающую риск смертельных ССЗ в течение 10 лет включены наиболее значимые факторы, такие как пол, возраст, курение, уровни систолического АД и общего ХС [11]. Пол, возраст, курение, уровень систолического АД и ХС неЛВП (ХС, не входящий в состав ЛВП) — критерии, которые вошли в шкалу SCORE2, отражающую 10-летний риск развития смертельных и несмертельных ССЗ [12]. У населения Рязанской области в проспективном эпидемиологическом исследовании на прогноз ККТ оказывали влияние следующие факторы: наличие ИБС/инфаркта миокарда/ишемического инсульта в анамнезе, наличие

АГ, риск по шкале SCORE >5%, избыточное потребление алкоголя, повышенное содержание в крови апобелка В >180 мг/дл [13]. По данным когортного исследования Е. В. Стрюковой и др., риск ССС повышался на 14% при увеличении уровня глюкозы плазмы крови натощак на 0,5 ммоль/л, в 1,8 раз при увеличении уровня креатинина на 10 мкмоль/л, в 2 раза при увеличении частоты сердечных сокращений на 10 уд./мин, независимо от других кардио-метаболических ФР [14]. По данным метаанализа, выполненного Global Cardiovascular Risk Consortium с включением 112 когортных исследований установлен глобальный эффект 5 модифицируемых ФР на 10-летнюю сердечно-сосудистую заболеваемость (57,2% для женщин и 52,6% для мужчин) и смертность (22,2% для женщин и 19,1% для мужчин). В данном анализе учитывались следующие критерии: ИМТ, активное курение, систолическое АД, ХС неЛВП, СД 2 типа [15].

Предиктивную роль ФР можно оценить только в проспективных исследованиях, при этом важно учитывать региональные особенности. Территории Российской Федерации различаются социальными и экологическими характеристиками, географическими и климатическими условиями, определяющими изменение вклада разнообразных факторов сердечно-сосудистого риска в развитие фатальных и нефатальных событий [1, 13-17]. Для Новосибирской области наиболее значимыми факторами, ассоциированными с высоким риском развития ССС, стали повышенные уровни глюкозы и креатинина, частота сердечных сокращений [14]; для Рязанской области — отягощенный анамнез по ССЗ, АГ, уровень аполипопротеина В [13]; для Тюменской области — уровни АД [16]; для Томской области — АГ и курение [17]. В настоящем исследовании для населения Кемеровской области в возрасте 35-70 лет установлены предикторы ККТ: возраст; абдоминальное ожирение, оцениваемое по окружности талии; повышенный уровень общего ХС и ожирение.

Во многих других исследованиях подчеркивается значимость данных ФР в развитие ССС [6, 18-22]. Отчетливая связь возраста и риска развития неблагоприятных событий у пациентов с ССЗ является хорошо известным фактом и подтверждена результатами больших популяционных исследований. В соответствии с результатами 27 клинических работ при 5-летнем наблюдении выявлено снижение ССС на 21%, коронарных исходов на 24%, смерти по сосудистой причине на 12%, смерти по коронарной причине на 20% при нормализации показателей липидного спектра [6]. В крупном исследовании, проведенном в США, с включением 521120 участников и наблюдением 16 лет, установлено, что повышение употребления ХС с пищей на 300 мг/сут. приводит к увеличению риска развития ССЗ на 16% и смерти от всех причин на 19% [18]. В прогнозировании

риска смерти от всех причин и смерти от ССЗ проспективные когортные исследования указывают на необходимость оценки окружности талии [19, 20]. Данный параметр в объединенном анализе 11 исследований (Ме наблюдения — 9 лет) оказался связан с риском смерти при любом ИМТ: увеличение окружности талии на 5 см ассоциировалось с ростом риска смерти на 7% у мужчин и на 9% у женщин [20]. В тройку доминирующих маркеров потерянных лет жизни входит ИМТ >25 кг/м² [21, 22]. Метаанализы крупномасштабных эпидемиологических исследований указывают на прямую связь между массой тела и смертностью. Риск развития ССС возрастает на 27-31% на каждые 5 кг/м² [22]. Так, у жителей Чуйского региона (проспективное наблюдение в течение 7 лет) риск появления фатальных и нефатальных ССС возрастал уже при ИМТ >25 кг/м² [21].

Ограничение исследования. В проспективный этап исследования вошли 1034 человека, отклик составил 64,6%.

Литература/References

- Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3003. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Куценко В. А. и др. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.
- Ettehad D, Emdin CA. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;10022(387):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prediabetes: prevalence, associations with cardiovascular risk factors and contribution to survival in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4022. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Предиабет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):4022. doi:10.15829/1728-8800-2024-4022.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e39. doi:10.1161/CIR.000000000000152.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
- Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: Updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;15;370:m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.
- Agienko AS, Strokolskaya IL, Heraskov VYu, et al. Epidemiology of cardiovascular risk factors and the medical care appealability. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4):79-89. (In Russ.) Агиенко А. С., Строкольская И. Л., Херасков В. Ю. и др. Эпидемиология факторов риска болезней системы кровообращения и обращаемость населения за медицинской помощью. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4):79-89. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-4-79-89.
- Gaziev TF, Mulerova TA, Bazdyrev ED. Associations between physical activity, infrastructure parameters of the area of residence, and modifiable cardiovascular risk factors. *Arterial Hypertension*. 2024;30(5):497-508. (In Russ.) Газиев Т. Ф., Мулерова Т. А., Баздырев Е. Д. Связь физической активности и параметров инфраструктуры района проживания с модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(5):497-508. doi:10.18705/1607-419X-2024-2468.
- Maksimov SA, Fedorova NV, Tsygankova DP, et al. Associations between physical activity in adults and walkability of the Neighborhood. *Human Ecology*. 2020;7(4):33-41. (In Russ.) Максимов С. А., Федорова Н. В., Цыганкова Д. П. и др. Физическая активность населения в зависимости от проходимости района проживания. *Экология человека*. 2020;7(4):33-41. doi:10.33396/1728-0869-2020-4-33-41.
- Lenth R, Lenth MR. Package "lsmmeans". *The American Statistician*. 2018;34(4):216-21.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/EHW106.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
- Filippov EV, Vorobyev AN, Dobrynina NV, et al. Adverse cardiovascular outcomes and their relationship with risk factors according to the prospective study MERIDIAN-RO. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(6):42-8. (In Russ.) Филиппов Е. В., Воробьев А. Н., Добрынина Н. В. и др. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы и их связь с факторами риска по данным

Заключение

Результаты настоящего исследования подчеркнули роль региональных факторов в риске развития ССС, обосновывая необходимость проведения подобных исследований в других регионах Российской Федерации. Важно понимание на уровне региона, какой из предикторов в популяции вносит основной вклад в развитие неблагоприятных исходов.

Проспективное исследование в Кемеровской области показало, что из рассматриваемых ФР статистически значимое влияние на вероятность развития ККТ в течение исследуемого 3-летнего периода оказывают в порядке значимости: возраст, абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия и ожирение.

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

- проспективного исследования МЕРИДИАН-РО. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):42-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-42-48.
14. Stryukova EV, Shcherbakova LV, Gafarov VV, et al. Risk of fatal and non-fatal cardiovascular events in men aged 25-44 in the city of Novosibirsk. Cohort study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3393. (In Russ.) Стрюкова Е. В., Щербакова Л. В., Гафаров В. В. и др. Риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин 25-44 лет города Новосибирска. Когортное исследование. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3393. doi:10.15829/1728-8800-2023-3393.
 15. The Global Cardiovascular Risk Consortium. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023;389:1273-85 doi:10.1056/NEJMoa2206916.
 16. Akimova EV, Pushkarev GS, Gafarov VV, et al. Risk of cardiovascular death in relation to blood pressure levels in Tyumen men and women: results of a 12-year prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(3):70-4. (In Russ.) Акимова Е. В., Пушкарев Г. С., Гафаров В. В. и др. Риск сердечно-сосудистой смерти в зависимости от уровней артериального давления у мужчин и женщин Тюмени: результаты 12-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2013; 85(3):70-4.
 17. Dolgalev IV, Brazovskaya NG, Ivanova AYU, et al. Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(1):32-7. (In Russ.) Долгалёв И. В., Бразовская Н. Г., Иванова А. Ю. и др. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска). *Российский кардиологический журнал*. 2019;(1):32-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-32-37.
 18. Zhuang P, Wu F, Mao L, et al. Egg and cholesterol consumption and mortality from cardiovascular and different causes in the United States: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2021;18(2):e1003508. doi:10.1371/journal.pmed.1003508.
 19. Kuntsevich AK, Rymar OD, Mustafina SV, et al. Association of dietary cholesterol intake with the risk of fatal cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2023;26(4):318-27. (In Russ.) Кунцевич А. К., Рymar О. Д., Мустафина С. В. и др. Ассоциация потребления холестерина в рационе питания с риском фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с наличием сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2023;26(4):318-27. doi:10.14341/DM12940.
 20. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, et al. A Pooled Analysis of Waist Circumference and Mortality in 650,000 Adults. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(3):335-45. doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.011.
 21. Polupanov AG, Mamatov AU, Kontsevaya AV, et al. Relationship of lipid metabolism disorders with the development of fatal and non-fatal cardiovascular events in residents of the Chui region of the Kyrgyz Republic of varying sex and ethnicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3082. (In Russ.) Полупанов А. Г., Маматов А. У., Концевая А. В. и др. Взаимосвязь нарушений жирового обмена с развитием фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у жителей Чуйского региона Кыргызской Республики с учетом пола и этнической принадлежности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3082. doi:10.15829/1728-8800-2022-3082.
 22. The Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and allcause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388: 776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.

Высокотехнологичная медицинская помощь: достижения и актуальные проблемы

Перхов В. И., Александрова О. Ю.

ФГБНУ "Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко". Москва, Россия

Цель. На примере анализа объемов и результатов оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) по профилю "сердечно-сосудистая хирургия" обосновать необходимость смещения приоритетов в распределении ресурсов здравоохранения.

Материал и методы. Источниками информации являлись формы федерального статистического наблюдения, Европейский портал информации о здравоохранении Всемирной организации здравоохранения, реестры обязательного медицинского страхования (ОМС), годовые отчеты Федерального фонда ОМС, данные о смертности населения из формы С51 Росстата, Федеральные законы "О федеральном бюджете". Использовались методы описательной статистики и регрессионный анализ.

Результаты. Благодаря значительному увеличению количества дорогостоящих эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях (КА) за последние годы, Российская Федерация достигла лидирующих позиций в мире по обеспеченности населения данным видом ВМП. При этом целевые показатели федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" по снижению смертности от ИМ не достигнуты. Ежегодно не <70% дорогостоящих операций по стентированию КА выполняется одним и тем физическим лицам, более половины случаев смерти от ИМ происходит вне медицинской организации, увеличивается доля числа умерших от ИМ в трудоспособном возрасте. Программой государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи на 2025г впервые установлены нормативные объемы госпитализаций для оказания ВМП при инфаркте миокарда, которые в 1,5 раза превышают фактические объемы госпитализаций с данным диагнозом, что свидетельствует о невозможности их реального выполнения.

Заключение. Объемы и темпы роста эндоваскулярных вмешательств на КА в России не соответствуют бюджетным возможностям финансовой системы страны и не оказывают ожидаемого положительного воздействия на общественное здоровье. Необходимо обеспечить смещение приоритетов в распределении ресурсов здравоохранения — от увеличения объемов ВМП, к укреплению служб первичной медико-санитарной помощи, что подразумевает политический выбор и требует долгосрочной приверженности этому курсу.

Ключевые слова: ангиопластика коронарных артерий, высокотехнологичная медицинская помощь, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, нормативы медицинской помощи, первичная медико-санитарная помощь, сердечно-сосудистая хирургия, стентирование коронарных артерий, приоритеты развития здравоохранения, эндоваскулярные методы лечения ишемической болезни сердца.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/03-2025

Рецензия получена 07/04-2025

Принята к публикации 27/05-2025



Для цитирования: Перхов В. И., Александрова О. Ю. Высокотехнологичная медицинская помощь: достижения и актуальные проблемы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025; 24(7):4388. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4388. EDN: XJYJV

High-tech health care: achievements and current problems

Perkhov V. I., Aleksandrova O. Yu.

Semashko National Research Institute of Public Health. Moscow, Russia

Aim. To justify the need to shift priorities in the allocation of health care resources by the analysis of volumes and results of providing high-tech health care in cardiovascular surgery.

Material and methods. The sources of information were federal statistical monitoring forms, the European Health Information Portal of the World Health Organization, compulsory health insurance (CHI) registries, annual reports of the Federal CHI Fund, population mortality data from the C51 form of Rosstat, and the Federal Laws "On the Federal Budget". Descriptive statistics methods and regression analysis were used.

Results. Due to a significant increase in the number of expensive endovascular coronary interventions in recent years, the Russian

Federation has achieved a leading position in the world in providing the population with this type of high-tech health care. At the same time, the target indicators of the federal project on cardiovascular diseases to reduce MI mortality have not been achieved. Every year, <70% of expensive coronary artery stenting interventions are performed on the same individuals, while more than half of deaths from MI occur outside a medical facility. In addition, the proportion of working age people dying from MI is increasing. The program of state guarantees for free health care in 2025 for the first time established standard hospitalization rate for high-tech care for myocardial infarction. It is 1,5 times higher than the actual hospitalization rates with this diagnosis, which indicates the impossibility of their real implementation.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: finramn@mail.ru

[Перхов В. И.* — д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0002-4134-3371, Александрова О. Ю. — д.м.н., зам. директора по научной работе и образованию, ORCID: 0000-0002-0761-1838].

Conclusion. The volumes and growth rates of endovascular coronary interventions in Russia do not correspond to the budgetary capabilities of the country's financial system and do not have the expected positive impact on public health. Priorities in the allocation of health care resources should be shifted — from increasing the volume of high-tech medical care to strengthening primary health care services, which implies a political choice and requires long-term commitment to this course.

Keywords: coronary angioplasty, high-tech health care, myocardial infarction, coronary artery disease, medical care standards, primary health care, cardiovascular surgery, coronary artery stenting, health care development priorities, endovascular treatment methods of coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

Perkhov V. I.* ORCID: 0000-0002-4134-3371, Aleksandrova O. Yu. ORCID: 0000-0002-0761-1838.

*Corresponding author:
finramn@mail.ru

Received: 17/03-2025

Revision Received: 07/04-2025

Accepted: 27/05-2025

For citation: Perkhov V. I., Aleksandrova O. Yu. High-tech health care: achievements and current problems. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4388. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4388. EDN: XJYJV

АКА — ангиопластика коронарных артерий, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь, ИМ — инфаркт миокарда, ИКС — имплантация кардиостимулятора, ОМС — обязательное медицинское страхование, ПМСП — первичная медико-санитарная помощь, ППС — паритет покупательной способности, СКА — стентирование коронарных артерий, форма ФФСН — форма федерального статистического наблюдения, ФФОМС — Федеральный фонд ОМС, ФП "БССЗ" — федеральный проект "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями".

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Объемы финансирования высокотехнологичной медицинской помощи из государственных источников в России интенсивно растут.

Что добавляют результаты исследования?

- Россия стала одним из международных лидеров по уровню обеспеченности населения операциями стентирования коронарных артерий. При этом смертность от инфаркта миокарда не снижается, нарастает несбалансированность медицинской помощи по видам и условиям её оказания.

Key messages

What is already known about the subject?

- The volume of funding for high-tech health care from government sources in Russia is rapidly growing.

What might this study add?

- Russia has become one of the international leaders in provision with coronary artery stenting interventions. At the same time, mortality from myocardial infarction does not decrease; the health care imbalance by types and conditions of its provision is increasing.

Введение

Наше общество переживает переломный момент, решая военные задачи в условиях агрессивного санкционного давления, что требует оптимизации затрат и повышения эффективности производственных процессов во всех сферах деятельности, включая здравоохранение [1].

Финансовое обеспечение оказания населению различных видов медицинской помощи составляет до 85% всех расходов на здравоохранение [2]. При этом наиболее затратной является высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП), особый порядок оказания и финансирования которой был установлен >30 лет тому назад [3]. За эти три десятилетия построены и введены в эксплуатацию 14 федеральных центров высоких медицинских технологий, существенно увеличилось объемы ВМП, предоставляемые населению за счет государственных источников финансирования. Опубликовано большое количество научных работ, посвящённых вопросам организации оказания ВМП в целом [4-7] и по отдельным её профилям [8], включая предложения по оценке результативности её оказа-

ния [9]. При этом позитивные изменения в российской системе здравоохранения в течение последних десятилетий практически отсутствуют [10, 11]. В сочетании с рассогласованностью проводимой региональными властями политики в сфере здравоохранения и ошибками управления [12] это приводит к ухудшению качества и снижению доступности медицинской помощи, дефициту кадров из-за оттока квалифицированного медицинского персонала в частный сектор [13].

Внедрение в отрасль рыночной системы хозяйствования, автономизации государственных медицинских организаций, привлечения ими внебюджетных денежных средств в растущих объемах, включение частных медицинских и страховых организаций в число получателей средств государственной казны, отсутствие четкого разграничения полномочий между различными государственными органами, занимающимися вопросами обеспечения деятельности системы здравоохранения, приводит к ослаблению государственного характера национального здравоохранения [14, 15] и снижению уровня профилактической направленности

здравоохранения. В результате вместо развития первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и поддержки института врача общей практики [16], значительные объемы государственного финансирования направляются на дорогостоящие медицинские вмешательства, выполняемые в условиях круглосуточных стационаров. Подобное распределение ресурсов входит в противоречие с фундаментальным принципом организации здравоохранения, а именно — обеспечением приоритета профилактики в сфере охраны здоровья.

Цель — на примере анализа объемов и результатов оказания ВМП по профилю "сердечно-сосудистая хирургия" обосновать необходимость смещения приоритетов в распределении ресурсов здравоохранения.

Материал и методы

Источником информации о количестве выполненных высокотехнологичных операций являлась форма ФСН № 14 "Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях" за 2014-2024гг. Анализ выполнен без учета 4-х новых регионов (Луганская народная Республика (ЛНР), Донецкая народная Республика (ДНР), Запорожской и Херсонской областей), вошедших в состав России в 2022г. Источником данных, в т.ч. международных, о хирургических процедурах и о государственных расходах на здравоохранение являются OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) Data Explorer (<https://data-explorer.oecd.org/>), Европейский портал информации о здравоохранении Всемирной организации здравоохранения (<https://gateway.euro.who.int/ru>) и Росстат¹.

Источником информации о числе выполненных операций стентирования коронарных артерий (СКА) при разных диагнозах являются обезличенные данные из реестров счетов медицинской помощи (реестры обязательного медицинского страхования, ОМС), предоставленные нам территориальным фондом ОМС Московской области для исследовательских целей. Данные о государственных расходах на ВМП получены из годовых отчетов Федерального фонда ОМС (ФФОМС) о результатах его деятельности, размещенных на сайте Фонда (<https://www.foms.gov.ru/>), а также из текста законов "О федеральном бюджете". При расчётах подушевых расходов на здравоохранение в субъектах Российской Федерации (РФ) 2022г курс доллара к рублю по паритету покупательной способности был принят как 1:32. Данные о смертности населения получены из формы Росстата С51. Для достижения цели исследования использовались методы описательной статистики и регрессионный анализ.

Результаты

Объемы финансирования и оказания ВМП в РФ интенсивно растут. Например, в период 1998-2005гг объемы финансирования ВМП из федераль-

ного бюджета каждый год росли на ~1,0 млрд рублей и увеличились с 0,6 в 1998г до 6,7 млрд рублей в 2005г [17]. Федеральным законом от 19 декабря 2006г № 238-ФЗ "О федеральном бюджете на 2007 год" на оказание ВМП гражданам РФ было определено 17,5 млрд рублей, в т.ч. 15,9 млрд рублей на оказание ВМП в федеральных медицинских учреждениях и 1,6 млрд рублей на оказание ВМП в медицинских учреждениях субъектов РФ. При этом суммарный объем государственного финансирования здравоохранения в России увеличился с 80,0 (3,0% от валового внутреннего продукта страны (ВВП) в 1998г до 6170,0 млрд рублей в 2023г (3,6% от ВВП). С 2014г к средствам бюджетов добавились средства ОМС и к 2023г объемы финансирования ВМП из государственных источников достигли 405,1 млрд рублей.

Растет число медицинских организаций, в т.ч. частных, участвующих в оказании населению ВМП. Так, если в 2000г ВМП оказывалась только в 67 государственных федеральных медицинских организациях², то в 2023г ВМП оказывали суммарно 1228 медицинских организаций, из них 188 организаций частной формы собственности. Количество видов ВМП увеличилось с 107 в 2000г до 195 в 2025г, или в 1,8 раза³, а число методов ВМП составило почти 1,7 тыс. наименований.

Наибольшее число видов ВМП относится к хирургическому лечению (83,3% в 2024г). Учет объемов хирургических вмешательств предусмотрен формой федерального статистического наблюдения (форма ФСН) № 14, что позволяет проанализировать динамику объёмов ВМП по числу выполненных операций. В 2014г объемы ВМП по числу выполненных операций составляли 741,7 тыс. единиц, а в 2024г уже 1349,7 тыс. единиц. Таким образом, за последние 11 лет объемы основной, хирургической части ВМП, увеличились в 1,8 раза. За этот же период времени доля числа высокотехнологичных операций от общих объемов операций увеличилась с 7,6 до 13,0%. Наиболее интенсивно растет общее число высокотехнологичных операций на сердце, основной объем которых составляют шесть типов операций.

За период 2014-2024гг объемы ангиопластики коронарных артерий (АКА) увеличились в 2,6 раза, операций по коррекции нарушений ритма сердца — в 1,6 раза, операций по коррекции приобретенных поражений клапанов сердца — в 1,5 раза, операций

² Приказ Минздрава России и РАМН от 10.07.2000 № 252/50 "Об организации оказания высокотехнологичных (дорогостоящих) видов медицинской помощи в учреждениях здравоохранения федерального подчинения".

³ Постановление Правительства Российской Федерации от 27.12.2024 № 1940 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов".

¹ Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023. 179 с.



Рис. 1 Показатели обеспеченности населения РФ и её отдельных субъектов, а также некоторых стран мира операциями СКА в сопоставлении с размером государственных расходов на здравоохранение в 2022г (в долларах США по ППС). Примечание: ППС — паритет покупательной способности.

по имплантации кардиостимулятора — в 1,4 раза, операций по аортокоронарному шунтированию (АКШ) — в 1,1 раза. При этом число операций по коррекции врожденных пороков сердца снизилось на 10%.

На фоне общего увеличения числа высокотехнологичных операций сокращаются объемы ВМП, оказанной пациентам за пределами территории страхования. По данным ФФОМС, в 2017г всего 14,1% от общего количества госпитализаций для оказания ВМП было зарегистрировано за пределами территории страхования госпитализированных пациентов, а в 2023г — всего 8,5%. Малые объемы экстритерриториальной медицинской помощи позволили на основании данных из формы ФСН № 14 определить региональные показатели соотношения выполненных объемов высокотехнологичных операций на сердце к среднегодовой численности населения каждого субъекта РФ (n=85, без новых регионов). Условно эти показатели можно считать показателями обеспеченности населения субъектов РФ объемами высокотехнологичных операций на сердце.

Анализ показал, что в 2024г по сравнению с 2014г разброс значений показателей обеспеченности субъектов РФ операциями АКА снизился более чем в 2 раза и почти достиг значений, характерных для однородной совокупности. Это может быть объяснено созданием в России в рамках нацпроекта "Здоровье" на базе существующих больниц сети региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений с целью снижения смертности населения от инсульта и инфаркта миокарда (ИМ).

За рассматриваемый период снизились и различия между регионами по показателю обеспеченности населения операциями по ИКС (на 40%) и АКШ (на 20%). Вариабельность уровня обеспе-

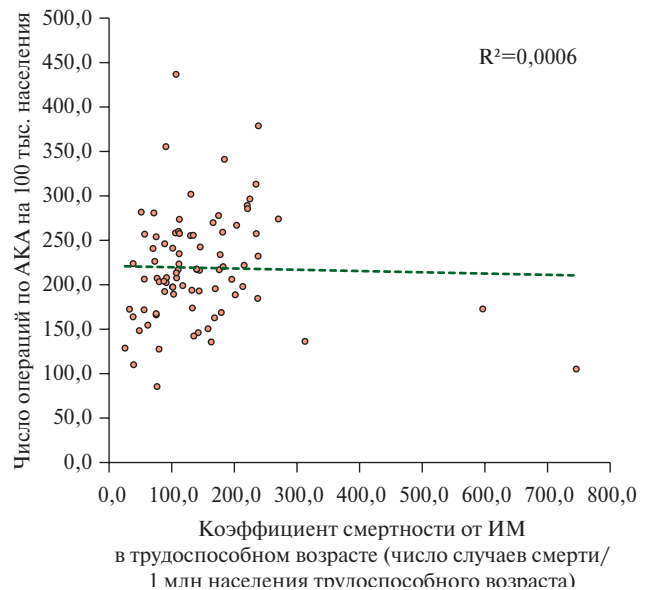


Рис. 2 Диаграмма линейной регрессии между числом операций (предиктор) по АКА (на 100 тыс. населения) и показателем смертности от ИМ в трудоспособном возрасте в 2023г в субъектах РФ (n=83).

Примечание: АКА — ангиопластика коронарных артерий, ИМ — инфаркт миокарда. Из модели исключены субъекты Российской Федерации с нулевыми объемами АКА в 2023г — Чукотский и Ненецкий автономные округа.

ченности населения другими видами операций на сердце (коррекция врожденных пороков сердца, коррекция приобретенных поражений клапанов сердца, коррекция тахикардий) за десять лет практически не изменилась, оставаясь на очень высоком уровне, что может быть связано с концентрацией объемов этих вмешательств в крупных клиниках федерального подчинения.

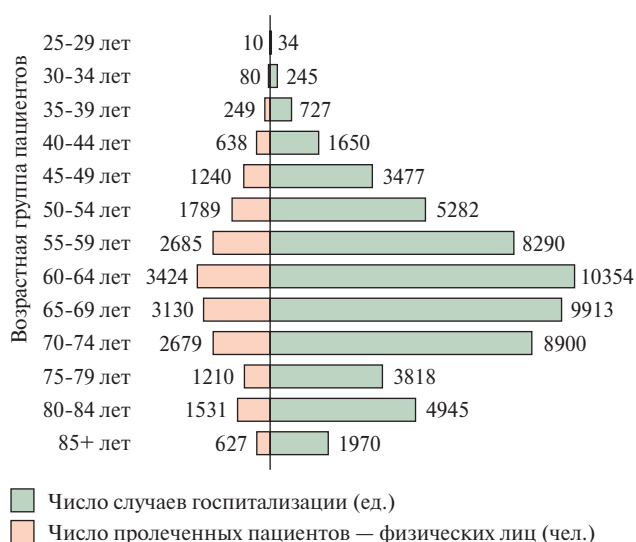


Рис. 3 Соотношение числа пациентов — физических лиц, которым была выполнена операция по СКА, и числа случаев госпитализаций этих же лиц в течение 2 лет (2020-2021гг), по возрастным группам.

Интенсивный рост объемов операций по СКА стал причиной того, что уже в 2022г среднероссийские показатели обеспеченности населения операциями СКА оказались выше, чем в таких странах, как Норвегия и Испания. Пензенская область определила по данному показателю не только указанные страны, но и Австрию. Астраханская область сравнялась с Москвой, превысив среднероссийские показатели на треть. Города Санкт-Петербург и Москва, Липецкая, Курганская и Калужская области, опередив Норвегию и Испанию, фактически сравнялись по интенсивности применения СКА с Болгарией, Израилем и Финляндией. При этом государственные расходы (в долларах США по паритету покупательской способности) на здравоохранение в РФ в 8 раз меньше, чем, например, в Норвегии, а в Пензенской и Астраханской областях в 12 раз меньше (рисунок 1).

С опорой на экспертное мнение о том, что в 91,2% случаев ИМ может быть предотвращён усилиями общественного здравоохранения [18], с использованием регрессионного анализа нами оценена взаимосвязь, а с помощью корреляционного — связь, между региональной вариативностью показателей смертности от ИМ и объемами операций по АКА в 2023г. Для надежности результатов анализа нами выбраны случаи смерти от ИМ в трудоспособном возрасте (мужчины в возрасте 16-61 лет, женщины — 16-56 лет), которые, безусловно, можно отнести к преждевременной и предотвратимой смертности. Анализ показал (рисунок 2), что взаимосвязь и связь между числом операций по АКА (предиктор) и уровнем смертности от ИМ в трудоспособном возрасте отсутствует

($R^2=0,0006$, $r=-0,124$; $p<0,05$). При этом линия регрессии под небольшим углом направлена вниз. Таким образом, всего 0,06% региональной вариативности уровня смертности от ИМ в трудоспособном возрасте обусловлено объемами операций по АКА, а корреляционная связь между переменными хотя и отрицательная, но очень слабая. Поэтому можно сделать вывод, что объемы операций по СКА не влияют на уровень преждевременной и предотвратимой с помощью медицины смертности от ИМ. Данный вывод подтверждается тем, что несмотря на существенный рост объемов хирургических вмешательств по реваскуляризации миокарда, целевой показатель — федеральный проект "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (ФП "БССЗ") по снижению смертности населения от ИМ не был достигнут ни в один из годов первого 5-летнего периода (2019-2023гг) реализации проекта. Недостижение целевых показателей смертности от ИМ сочеталось с превышением запланированных в рамках ФП "БССЗ" плановых объемов АКА⁴ — общее число операций в 2023г достигло 323,3 тыс. (цель ФП "БССЗ" — 315,6 тыс. вмешательств). При этом наблюдается увеличение доли числа умерших от ИМ в трудоспособном возрасте с 16,9% в 2018г (до начала реализации ФП "БССЗ"), до 19,7 и 19,4% в 2022 и в 2023гг, соответственно, что может быть связано с низкой эффективностью диспансеризации и диспансерного наблюдения отдельных групп населения.

Возможная причина отсутствия корреляции между объемами операций по АКА и смертностью от ИМ может также заключаться в том, что в России каждый второй пациент, скончавшийся от ИМ, лишился потенциальной возможности восстановления коронарного кровотока посредством ангиопластики или АКШ, поскольку летальный исход наступал вне медицинской организации. При этом в течение 5 последних лет доля числа случаев смерти от ИМ вне медицинской организации увеличилась с 47,3% в 2018 г до 54,6% в 2023г.

Другая причина отсутствия связей между объемами операций по АКА и смертностью населения от ИМ может заключаться в том, что значительная часть этих операций выполняется одним и тем же пациентам, причем по несколько раз в течение 1-2 лет. Так, например, согласно информации из реестров ОМС по Московской области, всего за 2-летний период 2020-2021гг операции по СКА были выполнены 19,3 тыс. пациентам, перенесшим суммарно 59,5 тыс. операций (рисунок 3). Кратность выполнения СКА с учетом числа госпитализаций по возрастным группам с числом наблюдений >100 составляет: 35-39 лет — 2,9 операций

⁴ В паспорте ФП "БССЗ" данный вид хирургических операций поименован как "рентген-эндоваскулярные вмешательства".

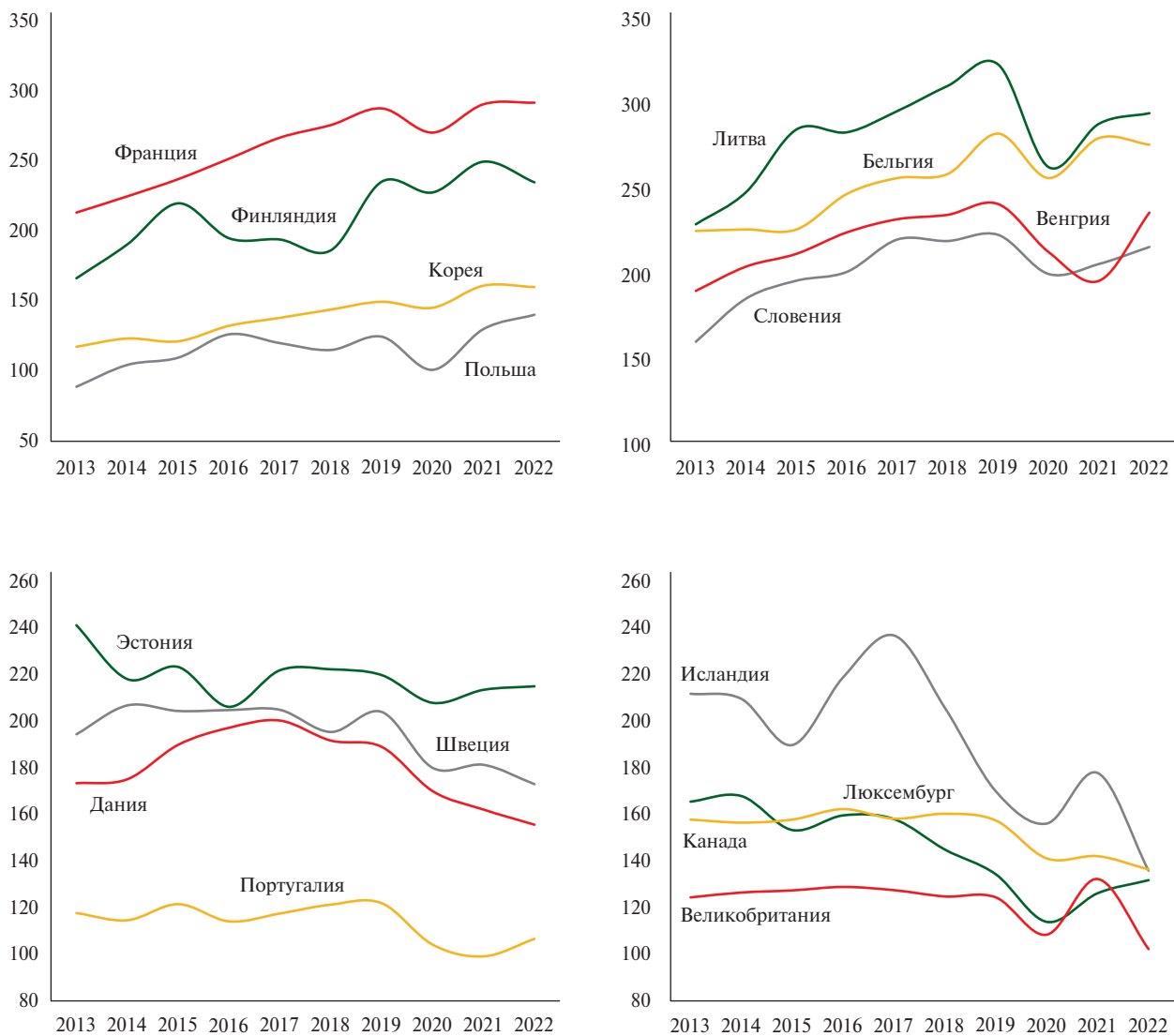


Рис. 4 Десятилетняя (2013–2022гг) динамика объемов операций по СКА в некоторых странах мира (число операций/100 тыс. населения).

одному пациенту, 40–44 лет — 2,6 операции, 45–49 лет — 2,8 операции, 50–54 лет — 3,0 операции, 55–59 лет — 3,1 операции, 60–64 лет — 3,0 операции, 65–69 лет — 3,2 операции, 70–74 лет — 3,3 операции, 75–79 лет — 3,2 операции, 80–84 лет — 3,2 операции, ≥85 лет — 3,2 операции. Таким образом, в среднем одному пациенту с нарушением коронарного кровотока в течение 2-х лет выполняется по 3 операции СКА, наиболее часто — в возрасте ≥65 лет.

Обсуждение

За последние четверть века (с 1998 по 2023гг) в РФ объемы финансирования ВМП из государственных источников увеличились в 675 раз. При этом в этот же период суммарный объем государственного финансирования здравоохранения увеличился всего в 78 раз. Иными словами, темп роста объемов финансирования ВМП в стране в 8,7 раза превышает темп роста общих объемов финансирования отрасли. Особенно интенсивно растут объ-

емы дорогостоящих эндоваскулярных хирургических вмешательств на коронарных артериях.

Благодаря созданию, начиная с 2018г, мощной сети региональных сосудистых центров (n=215 на конец 2022г) и первичных сосудистых отделений (n=541 на конец 2022г), специализирующихся на хирургическом лечении инсульта и реваскуляризации при ИМ, существовавшие ранее сильные различия между регионами по уровню обеспеченности населения, например, АКА, к настоящему времени заметно снизились, что, безусловно, является достижением в вопросах организации оказания ВМП. Россия стала также одним из международных лидеров по интенсивности применения дорогостоящих инвазивных методов лечения ишемической болезни сердца.

Наряду с этим, есть и определенные проблемы. В частности, интенсивно растущие объемы операций по СКА не оказывают ожидаемого положительного влияния на уровень смертности от

ИМ, что подтверждается недостижением целей ФП "БССЗ" по данному показателю. Одна из причин недостижения планов в том, что ежегодно не <70% дорогостоящих операций по СКА выполняется одним и тем физическим лицам. При этом более половины случаев смерти от ИМ происходит вне медицинской организации, и доля числа таких случаев из года в год растет, увеличивается доля числа умерших от ИМ в трудоспособном возрасте.

Кроме того, не все операции СКА выполняются при ИМ. Так, по данным реестров ОМС Московской области, только ~63,0% объемов СКА выполняется пациентам с диагнозом ИМ, 35% — при стенокардии, 2% — при других формах ишемической болезни сердца. Таким образом, при стенокардии выполняется ежегодно не менее трети всех операций по СКА, выполнение которых Программой госгарантий на 2025г не предусмотрено.

Стимулирует медицинские организации к наращиванию объемов дорогостоящих операций система ОМС, в которой действует экономический принцип "деньги следуют за пациентом". Так, например, в таких странах, как Исландия, Люксембург, Соединенное Королевство Великобритании, Канада, Швеция, Эстония, Дания, Португалия, объемы операций по СКА за 10-тилетний период увеличились в среднем на 35%. Одновременно с этим в другой группе стран, таких как, Бельгия, Венгрия, Литва, Словения, Южная Корея, Франция, Финляндия, Польша, Ирландия — объемы этих же операций снизились в среднем также на 35% (рисунок 4).

Страны, где объемы СКА растут, отличает то, что в них используются страховые механизмы финансирования медицинской помощи. При этом в странах, не использующих ОМС для оплаты медицинской помощи (кроме Канады, где частные страховые организации не участвуют в ОМС), имеет место снижение объемов СКА.

Важной причиной снижения во многих странах объемов СКА ввиду накопления доказательств того, что данный вид вмешательств не приносит ожидаемой пользы, не снижает долгосрочные показатели смертности, а также не уменьшает частоту случаев ИМ и госпитализаций по поводу острых коронарных синдромов [19, 20].

Когда "деньги следуют за пациентом", врачи, как "двойные агенты", выполняющие одновременно функции по производству медицинских услуг и созданию спроса на них, экономически заинтересованы в расширении показаний к вмешательствам. Нечеткость границ между здоровьем и болезнью также оказывает сильное влияние на поведение врачей, которые диагностируют ту или иную болезнь, но часто не определяют, здоров человек или болен. В т.ч. по этой причине современное здравоохранение развивается как индустриальная отрасль в русле

рыночного, клиент-ориентированного подхода при неявном администрировании процессов организации медицинской помощи профессиональными медицинскими и фармацевтическими ассоциациями [21], что приводит к нарушению "межвидового" баланса медицинской помощи — вместо улучшения финансирования ПМСП, где ведется профилактическая работа и где начинается и заканчивается лечение основная часть населения, вступающего в контакт с медициной, огромные денежные ресурсы направляются на оказание ВМП.

В настоящее время в Российской Федерации не только отсутствуют утвержденные стандарты оказания ВМП, но и не разработаны четкие и однозначные критерии ее определения. Примечательно, что зарубежный опыт организации предоставления данного вида медицинской помощи ограничен, поскольку термин "высокотехнологичная медицинская помощь" в международной практике не используется, за исключением некоторых государств — бывших республик СССР.

Во многих странах, с учетом сложившейся демографической ситуации и роста распространенности хронических заболеваний и числа людей, не выходящих из дома, зарождаются системы поддержания здоровья, ориентированные не на ВМП, а на оказание ПМСП, в т.ч. на дому, профилактику заболеваний и обеспечение здорового старения [22]. Реализация этих подходов возможна только на платформе ПМСП, которая, в т.ч. с учетом опыта борьбы с пандемией COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019), признана ключевым компонентом всех высокоэффективных систем здравоохранения [23].

Так, например, в странах-членах Европейского союза до 80% объемов финансирования здравоохранения идет в амбулаторно-поликлинические медицинские организации, в РФ — ~30% [24]. При этом центральное место в системе оказания ПМСП занимают участковые и семейные врачи. Доля числа семейных врачей в структуре врачебных кадров по специальностям составляет, например, в Дании — 20%, в Финляндии — 40%, в Швеции и Норвегии — 16%, в Исландии — 17% [25]. В России, число врачей общей практики (семейных врачей) за период с 2017 по 2024гг сократилось с 11,1 в 2017г до 8,6 тыс. человек в 2024г (на 22%) и составило 0,59 врачей/10 тыс. населения (1,5% от общего числа врачей-физических лиц, что в 17 раз меньше, чем, например, рекомендуемые штатные нормативы Центра (Отделения) общей врачебной практики (семейной медицины)⁵ и не соответствует потребностям практического здравоохранения [26]. При

⁵ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 мая 2012 г. № 543н "Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению".

этом на фоне умеренного темпа роста за период с 2007 по 2024гг общего числа врачей на 20% (с 468,8 до 557,9 тыс. физических лиц в 2007 и 2024гг, соответственно) и сокращения коечного фонда на 30% (с 1348,7 до 948,7 тыс. среднегодовых коек в 2007 и 2024гг, соответственно), число участковых врачей-терапевтов (39,6 и 39,0 тыс. физических лиц в 2007 и 2024гг, соответственно) и врачей-педиатров (27,6 и 28,6 тыс. физических лиц в 2007 и 2024гг, соответственно) остается практически без изменений, а число врачей сердечно-сосудистых хирургов за этот же период увеличилось на 80% (с 1,5 до 2,8 тыс. физических лиц в 2007 и 2024гг, соответственно), число коек кардиохирургического профиля — в 1,4 раза (с 4,4 до 6,2 тыс. среднегодовых коек в 2007 и 2024гг, соответственно).

Заключение

В настоящее время экономика России подвергается воздействию факторов, обуславливающих возникновение бюджетных ограничений и необходимость рационального расходования имеющихся ресурсов во всех отраслях, включая национальное

здравоохранение. Наше исследование показало, что, хотя растущие объемы ВМП снижают дифференциацию регионов по уровню обеспеченности населения дорогостоящими операциями на сердце, они не соответствуют бюджетным возможностям финансовой системы страны. При этом нарушается "межвидовой" баланс медицинской помощи — вместо развития ПМСП, которая является основой профилактики, местом начала и окончания получения медицинской помощи для большинства пациентов, значительные средства направляются на дорогостоящие медицинские вмешательства с неочевидной социальной эффективностью.

Для исправления ситуации необходимо обеспечить смещение приоритетов в распределении ресурсов здравоохранения — от увеличения объемов ВМП к укреплению служб ПМСП, что подразумевает политический выбор и долгосрочную приверженность этому курсу.

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

Литература/References

1. Makarov IN, Drobot EV, Sheozhev HV, et al. The state economic policy of formation of spatial efficiency in the conditions of external restrictions. *Economy, business and right*. 2023;13(6): 2069-80. (In Russ.) Макаров И. Н., Дробот Е. В., Шеожев Х. В. и др. Государственная экономическая политика формирования пространственной эффективности в условиях внешних ограничений. *Экономика, предпринимательство и право*. 2023;13(6):2069-80. doi:10.18334/epp.13.6.118272.
2. Ulumbekova GE, Alvianskaya NV. Financing of a health care system of the Russian Federation: dynamics, forecasts, comparison with the developed countries. *ORGZDRAV: news, opinions, training. VShOUZ bulletin*. 2021;(7)3:36-47. (In Russ.) Улумбекова Г. Э., Альвианская Н. В. Финансирование системы здравоохранения РФ: динамика, прогнозы, сравнение с развитыми странами. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ*. 2021;(7)3:36-47. doi:10.33029/2411-8621-2021-7-3-36-47.
3. Perkhov VI, Kireev SA, Akhmedov Sh D. History, reality and prospects of providing population of the Russian Federation with free hi-tech medical care. Part 1. *Siberian medical magazine*. 2009; 24(1):63-7. (In Russ.) Перхов В. И., Киреев С. А., Ахмедов Ш. Д. История, реальность и перспективы обеспечения населения Российской Федерации бесплатной высокотехнологичной медицинской помощью. Часть 1. *Сибирский медицинский журнал*. 2009;24(1):63-7.
4. Perkhov VI, Samorodskaya IV, Stupakov IN. To a question of criteria of expensive and hi-tech medical care. *Manager of health care*. 2007;(5):22-8. (In Russ.) Перхов В. И., Самородская И. В., Ступаков И. Н. К вопросу о критериях дорогостоящей и высокотехнологичной медицинской помощи. *Менеджер здравоохранения*. 2007;(5):22-8.
5. Rybalchenko IE. Development of a system of hi-tech medical care in Russia. *Manager of health care*. 2011;(2):6-17. (In Russ.) Рыбальченко И. Е. Развитие системы высокотехнологичной медицинской помощи в России. *Менеджер здравоохранения*. 2011;(2):6-17.
6. Kadyrov FN, Obukhova OV, Sorokina YA. Problems of financial security of hi-tech medical care. *Manager of Health Care*. 2014;2:54-64. (In Russ.) Кадыров Ф. Н., Обухова О. В., Сорокина Ю. А. Проблемы финансового обеспечения высокотехнологичной медицинской помощи. *Менеджер здравоохранения*. 2014;2:54-64.
7. Naberezhnaya IB, Hodakova OV, Zakharova UD. List of types of hi-tech medical care: dynamics of changes within the program of the state guarantees. *Modern problems of health care and medical statistics*. 2024;4:285-96. (In Russ.) Набережная И. Б., Ходакова О. В., Захарова У. Д. Перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи: динамика изменений в рамках программы государственных гарантий. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2024;4:285-96. doi:10.24412/2312-2935-2024-4-285-296.
8. Golukhova EZ, Semyonov VY, Miliyevskaya EB, et al. Security with hi-tech medical care on the "cardiovascular surgery" profile of residents of territorial subjects of the Russian Federation in 2021. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2023;12(2):77-87. (In Russ.) Голухова Е. З., Семёнов В. Ю., Милюевская Е. Б. и др. Обеспеченность высокотехнологичной медицинской помощью по профилю "сердечно-сосудистая хирургия" жителей субъектов Российской Федерации в 2021 году. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(2):77-87. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-2-77-87.
9. Mikhaylov IA, Omelyanovsky VV, Semyonov VY. Formation of a system of integrated assessment of effectiveness and efficiency of the organization of delivery of health care at the level of the territorial subject of the Russian Federation on the "cardiovascular surgery" profile. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2022;11(4S):105-15. (In Russ.) Михайлов И. А., Омеляновский В. В., Семёнов В. Ю. Формирование системы интегральной оценки результативности и эффективности организации оказания медицинской помощи на уровне субъекта Российской Федерации по профилю

- "сердечно-сосудистая хирургия". Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4S):105-15. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-4S-105-115.
10. Ulumbekova GE, Ginoyan AB, Kalashnikov AV, et al. Financing of health care in Russia (2021-2024). Facts and offers. ORGZDRAV: news, opinions, training. VShOUZ bulletin. 2019;5(4):4-19. (In Russ.) Улумбекова Г.Э., Гинойан А.Б., Калашникова А.В. и др. Финансирование здравоохранения в России (2021-2024 гг.). Факты и предложения. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2019;5(4):4-19. doi:10.24411/2411-8621-2019-14001.
 11. Klerpach AN, Lukuяnenko RF. Russian health care: macroeconomic parameters and structural problems. Forecasting problems. 2023;2:76-96. (In Russ.) Клепач А.Н., Лукьяненко Р.Ф. Российское здравоохранение: макроэкономические параметры и структурные проблемы. Проблемы прогнозирования. 2023; 2:76-96. doi:10.47711/0868-6351-197-76-96.
 12. Chereshev VA, Krivenko NV, Krylov VG. Complex assessment of efficiency and stability of a regional health care system. Region economy. 2021;(17)1:31-43. (In Russ.) Черешнев В.А., Кривенко Н.В., Крылов В.Г. Комплексная оценка эффективности и устойчивости региональной системы здравоохранения. Экономика региона. 2021;(17)1:31-43. doi:10.17059/ekon.reg.2021-1-3.
 13. Ulumbekova GE. The analysis of scientific validity of the stimulating payments of primary link to the medical organizations. ORGZDRAV: news, opinions, training. VShOUZ bulletin. 2023; 9(3):4-13. (In Russ.) Улумбекова Г.Э. Анализ научной обоснованности стимулирующих выплат медицинским организациям первичного звена. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2023;9(3):4-13. doi:10.33029/2411-8621-2023-9-3-4-13.
 14. Bikolorov LA, Polukarov AV. Determination of corruption crimes in health sector. All-Russian criminological magazine. 2013;4:94-103. (In Russ.) Биколоров Л.А., Полукаров А.В. Детерминация коррупционных преступлений в сфере здравоохранения. Всероссийский криминологический журнал. 2013;4:94-103.
 15. Katkova IP. The Russian health care in the context of problems of achievement of general availability of services of health care by 2030. Population. 2020;23(1):135-47. (In Russ.) Каткова И.П. Российское здравоохранение в контексте задач достижения всеобщей доступности услуг здравоохранения к 2030 году. Народонаселение. 2020;23(1):135-47. doi:10.19181/population.2020.23.1.11.
 16. Sheiman IM, Shevsky VI, Sazhina SV. A priority of primary health care — the declaration or reality? Social aspects of health of the population. 2019;65(1):2-37. (In Russ.) Шейман И.М., Шевский В.И., Сажина С.В. Приоритет первичной медико-санитарной помощи — декларация или реальность? Социальные аспекты здоровья населения. 2019;65(1):2-37. doi:10.21045/2071-5021-2019-65-1-3.
 17. Perkhov VI. Problems of the organization of rendering expensive (hi-tech) medical care to the population within the realization of actions of the national priority project in the health sector "Health". Manager of health care. 2006;6:21-30. (In Russ.) Перхов В.И. Проблемы организации оказания населению дорогостоящей (высокотехнологичной) медицинской помощи в рамках реализации мероприятий приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения "Здоровье". Менеджер здравоохранения. 2006;6:21-30.
 18. Ivanova AE, Sabgayda TP, Semyonov VG, et al. Otsenka of activity of health care with use of criteria of preventable mortality. Health of the megalopolis. 2022;3(1):41-52. (In Russ.) Иванова А.Е., Сабгайда Т.П., Семенова В.Г., Евдокушкина Г.Н. Оценка деятельности здравоохранения с использованием критериев предотвратимой смертности. Здоровье мегаполиса. 2022; 3(1):41-52. doi:10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i1;41-52.
 19. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. New Engl J Med. 2015;373(20):1937-46. doi:10.1056/nejmoa1505532.
 20. Shah R. Letter by Shah Regarding Article, "Effects of Percutaneous Coro-nary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2020;13(6). doi:10.1161/circoutcomes.120.006788.
 21. Perkhov VI, Yankevich DS, Petrova MV, et al. Corporate and industrial form of the organization of health care. Acta biomedica scientifica. 2022;7(6):272-80. (In Russ.) Перхов В.И., Янкевич Д.С., Петрова М.В. и др. Корпоративно-индустриальная форма организации здравоохранения. Acta Biomedica Scientifica. 2022;7(6):272-80. doi:10.29413/ABS.2022-7.6.28.
 22. Salinger MR, Ornstein KA, Kleijwegt H, et al. Defining and Validating Criteria to Identify Populations Who May Benefit from Home-Based Primary Care. Medical Care [Internet]. 2024; 63(1):27-37. doi:10.1097/mlr.0000000000002085.
 23. Drapkina OM, Maslennikova GY, Shepel RN. Strategy of prevention of diseases: role of the general practitioner and primary link of health care. Preventive medicine. 2021;24(8):7-14. (In Russ.) Драпкина О.М., Масленникова Г.Я., Шепель Р.Н. Стратегии профилактики заболеваний: роль врача общей практики и первичного звена здравоохранения. Профилактическая медицина. 2021;24(8):7-14. doi:10.17116/profmed2021240817.
 24. Perkhov VI, Pesennikova EV. Commercialization of public health care and "new public contract". The online scientific and practical reviewed "Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya I Meditsinskoj Statistiki" magazine. 2021;1:208-21. (In Russ.) Перхов В.И., Песенникова Е.В. Коммерциализация общественного здравоохранения и "новый общественный договор". Электронный научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики". 2021;1: 208-21. doi:10.24411/2312-2935-2021-00013.
 25. Laugesen K, Ludvigsson JF, Schmidt M, et al. Nordic Health Registry-Based Research: A Review of Health Care Systems and Key Registries. Clinical Epidemiology. 2021;13:533-54. doi:10.2147/CLEP.S314959.
 26. Drapkina OM, Astanina CY, Shepel RN. Uniform educational space of doctors' doctor books, therapists and general practitioners (family doctors) — a way to improvement of quality of training of specialists. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(2S):4152. (In Russ.) Драпкина О.М., Астанина С.Ю., Шепель Р.Н. Единое образовательное пространство врачей-лечебников, врачей-терапевтов и врачей общей практики (семейных врачей) — путь к повышению качества подготовки специалистов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(2S):4152. doi:10.15829/1728-8800-2024-4152.

Эффективность и безопасность различных режимов многокомпонентной антитромботической терапии у больных с мультифокальным атеросклерозом (исследование реальной клинической практики)

Комаров А. Л.¹, Кривошеева Е. Н.¹, Панченко Е. П.¹, Яровая Е. Б.^{2,3}, Балахонова Т. В.¹, Власова Э. Е.¹, Хакимова М. Б.¹, Погорелова О. А.¹, Чернышева Е. Г.^{2,3}

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Сопоставление эффективности и безопасности двух вариантов длительной многокомпонентной антитромботической терапии у больных с мультифокальным атеросклерозом: комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. или с клопидогрелом 75 мг 1 раз/сут.

Материал и методы. Исследование основано на проспективном регистре РЕГАТА-1 (РЕГистр Анти тромботической Терапии), ClinicalTrials NCT04347200 (1500 больных стабильной ишемической болезнью сердца). Отобрано 311 больных (241 мужчина, медиана возраста 66 лет [60; 72]) с многосудистой ишемической болезнью сердца в сочетании с периферическим атеросклерозом. В зависимости от решения лечащих врачей пациенты были распределены в две группы для открытого приема в дополнение к АСК: ривароксабана в "сосудистой" дозе 2,5 мг 2 раза/сут. (n=109) или клопидогрела 75 мг/сут. (n=202). Проанализированы тромботические осложнения (ТО): крупные ишемические события и незапланированная реваскуляризация любого сосудистого бассейна, а также "большие" кровотечения (BARC 3-5), дополнительно учитывались клинически значимые кровотечения — BARC 2.

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 13 мес. [интерквартильный размах 11; 21]. За время наблюдения в течение 24 мес. ТО зарегистрированы у 26 (8,4%) больных. ТО достоверно чаще регистрировались в группе клопидогрела — 11,4 vs 2,8% (p=0,009). По данным регрессионного анализа перенесенный в прошлом инфаркт миокарда и назначение клопидогрела, а не ривароксабана в составе многокомпонентной терапии повышают риск развития ТО в 3 и 4 раза, соответственно. Все большие (BARC 3) кровотечения, частота которых составила 2,8%, зарегистрированы в группе ривароксабана, фатальных кровотечений не было. Клинически значимые BARC 2 кровотечения чаще реги-

стрировались в группе ривароксабана — 13,8 vs 4,5% (p=0,006). Кровотечения данного типа не влияли на прогноз и не являлись причиной отказа от приема анти тромботической терапии.

Заключение. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом использование ривароксабана в качестве второго компонента анти тромботической терапии по сравнению с применением клопидогрела может ассоциироваться с лучшей чистой клинической пользой, определяемой суммой ТО и крупными кровотечениями.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, многокомпонентная анти тромботическая терапия, клопидогрел, ривароксабан, тромботические осложнения, кровотечения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/02-2025

Рецензия получена 27/02-2025

Принята к публикации 04/05-2025



Для цитирования: Комаров А. Л., Кривошеева Е. Н., Панченко Е. П., Яровая Е. Б., Балахонова Т. В., Власова Э. Е., Хакимова М. Б., Погорелова О. А., Чернышева Е. Г. Эффективность и безопасность различных режимов многокомпонентной анти тромботической терапии у больных с мультифокальным атеросклерозом (исследование реальной клинической практики). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(7):4346. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4346. EDN: EXYUMV

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lena-4ka@yandex.ru

[Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-9141-103X, Кривошеева Е. Н.* — к.м.н., м.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5397-6857, Панченко Е. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-1174-2574, Яровая Е. Б. — в.н.с., д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Власова Э. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2925-244X, Хакимова М. Б. — аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5404-7216, Погорелова О. А. — с.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования сосудов, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Чернышева Е. Г. — лаборант лаборатории биостатистики, ORCID: 0009-0008-6183-2528].

Efficacy and safety of various regimens of multiagent antithrombotic therapy in patients with multifocal atherosclerosis (data from real-world practice)

Komarov A. L.¹, Krivosheeva E. N.¹, Panchenko E. P.¹, Yarovaya E. B.^{2,3}, Balakhonova T. V.¹, Vlasova E. E.¹, Khakimova M. B.¹, Pogorelova O. A.¹, Chernysheva E. G.^{2,3}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow; ³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To compare the efficacy and safety of two variants of long-term multiagent antithrombotic therapy in patients with multifocal atherosclerosis as follows: a combination of acetylsalicylic acid (ASA) with rivaroxaban 2,5 mg 2 times a day or with clopidogrel 75 mg 1 time per day.

Material and methods. The study is based on the prospective REGATA-1 registry, ClinicalTrials NCT04347200 (1500 patients with stable coronary artery disease (CAD)). A total of 311 patients (241 men, median age 66 years [60; 72]) with multivessel CAD in combination with peripheral artery disease were selected. Depending on the decision of clinicians, the patients were distributed into two groups for following open-label administration in addition to ASA: rivaroxaban at a dose of 2,5 mg 2 times a day (n=109) or clopidogrel 75 mg/day (n=202). Thrombotic events (TEs) (major ischemic events and unscheduled revascularization of any vascular system, as well as major bleeding (BARC 3-5)) were analyzed. In addition, clinically significant bleeding (BARC 2) was taken into account.

Results. The median follow-up period was 13 months [interquartile range 11; 21]. During the 24-month follow-up period, TEs were registered in 26 (8,4%) patients. TEs were registered significantly more often in the clopidogrel group — 11,4 vs 2,8% (p=0,009). According to the regression analysis, prior myocardial infarction and the use of clopidogrel rather than rivaroxaban as part of multiagent therapy increase the risk of thromboembolism by 3 and 4 times, respectively. All major bleedings (BARC 3) with the frequency of 2,8% were registered in the rivaroxaban group. There were no fatal bleedings. Clinically significant BARC 2 bleedings were more often registered in the rivaroxaban group — 13,8 vs, 4,5% (p=0,006). Bleeding of this type did not affect the prognosis and was not a reason for refusing to take antithrombotic therapy.

Conclusion. In patients with multifocal atherosclerosis, the use of rivaroxaban as the second agent of antithrombotic therapy compared with

clopidogrel may be associated with a better clinical benefit, determined by the sum of thromboembolism and major bleedings.

Keywords: multifocal atherosclerosis, multiagent antithrombotic therapy, clopidogrel, rivaroxaban, thrombotic complications, bleeding.

Relationships and Activities: none.

Komarov A. L. ORCID: 0000-0001-9141-103X, Krivosheeva E. N.* ORCID: 0000-0001-5397-6857, Panchenko E. P. ORCID: 0000-0002-1174-2574, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Vlasova E. E. ORCID: 0000-0003-2925-244X, Khakimova M. B. ORCID: 0000-0001-5404-7216, Pogorelova O. A. ORCID: 0000-0001-7897-4727, Chernysheva E. G. ORCID: 0009-0008-6183-2528.

*Corresponding author:
lena-4ka@yandex.ru

Received: 03/02-2025

Revision Received: 27/02-2025

Accepted: 04/05-2025

For citation: Komarov A. L., Krivosheeva E. N., Panchenko E. P., Yarovaya E. B., Balakhonova T. V., Vlasova E. E., Khakimova M. B., Pogorelova O. A., Chernysheva E. G. Efficacy and safety of various regimens of multiagent antithrombotic therapy in patients with multifocal atherosclerosis (data from real-world practice). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4346. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4346. EDN: EXYUMV

АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ГО — геморрагические осложнения, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МФА — мультифокальный атеросклероз, РЕГАТА — РЕГИСТР Анти тромботической ТЕРАПИИ, ССО — сердечно-сосудистых осложнения, ТО — тромботические осложнения, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies, Me — медиана, Q — квартиль, OR — odds ratio (отношение шансов).

Введение

Сопутствующее поражение периферических артерий (т.н. мультифокальный атеросклероз — МФА) является одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). Результаты крупных клинических регистров [1, 2] свидетельствуют о высокой частоте МФА, достигающей почти 30% среди больных ИБС.

Известно, что наличие МФА независимо увеличивает риск основных сердечно-сосудистых событий (ССО) примерно вдвое в сравнении с поражением одного артериального бассейна [3, 4]. Частота ССО возрастает пропорционально количеству пораженных сосудистых бассейнов [5, 6]. МФА обладает большей прогностической ценностью в сравнении с другими критериями очень высокого риска, такими как сердечно-сосудистое заболе-

вание в сочетании с сахарным диабетом, курением, дислипидемией и/или недавним коронарным событием, предлагаемыми американской ассоциацией кардиологов (АНА — American Heart Association) для прогнозирования повторных крупных ССО в течение 10 лет [4] у различных категорий пациентов, включая лиц, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [6].

Основными механизмами, обуславливающими развитие ССО у больных с МФА, являются выраженные нарушение функции эндотелия, гиперкоагуляция, повышенная активность тромбоцитов [7, 8], а также дислипидемия. Ключевые подходы к улучшению прогноза больных МФА подразумевают реваскуляризацию пораженных сосудистых бассейнов и агрессивную липид-снижающую и антитромботическую терапию (АТТ), предполагающую добавление к аспирину (АСК — ацетил-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Мультифокальное атеросклеротическое поражение — признанный фактор риска ишемических событий, определяющий потребность в длительной многокомпонентной антитромботической терапии с добавлением к ацетилсалициловой кислоте "сосудистой" дозы ривароксабана 2,5 мг 2 раза/сут. или блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов.
- Прямых сравнений "сосудистой" дозы ривароксабана и блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в комбинации с ацетилсалициловой кислотой у данной категории больных на сегодняшний день нет.

Что добавляют результаты исследования?

- У больных с мультифокальным атеросклерозом совокупная клиническая польза, определяемая снижением частоты ишемических событий, в группе ривароксабана больше, в сравнении с группой клопидогрела.
- У пациентов с мультифокальным атеросклерозом использование ривароксабана в качестве второго компонента антитромботической терапии по сравнению с применением клопидогрела может ассоциироваться с лучшей чистой клинической пользой, определяемой суммой тромботических осложнений и крупных кровотечений.

Key messages

What is already known about the subject?

- Multifocal atherosclerosis is a recognized risk factor for ischemic events, specifying the need for long-term multiagent antithrombotic therapy with the addition of a rivaroxaban 2,5 mg 2 times a day or a P2Y₁₂ receptor blocker to acetylsalicylic acid.
- There are currently no direct comparisons of rivaroxaban "vascular" dose and P2Y₁₂ receptor blockers in combination with acetylsalicylic acid in this category of patients.

What might this study add?

- In patients with multifocal atherosclerosis, the clinical benefit, defined by a reduction in the incidence of ischemic events, is greater in the rivaroxaban group than in the clopidogrel group.
- In patients with multifocal atherosclerosis, the use of rivaroxaban as a second agent of antithrombotic therapy compared with clopidogrel may be associated with a better clinical benefit, defined by the sum of thrombotic events and major bleeding.

салициловой кислоте) второго антитромботического препарата.

Последнее десятилетие ознаменовалось опубликованием результатов нескольких крупных рандомизированных клинических исследований, в которых у больных стабильной ИБС высокого ишемического риска изучались разные комбинации лекарств, включавшие в дополнение к аспирину (АСК) "сосудистую" дозу ривароксабана, либо один из блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов — клопидогрел или тикагрелор. В большинстве этих исследований одним из ключевых критериев высокого риска ССО, являвшимся основанием для отбора больных, был МФА. С формальной точки зрения, у больных ИБС и МФА может быть использован любой из указанных выше антитромботических препаратов, что и отражено в действующих российских и международных клинических рекомендациях [9-11].

Как известно, прямые сравнительные испытания того или иного варианта антитромботического лечения не проводились. Таким образом, неясно, какой из комбинаций отдать предпочтение в случае больных ИБС высокого ишемического риска,

определяемого наличием МФА. Ответ на этот вопрос можно было бы получить, ориентируясь на данные реальной клинической практики, однако на сегодняшний день нет хорошо организованных наблюдательных регистров достаточной мощности, на основе которых можно корректно сопоставить разные подходы к АТТ больных с МФА.

Целью настоящего открытого наблюдательного исследования было изучение у больных с МФА эффективности и безопасности двух наиболее распространённых в реальной клинической практике вариантов длительного многокомпонентного антитромботического лечения: комбинации АСК с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза/сут. или с клопидогрелом 75 мг 1 раз/сут.

Материал и методы

Данные настоящего исследования получены в ходе проспективного РЕГАТА-1 (РЕГистра Антитромботической Терапии больных стабильной ИБС), ClinicalTrials NCT04347200. Из 1500 пациентов, включенных в данный регистр, отобрано 311 пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением, критерием которого было наличие многососудистой ИБС в сочетании с документированным атеросклеротическим поражением од-

ного или нескольких периферических сосудистых бассейнов (стеноз $\geq 50\%$ по данным любого визуализирующего метода). Большинство больных перенесли >6 мес. назад плановую реваскуляризацию миокарда (коронарное стентирование или шунтирование) и на момент включения не имели потребности в обязательном приеме двойной антиромбоцитарной терапии (ДАТТ): АСК с клопидогрелом. Критериями невключения являлись потребность в хроническом приеме пероральных антикоагулянтов в лечебных дозах (фибрилляция предсердий, клапанные пороки сердца, недавний эпизод венозных тромбоэмболических осложнений); противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (анамнез внутримозгового кровоизлияния, геморрагический диатез, уровень тромбоцитов $<90 \times 10^9/\text{л}$, анемия неясного генеза — уровень гемоглобина <10 г/дл), тяжелая печеночная недостаточность (класс В-С по Чайлд-Пью), клиренс креатинина <30 мл/мин по формуле Cockcroft-Gault, анамнез лакунарного инсульта, позднее (<6 мес.) желудочно-кишечное кровотечение. Также не включались больные, перенесшие острый коронарный синдром <12 мес. назад или плановую реваскуляризацию миокарда <6 мес. назад, определяющих потребность в обязательной ДАТТ.

Все пациенты получали антиагрегантную терапию АСК. В зависимости от решения лечащих врачей пациенты были распределены в две группы для открытого приема в дополнении к АСК: ривароксабана в "сосудистой" дозе 2,5 мг 2 раза/сут. ($n=109$) и клопидогрела 75 мг/сут. ($n=202$).

Всеми пациентами было подписано информированное согласие об участии в регистре и сборе соответствующей информации. Назначения АТТ осуществлялись в рамках действующих клинических рекомендаций [9]. Все больные получали стандартную медикаментозную терапию стабильной ИБС: β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецептора ангиотензина, а также гиполипидемическую терапию с контролем показателей липидного обмена в динамике (целевое значение холестерина липопротеинов низкой плотности $\leq 1,4$ ммоль/л). При необходимости назначали нитраты, антагонисты кальция, при высоком риске кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, хроническое использование нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов, как минимум 2 из следующих признаков — возраст >65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хроническое употребление алкоголя [9]) на период приема ДАТТ назначались ингибиторы протонного насоса.

Конечной точкой эффективности явились тромботические осложнения (ТО): крупные ишемические события и незапланированная реваскуляризация любого сосудистого бассейна.

Конечной точкой безопасности были геморрагические осложнения (ГО) 3-5 типов по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) — "большие" кровотечения, сопровождающиеся анемией, требующие медицинского вмешательства, в т.ч. приводящие к смерти. Дополнительно учитывались клинически значимые кровотечения, не достигшие критериев крупного — BARC 2.

Запланированный период лечения составлял не <12 мес. Наблюдение за пациентами предусматривало анкетирование больных по телефону (1 раз/1-3 мес.), а также плановые визиты в клинику 1 раз/3-6 мес. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику.

Статистический анализ данных проводился с помощью среды программирования R 4.2.3 с открытым исходным кодом. Для характеристики непрерывных показателей использовались медианы (Me) и интерквартильный размах — ИКР [Q25; Q75]. Описание дискретных показателей представлено в виде абсолютных значений и процентов. Для оценки значимости межгрупповых различий бинарных параметров использовался точный тест Фишера, а для непрерывных — U-критерий Манна-Уитни. Сравнение долей больных, переживших 2-летний период наблюдения без развития ТО, в группах, принимавших комбинацию АСК с клопидогрелом и АСК с ривароксабаном, представлено в виде кривых Каплана-Мейера. Значимость проверялась при помощи логарифмического рангового теста. Факторы риска, связанные с развитием ТО, находились при помощи однофакторных и многофакторных моделей логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (odds ratio, OR) (95% доверительный интервал (ДИ)). Статистическая значимость при проверке каждой из гипотез полагалась $p < 0,05$.

Результаты

Ме наблюдения составила 13 мес. [11; 21]. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

При анализе всех включенных в исследование больных ИБС и МФА обращала на себя внимание значительная отягощенность в отношении факторов, традиционно определяющих высокий риск ССО. Так, $>90\%$ больных, включенных в исследование, имели артериальную гипертонию, $>30\%$ — сахарный диабет 2 типа, половина пациентов перенесла в прошлом инфаркт миокарда (ИМ); частым фактором риска было курение, каждый седьмой пациент имел инсульт в анамнезе, у каждого пятого отмечалась хроническая сердечная недостаточность. Подавляющее количество пациентов имело атеросклеротическое поражение сонных артерий $\geq 50\%$, а у $\sim 40\%$ пациентов процесс атеросклероза распространился более, чем на два периферических сосудистых бассейна.

Напомним, что исследование носило открытый характер, и выбор терапии определялся лечащими врачами. Группа ривароксабана по сравнению с группой клопидогрела характеризовалась большим возрастом (Me 67 vs 65 лет, соответственно, $p=0,010$) и частотой хронической болезни почек (27,5 vs 13,9%, $p=0,006$), а также более частым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (58,7 vs 35,6%, $p < 0,001$) и наличием в анамнезе периферической реваскуляризации (33,9 vs 12,4%, $p < 0,001$). В отношении других

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, получавших двойную АТТ (n=311)

Показатель	Все больные (n=311)	Терапия АСК+ клопидогрел (n=202) (1)	Терапия АСК+ ривароксабан (n=109) (2)	p
Мужчины, n (%)	241 (77,5)	162 (80,2)	79 (72,5)	0,154
Женщины, n (%)	70 (22,5)	40 (19,8)	30 (27,5)	
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	66 [60; 72]	65 [58; 71]	67 [62; 73]	0,010
Курение, n (%)	145 (46,6)	88 (43,6)	57 (52,3)	0,154
Артериальная гипертензия, n (%)	285 (91,6)	184 (91,1)	101 (92,7)	0,830
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	43 (13,8)	27 (13,4)	16 (14,7)	0,734
Сахарный диабет, n (%)	97 (31,2)	64 (31,7)	33 (30,3)	0,898
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	62 (19,9)	39 (19,3)	23 (21,1)	0,767
ИМ в анамнезе, n (%)	171 (55,0)	121 (59,9)	50 (45,9)	0,023
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%)	186 (59,8)	141 (69,8)	45 (41,3)	<0,001
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	181 (58,2)	112 (55,4)	69 (63,3)	0,188
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе, n (%)	62 (19,9)	25 (12,4)	37 (33,9)	<0,001
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, n (%)	136 (43,7)	72 (35,6)	64 (58,7)	<0,001
Атеросклеротическое поражение сонных артерий, n (%)	278 (89,4)	186 (92,1)	92 (84,4)	0,052
Периферический атеросклероз ≥ 2 сосудистых бассейнов, n (%)	116 (37,3)	67 (33,2)	49 (45)	0,041
Хроническая болезнь почек, n (%)	58 (18,7)	28 (13,9)	30 (27,5)	0,006

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ТИА — транзиторная ишемическая атака, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 2

Доли неблагоприятных событий для двух групп антитромботической терапии в течение 24 мес. наблюдения (сравнение точным тестом Фишера)

Показатель, n (%)	Терапия АСК+ клопидогрел (n=202)	Терапия АСК+ ривароксабан (n=109)	p
ТО	23 (11,4)	3 (2,8)	0,009
Без ТО	179 (88,6)	106 (97,2)	
Большие BARC 3-5 кровотечения	0 (0)	3 (2,8)	0,042
Клинически значимые BARC 2 кровотечения	9 (4,5)	15 (13,8)	0,006

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота, ТО — тромботические осложнения, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

клинических характеристик группы были сопоставимы.

За время наблюдения в течение 24 мес. ТО зарегистрированы у 26 (8,4%) больных. Сравнение частоты ТО в группах больных, принимавших АСК в комбинации с клопидогрелом или ривароксабаном, представлено в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, ТО достоверно чаще регистрировались в группе клопидогрела (11,4 vs 2,8%, $p=0,009$).

Было зарегистрировано 3 больших ГО, частота которых составила 2,8% в группе ривароксабана и классифицировались как BARC 3, фатальных кровотечений не было. Источником всех зарегистрированных ГО являлся ЖКТ. Один из пациентов, перенесших кровотечение, в последующем после устранения его причины продолжил прием ривароксабана.

Клинически значимые BARC 2 кровотечения чаще регистрировались в группе ривароксабана

(13,8 vs 4,5%, $p=0,006$). В структуре клинически значимых кровотечений преобладали гематурия, носовые, а также кровотечения из нижних отделов ЖКТ. Данный тип кровотечений не влиял на прогноз и не являлся причиной отказа от приема АТТ, поэтому в последующем анализе учитывали только BARC 3-5 кровотечения.

Учитывая тот факт, что в структуре неблагоприятных исходов, определяющих прогноз, преобладали ТО, дальнейший анализ был посвящен именно конечной точке эффективности. При построении актуальных кривых Каплана-Майера (рисунок 1) доля пациентов, проживших 2-летний период наблюдения без развития ТО, оказалась достоверно меньше в группе ривароксабана: 0,81 vs 0,91 (логарифмический ранговый тест, $p=0,001$).

В последующем с помощью однофакторного и многофакторного анализа логистической регрессии был выполнен поиск клинических показателей, связанных с развитием ТО. При выполнении

Таблица 3

Факторы, связанные с развитием ТО у больных МФА

Показатель	Однофакторные модели логистической регрессии		Многофакторные модели логистической регрессии	
	OR (95% ДИ)	p	OR (95% ДИ)	p
Возраст	0,986 (0,943-1,033)	0,558	0,998 (0,953-1,046)	0,923
Пол	1,241 (0,484-3,831)	0,676	0,950 (0,349-3,048)	0,925
Курение	1,626 (0,726-3,750)	0,241	–	–
Артериальная гипертензия	1,103 (0,301-7,124)	0,898	–	–
Инсульт/ТИА в анамнезе	2,548 (0,941-6,259)	0,050	–	–
Сахарный диабет	1,185 (0,488-2,706)	0,694	–	–
Хроническая сердечная недостаточность	2,317 (0,942-5,380)	0,056	–	–
ИМ в анамнезе	3,780 (1,493-11,569)	0,009	3,371 (1,311-10,430)	0,019
ЧКВ в анамнезе	1,918 (0,814-5,043)	0,155	–	–
АКШ в анамнезе	0,696 (0,309-1,569)	0,378	–	–
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе	1,541 (0,578-3,701)	0,355	–	–
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей	1,317 (0,585-2,967)	0,502	–	–
Атеросклеротическое поражение сонных артерий	1,465 (0,407-9,386)	0,616	–	–
Хроническая болезнь почек	0,545 (0,126-1,640)	0,337	–	–
Терапия клопидогрел+АСК	4,540 (1,533-19,462)	0,016	3,981 (1,320-17,232)	0,029

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ТИА — транзиторная ишемическая атака, МФА — мультифокальный атеросклероз, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, OR — odds ratio (отношение шансов).

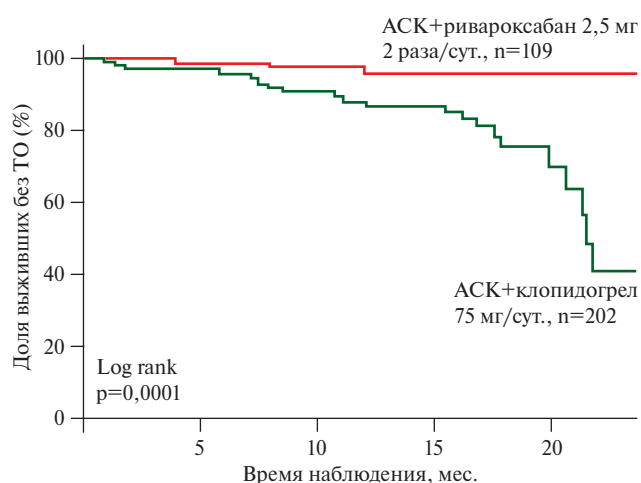


Рис. 1 Доля больных, переживших 2-летний период наблюдения без развития ТО, в группах, принимавших комбинацию АСК с клопидогрелом и АСК с ривароксабаном (кривые Каплана-Мейера).

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота, ТО — тромботические осложнения.

однофакторного анализа предикторами ТО явились: ИМ в анамнезе и терапия клопидогрелом в комбинации с АСК (таблица 3). Данные показатели подтвердили свою значимость при построении многофакторной модели с поправками на пол и возраст. Перенесенный в прошлом ИМ и назна-

чение клопидогрела, а не ривароксабана в составе многокомпонентной терапии повышают риск развития ТО в 3 и 4 раза, соответственно.

Обсуждение

Больные ИБС несмотря на кажущееся стабильным течение болезни, представляют собой крайне гетерогенную в прогностическом отношении группу. Рекомендации последнего десятилетия делают очевидный акцент на выявление больных, имеющих высокий риск ишемических событий. По мнению российских экспертов [9], критериями высокого риска является наличие многососудистой ИБС в сочетании с как минимум одним дополнительным фактором риска, в числе которых традиционно указывается атеросклеротическое поражение периферических артерий. По сути, речь идет о больных с МФА. Именно такие больные нуждаются в усилении АГТ за счет присоединения к аспирину второго препарата — блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов либо сосудистой дозы ривароксабана. К сожалению, ни в российских, ни в международных экспертных документах, посвященных стабильной ИБС, нет упоминания о том, какой из антитромботических препаратов предпочтителен у данной категории больных, что и определило актуальность настоящего наблюдательного исследования, сопоставившего две комбинации — аспирин с клопидогрелом и аспирин с ривароксабаном.

Исторически комбинация аспирина с клопидогрелом имеет наибольший опыт использования у больных ИБС, в т.ч. вне недавних процедур реваскуляризации миокарда. "Привлекательность" такого лечения связана и с низкой стоимостью, учитывая наличие множества дешевых дженериков клопидогрела. Таким образом, в условиях реальной клинической практики многие врачи склоняются именно к такому выбору лекарств. Следует, однако, хорошо понимать, что испытаний аспирина с клопидогрелом, специально организованных у больных МФА, не было. При этом анализ подгрупп различных контролируемых исследований и регистров показал, что именно больные с МФА получают наибольшую пользу от ДАТТ, в сравнении с терапией одним антиагрегантом [12-15].

Строго говоря, единственным исследованием, имевшим однозначный критерий включения, связанный с МФА, был COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), изучавший аспирин в сочетании с ривароксабаном [16-18]. Поэтому с позиций доказательной медицины такая комбинация имеет больше прав на применение у обсуждаемой категории пациентов. Именно поэтому в нашем регистре врачи отдавали предпочтение ривароксабану у лиц с наиболее тяжелым периферическим поражением. Так, более половины больных в группе ривароксабана имели атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, а каждый третий перенес в прошлом реваскуляризацию периферических артерий, у 45% отмечалось поражение трех сосудистых бассейнов. Следует также обратить внимание, что в реальной практике больные, подходящие под "критерии" COMPASS, оказываются более тяжелыми, чем оригинальном исследовании. Действительно, в группе ривароксабана в нашем исследовании все больные имели периферический атеросклероз (100 vs 27% в исследовании COMPASS в целом), чаще курили (52,3 vs 21,2%) и характеризовались большей частотой ишемического инсульта в анамнезе (14,7 vs 3,8%).

Отягощенность в отношении факторов, определяющих "бремя" атеротромботического процесса, определила и структуру исходов, определяющих прогноз больных с МФА, в которой лидирующие позиции занимали тромботические осложнения. В связи с этим мы акцентировали внимание, в первую очередь, на эффективности двух режимов АТТ. Учитывая исходную разницу в клинических характеристиках сравниваемых групп, прямое сопоставление исходов представляется не вполне корректным. Тем не менее, следует обратить внимание на тот факт, что явно более тяжелая в прогностическом отношении группа ривароксабана имела очевидные преимущества в отношении ТО перед группой клопидогрела, сохранявшиеся на протяжении всего периода наблюдения. Наши данные каса-

тельно клинической пользы комбинированной АТТ оказались сопоставимы с данными исследования COMPASS. Более того, частота ТО в нашем регистре была даже несколько ниже: 2,8 vs 4,3% в течение двух лет наблюдения.

Лучшая эффективность ривароксабана была подтверждена с помощью регрессионного анализа, учитывающего заведомые различия в клинических характеристиках больных, получавших разные варианты лечения. Еще раз подчеркнем, что выбор клопидогрела вместо ривароксабана ассоциировался с почти 4-кратным увеличением вероятности ТО. Интересно, что сам по себе факт "распространенности" периферического поражения не оказывал значимого влияния на прогноз больных в многофакторной модели. Отчасти это могло быть связано с тем, что подобным пациентам ривароксабан назначался значительно чаще, и эффекты такого лечения вполне могли нивелировать риск ТО, обусловленный самим наличием тяжелого МФА.

Единственным клиническим фактором, сохранявшим значимость в отношении ТО при введении "поправок" на пол, возраст и проводимую терапию, был перенесенный ИМ. В исследовании COMPASS ~70% больных ИБС имели перенесенный ИМ разной степени давности. Снижение частоты ИМ в группе ривароксабан+АСК составило только 14%, $p=0,15$, но снижение частоты всех ишемических событий у этих больных было достоверным и не зависело от давности ИМ [19].

В заключение следует коротко остановиться на проблеме кровотечений. Мы, прежде всего, учитывали большие кровотечения, способные наряду с ТО повлиять на прогноз больных. Все эти кровотечения развились на фоне лечения ривароксабаном. В целом, частота этих кровотечений в настоящем исследовании оказалась полностью сопоставима с исследованием COMPASS: 3,1 и 2,3%, соответственно. Следует заметить, что мы пользовались классификацией кровотечений по BARC, в то время как в исследовании COMPASS использовали классификацию кровотечений ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Зарегистрированные нами кровотечения (все явные желудочно-кишечные кровотечения), следует расценивать как крупные в соответствии с обеими классификациями. Таким образом, существенных отличий от COMPASS мы не нашли.

Клинически значимые кровотечения преобладали в группе ривароксабана, их локализацией в большинстве случаев являлись нижние отделы ЖКТ. Как правило, данные кровотечения возникали на фоне приема ингибиторов протонного насоса, не влияли на прогноз и не служили причиной длительного отказа от лечения.

Таким образом, настоящее небольшое наблюдательное исследование свидетельствует о том, что

использование т.н. "сосудистой" дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) в качестве второго компонента АТТ по сравнению с применением клопидогрела может ассоциироваться с лучшей "чистой" клинической пользой, определяемой суммой ТО и крупных кровотечений.

Ограничения исследования. Сопоставляя два варианта многокомпонентного антитромботического лечения, хотя бы и в рамках наблюдательного исследования, заманчиво выбрать среди них наилучший для больных МФА. Решение этой задачи в рамках настоящего исследования было бы особенно привлекательно, учитывая максимально полное обследование больных, выполнение у подавляющего большинства реваскуляризации миокарда, а также высокую приверженность к лечению (выбывших из исследования не было).

К сожалению, представленное относительно небольшое по мощности исследование имело и ряд ограничений. Прежде всего, речь идет о несопоставимости сравниваемых групп в отношении ряда клинических характеристик. Такая ситуация, определяемая "предпочтениями врача к выбору терапии", весьма характерна и для крупных наблюдательных исследований и регистров, но в последних она решается путем "уравнивания" рисков с соответствующим весьма значительным сокращением числа больных.

Вследствие этого в нашем исследовании формально нельзя исключить "смещение данных", особенно в условиях малой выборки. В связи с указанными ограничениями не представлялось возможным провести статистический анализ, способствующий определению разницы эффектов, которая могла бы являться критерием non-inferiority и тем более superiority для сравниваемых вариантов антитромботического лечения.

Литература/References

- Barbarash LS, Sumin AN, Bezdenezhnykh AV. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;3:4-11. (In Russ.) Барбараш Л. С., Сумин А. Н., Безденежных А. В. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;3:4-11. doi:10.17802/2306-1278-2013-3-4-11.
- Aboyans V, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2017;39(9):763-816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG. Peculiarities of polyvascular disease and the diagnostic significance of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: results from the real-world registry KAMMA (Clinical registry on patient population with polyvascular disease in the Russian Federation and Eurasian countries). *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29(4): 5837. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г.
- van den Berg M, Bhatt D, Kappelle L, et al. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria. *Eur Heart J*. 2017;38(43):3211-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx102.
- Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, et al. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med*. 2010;15(4):259-65. doi:10.1177/1358863x10373299.
- Kobo O, Saada M, von Birgelen C, et al. Impact of multisite artery disease on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis from the e-Ultimaster registry. *Eur Heart*

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящего относительно небольшого пилотного проекта, не следует расценивать как однозначное доказательство преимуществ того или иного варианта терапии. Речь, скорее, может идти о направлениях для более крупных и хорошо организованных исследований, в ходе которых вопрос об оптимальной тактике АТТ МФА будет все же разрешен.

Заключение

В настоящее исследование были включены больные с распространенным атеросклеротическим поражением: многососудистой ИБС и поражением как минимум одного периферического сосудистого бассейна. В структуре исходов у этих больных преобладали ТО, что свидетельствует о потребности в длительной многокомпонентной АТТ. Такой подход к данной категории больных находится в полном соответствии с рекомендациями по лечению хронической ИБС. В настоящем исследовании сравнили два режима терапии. Группа ривароксабана оказалась более тяжелой в отношении клинических факторов риска, однако даже у этих коморбидных больных ТО было достоверно меньше в сравнении с группой клопидогрела. Преимущества ривароксабана были подтверждены в рамках многофакторного анализа. Потенциальная проблема, ограничивающая такое лечение, — кровотечения (в первую очередь из ЖКТ). Однако среди всех видов кровотечений больших было немного. Таким образом, назначение ривароксабана могло иметь клиническое преимущество и в отношении суммы всех, определяющих прогноз, исходов.

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

- J Qual Care Clin Outcomes. 2023;9(4):417-26. doi:10.1093/ehjqcco/qcac043.
7. Krivosheeva EN, Komarov AL, Galyautdinov DM. Long-term outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with widespread atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral vascular basins (based on the REGATA long-term antithrombotic therapy registry). *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):30-43. (In Russ.) Кривошеева Е. Н., Комаров А. Л., Галютдинов Д. М. Отдаленные исходы коронарного шунтирования у больных с распространенным атеросклеротическим поражением коронарного и периферического сосудистых бассейнов (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА). *Атеротромбоз*. 2021;11(2):30-43. doi:10.21518/2307-1109-2021-11-2-30-43.
 8. Fedotkina YuA, Komarov AL, Dobrovolsky AB. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2022;12(2):64-78. (In Russ.) Федоткина Ю. А., Комаров А. Л., Добровольский А. Б. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неопластического генеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):64-78. doi:10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78.
 9. Barbarash OL, Karpov YuA, Kashtalap VV, et al. Stable coronary artery disease. Guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Кашталап В. В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/291560-4071-2020-4076.
 10. 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.
 11. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-37. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
 12. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *New Engl J Med*. 2014;371(23):2155-66. doi:10.1056/nejmoa1409312.
 13. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800. doi:10.1056/nejmoa1500857.
 14. Franzone A, Piccolo R, Gargiulo G, et al. Prolonged vs short duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with or without peripheral arterial disease. *JAMA Cardiology*. 2016;1(7):795. doi:10.1001/jamacardio.2016.2811.
 15. Komarov AL, Novikova ES, Dobrovolskiy AB. Prognostic significance of DAPT scale and D-Dimer level in patients treated with elective PCI. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(2):39-47. (In Russ.) Комаров А. Л., Новикова Е. С., Добровольский А. Б. Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня D-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):39-47. doi:10.17116/Cardiobulletin201813239.
 16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. doi:10.1056/nejmoa1709118.
 17. Eikelboom JW, Bhatt DL, Fox KAA, et al. Mortality benefit of rivaroxaban plus aspirin in patients with chronic coronary or peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(1):14-23. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.083.
 18. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-29. doi:10.1016/s0140-6736(17)32409-1.
 19. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205-18. doi:10.1016/s0140-6736(17)32458-3.

Влияние сервиса поддержки принятия врачебных решений на соблюдение клинических рекомендаций при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (исследование SPHERA-HF)

Терещенко С. Н.¹, Жиров И. В.^{1,2}, Шангина А. М.¹, Палеев Ф. Н.¹, Бойцов С. А.¹, Уранов А. Е.³, Астракова К. С.³, Михеенко И. Л.³, Гартунг А. А.³, Спиридонов А. А.³, Кривошеев Ю. С.⁴, Шестова И. И.⁵, Марков Д. С.⁶, Строкольская И. Л.⁷, Барбараш О. Л.⁷, Мешкова М. А.⁸, Стародубцева И. А.⁹, Гурина Н. А.¹⁰, Петраковская В. А.¹⁰

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

²ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, Москва; ³Научная группа ООО "МедикБук", Новосибирск; ⁴ГБУЗ СК "Краевой клинический кардиологический диспансер", Ставрополь; ⁵ГУЗ "Тульский областной клинический кардиологический диспансер", Тула; ⁶Правительство Тульской области, Тула; ⁷ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово; ⁸ГУЗ "Липецкая областная клиническая больница", Липецк; ⁹ФГБОУ ВО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко" Минздрава России, Воронеж; ¹⁰ООО "Новартис Фарма", Москва, Россия

Цель. Оценка влияния внедрения сервиса поддержки принятия врачебных решений (СППВР), направленного на повышение соблюдения врачами основных положений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности (ХСН) в условиях реальной клинической практики с целью повышения эффективности ведения данной категории пациентов и улучшения клинических исходов в пилотных регионах Российской Федерации.

Материал и методы. В рамках ретроспективного многоцентрового исследования SPHERA-HF были проанализированы данные электронных медицинских карт из 49 медицинских организаций трех регионов России. Участники исследования были разделены на госпитальную и амбулаторную когорты. Основным критерием включения было наличие диагноза ХСН в анамнезе. Изучались особенности ведения пациентов в условиях реальной клинической практики до и после внедрения СППВР.

Результаты. В исследование было включено 66166 пациентов. После внедрения СППВР отмечался прирост доли пациентов с данными в электронных медицинских картах о наличии исследований мозгового натрийуретического пептида/N-концевого промозгового натрийуретического пептида (В-типа)/фракции выброса левого желудочка в госпитальной когорте с 50,2% до 60,4% ($p < 0,05$); в амбулаторной когорте с 29,5% до 32,7% ($p < 0,05$). Увеличилась частота назначения ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка в госпитальной ко-

горте с 32,9% до 52,3% ($p < 0,05$), в амбулаторной когорте с 24,2% до 45,3% ($p < 0,05$). Отмечалось увеличение частоты назначения квадротерапии при выписке из стационара в госпитальной когорте с 22,3% до 32,6% ($p < 0,05$); на иницирующем визите пациентов амбулаторной когорты с 24,6% до 42,9% ($p < 0,05$). Наблюдалось уменьшение числа повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в госпитальной когорте с 26,9% до 20,1% ($p < 0,05$).

Заключение. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о позитивном влиянии внедрения СППВР на клиническую практику ведения пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сервис поддержки принятия врачебных решений, мозговой натрийуретический пептид, N-концевой промозговой натрийуретический пептид, фракция выброса левого желудочка, ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, квадротерапия, рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия, реальная клиническая практика.

Отношения и деятельность. Гурина Н. А., Петраковская В. А. — медицинский отдел ООО "Новартис Фарма", Уранов А. Е., Астракова К. С., Михеенко И. Л., Гартунг А. А., Спиридонов А. А. — ООО "МедикБук", Новосибирск. Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма".

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.uranov@medicbk.com

[Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Жиров И. В. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Шангина А. М. — к.м.н., зам. начальника управления по реализации задач НМИЦ в субъектах РФ, ORCID: 0000-0002-1203-6508, Палеев Ф. Н. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, первый зам. генерального директора, ORCID: 0000-0001-9481-9639, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Уранов А. Е. — врач-кардиолог, эксперт научной группы МедикБук, ORCID: 0000-0002-6186-1328, Астракова К. С. — к.м.н., врач-кардиолог, медицинский директор ООО "МедикБук", ORCID: 0000-0002-0043-1113, Михеенко И. Л. — медицинский статистик научной группы МедикБук, ORCID: 0000-0002-3552-7158, Гартунг А. А. — врач-кардиолог, эксперт научной группы МедикБук, ORCID: 0000-0001-9959-6024, Спиридонов А. А. — врач по рентгеноваскулярным диагностике и лечению, эксперт научной группы МедикБук, ORCID: 0000-0002-3224-1103, Кривошеев Ю. С. — к.м.н., врач по рентгеноваскулярным диагностике и лечению, зав. отделением ХЛСРСиЭКС, ORCID: 0000-0001-7869-6958, Шестова И. И. — главный врач, ORCID: 0000-0002-2341-8181, Марков Д. С. — д.м.н., зам. председателя Правительства Тульской области, ORCID: 0000-0002-5690-4629, Строкольская И. Л. — к.м.н., н.с., лаборатория моделирования управленческих технологий, ORCID: 0000-0002-3493-2928, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Мешкова М. А. — зам. главного врача по кардиологии, ORCID: 0000-0003-3510-4718, Стародубцева И. А. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4665-2966, Гурина Н. А. — к.м.н., старший медицинский советник, ORCID: 0000-0002-1747-3045, Петраковская В. А. — к.м.н., медицинский руководитель терапевтического направления кардиология, ORCID: 0009-0009-7100-0255].

Поступила 05/06-2025

Рецензия получена 11/06-2025

Принята к публикации 16/07-2025



Для цитирования: Терещенко С. Н., Жиров И. В., Шангина А. М., Палеев Ф. Н., Бойцов С. А., Уранов А. Е., Астракова К. С., Михеен-

ко И. Л., Гартунг А. А., Спиридонов А. А., Кривошеев Ю. С., Шестова И. И., Марков Д. С., Строкольская И. Л., Барбараш О. Л., Мешкова М. А., Стародубцева И. А., Гурина Н. А., Петраковская В. А. Влияние сервиса поддержки принятия врачебных решений на соблюдение клинических рекомендаций при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (исследование SPHERA-HF). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025; 24(7):4462. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4462. EDN: ZSMLDI

Impact of a clinical decision support system on adherence to clinical guidelines in the management of patients with heart failure (SPHERA-HF study)

Tereshchenko S. N.¹, Zhirov I. V.^{1,2}, Shangina A. M.¹, Paleev F. N.¹, Boytsov S. A.¹, Uranov A. E.³, Astrakova K. S.³, Mikheenko I. L.³, Gartung A. A.³, Spiridonov A. A.³, Krivosheev Yu. S.⁴, Shestova I. I.⁵, Markov D. S.⁶, Strokolskaya I. L.⁷, Barbarash O. L.⁷, Meshkova M. A.⁸, Starodubtseva I. A.⁹, Gurina N. A.¹⁰, Petrakovskaya V. A.¹⁰

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow; ³Scientific Group OOO "MedicBook", Novosibirsk; ⁴Regional Clinical Cardiology Dispensary, Stavropol; ⁵Tula Regional Clinical Cardiology Dispensary, Tula; ⁶Government of the Tula Oblast, Tula; ⁷Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁸Lipetsk Regional Clinical Hospital, Lipetsk; ⁹Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; ¹⁰OOO Novartis Pharma, Moscow, Russia

Aim. To assess the impact of a clinical decision support system (CDSS) aimed at increasing physician compliance with clinical guidelines on heart failure (HF) in real-world practice in order to improve the effectiveness of managing this category of patients and clinical outcomes in pilot Russian regions.

Material and methods. As part of the retrospective multicenter study SPHERA-HF, data of electronic health records from 49 medical facilities in three Russia regions were analyzed. The study participants were divided into inpatient and outpatient cohorts. The main inclusion criterion was a history of HF diagnosis. The features of patient management in real-world practice were studied before and after the implementation of the CDSS.

Results. The study included 66166 patients. After CDSS implementation, there was an increase in the proportion of patients with data in electronic health records on investigations for brain natriuretic peptide/N-terminal pro-brain natriuretic peptide/left ventricular ejection fraction in the in-hospital cohort from 50,2% to 60,4% ($p < 0,05$); in the outpatient cohort from 29,5% to 32,7% ($p < 0,05$). The prescription rate of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in patients with HF with reduced ejection fraction increased in the in-hospital cohort from 32,9% to 52,3% ($p < 0,05$); in the outpatient cohort from 24,2% to 45,3% ($p < 0,05$). There was an increase in the prescription rate of quadruple therapy at discharge in the in-hospital cohort from 22,3% to 32,6% ($p < 0,05$); at the initiation visit in the outpatient cohort from 24,6% to 42,9% ($p < 0,05$). There was a decrease in the number of rehospitalizations for cardiovascular diseases in the in-hospital cohort from 26,9% to 20,1% ($p < 0,05$).

Conclusion. The study results indicate a positive impact of CDSS introduction on managing patients with HF.

Keywords: heart failure, clinical decision support system, brain natriuretic peptide, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, left ventricular ejection fraction, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, quadruple therapy, recommended disease-modifying therapy, real-world practice.

Relationships and Activities. Gurina N. A., Petrakovskaya V. A. — Medical Department of OOO Novartis Pharma; Uranov A. E., Astrako-

va K. S., Mikheenko I. L., Gartung A. A., Spiridonov A. A. — OOO MedicBook, Novosibirsk. Other authors declared no conflicts of interest. The article was financially supported by OOO Novartis Pharma.

Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Zhirov I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Shangina A. M. ORCID: 0000-0002-1203-6508, Paleev F. N. ORCID: 0000-0001-9481-9639, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Uranov A. E. * ORCID: 0000-0002-6186-1328, Astrakova K. S. ORCID: 0000-0002-0043-1113, Mikheenko I. L. ORCID: 0000-0002-3552-7158, Gartung A. A. ORCID: 0000-0001-9959-6024, Spiridonov A. A. ORCID: 0000-0002-3224-1103, Krivosheev Yu. S. ORCID: 0000-0001-7869-6958, Shestova I. I. ORCID: 0000-0002-2341-8181, Markov D. S. ORCID: 0000-0002-5690-4629, Strokolskaya I. L. ORCID: 0000-0002-3493-2928, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Meshkova M. A. ORCID: 0000-0003-3510-4718, Starodubtseva I. A. ORCID: 0000-0002-4665-2966, Gurina N. A. ORCID: 0000-0002-1747-3045, Petrakovskaya V. A. ORCID: 0009-0009-7100-0255.

*Corresponding author:
a.uranov@medicbk.com

Received: 05/06-2025

Revision Received: 11/06-2025

Accepted: 16/07-2025

For citation: Tereshchenko S. N., Zhirov I. V., Shangina A. M., Paleev F. N., Boytsov S. A., Uranov A. E., Astrakova K. S., Mikheenko I. L., Gartung A. A., Spiridonov A. A., Krivosheev Yu. S., Shestova I. I., Markov D. S., Strokolskaya I. L., Barbarash O. L., Meshkova M. A., Starodubtseva I. A., Gurina N. A., Petrakovskaya V. A. Impact of a clinical decision support system on adherence to clinical guidelines in the management of patients with heart failure (SPHERA-HF study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4462. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4462. EDN: ZSMLDI

АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КР — клинические рекомендации, МИС — медицинская информационная система, РБМТ — рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, СППВР — сервис поддержки принятия врачебных решений, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СЭМД — структурированные электронные медицинские документы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМК — электронная медицинская карта, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца), RR — relative risk (относительный риск).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре смертности. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является завершающим этапом сердечно-сосудистого континуума.
- В реальной клинической практике не всем пациентам проводятся необходимые диагностические обследования в полном объеме, а также не всегда назначается рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия.

Что добавляют результаты исследования?

- Внедрение сервиса поддержки принятия врачебных решений (СППВР) способствовало значительному увеличению частоты выполнения необходимых обследований у пациентов с ХСН, включая определение мозгового натрийуретического пептида и фракции выброса левого желудочка.
- После внедрения СППВР отмечалось увеличение частоты назначения ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, квадротерапии у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка.
- Также после внедрения СППВР наблюдалось снижение частоты повторных госпитализаций среди пациентов с ХСН, ранее имевших госпитализации по поводу любого кардиологического диагноза.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiovascular diseases occupy the first place in mortality structure. Heart failure (HF) is the final stage of cardiovascular disease continuum.
- In real-world practice, not all patients undergo the necessary diagnostic examinations in full, and the recommended disease-modifying therapy is not always prescribed.

What might this study add?

- The introduction of clinical decision support system (CDSS) contributed to a significant increase in the frequency of necessary examinations in patients with HF, including the determination of brain natriuretic peptide and left ventricular ejection fraction (EF).
- After CDSS introduction, there was an increase in prescription rate of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, quadruple therapy in patients with heart failure with reduced and mildly reduced EF.
- A decrease in rehospitalization rate was observed among patients with HF who had previously been hospitalized for any cardiac diagnosis.

Введение

Несмотря на значительный прогресс в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), болезни системы кровообращения до сих пор занимают первое место в структуре смертности в Российской Федерации (РФ)¹. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как завершающий этап сердечно-сосудистого континуума, безусловно, требует комплексного диагностического подхода, включающего оценку клинико-инструментальных и лабораторных показателей, что является необходимым условием для своевременной диагностики и эффективного мониторинга терапии ССЗ. При

этом в реальной практике не всем пациентам в полном объеме выполняются необходимые диагностические обследования: так, уровень натрийуретических пептидов оценивается лишь у 1-2% пациентов с ХСН, а фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — у 46,57% [1, 2].

Лечение пациентов с ХСН представляет серьезную нагрузку на систему здравоохранения — около 4,3% всех обращений за медицинской помощью составляют пациенты с сердечной недостаточностью (СН) [3]. Высокие финансовые затраты на госпитальном этапе лечения пациентов обусловлены потребностью в длительном пребывании на койке интенсивной терапии, значительной частотой повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией [4, 5].

¹ Демографический ежегодник России. 2021: Стат. сб./ Росстат. М., 2021. 256 с.

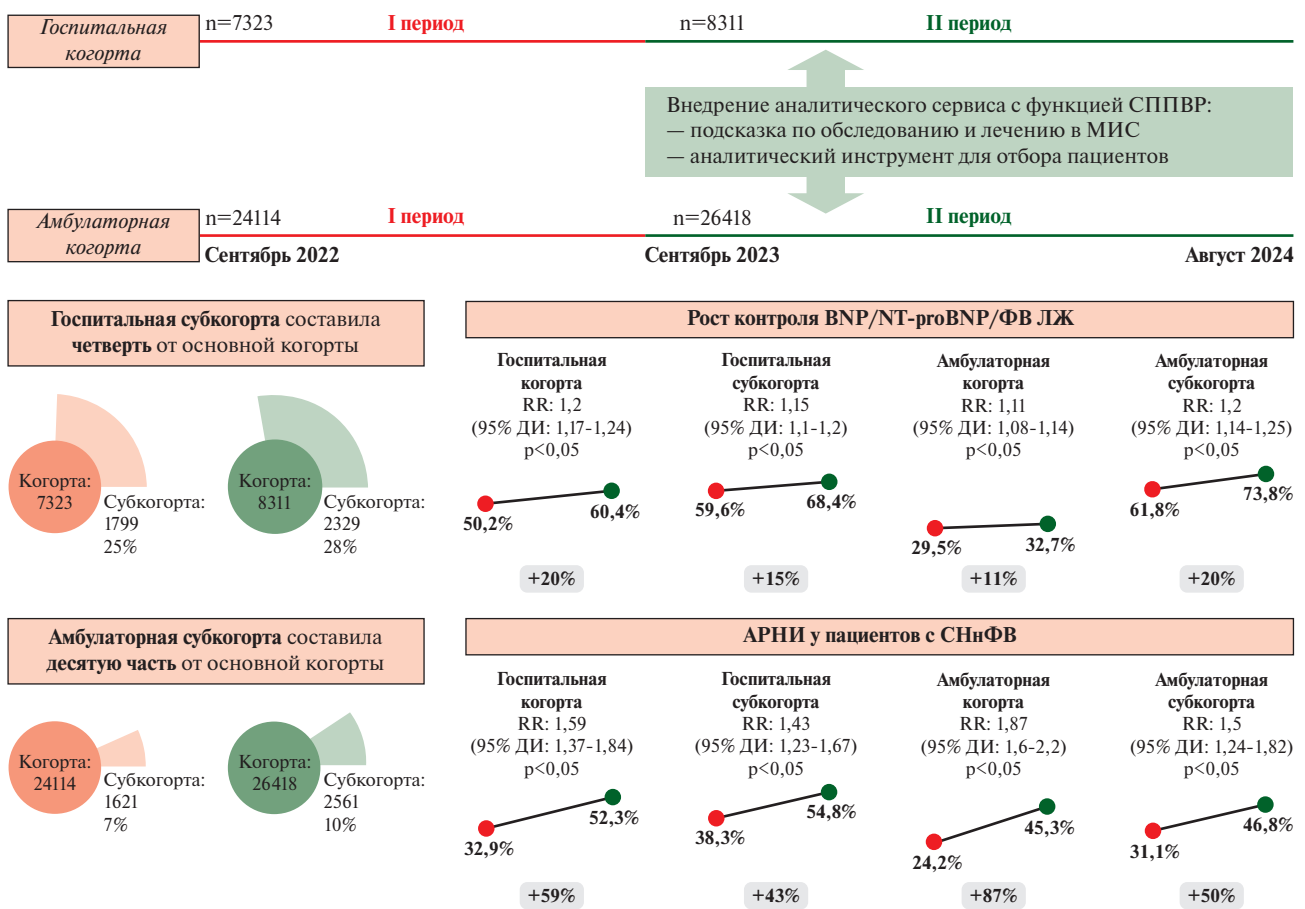


Рис. 1 Дизайн и основные результаты исследования.

Примечание: АРНИ — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ДИ — доверительный интервал, МИС — медицинская информационная система, СНФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, СППВР — сервис поддержки принятия врачебных решений, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RR — relative risk (относительный риск). Серым выделено относительное изменение. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Медикаментозная терапия — один из ключевых факторов лечения пациентов с ХСН, обеспечивающий не только улучшение клинического статуса пациента, но и снижающий риск повторной госпитализации и смерти [6]. Однако в реальной клинической практике в РФ доля пациентов с ХСН, получающих рекомендованную болезнь-модифицирующую терапию (РБМТ), а также частота достижения целевых доз препаратов терапии остается невысокой. Так, в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН (проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации) РБМТ получали лишь 11,8% пациентов [7].

Выявление ХСН на ранних стадиях и своевременное назначение РБМТ обеспечивают максимальный терапевтический эффект. Одним из направлений для выполнения данной задачи является активно развивающаяся технология внедрения в клиническую практику сервисов поддержки принятия врачебных решений (СППВР). Действитель-

но, было показано, что применение СППВР сопровождается повышением приверженности врачей к выполнению клинических рекомендаций (КР) при назначении терапии ХСН [8].

Цель исследования — оценка влияния внедрения СППВР, направленного на повышение соблюдения врачами основных положений КР по ХСН в условиях реальной клинической практики и повышение эффективности ведения данной категории пациентов и улучшения клинических исходов в пилотных регионах РФ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование SPHERA-HF представляет собой ретроспективное многоцентровое исследование реальной клинической практики, направленное на оценку влияния СППВР на соблюдение КР по обследованию и лечению пациентов с ХСН. В исследование были включены пациенты из 49 медицинских организаций трех регионов РФ: Липецкой, Кемеровской и Тульской областей. Из них 40 медицинских организаций имели в своей структуре как амбулаторное, так и стационарное

Название терапии	Препараты/Группы/Устройства/Операции
АРНИ + бета-блокаторы + АМКР + иНГЛТ-2	<ul style="list-style-type: none"> • валсартан+сакубитрил • бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат, небиволол • спиронолактон, эплеренон • дапаглифлозин, эмпаглифлозин

Рис. 2 Пример фрагмента Заключения СППВР с рекомендациями по РБМТ при ХСН.

Примечание: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, РБМТ — рекомендованная болезнью-модифицирующая терапия, СППВР — сервис поддержки принятия врачебных решений, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

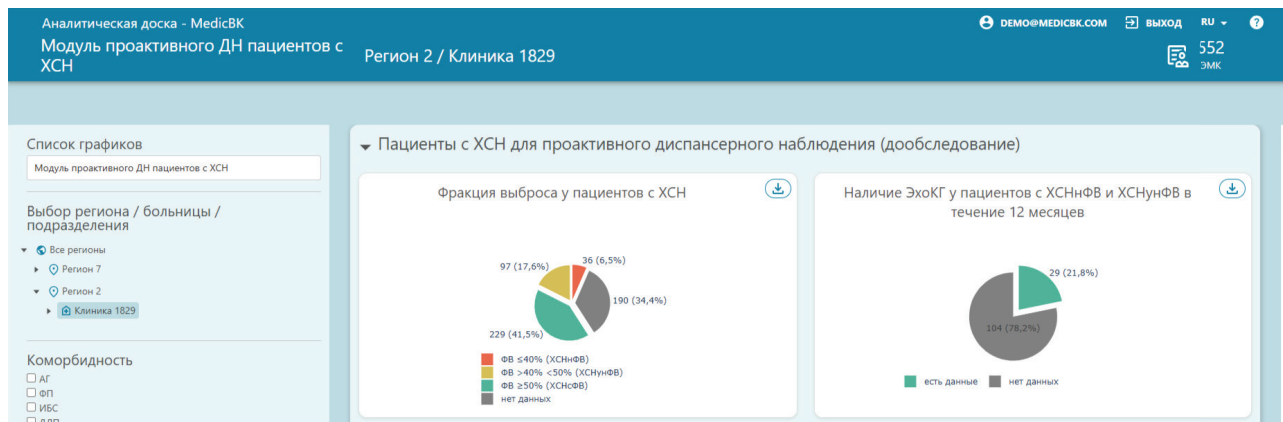


Рис. 3 Пример аналитической платформы с функцией отбора пациентов для дообследования (проведение ЭхоКГ для оценки ФВ ЛЖ).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДЛП — дислипидемия, ДН — диспансерное наблюдение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

звено, включая 7 региональных сосудистых центров и 13 первичных сосудистых отделений. Оставшиеся 9 медицинских организаций были амбулаторными.

Анализировались электронные медицинские карты (ЭМК) пациентов, соответствующих критериям включения. Участники исследования были разделены на две когорты. Госпитальная когорта включала пациентов, госпитализированных по поводу любого ССЗ с указанием ХСН в диагнозе. Амбулаторная когорта состояла из пациентов, посетивших врачей-терапевтов, кардиологов поликлиники по поводу любого ССЗ, также с ХСН в диагнозе.

Критерии включения в госпитальную когорту: госпитализация по поводу любого кардиологического диагноза (коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) I00-I99), ХСН стадии IIa и выше (по Стражеско-Василенко) и/или функциональный класс (ФК) II и выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New York Heart Association) в диагнозе. Критерии включения в амбулаторную когорту: амбулаторное посещение по поводу любого кардиологического диагноза (коды МКБ-10 I00-I99), ХСН стадии IIa и выше (по Стражеско-Василенко) и/или ФК II и выше (по NYHA) в диагнозе этого же посещения.

Критерии невключения для обеих когорт: возраст <18 лет, ХСН I стадии (по Стражеско-Василенко) в сочетании с ФК I (по NYHA). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

При включении пациентов в исследование ожидалось наличие случаев с "формально" установленным диагнозом

ХСН, неподтвержденным необходимыми диагностическими обследованиями. Это предположение основано на данных европейского регистра по СН, где подтверждение диагноза СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) имело место лишь в 52% случаев [9]. Результаты ретроспективного анализа ЭМК пациентов с ХСН, проведенного в 2021г, также выявили значительное преобладание пациентов с СНсФВ (74,3%), что может свидетельствовать о гипердиагностике данного фенотипа ХСН [1].

Для идентификации пациентов с наличием подтвержденной или высоковероятной ХСН были выделены госпитальная и амбулаторная субкогорты, в которых диагноз ХСН был дополнительно верифицирован с использованием алгоритма СППВР, который представляет собой комплексный анализ данных ЭМК, включающий расширенное кодирование ХСН, совокупный анализ ФВ ЛЖ, размера левого предсердия, признаков задержки жидкости, уровней мозгового натрийуретического пептида (BNP)/N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и другие клинически значимые показатели, согласно КР "Хроническая сердечная недостаточность" (2020г) [6].

Ретроспективный анализ данных проводили дважды: по окончании первого периода и второго периода. Первый период (сентябрь 2022г — август 2023г) предшествовал внедрению СППВР. Второй период (сентябрь 2023г — август 2024г) охватывал этап после внедрения СППВР, в котором проводился анализ ключевых точек наблюдения (полнота обследованности пациентов, полу-

чаемая терапия) в условиях применения СППВР в рутинной клинической практике (рисунок 1).

Первичной конечной точкой исследования являлась доля пациентов, которым в течение анализируемого периода проведено исследование уровней VNP/NT-proBNP и/или измерена ФВ ЛЖ. Вторичные конечные точки включали клинико-демографические характеристики пациентов, лабораторные и инструментальные данные, клинико-терапевтические характеристики. Также оценивалась частота сердечно-сосудистых осложнений. В соответствии с КР, действовавшими на момент проведения исследования, к категории пациентов с СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (СН_{нФВ}) были отнесены пациенты, у которых показатель ФВ ЛЖ находился в диапазоне 40-49%.

СППВР является медицинским изделием с искусственным интеллектом, имеет регистрационное удостоверение (РУ № РЗН 2022/17344 от 03.06.2022г, 19.12.2023г ПО ООО "МедикБук", реестр программного обеспечения РФ: № 13250 от 11.04.2022г). Внедрение СППВР осуществлялось посредством интеграции в региональную медицинскую информационную систему (МИС). Применение аналитического сервиса с функцией СППВР ориентировано на информационную помощь практикующим врачам в соблюдении действующих на момент проведения исследования КР "Хроническая сердечная недостаточность" в виде подсказок — тезисов с рекомендациями по диагностике и лечению пациентов с ХСН. После внедрения СППВР врачи получали возможность использовать подсказки в МИС, содержащие персонализированную схему терапии и обследования пациентов, в т.ч. данные о наличии противопоказаний, особенностях межлекарственных взаимодействий (рисунок 2). Кроме того, лечащие врачи и организаторы здравоохранения получили доступ к аналитической платформе СППВР, которая содержит интерактивные диаграммы, составленные согласно потребностям практикующих специалистов для выполнения задач диспансерного наблюдения. При нажатии на любое поле диаграммы происходит фильтрация и отбор пациентов в персонализированные списки для проактивного вызова на диспансерное наблюдение. На рисунке 3 можно увидеть диаграмму "Фракция выброса у пациентов с ХСН". При нажатии на серый сектор произойдет создание списка пациентов с наличием ХСН в диагнозе, но без данных о ФВ ЛЖ в ЭМК. Аналогичным образом доступен отбор пациентов с отклонением в назначении РБМТ. На основании полученных персонализированных списков осуществлялся проактивный вызов пациентов для обследования и/или своевременной коррекции лечения. Функциональные возможности сервиса были детально рассмотрены в ранее опубликованных работах [10-13].

Статистический анализ. Для обработки данных использовалось программное обеспечение R (версия 4.3.1). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений (n) и процентов (%), непрерывные — в виде среднего \pm стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении или медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q25; Q75]$) при распределении, отличном от нормального. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро-Уилка.

Сравнение долей между группами (госпитальная/амбулаторная когорты, субкогорты, периодами (до и после внедрения СППВР)) проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при

ожидаемых частотах < 5). Для сравнения непрерывных переменных применяли t-критерий Стьюдента (нормальное распределение) или U-критерий Манна-Уитни (распределение, отличное от нормального).

Относительный риск (RR — relative risk) с 95% доверительным интервалом (ДИ) рассчитывали для оценки влияния внедрения СППВР. С той же целью проводился расчёт относительного изменения доли показателей по тём деления разницы между показателями второго и первого периода на показатель первого периода. RR был выбран как наиболее подходящая и интерпретируемая мера ассоциации между внедрением СППВР и изменением долей клинически значимых действий и исходов для оценки изменения долей (пропорций) клинически значимых действий и исходов, учитывая их относительно высокую распространенность в исследуемой популяции.

Для обеспечения достоверности результатов, с учетом специфики данных Региона 2, где наблюдались искажения дат создания электронных медицинских документов, данные Региона 2 были исключены из расчетов в тех конечных точках, где учитывались временные метки.

Статистическую значимость устанавливали при двустороннем $p < 0,05$. Визуализацию результатов выполняли с использованием библиотеки ggplot2 (R).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Протокол заседания этического комитета № 294 от 30 октября 2023г.

Исследование SPHERA-HF зарегистрировано на www.clinicaltrials.gov под номером NCT06248658.

Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма".

Результаты

Общая характеристика пациентов

В госпитальную когорту было включено 7323 пациента в первом периоде и 8311 во втором. В амбулаторную когорту было включено 24114 пациентов в первом периоде и 26418 во втором. В госпитальную субкогорту было включено 1799 пациентов (25% от госпитальной когорты) в первом периоде и 2329 пациентов (28% от госпитальной когорты) во втором периоде. В амбулаторную субкогорту был включен 1621 пациент (7% от амбулаторной когорты) в первом периоде и 2561 пациент (10% от амбулаторной когорты) во втором периоде (рисунок 1).

Средний возраст пациентов в исследуемых когортах варьировал от 67,8 до 70,6 года. По гендерному составу во всех когортах, за исключением амбулаторной, преобладали мужчины. В госпитальной и амбулаторной когортах большинство пациентов имели СН_{сФВ} и II ФК. В субкогортах преобладали пациенты с СН со сниженной ФВ ЛЖ (СН_{нФВ}) и III ФК (таблица 1). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, что было характерно для всех исследуемых групп.

Детализированные данные, включая анализ сопутствующих заболеваний, гемодинамические и ла-

Таблица 1

Распределение пациентов по фенотипам СН и ФК ХСН (по NYHA) в I и во II периодах

	I период		II период	
	n	%	n	%
Госпитальная когорта				
Распределение по фенотипам СН				
СНнФВ	566	16,5	793	16,4
СНунФВ	840	24,5	1128	23,3
СНсФВ	2026	59,0	2925	60,4
Нет данных о ФВ ЛЖ	3891		3465	
Всего пациентов	7323		8311	
Распределение по ФК (по NYHA)				
I	136	2,1	115	1,6
II	4436	68,8	4916	69,2
III	1676	26,0	1855	26,1
IV	198	3,1	214	3,0
Нет данных о ФК	877		1211	
Всего пациентов	7323		8311	
Госпитальная субкогорта				
Распределение по фенотипам СН				
СНнФВ	423	47,7	705	47,5
СНунФВ	306	34,5	465	31,4
СНсФВ	157	17,7	313	21,1
Нет данных о ФВ ЛЖ	913		846	
Всего пациентов	1799		2329	
Распределение по ФК (по NYHA)				
I	8	0,6	12	0,7
II	471	32,9	722	40,0
III	833	58,2	883	48,9
IV	119	8,3	187	10,4
Нет данных о ФК	368		525	
Всего пациентов	1799		2329	
Амбулаторная когорта				
Распределение по фенотипам СН				
СНнФВ	776	11,1	1159	13,8
СНунФВ	1316	18,8	1735	20,6
СНсФВ	4907	70,1	5521	65,6
Нет данных о ФВ ЛЖ	17115		18003	
Всего пациентов	24114		26418	
Распределение по ФК (по NYHA)				
I	542	2,4	442	1,9
II	18271	82,4	19091	81,5
III	3176	14,3	3592	15,3
IV	196	0,9	300	1,3
Нет данных о ФК	1929		2993	
Всего пациентов	24114		26418	
Амбулаторная субкогорта				
Распределение по фенотипам СН				
СНнФВ	446	46,8	871	48,4
СНунФВ	382	40,0	629	35,0
СНсФВ	126	13,2	298	16,6
Нет данных о ФВ ЛЖ	667		763	
Всего пациентов	1621		2561	
Распределение по ФК (по NYHA)				
I	9	0,7	28	1,3
II	513	38,3	904	40,9
III	741	55,3	1104	50,0
IV	77	5,7	174	7,9
Нет данных о ФК	281		351	
Всего пациентов	1621		2561	

Примечание: СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН со сниженной ФВ ЛЖ, СНунФВ — СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, СНсФВ — СН с сохраненной ФВ ЛЖ, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Таблица 2

Частота контроля BNP/NT-proBNP/ФВ ЛЖ в ЭМК в I и II периодах (до и после внедрения СППВР)

	I период		II период		RR (95% ДИ)	p
	n	%	n	%		
Госпитальная когорта						
BNP или NT-proBNP	442	6,0	672	8,1	1,35 (1,20-1,52)	<0,05
ФВ ЛЖ в ЭМК	3 432	46,9	4 846	58,3	1,24 (1,21-1,28)	<0,05
BNP/NT-proBNP/ФВ ЛЖ в ЭМК	3 675	50,2	5 017	60,4	1,20 (1,17-1,24)	<0,05
Госпитальная субкогорта						
BNP или NT-proBNP	329	18,3	386	16,6	0,91 (0,79-1,04)	0,20
ФВ ЛЖ в ЭМК	886	49,2	1 483	63,7	1,29 (1,22-1,37)	<0,05
BNP/NT-proBNP/ФВ ЛЖ в ЭМК	1 072	59,6	1 593	68,4	1,15 (1,10-1,20)	<0,05
Амбулаторная когорта						
BNP или NT-proBNP	377	1,6	787	3,0	1,87 (1,66-2,12)	<0,05
ФВ ЛЖ в ЭМК	6 999	29,0	8 415	31,9	1,10 (1,07-1,13)	<0,05
BNP/NT-proBNP/ФВ ЛЖ в ЭМК	7 113	29,5	8 649	32,7	1,11 (1,08-1,14)	<0,05
Амбулаторная субкогорта						
BNP или NT-proBNP	116	7,2	363	14,2	1,97 (1,62-2,41)	<0,05
ФВ ЛЖ в ЭМК	954	58,9	1 798	70,2	1,19 (1,14-1,25)	<0,05
BNP/NT-proBNP/ФВ ЛЖ в ЭМК	1 001	61,8	1 890	73,8	1,20 (1,14-1,25)	<0,05

Примечание: ДИ — доверительный интервал, СППВР — сервис поддержки принятия врачебных решений, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭМК — электронная медицинская карта, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RR — relative risk (относительный риск).

бораторные показатели представлены в дополнительных материалах.

Данные о наличии исследований BNP/NT-proBNP/ФВ ЛЖ

Анализ частоты выполнения исследований BNP/NT-proBNP/ФВ ЛЖ в разных когортах выявил достоверное увеличение их частоты во втором периоде наблюдения ($p < 0,05$ для всех сравнений). Наибольший прирост отмечался в госпитальной когорте (+20%), тогда как в амбулаторной когорте изменения были менее выражены (+11%). При этом в субкогортах доля пациентов с зарегистрированными данными была выше, чем в основных когортах, особенно во втором периоде (таблица 2).

Анализ медикаментозной терапии пациентов с СН

Внедрение СППВР привело к статистически значимому увеличению частоты назначения ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) пациентам с СНФВ во всех исследуемых группах ($p < 0,05$ для всех сравнений) на момент окончания периодов (до и после внедрения СППВР). Наибольший относительный прирост (+87%) отмечался в амбулаторной когорте, где частота назначений увеличилась с 24,2 до 45,3%. В госпитальных условиях динамика была чуть менее выраженной: в госпитальной когорте частота назначений возросла на 59% (с 32,9 до 52,3%), в субкогорте — на 43% (с 38,3 до 54,8%).

Динамика частоты применения АРНИ, в т.ч. у пациентов с СНФВ, представлена в таблице 3.

Анализ квадротерапии при выписке из стационара/на иницирующем визите показал достовер-

ное увеличение частоты рекомендованной квадротерапии пациентам с СНФВ во всех исследуемых когортах. Наибольший прирост отмечен в амбулаторной когорте (+74%), где во втором периоде терапия была назначена почти половине пациентов (42,9%). В госпитальных условиях абсолютный показатель достиг 32,6%, демонстрируя увеличение на 46% по сравнению с первым периодом.

Особый интерес представляет различие между когортами и субкогортами: в последних исходная частота назначений была выше, однако относительный прирост оказался менее выраженным.

К окончанию периодов (до и после внедрения СППВР) в госпитальной когорте отмечался прирост частоты назначения квадротерапии (+11%), не достигший, однако, статистической значимости ($p = 0,35$), тогда как в амбулаторной когорте зафиксировано достоверное увеличение на 36% ($p < 0,05$). Динамика частоты применения квадротерапии представлена в таблице 4.

У пациентов с СНФВ зафиксирован рост назначений ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГКТ-2): в госпитальной когорте с 59,6 до 74,3% (+25%; RR=1,25; 95% ДИ: 1,14-1,36; $p < 0,05$), в госпитальной субкогорте с 61,2 до 75,6% (+24%; RR=1,24; 95% ДИ: 1,13-1,36; $p < 0,05$), в амбулаторной когорте с 45,8 до 65,9% (+44%; RR=1,44; 95% ДИ: 1,30-1,59; $p < 0,05$), в амбулаторной субкогорте с 55,9 до 65,8% (+18%; RR=1,18; 95% ДИ: 1,05-1,32; $p < 0,05$).

Во всех исследуемых когортах за все время исследования среди ингибиторов ангиотензинпревраща-

Таблица 3

Динамика частоты применения АРНИ, иАПФ, БРА между I и II периодами (до и после внедрения СППВР)

	АРНИ (на момент окончания периодов)				иАПФ (на момент окончания периодов)				БРА (на момент окончания периодов)			
	I период	II период	RR (95% ДИ)	p	I период	II период	RR (95% ДИ)	p	I период	II период	RR (95% ДИ)	p
Госпитальная когорта												
СНнФВ	32,9	52,3	1,59 (1,37-1,84)	<0,05	52	39	0,75 (0,66-0,85)	<0,05	18	12,7	0,71 (0,53-0,93)	<0,05
СНунФВ	12,1	22,7	1,87 (1,50-2,35)	<0,05	69	54,2	0,79 (0,73-0,85)	<0,05	21,3	20,3	0,95 (0,79-1,15)	0,60
Госпитальная субкогорта												
СНнФВ	38,3	54,8	1,43 (1,23-1,67)	<0,05	51,2	37,8	0,74 (0,64-0,85)	<0,05	18,2	12,9	0,71 (0,52-0,96)	<0,05
СНунФВ	20	32	1,60 (1,20-2,13)	<0,05	72,3	46,9	0,65 (0,57-0,74)	<0,05	19,6	21,1	1,07 (0,78-1,47)	0,65
Амбулаторная когорта												
СНнФВ	24,2	45,3	1,87 (1,60-2,20)	<0,05	37,2	32,2	0,87 (0,75-1,0)	<0,05	14,5	11,5	0,79 (0,61-1,03)	0,10
СНунФВ	8,8	17,3	1,97 (1,57-2,48)	<0,05	46,6	47,1	1,01 (0,93-1,10)	0,80	18	21	1,16 (0,99-1,38)	0,05
Амбулаторная субкогорта												
СНнФВ	31,1	46,8	1,50 (1,24-1,82)	<0,05	44,1	31,2	0,71 (0,60-0,84)	<0,05	16,4	9,8	0,60 (0,42-0,85)	<0,05
СНунФВ	10,6	27	2,54 (1,72-3,73)	<0,05	57,1	47,6	0,83 (0,72-0,96)	<0,05	23,6	19,6	0,83 (0,62-1,11)	0,20

Примечание: АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, СППВР — сервис поддержки принятия врачебных решений, RR — relative risk (относительный риск).

Таблица 4

Динамика частоты применения квадротерапии при выписке/на I амбулаторном осмотре, на момент окончания периодов (до и после внедрения СППВР)

	Квадротерапия при выписке/на I амбулаторном осмотре				Квадротерапия на момент окончания периодов (до и после внедрения СППВР)			
	I период	II период	RR (95% ДИ)	p	I период	II период	RR (95% ДИ)	p
Госпитальная когорта								
СНнФВ	22,3	32,6	1,46 (1,19-1,79)	<0,05	25,9	28,8	1,11 (0,90-1,37)	0,35
Госпитальная субкогорта								
СНнФВ	26,4	33,2	1,26 (1,02-1,55)	<0,05	30,4	30,2	1,0 (0,81-1,23)	>0,95
Амбулаторная когорта								
СНнФВ	24,6	42,9	1,74 (1,50-2,01)	<0,05	17,6	24	1,36 (1,09-1,70)	<0,05
Амбулаторная субкогорта								
СНнФВ	35	45,4	1,30 (1,12-1,50)	<0,05	28,2	25,3	0,89 (0,72-1,12)	0,35

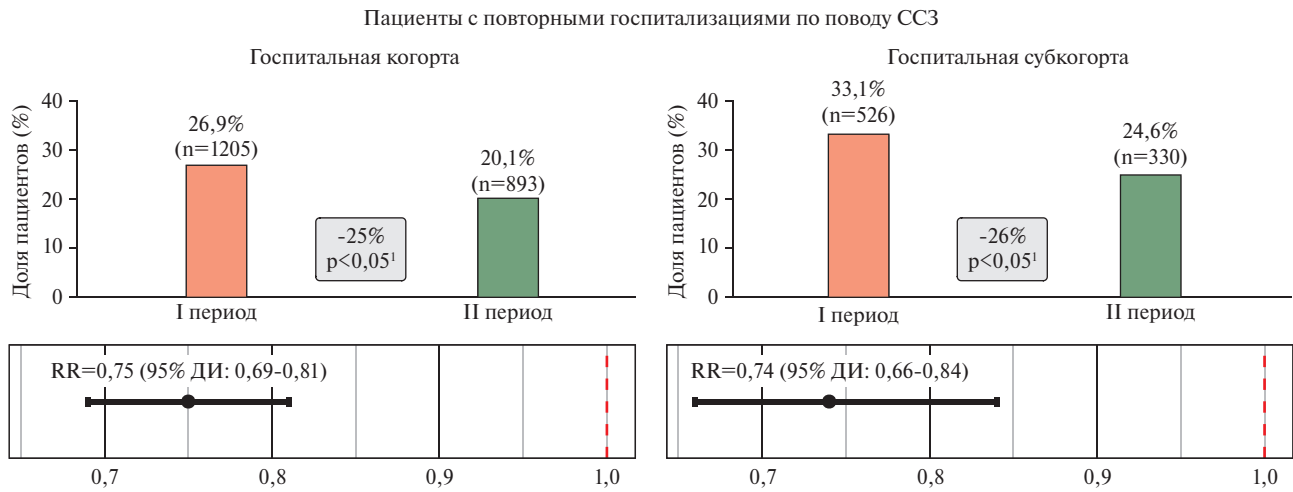
Примечание: ДИ — доверительный интервал, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ, СППВР — сервис поддержки принятия врачебных решений, RR — relative risk (относительный риск).

шающего фермента (иАПФ) наиболее часто назначались лизиноприл и периндоприл, среди блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) преобладали лозартан и валсартан. Из группы β-блокаторов чаще других назначался бисопролол. Основным назначаемым препаратом из группы антагонистов минералокортикоидных рецепторов явился спиронолактон, из иНГКТ-2 — дапаглифлозин.

Подробные результаты доступны в дополнительных материалах на сайте журнала.

Анализ клинических исходов пациентов с ХСН

В госпитальной когорте частота повторных госпитализаций по поводу ССЗ в первом периоде составила 26,9% (1205 пациентов) во втором периоде 20,1% (893 пациента) (-25%; RR=0,75; 95% ДИ: 0,69-0,81; p<0,05). В госпитальной субкогорте



Госпитальная когорта (регион 1, регион 3): N (I)=4478; N (II)=4448
 Госпитальная субкогорта (регион 1, регион 3): N (I)=1591; N (II)=1339
¹Критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность

■ I период
 ■ II период

Рис. 4 Частота повторных госпитализаций у пациентов госпитальной когорты и госпитальной субкогорты.
 Примечание: ДИ — доверительный интервал, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, RR — relative risk (относительный риск). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

в первом периоде 33,1% (526 пациентов) и 24,6% (330 пациентов) во втором периоде (-26%; RR=0,74; 95% ДИ: 0,66-0,84; $p<0,05$) (рисунок 4). В амбулаторной когорте и субкогорте достоверных различий в частоте госпитализаций между первым и вторым периодами наблюдения выявлено не было.

Обсуждение

Когорты пациентов в первом и во втором периодах были клинически сопоставимы между собой. Крупные международные регистры, такие как SwedeHF (Swedish Heart Failure Registry), ESC-HF-LT Registry (European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry) и GWTC-HF Registry (Get With The Guidelines-Heart Failure Registry) демонстрируют преобладание пациентов со сниженной ФВ ЛЖ в популяции больных ХСН [14-16]. Например, в SwedeHF 53% пациентов имели сниженную ФВ ЛЖ, 23% — умеренно сниженную и 23% — сохраненную ФВ ЛЖ [14].

Учитывая выраженные различия в распределении фенотипов ХСН в когортах по сравнению с данными крупных регистров, а также соответствие распределения фенотипов в субкогортах, можно предположить, что в когортах значительная часть пациентов имеют "формально" установленный диагноз ХСН, в то время как в субкогортах сосредоточены пациенты с высоковероятной ХСН.

Согласно КР, оценка ФВ ЛЖ и BNP/NT-proBNP должна проводиться у всех пациентов с ХСН. Однако, согласно исследованиям, в реальной клинической практике эти показатели определяются не всегда.

В разных когортах исследования доля пациентов, которым было выполнено исследование BNP/NT-proBNP, варьировалась от 1,6 до 18,3%. Данная вариативность между когортами может быть объяснена принципом формирования когорт и субкогорт в исследовании. Так, очевидны различия между амбулаторными и госпитальными пациентами, обусловленные тяжестью заболевания у пациентов и доступностью лабораторной диагностики. Также стоит отметить принцип формирования субкогорт среди когорт амбулаторных и госпитальных пациентов: субкогорты включали установленный диагноз, дополнительно подтвержденный алгоритмом СППВР. Когорты же включали в т.ч. пациентов с "формально" установленным диагнозом.

Ранее проведенные исследования показали, что лишь у 1-2% пациентов с ХСН выполняется исследование уровня NT-proBNP [1, 2]. Доля пациентов, у которых в ЭМК присутствовали данные о ФВ ЛЖ, варьировалась в разных когортах от 29 до 70,2%. По данным ретроспективного анализа ЭМК пациентов с ХСН, информация о ФВ ЛЖ присутствовала в амбулаторных картах лишь у 46,57% пациентов [1].

Суммарный эффект СППВР на исследование BNP/NT-proBNP/ФВ ЛЖ составил в госпитальной когорте +20%, в госпитальной субкогорте +15%, в амбулаторной когорте +11% и в амбулаторной субкогорте +20%.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют положительное влияние внедрения СППВР на полноту обследования пациентов с ХСН.

После внедрения СППВР отмечалось изменение частоты использования препаратов, влияющих

на сердечно-сосудистый континуум, в частности, на частоту применения АРНИ, квадротерапии.

Как известно, АРНИ превосходит иАПФ в снижении рисков смерти и госпитализации у пациентов с СНнФВ [17]. У пациентов с СНнФВ после внедрения СППВР в госпитальной субкогорте частота назначения АРНИ увеличилась на 43% ($p < 0,05$), а в амбулаторной субкогорте на 50% ($p < 0,05$). Согласно клиническим исследованиям, лучший профиль снижения риска госпитализации и смерти у АРНИ по сравнению с иАПФ продемонстрирован и в группе пациентов с СНунФВ [18]. В настоящем исследовании отмечено увеличение частоты назначения АРНИ пациентам с СНунФВ во втором периоде на 60% ($p < 0,05$) в госпитальной субкогорте и на 154% ($p < 0,05$) в амбулаторной субкогорте. При этом отмечалось снижение частоты назначения иАПФ.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что применение иНГКТ-2 снижает риск смерти от ССЗ и частоту госпитализаций по поводу СН у пациентов с СНнФВ [19]. Внедрение СППВР позволило увеличить частоту назначения иНГКТ-2 в госпитальной субкогорте на 24% ($p < 0,05$), в амбулаторной субкогорте на 18% ($p < 0,05$).

Имплементация СППВР привела к увеличению частоты назначения квадротерапии пациентам с СНнФВ при выписке из стационара в госпитальной когорте на 46%, в субкогорте на 26% ($p < 0,05$). В амбулаторной когорте на первом амбулаторном осмотре зафиксировано достоверное увеличение частоты назначения квадротерапии на 74%, в субкогорте на 30% ($p < 0,05$), что способствовало повышению доли пациентов, получающих терапию, соответствующую современным КР. Следует отметить, что в рамках амбулаторного наблюдения доля пациентов, получающих квадротерапию, оказалась существенно ниже по сравнению с показателями на момент выписки/первого амбулаторного осмотра. Данное снижение может быть объяснено переходом на иные схемы терапии, осуществляемым либо самими пациентами, либо лечащими врачами в процессе динамического наблюдения. Вместе с тем, внедрение СППВР способствовало увеличению числа пациентов амбулаторной когорты, получающих РБМТ к окончанию второго периода на 36% ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенного на базе Mayo Clinic, посвященного применению СППВР, в котором также было продемонстрировано повышение приверженности врачей к назначению РБМТ [8].

Известно, что повторные госпитализации пациентов с СН ассоциированы с увеличением риска летального исхода [5]. Во втором периоде было продемонстрировано снижение частоты повторных госпитализаций по поводу ССЗ на 25% ($p < 0,05$) в госпитальной когорте и на 26% ($p < 0,05$) в госпитальной субкогорте, что может быть связано с си-

нергическим эффектом внедрения СППВР и других мероприятий в регионах по контролю риска смерти, частоты госпитализаций по поводу ССЗ. В то же время значимых изменений частоты госпитализаций в амбулаторной когорте и субкогорте зафиксировано не было. Предположительно, данное различие связано с тем, что врачи активно использовали цифровой инструмент для более тщательного мониторинга пациентов, уже имеющих в анамнезе госпитализации, что способствовало своевременной коррекции терапии и предотвращению ухудшения состояния.

Ограничения исследования. База данных для анализа СППВР имеет определенные ограничения, связанные с полнотой и структурой данных. Данные за первый период формировались путем неавтоматизированных выгрузок архивов электронных медицинских документов в форматах JSON и CSV, что сопровождалось сниженной полнотой данных.

В Регионе 1 в течение первого периода осуществлялся переход на новую операционную систему региональной МИС, что привело к частичной потере электронных медицинских документов.

Переход во втором периоде в Регионах 2 и 3 на автоматический обмен структурированными электронными медицинскими документами (СЭМД) Вертикально-интегрированной медицинской информационной системы "Сердечно-сосудистые заболевания" (ВИМИС "ССЗ") сопровождался потерей данных по причине "неуспешно" отправленных СЭМД в период отладки, доля которых могла достигать до 70% по некоторым типам.

Часть высылаемых Регионом 2 выписных эпикризов приходили в "урезанном" формате, в рамки которого не входило описание лабораторных и инструментальных показателей. Кроме того, в этом Регионе во втором периоде наблюдался переход на новую МИС, новую лабораторную информационную систему, что привело к потере СЭМД из ряда крупных медицинских организаций на срок до 3 мес.

Вследствие технического сбоя на стороне Региона 2 при формировании СЭМД, значительная часть СЭМД была создана не сразу после оформления медицинских документов, а в период с сентября по декабрь 2022г. Это было связано с процессом отладки передачи данных в систему ВИМИС "ССЗ". Данное обстоятельство привело к искажению временного распределения визитов пациентов относительно их реальных дат, что ограничило оценку хронологии событий.

Для минимизации влияния некорректных датировок документов из Региона 2 на результаты исследования, анализ частоты госпитализаций проводился без учета данных этого региона.

Несмотря на имеющиеся ограничения, база данных СППВР представляет собой ценный источник информации, отражающий реальную клиниче-

скую практику с учетом региональных особенностей цифровизации здравоохранения.

Заключение

В ходе исследования был отмечен недостаточный уровень выполнения необходимых лабораторных и инструментальных обследований, согласно КР, в т.ч. для подтверждения диагноза ХСН. Внедрение СППВР во втором периоде исследования способствовало значительному увеличению полноты обследования пациентов с ХСН, а также повышению частоты назначения РБМТ, влияющей на прогноз. Наблюдалось снижение частоты госпитализаций по поводу ССЗ.

Таким образом, инструменты СППВР, предоставляющие врачу подсказки по вопросам диагностики и лечения пациентов с ХСН, а также

аналитическую информацию для оценки качества ведения пациентов, представляют собой перспективный подход для контроля и оптимизации терапии. Применение цифровых сервисов с искусственным интеллектом с доказанной эффективностью может стать одним из важных инструментов для решения задач Федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями".

Отношения и деятельность. Гурина Н.А., Петровская В.А. — медицинский отдел ООО "Новартис Фарма", Уранов А.Е., Астракова К.С., Михеенко И.Л., Гартунг А.А., Спиридонов А.А. — ООО "МедикБук", Новосибирск. Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма".

Литература/References

- Gilyarevsky SR, Gavrilov DV, Gusev AV. Retrospective analysis of electronic health records of patients with heart failure: the first Russian experience. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4502. (In Russ.) Гиляревский С.Р., Гаврилов Д.В., Гусев А.В. Результаты ретроспективного анализа записей электронных амбулаторных медицинских карт пациентов с хронической сердечной недостаточностью: первый российский опыт. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4502. doi:10.15829/1560-4071-2021-4502.
- Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4368. (In Russ.) Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.
- Soloveva AE, Endubaeva GV, Avdonina NG, et al. ICD-10 code-based definition of heart failure in Saint Petersburg electronic health records: prevalence, health care utilization and outcomes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4621. (In Russ.) Соловьева А.Е., Ендубаева Г.В., Авдонина Н.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга: распространенность, нагрузка на систему здравоохранения, исходы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4621. doi:10.15829/1560-4071-2021-4621.
- Nedogoda SV, Lopatin YuM, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part II. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4759. (In Russ.) Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Архипов М.В. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть II. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4759. doi:10.15829/1560-4071-2022-4759.
- Soloveva AE, Gorbacheva TV, Solovev AE, et al. Cumulative Incidence and Prognostic Value of Readmissions in Patients With Heart Failure: Data From a Large Cohort Study of Real Clinical Practice in St. Petersburg. *Kardiologiya*. 2024;64(11):96-105. (In Russ.) Соловьева А.Е., Горбачева Т.В., Соловьев А.Е. и др. Кумулятивная частота и прогностическое значение повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью: данные крупного когортного исследования реальной клинической практики Санкт-Петербурга. *Кардиология*. 2024;64(11):96-105. doi:10.18087/cardio.2024.11.n2781.
- Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5593. (In Russ.) Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593.
- McKie PM, Kor DJ, Cook DA, et al. Computerized Advisory Decision Support for Cardiovascular Diseases in Primary Care: A Cluster Randomized Trial. *Am J Med*. 2020;133(6):750-756.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2019.10.039.
- Kapłon-Cieślicka A, Laroche C, Crespo-Leiro MG, et al; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) and the ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Is heart failure misdiagnosed in hospitalized patients with preserved ejection fraction? From the European Society of Cardiology — Heart Failure Association EURObservational Research Programme Heart Failure Long-Term Registry. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2098-112. doi:10.1002/ehf2.12817.
- Losik DV, Kozlova SN, Krivosheev YuS, et al. Retrospective analysis of clinical decision support system use in patients with hypertension and atrial fibrillation (INTELLECT). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4406. (In Russ.) Лосик Д.В., Козлова С.Н., Кривошеев Ю.С. и др. Результаты ретроспектив-

- ного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ). Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4406. doi:10.15829/1560-4071-2021-4406.
11. Ponomarenko AV, Krivosheev US, Mikheenko IL, et al. Searching for potential factors associated with failed catheter ablation of atrial fibrillation. Retrospective analysis of electronic medical records using medical decision making support service (SELECT AF study). Russian Cardiology Bulletin. 2023;18(2):35-42. (In Russ.) Пономаренко А. В., Кривошеев Ю. С., Михеенко И. Л. и др. Поиск потенциальных факторов, ассоциированных с неуспехом катетерной аблации фибрилляции предсердий. Ретроспективный анализ электронных медицинских карт при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений (исследование СЕЛЕКТ ФП). Кардиологический вестник. 2023;18(2):35-42. doi:10.17116/Cardiobulletin20231802135.
 12. Shangina AM, Benimetskaya KS, Efremova YuE, et al. Personalized approach to treatment choice using a digital profile of patient with cardiovascular diseases: the features of clinical decision-making support service. Russian Cardiology Bulletin. 2024;19(4-2):105-12. (In Russ.) Шангина А. М., Бенимецкая К. С., Ефремова Ю. Е. и др. Персонализированный подход к выбору терапии через цифровой портрет кардиологического больного. Возможности сервиса поддержки принятия врачебных решений. Кардиологический вестник. 2024;19(4-2):105-12. doi:10.17116/Cardiobulletin202419042105.
 13. Astrakova (Benimetskaya) KS, Mikheenko IL, Uranov AE, et al. The impact of clinical decision support systems on adherence to clinical guidelines and achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients at risk of developing cardiovascular events (SuccESS). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2024;20(6):625-36. (In Russ.) Астракова (Бенимецкая) К. С., Михеенко И. Л., Уранов А. Е. и др. Влияние сервиса поддержки принятия врачебных решений на соблюдение клинических рекомендаций и достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование SuccESS). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(6):625-36. doi:10.20996/1819-6446-2024-3138.
 14. Settergren C, Benson L, Shahim A, et al. Cause-specific death in heart failure across the ejection fraction spectrum: A comprehensive assessment of over 100000 patients in the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail. 2024;26(5):1150-9. doi:10.1002/ejhf.3230. Erratum in: Eur J Heart Fail. 2025;27(1):183. doi:10.1002/ejhf.3554.
 15. Savarese G, Gatti P, Benson L, et al. Left ventricular ejection fraction digit bias and reclassification of heart failure with mildly reduced vs reduced ejection fraction based on the 2021 definition and classification of heart failure. Am Heart J. 2024;267:52-61. doi:10.1016/j.ahj.2023.11.008. Epub 2023 Nov 15. PMID: 37972677.
 16. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2017;70(20):2476-2486. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.074.
 17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. & PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. NEJM. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
 18. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation. 2020;141(5):352-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
 19. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet (London, England). 2020;396(10254):819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



- ◆ Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра¹
- ◆ В России АГ – основная причина формирования ХСН²
- ◆ За последние десятилетия прогноз при ХСН улучшился, но смертность остается высокой: риск в течение года – 15-30%, в течение 5 лет – до 75% в определенных группах³
- ◆ Дисбаланс САС, РААС и системы НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН⁴
- ◆ Повышение уровня НУП – возможность улучшить терапию пациентов с ХСН и АГ⁵

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, САС – симпатoadренальная система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, НУП – натрийуретические пептиды.

1. Messerli HF, Rimoldi SF, Bangalore S. JACC Heart Fail. 2017 Aug;5(8):543-551. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.012.

2. Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., и др. Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. Кардиология, 2021;61 (4):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n16.

3. Savarese G, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovascular Research. 2022;118:3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>.

4. Braunwald E. J Am Coll Cardiol. 2015 Mar 17;65(10):1029-41. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.033.

5. Хирманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017;10(1): 3-25. DOI: 10.17116/kardio201710123-25.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях.

Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

11370548/SAC-VAL/A4/03.25/1

Возможности контурного анализа электрокардиограммы в прогнозировании тяжелого течения новой коронавирусной инфекции

Ряднова Е. О., Кицышин В. П.

ФГБВОУ ВПО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить прогностическую ценность показателей контурного анализа электрокардиограммы (ЭКГ) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COronaVirus Disease 2019, COVID-19).

Материал и методы. В исследование было включено в общей сложности 110 человек с диагнозом новая коронавирусная инфекция. В качестве возможных предикторов тяжести заболевания COVID-19 изучались данные лабораторно-инструментальных исследований. Особое внимание уделялось характеристикам площадей зубца Р, комплекса QRS и зубца Т в различных отведениях ЭКГ, оценённым при поступлении больных в стационар. Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica 12, StatTech v. 4.7.1. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Разработана прогностическая модель для определения вероятности тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Параметрами, вошедшими в модель, стали: площадь комплекса QRS в отведении III, площадь комплекса QRS в отведении AVF и уровень С-реактивного белка при поступлении в стационар. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 71,4 и 94,7%, соответственно.

Заключение. Для оценки динамического изменения ЭКГ целесообразно наряду с качественным, полуквантитетным и количе-

ственными методами оценки параметров использовать новую технологию — контурный анализ.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, реполяризация, тяжесть заболевания, контурный анализ электрокардиограммы, электрокардиограмма.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/03-2025

Рецензия получена 31/03-2025

Принята к публикации 20/05-2025



Для цитирования: Ряднова Е. О., Кицышин В. П. Возможности контурного анализа электрокардиограммы в прогнозировании тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2025;24(7):4376. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4376. EDN: TYAQW

Potential of electrocardiogram contour analysis in predicting severe coronavirus disease 2019

Ryadnova E. O., Kitsyshin V. P.

S. M. Kirov Military Medical Academy. Saint Petersburg, Russia

Aim. To study the prognostic value of electrocardiogram (ECG) contour analysis parameters in patients with novel coronavirus infection (COronaVirus Disease 2019, COVID-19).

Material and methods. A total of 110 people diagnosed with coronavirus disease 2019 (COVID-19) were included in the study. Paraclinical research data were studied as possible predictors of COVID-19 severity. Particular attention was paid to the characteristics of the P wave, QRS complex, and T wave areas in various ECG leads assessed upon admission of patients to the hospital. Statistical analysis was performed using Statistica 12, StatTech v. 4.7.1. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. A prognostic model was developed to determine the probability of severe COVID-19. The following parameters were included in the model: QRS complex area in lead III, QRS complex area in lead AVF and the level of C-reactive protein upon admission to the hospital. The

sensitivity and specificity of the resulting prognostic model were 71,4 and 94,7%, respectively.

Conclusion. To assess the ECG changes, a new technology should be used — contour analysis along with qualitative, semi-quantitative and quantitative methods for assessing the parameters.

Keywords: coronavirus infection, repolarization, disease severity, contour electrocardiogram analysis, electrocardiogram.

Relationships and Activities: none.

Ryadnova E. O.* ORCID: 0000-0001-8890-0414, Kitsyshin V. P. ORCID: 0000-0002-7797-5952.

*Corresponding author:
kate_31_96@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: kate_31_96@mail.ru

[Ряднова Е. О.* — внешний соискатель, ORCID: 0000-0001-8890-0414, Кицышин В. П. — д.м.н., профессор 1-й кафедры и клиники терапии усовершенствования врачей им. Н. С. Молчанова, ORCID: 0000-0002-7797-5952].

Received: 05/03-2025
Revision Received: 31/03-2025
Accepted: 20/05-2025

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2025;24(7):4376. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4376. EDN: TYAGQW

For citation: Ryadnova E.O., Kitsyshin V.P. Potential of electrocardiogram contour analysis in predicting severe coronavirus disease 2019.

ИМТ — индекс массы тела, КФК — креатинфосфокиназа, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ССС — сердечно-сосудистая система, СРБ — С-реактивный белок, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭОС — электрическая ось сердца, AOR — adjusted odds ratio (скорректированное отношение шансов), COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), COR — crude odds ratio (нескорректированное отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- С начала пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019) встречаемость нарушений реполяризации у лиц >20 лет выросла с 8,2% до 71%.
- Изменения параметров электрокардиографии у лиц с тяжёлым течением COVID-19 встречаются чаще, чем у пациентов с лёгким течением.

Что добавляют результаты исследования?

- Параметры контурного анализа значительно различаются в зависимости от тяжести заболевания COVID-19.
- Площади комплекса QRS в отведениях III и aVF и уровень С-реактивного белка могут войти в модель прогнозирования тяжести течения новой коронавирусной инфекции.

Key messages

What is already known about the subject?

- Since the beginning of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the incidence of repolarization disorders in individuals >20 years of age has increased from 8,2% to 71%.
- Changes in ECG parameters in individuals with severe COVID-19 are more common than in patients with mild cases.

What might this study add?

- Contour analysis parameters vary significantly depending on the severity of COVID-19.
- QRS complex areas in leads III and aVF and C-reactive protein levels can be included in a model for predicting COVID-19 severity.

Введение

Несмотря на окончание пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019), исследование изменений функционального состояния организма на фоне заболевания остаётся актуальным. Инфекция SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжёлый острый респираторный дистресс-синдром) перешла в разряд сезонных простудных заболеваний, а статистические данные свидетельствуют о достаточно высоком уровне заболеваемости новой коронавирусной инфекцией наравне с гриппом, респираторно-синцитиальным вирусом и риновирусом [1, 2].

Влияние инфекционных процессов на работу сердечно-сосудистой системы (ССС) — известный факт, о чем свидетельствует ряд публикаций [3, 4]. Однако пандемия COVID-19 внесла коррективы в глубинное понимание происходящих патологических процессов. В рамках пандемии было зафиксировано появление новых паттернов на электрокардиограмме (ЭКГ) у пациентов без сопутствующих заболеваний ССС и вновь возникших острых состояний [5, 6]. Это свидетельствует о том, что такие изменения могут быть проявлением трансформации электрических процессов сердца под действи-

ем одного или нескольких патологических звеньев COVID-19. Согласно этому можно предположить, что изменение электрических процессов сердца на фоне заболевания является отражением тяжести инфекции [7]. Предполагается, что параметры, характеризующие изменения ЭКГ, могут быть включены в модель прогнозирования тяжести течения новой коронавирусной инфекции.

Для построения модели прогнозирования тяжести инфекции COVID-19 на основании данных ЭКГ представляется целесообразной оценка как стандартных параметров (ЧСС, угол α , длительность и амплитуда зубцов), так и новых переменных, таких как площадь зубцов, сегментов и комплексов ЭКГ, рассчитанных с помощью контурного анализа [8]. Контурный анализ представляет собой оценку площадей зубцов, сегментов и комплексов ЭКГ. Данная методика реализуется с помощью компьютерной постобработки данных программой GeoGebra Classic 6.0. После соотнесения миллиметровых сеток ЭКГ и программы проводится изолиния и перпендикуляры к ней для обозначения начала и конца зубцов и сегментов. Далее строятся неправильные фигуры для каждого параметра ЭКГ. Данный метод трудоёмок для внедрения его в клиническую практику. Однако производитель RScript

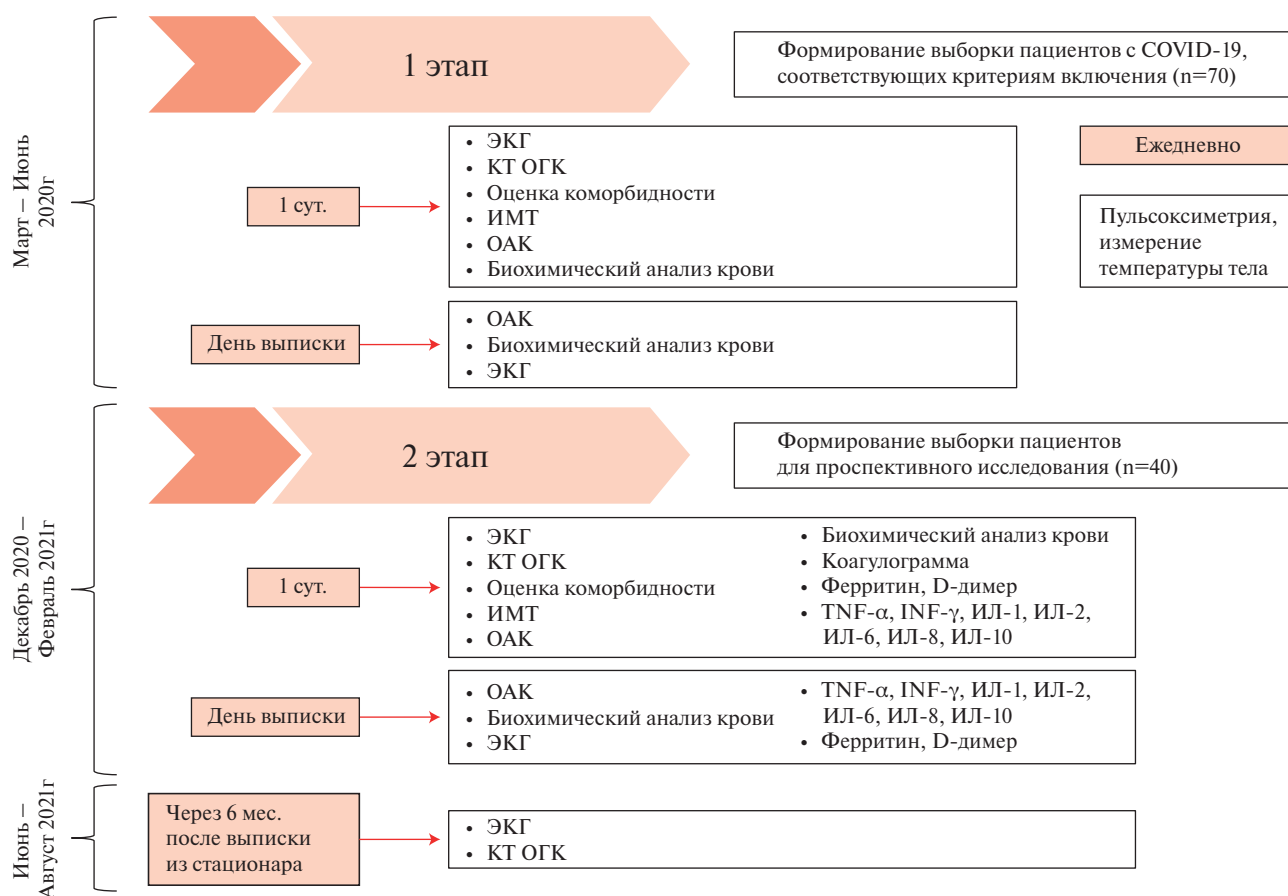


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: ИЛ – интерлейкин, ИМТ – индекс массы тела, КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки, ОАК – общий анализ крови, ЭКГ – электрокардиограмма, COVID-19 – COroNaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), INF-γ – interferon gamma (интерферон гамма), TNF-α – tumor necrosis factor-alpha (фактор некроза опухоли-альфа).

(ELI), MORTARA Instrument уже использует контурный анализ, но только как качественный метод оценки параметров ЭКГ. При доработке программного обеспечения отечественных или зарубежных электрокардиографов видится возможным в ближайшем будущем оценка данных параметров без дополнительного использования математических программ и возможности необременительного использования для медицинских работников.

Представляется необходимым изучение опыта пандемии COVID-19 и построение прогностических моделей для изучения влияния многофакторных процессов на функциональное состояние ССС [9-11]. Из литературных данных известно, что те или иные изменения ЭКГ на фоне заболевания COVID-19 фиксировались в 19,9-81,8% случаев. Такой большой разброс обусловлен методикой оценки изменений де- и реполяризации, а также характеристиками исследуемой группы пациентов. Среди стандартных параметров описаны изменения электрической оси сердца (ЭОС). Они наблюдались у 12-19,3% пациентов, в 2/3 случаев имело место отклонение ЭОС влево и в 1/3 – отклонение вправо [12, 13]. На ранних этапах пандемии в 11,1-

23% случаев наблюдалось увеличение интервалов QT и QTc. Также имеется множество работ, в которых показано уменьшение амплитуды QRS в начале заболевания и постепенное увеличение на 10-20 сут. после поступления в стационар [4, 14]. Много исследователей описывают уменьшение амплитуды зубца Т либо его инверсию [5, 11]. В отечественных работах описано уменьшение амплитуды зубца Т в грудных отведениях, а в работах зарубежных исследователей указано, что изменения имеются в отведениях II III, aVF, V1-V4 [14, 15]. Исследований, описывающих площади элементов ЭКГ у пациентов, в доступной литературе на данный момент нет.

Генез данных изменений, вероятнее всего, обусловлен патогенетическими звеньями COVID-19, влияющими на состояние электрических функций сердца. К ним можно отнести процессы системного воспаления, состояния коагуляции, тканевого повреждения, по всей видимости, системно нарушающие функциональные свойства кардиомиоцитов и состояние межклеточных взаимодействий в миокарде.

Опыт применения контурного анализа ЭКГ может быть использован в случае возникновения

новых пандемий, а также при диагностике других заболеваний, связанных с прямым воздействием на кардиомиоциты, повышением их метаболических потребностей, системным воспалением [15-17].

Цель исследования — изучить прогностическую ценность показателей контурного анализа ЭКГ у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В исследование было включено 110 человек с диагнозом COVID-19. Исследование проходило в два этапа: на первом этапе оценивали параметры в рамках наблюдения и лечения в условиях стационара, на втором этапе дополнительно проводили проспективную оценку через 6 мес. после выписки из стационара. Пациенты находились на лечении в 1-ой клинике (терапии усовершенствования врачей) им. Н. С. Молчанова в период с мая по июнь 2020г и с декабря 2020г по февраль 2021г. Проспективную оценку параметров проводили в июне-августе 2021г. Дизайн проспективного наблюдательного исследования представлен на рисунке 1.

Тяжесть заболевания COVID-19 оценивалась согласно актуальным клиническим рекомендациям на момент поступления пациентов в стационар^{1,2}.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз, подтверждённый наличием положительного анализа полимеразной цепной реакции мазков из носа или глотки у пациентов с клиническими проявлениями SARS-CoV-2; наличие минимум двух ЭКГ, записанных с помощью электрокардиографа RSCRIBE (ELI), MORTARA Instrument. Критерии невключения: сопутствующая манифестная патология CCC, наличие нарушений ритма и проводимости сердца, наличие декомпенсированных заболеваний.

В рамках стационарного обследования проводилась лабораторная диагностика: общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, выполнены исследования уровня тропонина Т, прокальцитонина и интерлейкинов крови. Из инструментальных методов обследования кроме обязательной ЭКГ всем пациентам была проведена компьютерная томография.

Особенностью оценки параметров ЭКГ являлась её компьютерная постобработка, включающая построение площадей комплексов, зубцов и сегментов. Площадь оценивалась контурным методом при помощи использования математической программы GeoGebra Classic 6.0.

В качестве возможных предикторов тяжести COVID-19 изучались данные лабораторно-инструментальных исследований. Особое внимание уделялось характеристикам площадей зубца Р, комплекса QRS и зубца Т начальной ЭКГ (при поступлении больного в стационар).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных методов статистического анализа и выявления достоверных различий в программном пакете Statistica 12 и с использованием программы StatTech v. 4.7.1 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Данные считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При описании полученных данных использовались следующие обозначения. Для номинальных и порядковых данных указывались абсолютные значения с их процентной долей — n (%). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q25; Q75$).

Исследование одобрено независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Выписка из протокола № 297 от 17.12.2024.

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в таблице 1. При разработке прогностической модели оценивались как стандартные показатели, исследуемые в рамках рутинной ЭКГ, так и параметры, оценённые с помощью контурного анализа ЭКГ. Данные представлены в таблице 2. Стоит отметить, что среди описанных параметров статистически значимо различались площади зубца Т в отведениях I, II и aVF. При отборе предикторов прогнозирования тяжести заболевания среди стандартных показателей ЭКГ статистически значимых связей обнаружено не было. Полученные регрессионные модели с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемых при включении предикторов, по сравнению с моделью без предикторов, не были статистически значимыми. Характеристики связи стандартных показателей оценки ЭКГ с шансами выявления тяжелого течения COVID-19 представлены в таблице 3.

При включении в отбор предикторов показателей контурного анализа была разработана модель прогнозирования тяжелого течения COVID-19, построенная методом бинарной логистической регрессии. В модель вошли показатели: площадь комплекса QRS в отведении III, площадь комплекса QRS в отведении AVF и уровень

S-реактивного белка (СРБ) при поступлении в стационар. На рисунке 2 представлены результаты оценки отношения шансов (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для изучаемых предикторов. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$z = 0,149 + 0,742X_{QRS III} - 1,489X_{QRS aVF} + 0,039X_{СРБ}$, где P — вероятность тяжелого течения COVID-19, z — значение вспомогательной функции, $X_{QRS III}$ — площадь комплекса QRS в отведении III, $X_{QRS aVF}$ — площадь комплекса QRS в отведении aVF, $X_{СРБ}$ — уровень СРБ при поступлении в стационар.

¹ Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7" (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 июня 2020г) | ГАРАНТ [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/74212510/?ysclid=lqyyim185ov262488521>.

² Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9" (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2020г) | ГАРАНТ [Электронный ресурс]. — URL: <https://base.garant.ru/74810808/?ysclid=lqyyim5shxm429730800>.

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Всего, n=110	Тяжёлое течение COVID-19		p
		Да, n=23	Нет, n=87	
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	49,5 (39-60)	52 (46-61)	48 (37-59)	0,157
Женщины, n (%)	27 (24,5)	7 (30,4)	20 (69,6)	0,587
Мужчины, n (%)	83 (75,5)	16 (23)	67 (77)	0,587
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	29,08 (25,95; 33,17)	31,44 (28,95; 34,17)	29,05 (25,76; 32,88)	0,1
Количество сут. в стационаре, Me (Q25; Q75)	15,0 (13; 22)	16 (14; 23)	15 (12; 18)	0,720
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	15 (13,6)	4 (17,3)	11 (12,64)	0,74
Ожирение, n (%)	38 (34,54)	10 (43,5)	28 (32,1)	0,46
Гипертоническая болезнь, n (%)	42 (38,1)	13 (56,5)	29 (33,3)	0,157
Степень поражения легких по данным КТ ОГК, %, M±SD	44,38±16,32	52,39±13,83	40,58±16,18	0,01*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q25; Q75)	4,80 (3,88; 6,90)	4,76 (4,20; 6,15)	4,92 (3,88; 6,90)	0,651
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q25; Q75)	200,06 (182,71; 217,41)	182,00 (150,00; 231,50)	194,00 (143,00; 254,00)	0,838
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q25; Q75)	1,01 (0,80; 1,30)	0,80 (0,74; 1,00)	1,13 (0,90; 1,32)	0,045*
Моноциты, 10 ⁹ /л, Me (Q25; Q75)	0,40 (0,80; 1,30)	0,29 (0,13; 0,42)	0,44 (0,27; 0,79)	0,123
СОЭ, мм/ч, M±SD	24,56±15,04	26,59±19,19	23,80±13,33	0,587
Фибриноген, г/л, Me (Q25; Q75)	5,66 (4,51; 6,65)	6,55 (4,81; 7,32)	5,23 (4,45; 6,53)	0,084
D-димер, нг/мл, Me (Q25; Q75)	353,00 (238,00; 510,50)	453,00 (393,00; 533,75)	265,50 (231,75; 428,50)	0,014*
СРБ, мг/л, Me (Q25; Q75)	24,75 (7,72; 53,75)	72,60 (46,33; 96,58)	22,50 (5,87; 38,61)	0,001*
Ферритин, мкг/л, Me (Q25; Q75)	399,00 (199,15; 698,05)	731,51 (217,80; 1074,10)	352,50 (183,70; 548,00)	0,026*
Прокальцитонин, нг/мл, Me (Q25; Q75)	0,05 (0,05; 0,07)	0,06 (0,05; 0,09)	0,05 (0,05; 0,06)	0,033*
Тропонин T, нг/л, Me (Q25; Q75)	0,01 (0,01; 8,81)	7,46 (4,20; 9,90)	0,01 (0,01; 5,69)	0,083
K ⁺ , ммоль/л, Me (Q25; Q75)	3,92 (3,70; 4,41)	3,93 (3,73; 4,41)	3,90 (3,59; 4,45)	0,628
Na ⁺ , ммоль/л, Me (Q25; Q75)	140,85 (138,65; 143,80)	140,40 (138,60; 143,00)	141,00 (138,80; 144,00)	0,526
ФНО-α, пг/мл, Me (Q25; Q75)	2,21 (1,72; 2,71)	1,94 (1,89; 2,08)	2,15 (1,58; 2,86)	0,855
ИЛ-1, пг/мл, M±SD	2,04±1,71	2,62±1,91	1,69±1,61	0,350
ИЛ-6, пг/мл, M±SD	9,07±7,68	11,12±7,42	8,38±7,95	0,555
ИЛ-10, пг/мл, M±SD	6,43±3,71	5,53±1,77	6,73±4,18	0,591

Примечание: * — статистическая значимость p<0,05. ИМТ — индекс массы тела, ИЛ — интерлейкин, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, COVID-19 — COroNaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция), Me (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), M±SD — среднее±стандартное отклонение.

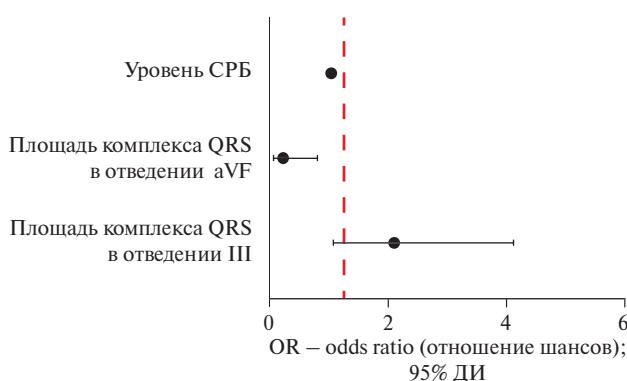


Рис. 2 Оценка OR с 95% ДИ для изучаемых предикторов.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, СРБ — С-реактивный белок, OR — odds ratio (отношение шансов).

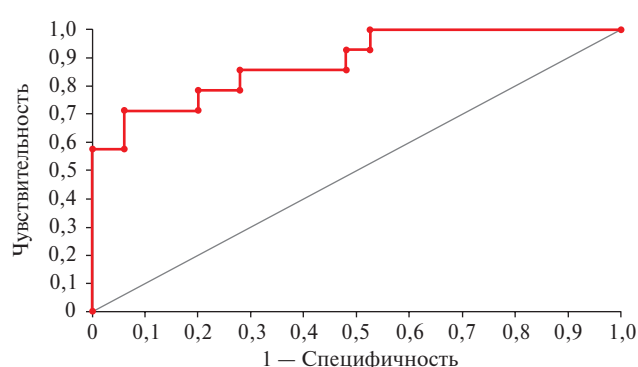


Рис. 3 ROC-кривая проверки качества модели.

Полученная регрессионная модель по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой (p<0,001). Псевдо-R² Найджелкера составил 58,4%.

Интересно, что при увеличении площади комплекса QRS в III стандартном отведении на 1 мм² шансы тяжелого течения COVID-19 увеличивались в 2,1 раза, а при увеличении площади комплекса

Таблица 2

Динамическая оценка параметров ЭКГ

Показатель	В начале заболевания	При выписке из стационара	Через 6 мес. после выписки из стационара	P
ЧСС, уд./мин, Me (Q25; Q75)	72,0 (65,0; 82,0)	68,0 (62,0; 76,0)	66,0 (63,0; 72,0)	0,221
Угол α (комплекс QRS), °, M \pm SD	36,06 \pm 34,73	35,52 \pm 31,72	27,0 \pm 30,8	0,095
Продолжительность интервала QT, мс, M \pm SD	381,00 \pm 31,96	384,31 \pm 30,77	385,9 \pm 22,9	0,501
Продолжительность интервала QTc, мс, M \pm SD	403,89 \pm 21,29	405,18 \pm 19,68	402,2 \pm 19,7	0,741
Площадь комплекса QRS в отведении I, мм ² , Me (Q25; Q75)	4,98 (3,46; 6,67)	4,72 (3,52; 6,79)	5,53 (3,56; 7,5)	0,229
Площадь комплекса QRS в отведении II, мм ² , M \pm SD	5,71 \pm 2,41	6,10 \pm 2,32	5,9 \pm 1,85	0,388
Площадь комплекса QRS в отведении III, мм ² , Me (Q25; Q75)	3,69 (2,89; 4,86)	3,59 (2,75; 4,69)	3,6 (2,82; 4,57)	0,97
Площадь комплекса QRS в отведении aVF, мм ² , Me (Q25; Q75)	3,22 (2,64; 4,75)	3,92 (2,27; 4,68)	3,98 (2,25; 4,82)	0,085
Площадь зубца T в отведении I, мм ² , Me (Q25; Q75)	5,15 (3,16; 7,21)	5,40 (3,21; 6,95)	6,7 (4,5; 8,9)	0,001*
Площадь зубца T в отведении II, мм ² , Me (Q25; Q75)	4,23 (3,15; 6,24)	4,40 (2,85; 7,04)	6,07 (3,65; 8,47)	0,002*
Площадь зубца T в отведении III, мм ² , Me (Q25; Q75)	0,00 (-1,80; 1,47)	0,41 (-1,68; 1,72)	0,18 (-1,7; 1,62)	0,411
Площадь зубца T в отведении aVF, мм ² , M \pm SD	2,29 \pm 2,59	2,87 \pm 2,69	3,54 \pm 2,06	0,025*

Примечание: * — статистическая значимость $p \leq 0,05$. ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, Me (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах), M \pm SD — среднее \pm стандартное отклонение.

Таблица 3

Характеристики связи стандартных показателей оценки ЭКГ с шансами выявления тяжелого течения COVID-19

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ЧСС, уд./мин	1,004; 0,952-1,059	0,886	1,327; 0,958-1,837	0,088
Угол α (зубец P), °	1,006; 0,969-1,046	0,747	0,992; 0,948-1,038	0,730
Угол α (комплекс QRS), °	1,008; 0,987-1,029	0,457	1,018; 0,989-1,049	0,222
Угол α (зубец T), °	0,990; 0,960-1,020	0,500	0,994; 0,963-1,025	0,687
Продолжительность интервала QT, мс	0,998; 0,975-1,020	0,846	1,191; 0,965-1,471	0,104

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ЭКГ — электрокардиограмма, ЧСС — частота сердечных сокращений, AOR — adjusted odds ratio (скорректированное отношение шансов), COR — crude odds ratio (нескорректированное отношение шансов), COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

Таблица 4

Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления тяжелого течения COVID-19

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Площадь комплекса QRS в отведении III, мм ²	1,251; 0,862-1,817	0,239	2,101; 1,075-4,108	0,030
Площадь комплекса QRS в отведении aVF, мм ²	0,694; 0,406-1,186	0,182	0,226; 0,063-0,803	0,022
Уровень С-реактивного белка, мг/л	1,027; 1,002-1,052	0,033	1,040; 1,005-1,076	0,025

Примечание: ДИ — доверительный интервал, AOR — adjusted odds ratio (скорректированное отношение шансов), COR — crude odds ratio (нескорректированное отношение шансов), COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция).

QRS в отведении aVF на 1 мм², наоборот, уменьшились в 4,4 раза. Несмотря на большое клиническое значение такого маркера, как СРБ, повышение его уровня в начале заболевания на 1 мг/л приводило к увеличению шансов тяжелого течения всего в 1,04 раза (таблица 4).

Для оценки качества полученной модели была построена ROC-кривая (рисунок 3). Площадь под кривой (AUC, Area under curve) равна 0,88 (95% ДИ: 0,76-1,0), что свидетельствует о хорошем качестве модели. Исходя из представленной ROC-кривой,

оптимальной точке отсечения соответствует показатель чувствительности 71,4% и показатель специфичности 94,7%. При оценке таблицы координат ROC-кривой значение точки отсечения было равно 0,595. Тяжелое течение COVID-19 прогнозировалось при значении P выше данной величины или равном ей.

Так, значение Me (Q25; Q75) площадей комплекса QRS в отведении III составило 3,78 (3,35; 4,89) мм² у пациентов с нетяжелым течением и 3,67 (2,21; 4,87) мм² — у пациентов с тяжелым ($p > 0,05$).

Значение M_e площадей комплекса QRS в отведении aVF было равно 4,17 (2,72; 5,12) и 3,08 (2,64; 3,58) мм², соответственно, $p < 0,05$. Из описанного выше логично предположить, что уменьшение площади комплекса QRS в отведении aVF может служить предиктором тяжелого течения заболевания.

Обсуждение

В настоящем исследовании представлена модель оценки тяжести заболевания новой коронавирусной инфекцией без использования высокотехнологичного оборудования. Полученные данные противоречивы, т.к. при уменьшении площади комплекса QRS в отведении aVF риск тяжелого течения был выше, а при уменьшении площади комплекса QRS в отведении III — ниже. Эти результаты, вероятно, можно объяснить следующим. В начале заболевания COVID-19 площади комплексов QRS и зубцов T в отведениях I, II, aVF были меньше, чем на остальных этапах исследования (таблица 2). Данная зависимость была более выражена у тяжелобольных пациентов. Площадь комплекса QRS в отведении aVF у пациентов с тяжелым течением была меньше, чем у пациентов с легким течением инфекции. Однако при отклонении ЭОС вправо площадь комплекса QRS в отведении III увеличивалась, а морфологическая основа, которая обуславливала данное отклонение, способствовала утяжелению COVID-19. В опубликованных ранее работах описано, что увеличение угла α комплекса QRS $>90^\circ$ является независимым фактором неблагоприятного течения COVID-19 [12, 14, 18]. Подтвердить данную гипотезу на исследуемой группе не представляется возможным, ввиду отсутствия статистически достаточной подгруппы пациентов с отклонением ЭОС вправо при поступлении в стационар.

В исследовании Братиловой Е. С. и др. (2024) описывается построение модели оценки тяжести COVID-19 с помощью следующих предикторов: нарушение процессов реполяризации, угол α , уровень лейкоцитов и креатинфосфокиназы MB [14].

Предполагалось, что нарушение процессов реполяризации, оцененное количественно, будет одним из ключевых факторов построения модели. Это заключение было основано на том, что на протяжении полугодового наблюдения наиболее динамично изменялись именно площади зубца T (таблица 2). Ранее были опубликованы результаты

работы³, показавшие корреляционные взаимосвязи данных изменений с маркерами патогенетических звеньев COVID-19. Однако в настоящем исследовании этих зависимостей получить не удалось.

В литературе отсутствуют случаи описания оценки параметров ЭКГ с помощью контурного анализа у пациентов с COVID-19. Оценить клиническую значимость данного метода только предстоит. Однако уже сейчас отмечается хорошая предиктивная способность параметров контурного анализа в сравнении со стандартными параметрами ЭКГ.

Ограничения исследования. Малая выборка пациентов с тяжелым течением COVID-19. Размер выборки был ограничен спецификой параметров для включения в исследование и объемом работы при проведении контурного анализа ЭКГ. Полученные данные требуют подтверждения на независимой выборке. Необходимым условием, при проведении контурного анализа ЭКГ является использование специальной математической программы для расчёта значений площадей.

Заключение

Для оценки динамического изменения ЭКГ целесообразно наряду с качественным, полуколичественным и количественным методами оценки параметров использовать новую технологию — контурный анализ. Результаты исследования показали, что именно показатели площади комплекса QRS ЭКГ наиболее значимо различались при разной тяжести течения COVID-19. При включении в состав предикторов параметров контурного анализа, таких как площади комплекса QRS в отведениях III и aVF, существенно повышалась точность модели. При оценке предиктивного потенциала других факторов, в т.ч. ЧСС, параметров ЭОС, продолжительности QT и QTc, качество модели не улучшалось. Таким образом, параметры контурного анализа ЭКГ обладают более высокой диагностической чувствительностью и специфичностью в отношении прогнозирования тяжести заболевания новой коронавирусной инфекцией.

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

³ Ряднова Е. О., Салухов В. В., Кицышин В. П. Корреляция изменений электрокардиографических параметров с лабораторными данными у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2022;27-S7:45-46.

Литература/References

1. Townsend JP, Hassler HB, Lamb AD, et al. Seasonality of endemic COVID-19. *mBio* 2023;14:e0142623. doi:10.1128/mbio.01426-23.
2. Marchenko MD, Bezchastnova GS, Novikova YR. Assessment of the epidemiological situation and incidence of COVID-19 for the spring quarter of 2024 using the example of the regional perinatal center of the city of Vladivostok. *Symbol of Science*. 2025;103-7. (In Russ.)

Марченко М. Д., Безчашнова Г. С., Новикова Ю. Р. Оценка эпидемиологической обстановки и заболеваемости COVID-19 за весенний квартал 2024 года на примере краевого перинатального центра города Владивостока. *Символ Науки*. 2025;103-7.

3. Kutelev GG, Mirzoev NT, Ivanov VV, et al. Clinical case of the Novel Coronavirus Infection with the development of cardiovascular

- complications against the background of comorbid pathology. *DoctorRu*. 2022;21(6):25-8. (In Russ.) Кутелев Г.Г., Мирзоев Н.Т., Иванов В.В. и др. Клиническое наблюдение новой коронавирусной инфекции с развитием сердечно-сосудистых осложнений на фоне коморбидной патологии. *ДокторРу*. 2022;21(6):25-8. doi:10.31550/1727-2378-2022-21-6-25-28.
4. Mirzoev NT, Kutelev GG, Ivanov VV, et al. Changes of the electrical axis of the heart and dyslipidemia as possible markers of cardiovascular damage in patients after COVID-19. *DoctorRu*. 2023;22(2):15-20. (In Russ.) Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Иванов В.В. и др. Изменения электрической оси сердца и нарушения липидного обмена как возможные маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших COVID-19. *ДокторРу*. 2023;22(2):15-20. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-2-15-20.
 5. Ryabykina GV. ECG Changes in COVID-19 Infection. *Kardiologiya*. 2020;60(8):16-22. (In Russ.) Рябыкина Г.В. Изменения электрокардиограммы при инфекции COVID-19. *Кардиология*. 2020; 60(8):16-22. doi:10.18087/cardio.2020.8.n1192.
 6. Sugraliyev AB. Cardiac Involvement in COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(4):15-23. (In Russ.) Сугралиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(4):15-23. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1408.
 7. Podzolkov VI, Ishina TI, Medvedev ID, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction as predictors of severe coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7): 5481. (In Russ.) Подзолков В.И., Ишина Т.И., Медведев И.Д. и др. Легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка — предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5481. doi:10.15829/1560-4071-2023-5481.
 8. Naarmark C, Graff C, Andersen MP, et al. Reference values of electrocardiogram repolarization variables in a healthy population. *J Electrocardiol*. 2010;43:31-9. doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.08.001.
 9. Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Epicardial adiposity as a predictor of COVID-19 severity in overweight and obese patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4850. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Эпикардальное висцеральное ожирение как предиктор тяжести течения COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. *Российский Кардиологический Журнал* 2022;27(3):4850. doi:10.15829/1560-4071-2022-4850.
 10. Elias P, Poterucha TJ, Jain SS, et al. The Prognostic Value of Electrocardiogram at Presentation to Emergency Department in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:2099-109. doi:10.1016/j.mayocp.2020.07.028.
 11. Sivri F, Özdemir B, Çelik MM, et al. Prognostic Value of T-wave Positivity in Lead aVR in COVID-19 Pneumonia. *Rev Assoc Medica Bras*. 19922022;68:882-7. doi:10.1590/1806-9282.20211096.
 12. Romero J, Gabr M, Diaz JC, et al. Electrocardiographic Features of Patients with COVID-19: An Updated Review. *Card Electrophysiol Clin*. 2022;14:63-70. doi:10.1016/j.ccep.2021.10.006.
 13. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021;41:96-103. doi:10.1016/j.ajem.2020.12.060.
 14. Bratilova ES, Kachnov VA, Tyrenko VV. Electrocardiographic sings of cardiovascular system dysfunction in the context of various courses of COVID-19 in young and middle ages individuals. *Herald of the Northwestern state medical university n.a. I.I. Mechnikov* 2024;16(1):41-50. (In Russ.) Братилова Е.С., Качнов В.А., Тыренко В.В. Электрокардиографические признаки нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы на фоне разных вариантов течения COVID-19 у лиц молодого и среднего возраста. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2024;16(1): 41-50. doi:10.17816/mechnikov625789.
 15. Barman HA, Atici A, Alici G, et al. The effect of the severity COVID-19 infection on electrocardiography. *Am J Emerg Med*. 2021;46:317-22. doi:10.1016/j.ajem.2020.10.005.
 16. Berns SA, Leontyeva MS, Tavlyeva EV, et al. Features of the Course of Arterial Hypertension in the Era of the COVID-19 Pandemic: Common Pathogenetic Links Between Hypertension and SARS-CoV-2. *Kardiologiya*. 2024;64(4):72-8. (In Russ.) Бернс С.А., Леонтьева М.С., Тавлюева Е.В. и др. Особенности артериальной гипертензии в эру пандемии COVID-19: общность патогенетических звеньев АГ и SARS-CoV-2. *Кардиология*. 2024; 64(4):72-8. doi:10.18087/cardio.2024.4.n2525.
 17. Alareedh M, Nafakhi H, Shaghee F, et al. Electrocardiographic markers of increased risk of sudden cardiac death in patients with COVID-19 pneumonia. *Ann Noninvasive Electrocardiol J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc*. 2021;26:e12824. doi:10.1111/anec.12824.
 18. Koc S, Bozkaya VO, Yikilgan AB. Electrocardiographic QRS axis shift, rotation and COVID-19. *Niger J Clin Pract*. 2022;25:415-24. doi:10.4103/njcp.njcp_9_21.

Роль внутрисосудистой ультразвуковой визуализации при выполнении чрескожных коронарных вмешательств с минимальным введением контрастного вещества у пациентов с острым коронарным синдромом

Зауралов О. Е.^{1,5}, Соловьев В. А.^{1,5}, Ардеев В. Н.¹, Гарин Ю. Ю.^{1,5}, Ибрагимов И. М.¹, Козлов К. Л.², Михайлов С. С.², Кирпичников И. Р.¹, Белков М. А.¹, Латкин О. Е.¹, Газизов Д. В.¹, Мингалиева А. М.³, Воробьевский Д. А.^{4,5}

¹ГБУЗ Ленинградской области "Всеволожская клиническая межрайонная больница". Всеволожск; ²ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации. Санкт-Петербург; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России. Санкт-Петербург; ⁴СПб ГБУЗ "Городская больница № 40 Курортного района". Санкт-Петербург; ⁵АННО ВО НИЦ "Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии". Санкт-Петербург, Россия

Цель. Оценить роль внутрисосудистой ультразвуковой визуализации (ВСУЗИ) при выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с минимальным введением контрастного вещества у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективное исследование было включено 269 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ), которым было проведено стентирование коронарных артерий. Пациенты были разделены на три группы: группа 1 — ЧКВ только под ангиографическим контролем (n=100), группа 2 — ЧКВ сопровождалось ВСУЗИ (n=100) и группа 3 — ЧКВ сопровождалось сочетанным использованием ВСУЗИ и принципов минимального введения рентгеноконтрастного вещества (РКВ) (n=69). Первичный анализ включал оценку показателей среднего объема РКВ в ходе ЧКВ, динамики уровня креатинина, скорости клубочковой фильтрации, а также частоты наступления острого повреждения почек у пациентов с ОКСбпСТ.

Результаты. Наименьшее количество РКВ (73,3±5,1 мл) было введено пациентам группы 3, где ЧКВ сопровождалось сочетанным использованием ВСУЗИ и принципов минимального введения РКВ (дисперсионный анализ [ANOVA]; p<0,001, с апостериорным тестом Тьюки). Не было выявлено статистически значимых различий между группами по динамике клиренса креатинина и скорости клубочковой фильтрации.

Заключение. Выявлены количественные показатели среднего объема РКВ в ходе ЧКВ в группах ангиографического и ВСУЗИ контроля, выполнена оценка некоторых показателей почечной

функции в этих группах, показана эффективность сочетанного использования ВСУЗИ и принципов минимального введения РКВ у пациентов с ОКСбпСТ.

Ключевые слова: контраст-индуцированное острое повреждение почек, острый коронарный синдром, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, чрескожное коронарное вмешательство, скорость клубочковой фильтрации, острое повреждение почек.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 12/02-2025

Рецензия получена 28/03-2025

Принята к публикации 11/05-2025



Для цитирования: Зауралов О. Е., Соловьев В. А., Ардеев В. Н., Гарин Ю. Ю., Ибрагимов И. М., Козлов К. Л., Михайлов С. С., Кирпичников И. Р., Белков М. А., Латкин О. Е., Газизов Д. В., Мингалиева А. М., Воробьевский Д. А. Роль внутрисосудистой ультразвуковой визуализации при выполнении чрескожных коронарных вмешательств с минимальным введением контрастного вещества у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(7):4360. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4360. EDN: OXPDCP

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zauralov@list.ru

[Зауралов О. Е. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, с.н.с. лаборатории патологической физиологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии, ORCID: 0000-0001-8898-9965, Соловьев В. А. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, н.с. лаборатории патологической физиологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии, ORCID: 0000-0003-1631-2423, Ардеев В. Н. — зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-2723-0511, Гарин Ю. Ю. — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, с.н.с. лаборатории патологической физиологии сердечно-сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии, ORCID: 0000-0001-7472-9994, Ибрагимов И. М. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0009-0009-7971-2185, Козлов К. Л. — д.м.н., профессор, профессор 1 кафедры (хирургии усовершенствования врачей), ORCID: 0000-0001-7257-5768, Михайлов С. С. — д.м.н., начальник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения (с группой анестезиологии-реанимации) 1 кафедры (хирургии усовершенствования врачей), ORCID: 0000-0001-6093-2203, Кирпичников И. Р. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0009-0004-1386-7348, Белков М. А. — врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению, ORCID: 0009-0004-7545-7416, Латкин О. Е. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-3778-5254, Газизов Д. В. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0009-0006-8548-6151, Мингалиева А. Р. — врач — ординатор, ORCID: 0009-0001-9187-6571, Воробьевский Д. А. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, н.с. лаборатории патологической физиологии сердечно — сосудистой системы отдела клинической геронтологии и гериатрии, ORCID: 0000-0002-5074-7060].

Role of intravascular ultrasound imaging in minimally enhanced percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome

Zauralov O. E.^{1,5}, Soloviev V. A.^{1,5}, Ardeev V. N.¹, Garin Yu. Yu.^{1,5}, Ibragimov I. M.¹, Kozlov K. L.², Mikhailov S. S.², Kirpichnikov I. R.¹, Belkov M. A.¹, Latkin O. E.¹, Gazizov D. V.¹, Mingalieva A. M.³, Vorobyevsky D. A.^{4,5}

¹Vsevolozhsk Clinical Interdistrict Hospital. Vsevolozhsk; ²S. M. Kirov Military Medical Academy. Saint Petersburg; ³Almazov National Medical Research Center. Saint Petersburg; ⁴City Hospital № 40 of Kurortny District. Saint Petersburg; ⁵Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. Saint Petersburg, Russia

Aim. To evaluate the role of intravascular ultrasound (IVUS) in performing percutaneous coronary interventions (PCI) with minimal contrast enhancement in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The single-center retrospective study included 269 patients with non-ST-segment elevation ACS (NSTEMI-ACS) who underwent coronary artery stenting. Patients were divided into three following groups: group 1 — angiography-guided PCI (n=100), group 2 — PCI with IVUS use (n=100), and group 3 — PCI with the combined use of IVUS and minimal contrast agent administration (n=69). The primary analysis included the assessment of contrast agent volume during PCI, the changes of creatinine level, glomerular filtration rate, and the incidence of acute kidney injury in patients with NSTEMI-ACS.

Results. The smallest contrast agent amount (73,3±5,1 ml) was administered to patients in group 3, where PCI was accompanied by the combined use of IVUS and minimal contrast agent administration (analysis of variance [ANOVA]; p<0,001, with Tukey's post-hoc test). There were no significant differences between the groups in the changes of creatinine clearance and glomerular filtration rate.

Conclusion. Quantitative parameters of average contrast agent administration during PCI in the angiographic and IVUS control groups were identified. Some renal function parameters in these groups were assessed. The effectiveness of the combined use of IVUS and minimal contrast agent administration in patients with NSTEMI-ACS was shown.

Keywords: contrast-induced acute kidney injury, acute coronary syndrome, intravascular ultrasound, percutaneous coronary intervention, glomerular filtration rate, acute kidney injury.

Relationships and Activities: none.

Zauralov O. E. * ORCID: 0000-0001-8898-9965, Soloviev V. A. ORCID: 0000-0003-1631-2423, Ardeev V. N. ORCID: 0000-0003-2723-0511, Garin Yu. Yu. ORCID: 0000-0001-7472-9994, Ibragimov I. M. ORCID: 0009-0009-7971-2185, Kozlov K. L. ORCID: 0000-0001-7257-5768, Mikhailov S. S. ORCID: 0000-0001-6093-2203, Kirpichnikov I. R. ORCID: 0009-0004-1386-7348, Belkov M. A. ORCID: 0009-0004-7545-7416, Latkin O. E. ORCID: 0000-0003-3778-5254, Gazizov D. V. ORCID: 0009-0006-8548-6151, Mingalieva A. M. ORCID: 0009-0001-9187-6571, Vorobyevsky D. A. ORCID: 0000-0002-5074-7060.

*Corresponding author:
zauralov@list.ru

Received: 12/02-2025

Revision Received: 28/03-2025

Accepted: 11/05-2025

For citation: Zauralov O. E., Soloviev V. A., Ardeev V. N., Garin Yu. Yu., Ibragimov I. M., Kozlov K. L., Mikhailov S. S., Kirpichnikov I. R., Belkov M. A., Latkin O. E., Gazizov D. V., Mingalieva A. M., Vorobyevsky D. A. Role of intravascular ultrasound imaging in minimally enhanced percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025; 24(7):4360. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4360. EDN: OXPDCP

ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, КИОПП — контраст-индуцированное острое повреждение почек, ЛКА — левая коронарная артерия, ОКС — острый коронарный синдром, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, РКВ — рентгеноконтрастное вещество, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Контраст-индуцированное острое повреждение почек — это осложнение, которое может возникнуть в процессе диагностических и лечебных манипуляций у пациентов с острым коронарным синдромом.
- Нефротоксичность рентгеноконтрастных лекарственных средств является дозозависимой.

Что добавляют результаты исследования?

- Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования в комбинации с принципами минимального введения рентгеноконтрастного препарата у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST позволяет уменьшить объем введенного контраста и, как следствие, вероятность нарушения функции почек.

Key messages

What is already known about the subject?

- Contrast-induced acute kidney injury is a complication that can occur during diagnostic and therapeutic manipulations in patients with acute coronary syndrome.
- Nephrotoxicity of radiocontrast agents is dose-dependent.

What might this study add?

- Intravascular ultrasound in combination with minimal radiocontrast agent administration in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome makes it possible to reduce the volume of contrast administered and, as a result, the risk of renal dysfunction.

Введение

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИОПП) представляет собой серьезное осложнение, которое может возникнуть при применении йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ (РКВ) в процессе диагностических и лечебных манипуляций. Это состояние характеризуется увеличением уровня креатинина в сыворотке крови, обычно определяемым как увеличение на 0,5 мг/дл, или на 25% по сравнению с исходным показателем в течение 48-72 ч после проведения процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1, 2]. Осознание факторов риска и методов профилактики играет ключевую роль в успешном управлении КИОПП, что подчеркивает важность данного аспекта в клинической практике специалиста, занимающегося выполнением ЧКВ у пациентов с почечной недостаточностью.

В основе болезней системы кровообращения лежит дегенеративно-дистрофический процесс — атеросклероз, который характеризуется мультифокальным поражением артерий и ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Если рассматривать этот процесс в контексте почечной функции, то закономерной является тенденция к его прогрессированию, что со временем приводит к потере массы почек и нарушению их фильтрационной способности. В последние годы, с увеличением продолжительности жизни, в популяции значительно увеличилось количество тяжёлых форм хронической болезни почек (ХБП), в т.ч. нефросклероза с дисфункцией почек, вплоть до развития стадии терминальной почечной недостаточности. ХБП — нозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с признаками повреждения почек и/или снижением функции, оцениваемой по величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которые сохраняются в течение ≥ 3 мес. К критериям диагностики ХБП относятся: наличие любых маркеров повреждения почек: клинико-лабораторные данные (альбинурия, протеинурия), подтверждённые лабораторно и сохраняющиеся в течение ≥ 3 мес.; структурные изменения почек, подтверждённые методами лучевой диагностики (ультразвуковое исследование, дуплексное сканирование почечных артерий) или при морфологическом исследовании; снижение СКФ до уровня < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение ≥ 3 мес.¹. Таким образом, понятие ХБП складывается из двух составляющих: признаков повреждения почек и снижения СКФ. Тяжесть заболевания определяется стадиями ХБП: стадия 1 — нормальная СКФ (> 90 мл/мин/1,73 м²) + альбинурия, стадия 2:

СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73 м², стадия 3А: СКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м², стадия 3Б: СКФ от 30 до 44 мл/мин/1,73 м², стадия 4: СКФ от 15 до 29 мл/мин/1,73 м², стадия 5: СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

К факторам риска развития КИОПП относятся аспекты, связанные с самим пациентом: наличие ХБП [1], сахарного диабета (СД) 2 типа, возраст пациентов > 65 лет [3], а также аспекты, связанные с процедурой ЧКВ — объём и разновидность применяемого РКВ [4, 5]. Повлиять на связанные с пациентом факторы невозможно, однако уменьшить объём используемого РКВ и отдать предпочтение изоосмолярным препаратам представляется приоритетной тактикой в случаях наличия у пациента ХБП. Таким образом, важной целью лечения больных ХБП является минимизация используемого в ходе ЧКВ объёма РКВ для сохранения почечной функции [6, 7].

Снизить объём вводимого РКВ в ходе процедуры ЧКВ помогают дополнительные методы визуализации, в частности, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ). На сегодняшний день широко известен вклад ВСУЗИ в улучшение непосредственных и отдалённых результатов ЧКВ. Он связан со снижением частоты наступления больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в госпитальном, так и в отсроченном периоде [8, 9]. Такая тенденция обусловлена более точным позиционированием краёв стента при использовании методов внутрисосудистой визуализации, дополнительной информации о морфологии поражения и, соответственно, тактике модификации поражения перед имплантацией стента, а также оценке критериев оптимального раскрытия стента [10, 11]. Обеспечивая детальную визуализацию структур сосудистой стенки, ВСУЗИ повышает точность процедуры и, помимо этого, даёт возможность снизить объём вводимого РКВ, что является ключевым фактором профилактики развития КИОПП [12-14].

В связи с этим настоящее исследование ставит перед собой следующие цели: определить средний объём РКВ, используемого во время ЧКВ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), прооперированных под контролем ВСУЗИ, и сопоставить его со средним объёмом РКВ, применяемого при ангиографическом контроле. Проанализировать частоту возникновения острого повреждения почек и динамику уровня креатинина и СКФ после ЧКВ.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ "Всеволожская КМБ" в период январь 2023-январь 2024гг. В рамках одноцентрового ретроспективного исследования участвовали пациенты с ОКС без подъёма сегмента ST, которым было проведено стентирование ко-

¹ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Возраст, лет, Ме [Q25;Q75]	65,0 [57,0;73,0]	61,5* [56,0;70,8]	67,0 [60,0;74,0]	0,097
Пол (муж., %)	69	72	63,8	0,528
Рост, см, Ме [Q25;Q75]	170 [164;176]	173 [166;176]	170 [164;176]	0,176
Масса тела, кг, Ме [Q25;Q75]	80 [71;92]	80 [72;92]	82 [77;90]	0,383
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q25;Q75]	27,7 [24,9;31,6]	27,6 [24,5;31,2]	28,3 [26,1;31,6]	0,192
СД 2 типа, %	15	14	27,5*	0,062

Примечание: Ме [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах], СД — сахарный диабет, p — уровень статистической значимости различий при межгрупповом сравнении, * — указана группа, у которой имеются статистически значимые различия с двумя другими группами.

ронарных артерий стентами с лекарственным покрытием. Общее количество исследуемых составило 269 человек. Критерии включения: пациенты с ОКС без подъема сегмента ST, которым был имплантирован стент/стенты в индексную процедуру. Критерии не включения и исключения: пациенты с сердечной недостаточностью по классификации Killip 3-4 ст. Пациенты были разделены на три группы: группа 1 — ЧКВ только под ангиографическим контролем (n=100), группа 2 — ЧКВ под контролем ВСУЗИ (n=100) и группа 3 — ЧКВ сопровождалось сочетанным использованием ВСУЗИ и принципов минимального введения РКВ (n=69). Распределение проводилось с учетом сопоставимости рисков КИОПП. В ходе исследования во всех группах оценивался средний объем использованного РКВ, динамика уровня креатинина и СКФ до ЧКВ и на 3-и сут. после ЧКВ, а также частота наступления острого повреждения почек.

Все пациенты перед стентированием принимали стандартную терапию, включающую пероральный приём ацетилсалициловой кислоты в дозировке 300 мг и клопидогрела в дозировке 600 мг или тикагрелора в дозировке 180 мг. Интраоперационно все пациенты получали гепарин в расчёте 100 ЕД/кг массы тела для поддержания активированного частичного тромбопластинового времени на уровне >250 сек. С целью профилактики КИОПП периоперационно пациенты получали стандартную гидратационную терапию: непрерывную внутривенную инфузию изотонического физиологического раствора со скоростью 1,5 мл/кг/ч (в ходе процедуры ЧКВ и в течение 6 ч после выполнения стентирования). Для пациентов с хронической сердечной недостаточностью >2 функционального класса гидратационная терапия интраоперационно проводилась из расчёта 1 мл/кг/ч, а в послеоперационном периоде — 0,75 мл/кг/ч в течение 4 ч. Кроме того, интраоперационно с целью минимизации нефротоксического действия контрастных растворов применялся разбавленный с изотоническим физиологическим раствором, в соотношении 1:1, раствор Омнипак-300.

ВСУЗИ выполнено механическими датчиками OptiCross 40 МГц (Boston Scientific, США) на аппарате iLab, и электронными датчиками Eagle Eye Platinum ST 20 МГц (Philips, Нидерланды) на аппарате мобильной версии Volcano CORE.

Сбор базы данных и их последующая обработка осуществлялись с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Качественные данные были представлены как в абсолютных величинах, так и в процентных долях.

Количественные переменные были представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. В случаях распределения переменных, отличном от нормального, для описания данных использовались значения медианы и интерквартильного размаха в виде Ме [Q25;Q75].

Результаты

Пациенты были сопоставимы по основным клинико-функциональным характеристикам (таблица 1). Медианные значения и квартили возраста пациентов 2-й группы оказались несколько меньшими 61,5 [56,0;70,8] лет по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп 65,0 [57,0;73,0] и 67,0 [60,0;74,0] лет, соответственно.

В группе 1 доля мужчин составила 69%, в группе 2 — 72%, в группе 3 — 63,8% (p=0,528).

Среди обследуемых больных в группе ангиографического контроля (группа 1) 15% пациентов имели СД 2 типа. В группе 2 этот показатель составил 14%, а в группе 3 — 27,5% (p=0,062).

Стоит отметить локализацию поражений в исследуемых группах. Так, в группе 1 стентирование ствола левой коронарной артерии (ЛКА) было выполнено в 31% случаев, передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) — в 59% случаев, правая коронарная артерия (ПКА) — в 10% случаев. В группе 2 реваскуляризация ствола ЛКА была выполнена в 29% случаев, ПМЖА — 61%, огибающая артерия — 2%, ПКА — 8%. В группе 3 ствол ЛКА был стентирован в 20,7% случаев, ПМЖА — 37,9%, огибающая артерия — 22,4%, ПКА — 19%.

В группе, где ЧКВ сопровождалось сочетанным использованием ВСУЗИ и принципов минимального введения РКВ (группа 3), отмечался наибольший исходный уровень креатинина — 119 мкмоль/л [103;136], в группе 2 этот показатель составил 116 мкмоль/л [110;121], в группе ангиографии (группа 1) наименьший — 113 мкмоль/л [109;119]. Через три дня после ЧКВ сохранялась подобная наклонность, однако различия не достигли статистической значимости. Сравнение уровня креатинина между группами 1, 2 и 3 существенных различий в период исследования не выявило (таблица 2).

Таблица 2

Клиренс креатинина и СКФ в исследуемых группах до ЧКВ и на 3 сут. после операции

Показатель, М±SD	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Клиренс креатинина до ЧКВ, мкмоль/л	113±27	116±28 p ₁ =0,498	119±30 p ₁ =0,242 p ₂ =0,493
Клиренс креатинина после ЧКВ, мкмоль/л	120±34	122±38 p ₁ =0,815	129±38 p ₁ =0,233 p ₂ =0,159
СКФ до ЧКВ, мл/мин/м ²	70±22	71±22 p ₁ =0,72	76±25 p ₁ =0,08 p ₂ =0,15
СКФ после ЧКВ, мл/мин/м ²	65±18	68±22 p ₁ =0,31	70±28 p ₁ =0,23 p ₂ =0,72

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, М±SD — среднее ± стандартное отклонение, p₁— уровень статистической значимости различий при сравнении с группой 1, p₂ — уровень статистической значимости различий при сравнении группой 2.

Уровень СКФ исходно был выше в группе сочетанного использования ВСУЗИ и принципов минимального введения РКВ (группа 3) 76 мл/мин/м², в группе 2 этот показатель составил 71 мл/мин/м², а в группе ангиографии (группа 1) 70 мл/мин/м². Динамика СКФ во всех группах имела тенденцию к снижению на 3-и сутки после ЧКВ, но значимых различий ни при внутригрупповом сравнении, ни между группами выявлено не было (таблица 2). Случаев КИОПП среди данных пациентов не зафиксировано.

Наименьшее количество РКВ было введено пациентам группы 3 — 73,3±5,1 мл. Пациентам группы 1 вводилось, в среднем, 170,5±6,9 мл РКВ, а пациентам группы 2 — 179,3±7,9 мл. Различия по объему РКВ между группами 1 и 3, а также между группами 2 и 3 были статистически значимы (дисперсионный анализ (ANOVA); p<0,001, с апостериорным тестом Тьюки). В группе ВСУЗИ (группа 2) по сравнению с группой ангиографического контроля (группа 1) в ходе ЧКВ было введено большее количество РКВ, что, однако, не было статистически значимо (p=0,305). Это объясняется тем, что группа ВСУЗИ (группа 2) была представлена технически более сложными поражениями.

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (такие как смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, осложнения ЧКВ,) в период госпитализации не зафиксированы.

Обсуждение

Увеличивающийся объем рентген-эндоваскулярных вмешательств у пациентов с хроническим и ОКС ставит перед врачами вопрос о безопасности выполнения данных процедур [15]. Даже небольшой объем введенного РКВ (~30 мл), может оказывать отрицательное влияние на функцию почек, что является некоторым ограничением дан-

ного исследования [16]. Однако это утверждение характерно для пациентов с СД 2 типа и высоким риском КИОПП, и не сказалось на результатах исследования, возможно, из-за достаточной предоперационной подготовки.

При плановых вмешательствах есть возможность подготовить пациента или отсрочить операцию у пациентов с нарушенной функцией почек. В острой ситуации необходимо использовать принципы минимального введения РКВ при ЧКВ, особенно у пациентов с факторами риска развития КИОПП [17]. Важную роль в данном аспекте занимает применение ВСУЗИ.

Стратегия эндоваскулярного вмешательства у данной группы пациентов строится на следующих принципах. Минимальное введение РКВ для коронарографии (из расчета объем РКВ/СКФ <1,4). Использовать для введения РКВ небольшие шприцы (5 см³) [18]. Этого достаточно, т.к. особенностью коронарного кровотока является его малый объем 5-7 мл. Дополнительно уменьшить объем вводимого РКВ можно, используя катетеры меньшего диаметра. Так, предпочтительный размер инструмента на диагностическом этапе 5Fr, а выбор проводникового катетера ограничить до 6Fr (если стратегия реваскуляризации не предусматривает изначального выбора гайда 7Fr в случае сложных поражений или параллельного использования ВСУЗИ) [19]. Важно не использовать катетеры с боковыми отверстиями. При выборе режима рентгеноскопии/графии руководствуемся минимально достаточной дозой (в сторону улучшения визуализации). Установка проводникового катетера осуществляется без использования РКВ. Кроме того, при замене инструмента или введением лекарственных препаратов выполняется аспирация РКВ из катетера [20]. Это позволяет избежать необоснованного введения до 6 мл РКВ: гайд-катетер — 2,5 мл; линия от 2,0 до

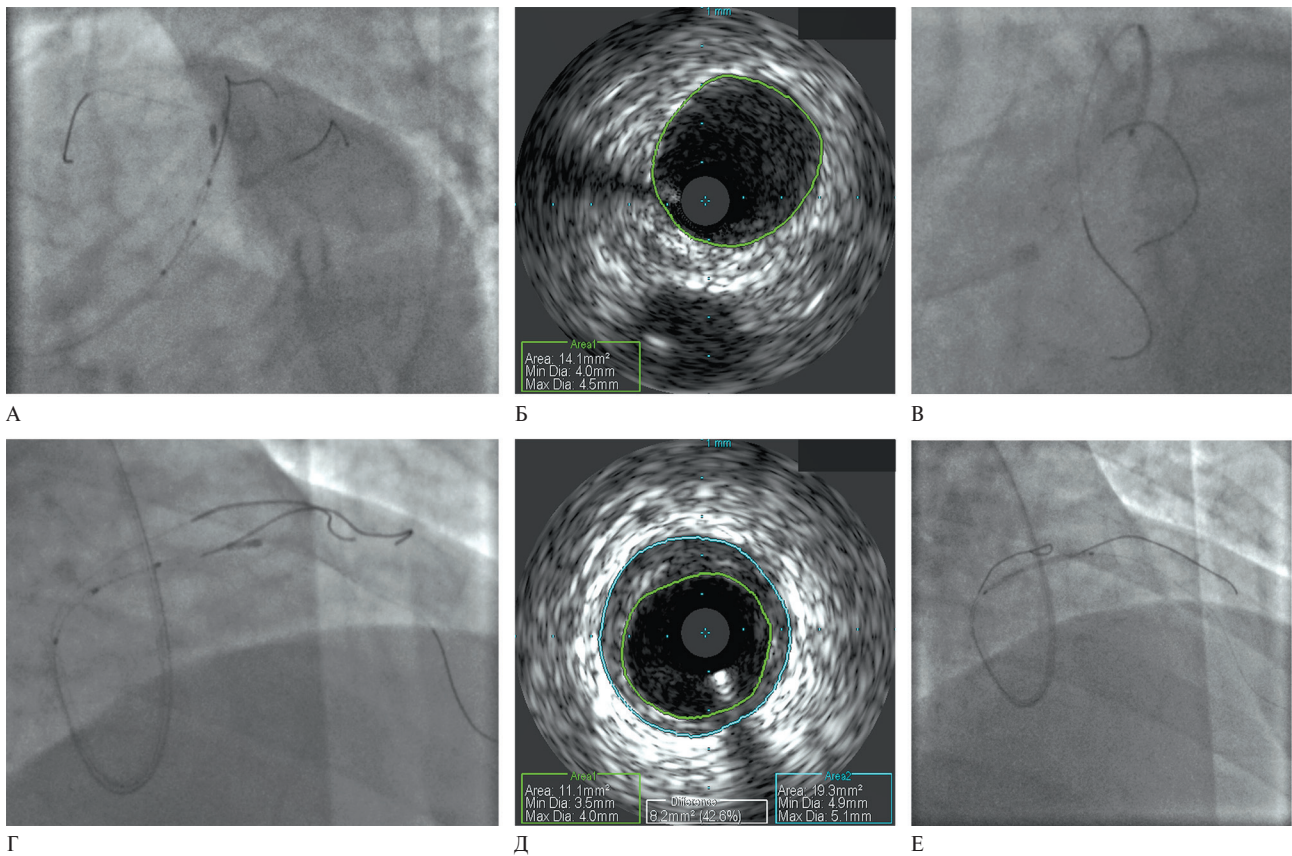


Рис. 1 Поиск и маркировка участков, подходящих для имплантации стента с применением ВСУЗИ. А — проксимальная точка имплантации стента помечена дополнительным проводником; Б — ВСУЗИ изображение проксимальной точки имплантации стента; Г — дистальная точка имплантации стента помечена дополнительным проводником; Д — ВСУЗИ изображение дистальной точки имплантации стента; Е — ВСУЗИ изображение дистальной точки имплантации стента; В и Е — позиционирование стента ориентироваться на проводники в боковых ветвях.

3,0 мл; манифолд — 0,5 мл; Y — коннектор — 0,4 мл; 3-х ходовой краник — 0,1 мл.

Некоторые современные ангиографические комплексы оснащены функциями, такой как коронарный Roadmap, позволяющими манипулировать эндоваскулярным инструментом по сформированным ориентирам. В других ангиографических аппаратах удобно вывести исходную коронарографию на референсный экран, для облегчения проведения инструмента без дополнительного введения РКВ.

Для определения зоны имплантации стента оптимально пользоваться ВСУЗИ. Без дополнительного введения РКВ ВСУЗИ позволяет находить анатомические ориентиры (боковая ветвь), использовать дополнительный проводник в качестве маяка [19]. Автоматизированная протяжка датчика ВСУЗИ по артерии помогает в выборе длины стента и референсных просветов. На рисунке 1 представлен способ поиска и маркировки участков, подходящих для имплантации стента с применением ВСУЗИ и "Metallic silhouette" technique: проводники в боковых ветвях по проксимальному и дистальному краю поражения. В данном случае поиск landing zone, имплантация и оптимизация стента выполнены без введения РКВ, только под ВСУЗИ контролем.

В ходе операции контроль за гемодинамикой осуществляется с помощью мониторинга инвазивного давления. А для решения вопроса о необходимости дополнительного воздействия и достижения оптимальных критериев ЧКВ используется ВСУЗИ [10]. Удовлетворяющие результаты ВСУЗИ позволяют выполнить финальную ангиографию введением 3-5 мл РКВ без предварительного заполнения катетера, для исключения перфораций.

Как видно из результатов настоящего исследования, применение ВСУЗИ как инструмента для оптимизации ЧКВ, не приводит к уменьшению объема используемого РКВ. Только сочетание определенного алгоритма и ВСУЗИ приводит к минимальному сопровождению РКВ процедуры стентирования.

Заключение

Нефротоксичность рентген-контрастных лекарственных средств является дозозависимой, поэтому проведение ЧКВ с рациональным ограничением объема РКВ — один из важнейших факторов профилактики развития острого повреждения почек. У пациентов с ОКБ без подъема сегмента ST применение ВСУЗИ и соблюдение принципов минимального введения РКВ позволяет достигнуть

оптимальных результатов ЧКВ, уменьшить объем введенного РКВ и, как следствие, вероятность нарушения функции почек.

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

Литература/References

1. Himadri Shankar. Estimating contrast-induced nephropathy risk with a simplified score: a cohort study. *Stud J Health Res Afr.* 2024;5(6):6. doi:10.51168/sjhrafrica.v5i6.1261.
2. Sinitzin VE, Filatova DA, Mershina EA. Contrast-induced acute renal injury: the modern state of issue. *Medical Visualization.* 2022; 26(1):27-39. (In Russ.) Синицын В.Е., Филатова Д.А., Мершина Е.А. Контраст-индуцированное острое почечное повреждение: современное состояние вопроса. *Медицинская визуализация.* 2022;26(1):27-39. doi:10.24835/10.24835/1607-0763-1088.
3. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio — nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
4. Petrov VI, Kudasheva AA, Frolov DV. Contrast — induced nephropathy: prevalence, diagnosis, prevention and treatment *Journal of Volgograd state medical university.* 2022;(2):7-18. (In Russ.) Петров В.И., Кудашева А.А., Фролов Д.В. Контраст-индуцированная нефропатия: распространенность, диагностика, меры профилактики и лечение. *Вестник ВолГМУ.* 2022;(2):7-18. doi:10.19163/1994-9480-2022-19-2-7-18.
5. Theofilis P, Kalaitzidis R. Navigating nephrotoxic waters: A comprehensive overview of contrast-induced acute kidney injury prevention. *World J Radiol.* 2024;16(6):168-83. doi:10.4329/wjr.v16.i6.168.
6. Ursta A, Kharkov E, Petrova M, et al. Contrast — induced nephropathy in subjects with acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2016;(3):108-12. (In Russ.) Урста А., Харьков Е., Петрова М. и др. Контраст-индуцированная нефропатия у больных с острым коронарным синдромом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;(3): 108-12. doi:10.17802/2306-1278-2016-3-108-112.
7. Demchuk OV, Sukmanova IA, Ponomarenko IV, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: clinical significance, diagnosis, prophylaxis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2255. (In Russ.) Демчук О.В., Сукманова И.А., Пономаренко И.В. и др. Контрастиндуцированная нефропатия у пациентов с острым коронарным синдромом: клиническое значение, диагностика, методы профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19(2):2255. doi:10.15829/1728-8800-2019-2255.
8. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American college of cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). A report of the American college of cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1478-92. doi:10.1016/s0735-1097(01)01175-5.
9. Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European association of percutaneous cardiovascular interventions. *Eur Heart J.* 2019; 40(31):2566-84. doi:10.1093/eurheartj/ehz332.
10. Zhang J, Gao X, Kan J, et al. Intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: the ULTIMATE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3126-37. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.013.
11. Hong SJ, Mintz GS, Ahn CM, et al. IVUS-XPL investigators. Effect of intravascular ultrasound-guided drug-eluting stent implantation: 5-year follow-up of the IVUS-XPL randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(1):62-71. doi:10.1016/j.jcin.2019.09.033.
12. Dimitriadis K, Pырpyris N, Papanikolaou A, et al. Intravascular imaging in ultra-low or zero-contrast percutaneous coronary interventions: the time is now? *J Clinical Med.* 2023;12(23):7499 doi:10.3390/jcm12237499.
13. Eric A, Sahil A, Maureen K, et al. Intravascular ultrasound guidance for lower extremity arterial and venous interventions. *EuroIntervention.* 2022;18(7):598-608. doi:10.4244/EIJ-D-21-00898.
14. Azzalini L, Hachinohe D, Regazzoli D, et al. Ultra-low contrast percutaneous coronary intervention in patients with severe chronic kidney disease. *EuroIntervention.* 2018;14(8):896-7. doi:10.4244/EIJ-D-17-00774.
15. Alekyan BG, Boytsov SA, Manoshkina EM, Ganyukov VI. Analysis of Russian national indicators of myocardial revascularization in patients with acute coronary syndrome in 2022. *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2023;10(3):260-9. (In Russ.) Алекаян Б.Г., Бойцов С.А., Маношкина Е.М., Ганюков В.И. Анализ российских национальных показателей реваскуляризации миокарда у больных с острым коронарным синдромом в 2022 г. *Эндоваскулярная хирургия.* 2023;10(3):260-9. doi:10.24183/2409-4080-2023-10-3-260-269.
16. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, et al. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med.* 1990;89(5):615-20. doi:10.1016/0002-9343(90)90180-l.
17. Ezhumalai B. The principles of ultra-low contrast percutaneous coronary intervention. *Indian Heart J.* 2022;74(3):258-9. doi:10.1016/j.ihj.2022.04.005.
18. Sacha J. Marking wire technique for zero-contrast percutaneous coronary interventions. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2018; 14(2):204-5. doi:10.5114/aic.2018.76416.
19. Almendarez M, Gurm HS, Mariani J Jr, et al. Procedural strategies to reduce the incidence of contrast-induced acute kidney injury during percutaneous coronary intervention *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(19):1877-88. doi:10.1016/j.jcin.2019.04.055.
20. Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European association of percutaneous cardiovascular interventions. *Eur Heart J.* 2018; 39(35):3281-300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285.

Нарушения ритма сердца у лиц с поражениями клапанного аппарата. Мнение по проблеме

Марданов Б. У., Мамедов М. Н.

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

Приобретенные пороки клапанов сердца являются быстрорастущей причиной увеличения глобальной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности с разнообразной и меняющейся географической распространенностью. Помимо влияния непосредственно на внутрисердечную гемодинамику, поражения тех или иных клапанов сердца являются причиной развития различного рода нарушений ритма сердца. В исследованиях показано, что даже при несущественных изменениях структуры и функции клапанов, в частности, пролапсе митрального клапана, могут развиваться угрожающие жизни аритмии. В статье рассматриваются наиболее часто встречающиеся типы клапанного поражения сердца среди взрослых, вопросы эпидемиологии, особенности патогенеза и современные взгляды на их коррекцию. Проанализированы ассоциированные с пороками клапанов нарушения ритма сердца, возможности их медикаментозной и немедикаментозной терапии в свете современных исследований.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, клапанные пороки, антиаритмическая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/11-2024

Рецензия получена 24/11-2024

Принята к публикации 27/05-2025



Для цитирования: Марданов Б. У., Мамедов М. Н. Нарушения ритма сердца у лиц с поражениями клапанного аппарата. Мнение по проблеме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025; 24(7):4276. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4276. EDN: ODZMMU

Arrhythmias in individuals with valvular heart disease. Opinion on the problem

Mardanov B. U., Mamedov M. N.

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

Acquired valvular heart defects are a rapidly growing cause of increased global cardiovascular morbidity and mortality with a diverse and changing geographic distribution. In addition to the direct impact on intracardiac hemodynamics, heart valve defects cause various arrhythmias. Studies have shown that even minor changes in the structure and function of the valves, in particular, mitral valve prolapse, can lead to life-threatening arrhythmias. The article discusses the most common types of valvular heart disease among adults, epidemiological issues, pathogenesis features, and modern views on their correction. Arrhythmias associated with valvular heart defects, the potential of their drug and non-drug therapy in the light of modern research are analyzed.

Keywords: arrhythmias, valve defects, antiarrhythmic therapy.

Mardanov B. U.* ORCID: 0000-0002-8820-9436, Mamedov M. N. ORCID: 0000-0001-7131-8049.

*Corresponding author:

mb_sky@inbox.ru

Received: 13/11-2024

Revision Received: 24/11-2024

Accepted: 27/05-2025

For citation: Mardanov B. U., Mamedov M. N. Arrhythmias in individuals with valvular heart disease. Opinion on the problem. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4276. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4276. EDN: ODZMMU

Relationships and Activities: none.

ААП — антиаритмические препараты, АВ — атриовентрикулярный(-ая), АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, ВРТ — внутрисердечная ри-энтри тахикардия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДМК — дисфункция митрального кольца, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМК — кальциоз митрального клапана, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — митральный стеноз, ПМК — пролапс митрального клапана, РБС — ревматическая болезнь сердца, РМС — ревматический МС, СВТ — суправентрикулярные тахикардии, СССУ — синдром слабости синусового узла, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКС — электрический кардиостимулятор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mb_sky@inbox.ru

[Марданов Б. У.* — к.м.н., с.н.с. отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-8820-9436, Мамедов М. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Глобальное "старение" населения, с одной стороны, и рост заболеваемости и распространённости ревматической болезни сердца с другой, способствуют увеличению числа больных с приобретёнными пороками сердца.
- Проведение крупных эпидемиологических исследований, на основании которых можно было бы с уверенностью говорить о распространённости пороков сердца, сопряжено с рядом трудностей. Последние касаются полиморфной и длительное время не проявляющейся клинической картины заболевания, а также отсутствием унифицированного подхода при включении в исследования.

Что добавляют результаты исследования?

- Показано, что даже незначительные поражения клапанного аппарата могут сопровождаться перегрузкой камер сердца, тем самым, создавая условия для разных механизмов аритмогенеза, и осложняться гемодинамически значимыми и даже фатальными аритмиями.
- Медикаментозная терапия нарушений ритма сердца основывается на типах и механизмах аритмий, независимо от разновидности порока сердца.
- Эффективность и безопасность хирургических и катетерных методов лечения аритмий остаются спорными.

Key messages

What is already known about the subject?

- Global aging of the population, on the one hand, and the increase in the incidence and prevalence of rheumatic heart disease, on the other, contribute to an increase in the number of patients with acquired heart defects.
- Conducting large epidemiological studies on prevalence of heart defects is associated with a number of difficulties. The latter relate to the polymorphic and long-term silent clinical performance of the disease, as well as the lack of a unified approach to inclusion in studies.

What might this study add?

- It has been shown that even minor valve damage can be accompanied by heart overload, thereby creating arrhythmogenic conditions, and complicated by hemodynamically significant and even fatal arrhythmias.
- Related drug therapy is based on the types and mechanisms of arrhythmias, regardless of the type of heart defect.
- The effectiveness and safety of surgical and catheter methods of treating arrhythmias remain controversial.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смертельных исходов во всем мире (31% в структуре смертности) [1]. В Российской Федерации этот показатель составляет 57,1%, из которых более половины (28,9%) всех случаев выпадает на долю ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Одной из причин быстро растущей глобальной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности с разнообразной и меняющейся географической распространённостью являются приобретённые пороки клапанов сердца. Распространённость ревматической болезни сердца (РБС), как наиболее частой причины пороков сердца (от которых страдают ~41 млн человек), растёт в развивающихся странах, вероятно, из-за увеличения численности молодого населения и снижения преждевременной смертности в результате улучшения доступа к медицинской помощи, широкому применению антибиотиков, микробиологическому исследованию и эхокардиографии. В то же время, дегенеративное и атеросклеротическое поражение аортального кла-

пана (АК) является наиболее часто встречающейся клапанной патологией в развитых странах (~9 млн человек во всем мире), и его распространённость увеличивается по мере старения населения и увеличения распространённости атеросклероза [3].

Помимо непосредственного влияния на внутрисердечную гемодинамику, пороки тех или иных клапанов сердца являются причиной развития нарушений ритма сердца [4], распространённость и сложность лечения которых сделали данную проблему основным предметом интереса специалистов в этой области. Наличие длительной клапанной дисфункции у пациента с аритмией существенно изменяет характер и потенциальную тяжесть жалоб больного, а также своевременность и безопасность различных методов лечения. Более того, при краткосрочном и долгосрочном наблюдении было показано, что аритмии являются основной причиной смерти пациентов с пороками сердца. Аритмогенный субстрат у взрослых с пороками сердца сложен. Причинами аритмии у данной категории больных являются как электрическое ремоделирование на уровне эндокарда, так и механическая перегрузка полостей сердца,

которая приводит к структурным изменениям миокарда и коррелируется с возрастом.

Аритмии при клапанных нарушениях чаще всего возникают по механизму нарушения формирования импульса (эктопический автоматизм, триггерная активность), нарушения проведения импульса (ри-энтри, блокады) или сочетания того и другого. Так, фибрилляция предсердий (ФП) чаще всего возникает при митральном стенозе (МС) и/или митральной регургитации (МР), реже при пороках АК. Сообщается, что клапанные пороки также могут служить причиной желудочковых нарушений ритма, в т.ч. внезапной сердечной смерти (ВСС) (от 1 до 5% случаев). Даже после хирургических вмешательств ВСС может возникать у 15-30% пациентов, что составляет от 0,1 до 0,9% в год и чаще всего вызывается желудочковыми аритмиями [5]. Клапанная патология и в особенности их хирургическая коррекция осложняется нарушением проводимости, как на уровне синоатриального и атриовентрикулярного, так и внутрижелудочкового проведения.

Вышеприведенные данные отражают актуальность проблемы изучения типов клапанных поражений, выявления и лечения нарушений ритма, обусловленных пороками сердца. Последующее обобщение и актуализация полученных данных позволит совершенствовать методы вторичной профилактики в популяции взрослых пациентов с поражениями клапанного аппарата сердца.

Методология исследования

В работе (мнение о проблеме) были использованы основные данные и выводы из отечественных и зарубежных статей, рекомендаций и исследований, посвященных диагностике и лечению клапанных поражений, нарушений ритма сердца. Использовались такие поисковые термины (ключевые слова), как "приобретенные пороки сердца", "нарушения ритма сердца", "наджелудочковые аритмии", "желудочковые аритмии", "катетерные методы лечения аритмий", "хирургическое лечение пороков сердца", "антиаритмические препараты", "внезапная сердечная смерть", "valvular heart disease", "supraventricular arrhythmias", "ventricular arrhythmias", "surgical treatment of heart defects", "antiarrhythmic agents". Был собран материал из публикаций, опубликованных в PubMed, E-library, Scopus, Cyberleninka с 2019 по 2024гг. Исследования или статьи, которые не соответствовали стандартам качества или не имели отношения к основной теме и проблематике, были исключены.

Этиология и эпидемиология приобретенных пороков сердца

По причинам формирования приобретенные пороки сердца классифицируются следующим образом:

- дегенеративные или атеросклеротические, они составляют 5-7% от общего количества случаев. Чаще всего поражения клапанов подобного типа развиваются у лиц >60 лет. В последующем за счет отложения кальция на створках пораженных клапанов, происходит прогрессирование поражения как самого клапана, так и клапанного кольца;
- ревматические, формирующиеся на фоне ревматических заболеваний (до 80% случаев);
- пороки сердца, возникающие как результат воспаления эндокарда, формирующего клапаны (эндокардиты);
- поражения клапанов при сифилисе (до 5% случаев) [6].

В эпидемиологическом изучении пороков сердца существует ряд трудностей. Действительно, эти состояния невозможно детально и точно диагностировать только на основании клинической картины, поскольку характерных симптомов, которые возникают зачастую на поздней стадии заболевания, не существует. Рутинное выявление сердечного шума позволяет провести раннюю диагностику, но ему не хватает специфичности, поскольку этот признак может выявляться и без органической патологии сердца (например, при анемии, патологии щитовидной железы) или иметь другие причины, кроме порока клапана. Как правило, хирургические регистры включают большое количество пациентов, которым была проведена операция, но исключают пациентов с незначительными пороками клапанов сердца и пациентов, которым отказано в хирургическом вмешательстве, особенно с чрезмерно высоким хирургическим риском. Таким образом, объективное определение распространенности пороков сердца требует систематического проведения эхокардиографии в популяции, результаты которой можно транслировать на все население. Эта необходимость порождает ожидаемые практические проблемы, которые объясняют нехватку эпидемиологических исследований на основе эхокардиографии в области заболеваний клапанов сердца [7].

В литературе представлены систематизированные данные по распространенности пороков сердца, полученные в крупных исследованиях. Так, исследование Euro Heart Survey II было предпринято в т.ч. для изучения результатов лечения пациентов с пороками сердца и проспективно включало >7 тыс. пациентов из 25 европейских стран, включая Россию [8]. Тем не менее, стоит отметить, что в данном случае также не приходится говорить о классической распространенности пороков, поскольку это исследование проводилось не на репрезентативной популяции, а собранные данные об этиологии и тяжести клапанных пороков не систематизировались. Медиана среднего возраста пациентов составила 71 год (интерквартильный размах 62-80 лет). Пороки нативного клапана вы-

явлены у 5219 (72%) пациентов, из которых у 2152 (41,2% от всех пороков нативных клапанов) имел место аортальный стеноз (АС), у 279 (5,3%) — аортальная регургитация (АР), у 234 (4,5%) — МС, у 1114 (21,3%) — МР, и у 1440 (27,6%) — сочетанные и комбинированные пороки, в т.ч. правого сердца. Кроме того, 28% включенных ранее перенесли восстановительные операции на клапанах. Распределение различных типов заболеваний клапанов в Euro Heart survey показало, что наиболее частым заболеванием клапанов был стеноз аортального отверстия. В то же время, в популяционном исследовании, проведенном в США [9], чаще регистрировалась МР. Эти различия можно объяснить тем фактом, что европейское исследование в основном включало пациентов, направленных на лечение заболеваний клапанного аппарата, по крайней мере, со средней степенью тяжести. Наиболее распространенной этиологией было дегенеративное заболевание клапанов, составляющее 63% всех случаев первичного поражения клапанов со средним возрастом исследуемых >50 лет среди пациентов с заболеваниями АК и митрального клапана (МК), за которым следовала РБС у 22% всех пациентов [8]. В российской популяции среди лиц >70 лет распространенность АС составляет 13,4% случаев, а частота АС в общей популяции ~3-4% [10].

РБС по-прежнему является причиной 22% поражений клапанов среди европейцев. Распространенность вторичной МР не может быть достоверно оценена, согласно мнению исследователей, ее распространенность стоит на следующем после АС месте. Заболеваемость инфекционным эндокардитом составляет ~30 случаев/1 млн человек/год. Подобные показатели в т.ч. связаны с изменением представлений о природе патологии. Так, доказана роль хронического стафилококкового воспаления клапанов без явно манифестирующего ревматического заболевания. В развивающихся странах, как известно, РБС остается ведущей причиной пороков сердца с высокой распространенностью: от 20 до 30 случаев/1 тыс. человек при систематическом эхокардиографическом скрининге. При этом, нозокомиальные инфекции все чаще являются причиной изменений в микробиологии инфекционного эндокардита [11, 12]. В целом, временная и географическая неоднородность иллюстрируют влияние социально-экономического статуса и изменений ожидаемой продолжительности жизни на частоту и проявления пороков сердца. Для снижения бремени клапанных заболеваний потребуется разработка профилактических стратегий в промышленно развитых странах и улучшение социально-экономической среды в развивающихся странах.

Пролапс МК (ПМК) — патологическое изменение, при котором одна или обе створки во время сокращения левого желудочка (ЛЖ) выпячивают-

ся или провисают в полость предсердия. Патология встречается относительно часто, ее распространенность составляет ~2% в общей популяции и характеризуется благоприятным прогнозом. Однако описаны случаи, когда ПМК ассоциировался со злокачественными желудочковыми аритмиями и ВСС у небольшой группы пациентов молодого и среднего возраста. Точные механизмы аритмий у пациентов с ПМК неизвестны, тем не менее, описаны определенные особенности течения патологии ПМК (поражение обеих створок, фиброз папиллярных мышц и дизъюнкция митрального кольца (ДМК), которые характеризуются повышенным риском аритмии [13].

ПМК является наиболее частой причиной первичной МР среди молодого и взрослого населения. В отдельных случаях диагноз можно заподозрить при аускультации сердца, но в большинстве случаев он подтверждается эхокардиографически. Долгое время считалось, что ПМК представляет собой нечто большее, чем просто доброкачественное заболевание. В то же время, у некоторых пациентов в качестве неаритмических осложнений ПМК зарегистрированы неспецифические симптомы и серьезные последствия, такие как симптоматическая тяжелая МР, инфекционный эндокардит и нарушения мозгового кровообращения. У отдельных больных предсердные или желудочковые аритмии могут возникать как серьезные клинические проявления даже при отсутствии значительной МР или гемодинамических нарушений. Предшествующие эпизоды остановки сердца и эпизоды устойчивой желудочковой тахикардии являются мощными предикторами ВСС у пациентов с ПМК. Другие признаки, такие как электрокардиографические отклонения (удлинение интервала QT, нарушения реполяризации), дрожание митральной створки, значительная МР, дисфункция ЛЖ или наличие желудочкового фиброза также были выделены как потенциальные предикторы ВСС [14, 15]. На сегодняшний день широко обсуждается роль ПМК в развитии ВСС из-за высокой распространенности первого в общей популяции, но нет конкретных рекомендаций по стратификации риска у пациентов, а также проблема детально не описана в действующих руководствах [16]. Уточнение факторов риска и выявление механизмов, вызываемых и связанных со злокачественными аритмиями, имеют первостепенное клиническое значение при ведении пациентов с ПМК.

Развитие желудочковой аритмии при ПМК, по-видимому, обусловлено фиброзом ЛЖ и миксоматозной болезнью. С целью выявления особенностей, связанных с рубцово-фиброзными изменениями, вызванными растяжением, и аритмогенным ПМК Perazzolo MM, et al. провели исследование по морфологической оценке МК с особым акцентом на ДМК. Они изучили две отдельные группы

пациентов: с аритмией и со случаями ВСС. Помимо прямого наблюдения, клинических данных, использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца как для выявления фиброза миокарда, так и для морфологической оценки. Авторы также проанализировали корреляцию аускультативных и клинических данных, чтобы разработать комплексный прогностический сценарий для выявления пациентов с ПМК высокого риска и серьезными аритмиями [17]. В общей сложности были обследованы 36 пациентов с аритмогенным ПМК (медиана возраста 44 года) при помощи МРТ с поздним гадолиниевым усилением ЛЖ, с отсутствием или незначительной МР, а также 16 пациентов с ПМК (медиана возраста 40 лет) без усиления (контрольная группа). Сложные желудочковые аритмии включали фибрилляцию желудочков и устойчивую или неустойчивую желудочковую тахикардию. В патологоанатомическую группу исследования в качестве контроля были включены жертвы ВСС с ПМК и фиброзом ЛЖ, а также сердца от пациентов того же пола и возраста, которые внезапно умерли в результате экстракардиальных причин. По результатам исследования, при выявлении очагового фиброза примерно у половины больных ПМК не было установлено взаимосвязи между степенью дисфункции клапана и развитием угрожающих желудочковых нарушений ритма сердца.

В своем исследовании Perazzolo MM, et al. также показали связь между ДМК и наличием боли в груди, дисфункцией митрального кольца (парадоксальное систолическое увеличение диаметра митрального кольца), увеличением частоты желудочковой экстрасистолии и неустойчивых желудочковых аритмий у пациентов с ПМК и различной степенью МР. Чем шире была величина ДМК, тем выше была частота неустойчивых желудочковых аритмий. ДМК >8,5 мм предсказывала неустойчивые желудочковые аритмии с чувствительностью 67% и специфичностью 83%. Фактически, ДМК была частым признаком у пациентов с аритмогенным ПМК (36/52, 69%) и в случаях ВСС с фиброзом ЛЖ. Никакого конкретного порога ДМК для различения пациентов с аритмогенным ПМК выявлено не было [17].

Dejgaard LA, et al. по результатам МРТ сердца 116 пациентов с ПМК и дизъюнкцией сообщили о средней медианной длине ДМК в 3,0 мм. При этом, диапазон показателей варьировал от 0 до 7,0 мм. Также установлено, что пациенты с тяжелыми аритмическими событиями имели более низкую фракцию выброса, выраженный фиброз папиллярных мышц — 4 (36%) vs 6 (9%) ($p=0,03$) [18].

Такой широкий диапазон полученных значений длины ДМК может быть объяснен различиями, связанными с используемым методом измерения, техническими особенностями визуализации (огра-

ниченное пространственное и временное разрешение), сложностью определения границ ДМК (разделение между стенкой левого предсердия (ЛП), МК и передней стенки ЛЖ), а также различиями в популяциях пациентов.

Механизмы желудочковых аритмий у пациентов с ПМК остаются не до конца изученными. В своем обзоре Niarchou A, et al. обсуждают возможную роль так называемых экстраклапанных факторов (дисфункция вегетативной нервной системы, аномалии проводящей системы, фиброзно-мышечная дисплазия мелких коронарных артериол и кардиомиопатии), особенностей ПМК (чрезмерное растяжение сосочковых мышц за выпадающие створки, механическая стимуляция эндокарда удлиненными хордами, диастолическая деполяризация мышечных волокон в избыточных створках с запускаемым повторяющимся автоматизмом), желудочковых субстратов (фиброз ЛЖ на уровне сосочковых мышц и базальной заднелатеральной стенки) и структурных аномалий МК (дилатация митрального кольца, удлиненная митральная створка) [19].

МС. МС является пороком сердца со сравнительно меньшей частотой встречаемости. МС можно разделить на две большие группы: первая группа — ревматический МС (РМС), который возникает в результате РБС, а также является частым осложнением рассеянного склероза. РМС хорошо изучен и имеет установленные диагностические и терапевтические подходы. Вторая группа — неревматический МС, он включает в себя различные патологии, в т.ч. дегенеративный МС вследствие кальцификации митрального кольца или клапана, радиационно-индуцированный МС и врожденный МС [20].

МС характеризуется сужением отверстия МК, нормальный диаметр которого составляет от 4 до 6 см². Симптомы РМС обычно возникают при площади митрального кольца $\leq 1,5$ см². Структурные и функциональные изменения МК приводят к обструкции диастолического кровотока из ЛП в ЛЖ. Градиент трансмитрального давления увеличивается при уменьшении площади митрального кольца, более высокой скорости кровотока и тахикармиях. Со временем увеличение градиента вызывает повышение давления в ЛП, легочных венах и легочной артерии, а также к снижению сердечного выброса, что приводит к одышке при нагрузке и усталости.

Кальциноз митрального кольца (КМК) является результатом дегенеративного процесса и обычно связан с возрастом, женским полом, распространенными сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ИБС. По оценкам, КМК поражает 9% женщин и 3% мужчин >60 лет. КМК особенно часто встречается у пациентов с хронической болезнью почек, где он может проявляться в более молодом

возрасте, а его распространенность увеличивается по мере снижения функции почек. При терминальной стадии болезни почек у ~40% пациентов развивается КМК. В патофизиологии КМК имеют значение множество этиологических моментов: нарушения метаболизма кальция и фосфатов, повышенный гемодинамический стресс и атеросклероз. Кальциноз митрального кольца или МК преимущественно поражает заднюю часть кольца и характеризуется отложением кальция между задней стенкой ЛЖ и задней створкой МК. Вовлечение передней части митрального кольца встречается реже и может быть признаком запущенного заболевания. В исследовании, включавшем 155 пациентов (возраст ≥ 65 лет), неконтрастные МСКТ-изображения (полученные с помощью мультиспиральной компьютерной томографии) показали изолированное поражение заднего кольца у 33% исследуемой популяции по сравнению с 5% случаев поражения передней части кольца и 11% в обоих местах. Распространение кальциноза может наблюдаться на миокард, АК, хорды, сосочковые мышцы и створки МК [20].

Радикальное хирургическое или транскатетерное лечение изолированного КМК проводится редко и чаще всего при тяжелом симптоматическом рассеянном склерозе. Хирургическое лечение сопряжено с высокой смертностью, поскольку большинство пациентов являются пожилыми людьми с множественными сопутствующими заболеваниями. Технически операция при КМК затруднена из-за высокой степени кальциноза, который может выходить за пределы фиброзного кольца и затрагивать соседние стенки предсердий или желудочков. Потенциальные осложнения хирургического вмешательства включают развитие полной атрио-вентрикулярной (АВ) блокады, разрыв желудочка, повреждение коронарного синуса или левой огибающей артерии, системную эмболию и острую клапанную недостаточность. Имплантация клапана в сильно кальцинированное кольцо может привести к значительной парапротезной регургитации, что повышает риск необходимости повторного вмешательства. Механическая декальцинация может ослабить кольцо и повысить риск нарушения АВ-проводимости. Были предложены различные методы кольцевой реконструкции, но все они имеют более высокую оперативную сложность и требуют высококвалифицированных специалистов. Более консервативный подход "сохранение против резекции" может быть рассмотрен, если риск осложненный считается высоким. Практически, хирургическая замена клапана показана и проводится чаще, чем его восстановление (пластика) [21, 22].

В последнее десятилетие чаще применяются транскатетерные вмешательства на МК, особенно для лечения пациентов с высоким хирургическим

риском. В данном случае используется специальный АВ-протез. В 2015г был завершен международный регистр транскатетерной имплантации МК. В него был включен 521 пациент с симптомами и значительной дисфункцией МК (стеноз, регургитация, либо сочетание) с высоким хирургическим риском, и в 11,1% транскатетерной имплантации МК проведена при нативном стенозе. Адекватное функционирование протеза через 30 дней составило 77,2% в целом, и 53,4% в группе больных с КМК [23].

АС. АС является наиболее распространенным приобретенным пороком сердца. На его долю приходится ~35% умеренных и тяжелых заболеваний нативных клапанов, и чаще всего порок имеет дегенеративную природу. По оценкам, распространенность АС составляет 33,9% среди европейцев старше 75 лет. С учетом старения населения ожидается, что в будущем распространенность будет расти [8].

АС чаще всего возникает из-за дегенеративного процесса в АК, связанного с возрастом, врожденной аномальной морфологией (например, двустворчатый АК) или РБС и завершается обширной кальцификацией клапана. Считается, что дегенеративный кальцинирующий АС является результатом длительной нагрузки на створки, что приводит к сложным пролиферативным и воспалительным изменениям, сходным с атеросклерозом. Таким образом, факторы риска АС аналогичны атеросклерозу (повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, сахарный диабет, курение и артериальная гипертензия) и ИБС. Отложения кальция в основании створок клапана еще больше ухудшают их подвижность, что может спровоцировать слияние спаек и еще больше затруднит эффективное открытие клапана [24]. Ревматический АС в развитых странах встречается редко и обычно возникает в сочетании с пороком МК. В отличие от кальцинированного АС, ревматический характеризуется спаечным сращением. Другие факторы, способствующие развитию АС, включают лучевую терапию при процессах в средостении, почечную недостаточность, семейную гиперхолестеринемию и нарушения метаболизма кальция. В некоторых случаях АС может быть обусловлен генетическими аномалиями. В частности, семейная кластеризация наблюдается как при двустворчатом, так и при трехстворчатом АС. Было показано, что мутации гена *NOTCH1* влияют на отложение кальция в семьях с аутосомно-доминантным АС, а полногеномное исследование ассоциаций продемонстрировало связь между однонуклеотидными полиморфизмами в гене липопротеина(а) и кальцификацией АК. Нарушение внутрисердечной гемодинамики характеризуется сужением АВ-отверстия, что приводит к увеличению градиента давления на АК. Повышенный трансклапанный градиент увеличивает

постнагрузку на ЛЖ. Компенсаторное увеличение толщины стенки ЛЖ за счет концентрической гипертрофии ЛЖ изначально нормализует напряжение стенки и компенсирует постнагрузку в соответствии с законом Лапласа, тем самым поддерживая фракцию выброса и ударный объем. Стойко повышенная постнагрузка и напряжение стенки ЛЖ с гипертрофией приводят к ее фиброзу, что в конечном итоге способствует формированию систолической недостаточности ЛЖ, снижению выброса и клинической декомпенсации [25].

Показаниями к вмешательству, согласно рекомендациям класса I, являются:

— тяжелый АС (включая классический и парадоксальный АС с низким потоком и низким градиентом) и одышка при физической нагрузке, наличие сердечной недостаточности, стенокардия, обмороки в анамнезе или при тесте с физической нагрузкой;

— бессимптомный тяжелый АС с умеренно сниженной фракцией выброса ЛЖ <50%;

— бессимптомные пациенты с тяжелым АС, перенесшие операцию на сердце по другим показаниям, например, аортокоронарное шунтирование.

У пациентов с симптомами, перенесших протезирование АК, улучшается выживаемость, качество жизни и систолическая функция ЛЖ. Показания класса 2a рекомендаций для протезирования АК включают бессимптомных пациентов с тяжелым АС и снижением толерантности к физической нагрузке или падение артериального давления при физической нагрузке ≥ 10 мм рт.ст., уровень натрийуретического пептида в плазме >3-х нормальных значений, или увеличение скорости кровотока через АК $\geq 0,3$ м/с/год, а также крайне тяжелый АС с трансклапанной скоростью ≥ 5 м/с. Показаниями класса 2b согласно рекомендациям для протезирования являются пациенты с тяжелым АС и прогрессирующим снижением фракции выброса ЛЖ по крайней мере в 3-х последовательных визуализирующих исследованиях до <60%, а также пациенты с умеренным АС, перенесшие кардиохирургические вмешательства по другим показаниям. Продолжаются дебаты относительно ценности транскатетерной имплантации АК на фоне умеренного АС со сниженной функцией ЛЖ, как, например, в продолжающемся исследовании TAVR UNLOAD (Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Systolic Heart Failure and Moderate Aortic Stenosis) [26].

Нарушения ритма сердца при пороках

Суправентрикулярные тахикардии (СВТ). Как и в общей популяции, основные механизмы СВТ у пациентов с приобретенными пороками сердца включают ри-энтри, повышенный автоматизм и вызванную активность. Макрориентри-контуры

включают пейсмекер-опосредованную АВ-реципрокную тахикардию, АВ-узловую реципрокную тахикардию и внутривентрикулярную реципрокную тахикардию (ВРТ), которая включает также типичное трепетание предсердий.

Из клинически значимых пароксизмальных СВТ самая распространенная — пароксизмальная АВ-узловая реципрокная (ри-энтри) тахикардия, составляющая около половины всех случаев наджелудочковых тахикардий. АВ-узловая реципрокная (ри-энтри) тахикардия обычно дебютирует в возрасте до 40 лет у лиц без признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы, однако нередко случаи их возникновения в зрелом и пожилом возрасте, чаще у женщин. У лиц же с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и пороками сердца, в частности, чаще регистрируются ВРТ (около 10-15% всех случаев СВТ). Данный тип СВТ в большинстве случаев характерен для врожденных пороков сердца, для приобретенной клапанной патологии по встречаемости сопоставим с общей популяцией.

ВРТ характеризуется как макрориентрантная предсердная тахикардия, отличная от обычного трепетания предсердий. ВРТ редко встречается у здоровых и в основном является поздним осложнением при многих клапанных заболеваниях, а также ИБС. Как и трепетание предсердий, она имеет стабильную длину цикла и морфологию зубца Р. Распространенность аритмии среди пациентов, перенесших хирургические процедуры, включающие восстановление предсердий, указывает на особую зависимость от хирургического воздействия. На моделях животных были продемонстрированы послеоперационные тахиаритмии, сходные с теми, которые наблюдается у лиц в т.ч. с клапанной патологией [27].

ФП. ФП встречается у 25-30% пациентов с ИБС и дегенеративными поражениями клапанов. В то же время доказано, что ФП чаще развивается именно при поражении левого АВ клапана. Принципы ведения данной категории пациентов отличаются от таковых при других патологиях сердечно-сосудистой системы и включают антикоагулянтную терапию, в основном с применением антагониста витамина К (варфарин), а не прямые антикоагулянты, и в большинстве случаев рассматривается контроль частоты ритма, а не контроль ритма. Антиаритмические препараты (ААП) IС класса не являются препаратами первого выбора, в связи с риском развития проаритмических эффектов. При симптоматической ФП с влиянием на гемодинамику рассматривается терапия ААП 3 класса. Если синусовый ритм гемодинамически предпочтителен при ИБС, то в случаях клапанной патологии данная цель не имеет первостепенного значения ввиду очень низкой вероятности "удержания синусового

ритма". Возникновение ФП у пациентов, которые также страдают ВРТ, снижает вероятность того, что транскатетерные методы лечения будут эффективны, и может побудить к рассмотрению вопроса о хирургической процедуре "Лабиринт", хотя об ее эффективности при ФП у больных пороками сердца однозначно судить сложно ввиду малочисленности исследований [28]. Использование внутренних предсердных дефибрилляторов и абляция очагов ФП в легочных венах при клапанных заболеваниях также остаются малоизученными.

Желудочковые аритмии. Доступен значительный объем данных о естественном течении желудочковых аритмий и клинических исходах среди пациентов с пороками сердца из-за их распространенности среди взрослых пациентов с ИБС и некоронарогенными заболеваниями, а также повышенной заболеваемости желудочковыми нарушениями ритма сердца. В настоящее время общепризнанным является гипотеза о том, что, как и в случае с ВРТ, желудочковая тахикардия (ЖТ) при пороках включает макрориентрийный контур, зависящий от анатомического препятствия, в данном случае участка выносящего тракта правого желудочка и/или межжелудочковой перегородки [29].

Прогноз пациентов с ЖТ изучен в когорте лиц, в т.ч. перенесших хирургические вмешательства. Внезапная смерть и ЖТ встречались с частотой 1-2% в течение 5 лет среди молодых людей и общей распространенностью до 3-6%. Так, например, у взрослых пациентов устойчивая мономорфная ЖТ встречается редко, но подобная ЖТ индуцируется программированной стимуляцией у 15-30% больных, а в 20-30% случаев после восстановительной операции может иметь место дисфункция синусового узла [30].

Нарушения проводимости сердца. Нарушения межжелудочковой проводимости, особенно блокада правой ножки пучка Гиса, очень часто встречаются после операций по поводу коррекции клапанной патологии. Полная послеоперационная блокада сердца может возникать либо в результате прямого хирургического повреждения ответственной проводящей системы, либо в результате непрямого повреждения вследствие воспалительной реакции. Обычно это связано с хирургическими манипуляциями на межжелудочковой перегородке. Обзор клинических исходов до появления систем электростимуляции, подходящих для пациентов с ИБС, показал, что развитие послеоперационной блокады сердца характеризовалось высоким риском смерти даже при наличии ускользящего ритма [31].

Полная блокада сердца также возникает спонтанно у пациентов с некоторыми структурными пороками сердца. Это может быть вызвано аберрантной анатомией АВ-узла и пучка Гиса у этих па-

циентов, что делает их уязвимыми для случайного хирургического воздействия [31].

Синдром слабости синусового узла (СССУ). Дисфункция или СССУ объединяет целый спектр аритмий, включающий синусовую брадикардию, остановку синусового узла, синоатриальную блокаду и пароксизмальные наджелудочковые тахиаритмии, сменяющиеся периодами брадикардии и/или асистолии [32]. Пациенты могут иметь симптомы тахикардии, брадикардии или те и другие одновременно. Связь симптомов с аритмией устанавливается при помощи суточного мониторирования ЭКГ. Определение этой связи может быть затруднительным в связи с преходящим характером эпизодов аритмий. В этом случае пациенту может быть предложено пройти чреспищеводное электрофизиологическое исследование. Нарушенная функция синусового узла может характеризоваться удлинением скорректированного времени восстановления функции синусно-предсердного узла или времени синоатриального проведения. Однако стоит отметить, что информативность электрофизиологических исследований ограничена низкой чувствительностью и специфичностью метода [33].

При суточном мониторировании ритма сердца паузы чаще наблюдаются во время сна, при этом продолжительность пауз и их клиническая значимость однозначно не определены. Если они связаны с апноэ во время сна, необходимо в первую очередь лечить апноэ. Хотя СССУ зачастую является первичным показанием для имплантации постоянного электрического кардиостимулятора (ЭКС), перманентная стимуляция у этих пациентов не обязательно приводит к улучшению выживаемости, тогда как симптомы брадикардии могут исчезать.

Медикаментозное лечение нарушений ритма при поражении клапанного аппарата сердца

Несмотря на успешное применение антиаритмических препаратов для купирования пароксизмов, клинический опыт в целом показал, что лечение антиаритмическими препаратами вряд ли эффективно подавит рецидивы аритмии, например, ВРТ. Экспериментальные модели по изучению процессов ри-энтри в предсердиях дали хорошее понимание потенциальных благотворных эффектов препаратов классов 1С и 3, которые помогают подавить симптомные аритмии у отдельных пациентов. Однако, проаритмия и неблагоприятное воздействие на функцию желудочков и АВ-узла могут ограничивать их ценность. Новые ААП с активностью, характерной для 3-го класса ААП, не нашли широкого применения при лечении ВРТ [34].

Предсердные аритмии при клапанных пороках встречаются часто и раннее применение амиодарона обычно эффективно у многих пациентов, в т.ч. с патологией правого желудочка. Лечение стойких

аритмий может оказаться сложной задачей и требует советов и рекомендаций со стороны электрофизиологов.

В повседневной практике любой специалист может столкнуться с необходимостью неотложной помощи при развитии СВТ неясного генеза с узкими комплексами QRS, в т.ч. у гемодинамически нестабильных пациентов. Согласно рекомендациям, при неэффективности вагусных приемов пациентам со стабильной гемодинамикой рекомендуется внутривенное введение ААП. Препаратом выбора является аденозин, 10-20-30 мг внутривенно, болюсом). При неэффективности вагусных приемов и аденозина для восстановления синусового ритма (СР) рекомендуется внутривенное введение верапамила или дилтиазема. При неэффективности ААП для восстановления синусового ритма или контроля частоты сердечных сокращений рекомендуется синхронизированная электроимпульсная терапия [35].

Медикаментозная терапия при выписке из больницы для многих пациентов, перенесших операцию на клапане, часто включает терапию β-блокаторами. При угнетении систолической функции желудочков необходимо назначать весь набор препаратов, показанных при лечении хронической сердечной недостаточности. Кратковременный прием силденафила (6-8 нед.) можно рассмотреть у пациентов с нарушением функции правого желудочка, хотя доказательства в пользу этой стратегии отсутствуют. Назначение курсовой терапии амиодароном в течение 2-3 мес. также можно рассмотреть при наличии преходящих предсердных или желудочковых аритмий. В то же время необходимо помнить о необходимости участия электрофизиологов, чтобы гарантировать выбор наилучшего режима комбинированной терапии (рисунок 1). Поскольку аритмии, как предсердные, так и, в меньшей степени, желудочковые, являются наиболее частым поздним осложнением хирургических вмешательств почти при всех пороках сердца, необходимо надлежащее наблюдение за нарушениями ритма сердца на протяжении всей жизни (ЭКГ, холтеровское мониторирование и селективные электрофизиологические исследования с соответствующими нагрузочными тестами).

Немедикаментозные и хирургические методы лечения нарушений ритма при поражении клапанного аппарата сердца

Катетерная абляция. Как было указано, ВРТ представляет собой форму макроориентри-предсердной тахикардии, при которой цепь ри-энтри может замыкаться вокруг любых морфологических очагов, затрагивающих проводящие пути сердца (рубцы после атриотомий, на перегородках, заплаты и т.д.), и часто включает типичный перешеек трепетания предсердий в правом предсердии или другие облас-

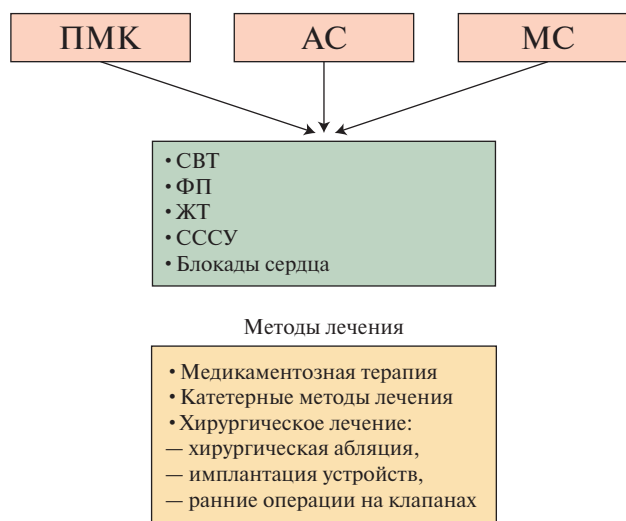


Рис. 1 Нарушения ритма и проводимости при пороках сердца.

Примечание: АС — аортальный стеноз, ЖТ — желудочковая терапия, МС — митральный стеноз, ПМК — пролапс митрального клапана, СВТ — суправентрикулярные тахикардии, СССУ — синдром слабости синусового узла, ФП — фибрилляция предсердий.

ти медленной предсердной проводимости. Целью абляционной терапии является устранение участков с нарушенной проводимостью, тем самым, устранение медленной проводимости, которая способствует возвратной аритмии. Методом выбора при катетерном лечении аритмии обычно являются радиочастотная или криоабляция, и в ретроспективе было показано, что оба метода относительно эквивалентны. Однако для того, чтобы абляция была эффективной, необходимо вызвать трансмуральное поражение, вызывающее полную блокировку проводимости, поскольку любой разрыв в линии абляции может служить очагом для ВРТ. И в то же время, важно свести к минимуму потенциальное повреждение соседних структур при проведении абляции.

Анатомическими ориентирами, представляющими интерес, являются нижняя полая вена, трикуспидальный клапан, коронарный синус, ушко правого предсердия и овальная ямка. Контур цепи ВРТ часто затрагивает кавотрикуспидальный перешеек правого предсердия, между кольцом трехстворчатого клапана, коронарным синусом и нижней полой веной, и прицельная абляция в этой области может быть весьма эффективной. Целью хирургической абляции является создание линий блокады между этими структурами (процедура правостороннего "Лабиринта"), поскольку ВРТ требует большой массы и участка предсердий для поддержания возвратного контура. Морфологические изменения, например, при сопутствующей ИБС, могут осложнять абляционный подход, при котором хирург должен создать индивидуальный набор поражений для успешной абляции, включающий руб-

цы, пятна и блоки. Для создания поражений можно использовать традиционный метод "выкройки и сшивания", энергию криоабляции, радиочастотную энергию, либо альтернативный источник энергии (например, микроволновую энергию), при этом наиболее важным фактором успеха является создание трансмуральных структур поражения [36].

Другие типы тахикардий также могут играть роль в предоперационном и послеоперационном ведении пациентов с пороками сердца. Наблюдается фокальная или автоматическая предсердная тахикардия (также известная как эктопическая предсердная тахикардия). Этот тип тахикардии может разрешиться после резекции и уменьшения объема предсердной ткани, поскольку растяжение и рубцевание предсердий могут играть роль в патогенезе этой разновидности аритмии. Очаговые предсердные тахикардии могут наблюдаться в послеоперационном периоде после операций на сердце, особенно у пациентов, перенесших обширные операции на тканях предсердий. Подобные тахикардии могут разрешиться спонтанно, особенно если они возникают в течение 24 ч после операции, но симптоматические тахикардии, возникающие позже 3-4 дней после операции, вероятно, будут длительными состояниями, требующими вмешательства. Дополнительные пути являются редкой причиной наджелудочковой тахикардии, ввиду чего подходы к лечению в значительной степени перешли к транскатетерной радиочастотной абляции или криоабляции. По этой причине важно рассмотреть возможность абляционной терапии до хирургического вмешательства, если операция ограничит доступ к сердцу (например, при кавопультмональном анастомозе) или к кольцу трехстворчатого клапана или МК. Некоторые центры рекомендуют рутинную предоперационную электрофизиологическую оценку перед операцией у пациентов с высоким риском аритмий [37].

ФП, как правило, наблюдается у возрастных пациентов, перенесших какие-либо вмешательства, а также с систолической и диастолической дисфункцией желудочков. Целью лечения ФП является устранение потенциальных субстратов аритмии, которые часто локализируются в левом предсердии, поддержание функции синусового узла и предсердной функции. Хирургические подходы традиционно включают операции "Лабиринт Кокса III", "Лабиринт левого предсердия" и биатриальный метод [38]. Поскольку дисфункция синусового узла может играть роль в развитии ФП, для снижения частоты пароксизмов часто используется кардиостимуляторная терапия в сочетании с хирургической абляцией. Транскатетерные методы, как правило, сложны и требуют транссептальной или транспергородочной перфорации, а хирургические методы абляции, как правило, более эффективны, чем катетерная абляция у пациентов с сопутствующей

ИБС. Как и при ВРТ-абляции, доступно множество различных методов, включая методы разрезания и сшивания, а также подходы, основанные на радиочастотной, микроволновой или криоабляции, причем каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. "Лабиринт левого предсердия" ориентирован на изоляцию легочных вен и разделение контуров повторного входа от перешейка левого предсердно-желудочкового клапана, коронарного синуса и пучка Бахмана. Лигирование ушка левого предсердия обычно включается в "Лабиринт левого предсердия", чтобы удалить его как потенциальный источник тромбоемболии [39].

Пациентам с известными аритмиями следует лечить аритмии до или во время операции. Однако целесообразность профилактических операций по поводу нарушений ритма сердца зависит от риска развития аритмии у конкретного пациента, который, в первую очередь, зависит от диагноза и типа поражения клапана. Важно отметить, что соображения по поводу профилактических процедур должны включать оценку эффективности, простоту процедуры и способность минимизировать частоту осложнений или сопутствующих заболеваний [40]. Стоит отметить, что методы абляции хоть и помогают предотвращать аритмии, существует риск их потенциального проаритмического эффекта, поскольку в конечном итоге электрические связи восстанавливаются через созданные линии блокады, а также есть опасения по поводу нарушения предсердной синхронности из-за создания линий блока проводимости.

Постоянная электрокардиостимуляция. Дисфункция синусового узла является распространенной проблемой не только у пациентов с ИБС, она имеет место при ряде некоронарогенных заболеваний миокарда, а также может являться результатом хирургических вмешательств на клапанах, которые могли оказать влияние на структуру или артерию синусового узла. Благодаря новым хирургическим методам и лучшему пониманию анатомии сердца, частота хирургически созданной АВ-блокады невелика, но продолжает оставаться проблемой после восстановительных вмешательств [34]. В современную эпоху частота послеоперационной блокады сердца, требующей установки постоянного ЭКС низкая (~1,5%). Послеоперационная АВ-блокада является, согласно рекомендациям, показанием класса I для установки ЭКС из-за высокого риска смерти в этой популяции, независимо от частоты выскальзывания узла или стабильности пациента. Установка ЭКС должна рассматриваться у пациентов с нарушениями гемодинамики вследствие дисфункции синусового узла. Имплантация ЭКС также может рассматриваться у лиц не только с ИБС, у которых частота сердечных сокращений в покое <40 уд./мин или имеют место паузы >3000 мсек [34].

Электроды можно имплантировать трансвенозно через венозную систему в предсердие или желудочек или эпикардиально. Эпикардиальный доступ обычно используется у более молодых пациентов или у пациентов с ограниченным венозным доступом к сердцу. После установки трансвенозного электрода у 25% всех пациентов в среднем через 6,5 лет после имплантации возникает полная или частичная обструкция. Эпикардиальная же установка сохраняет венозный доступ к сердцу, когда необходимо разместить в будущем новые электроды. Эпикардиальные электроды также устанавливаются, когда существует необходимость в желудочковом электроде при наличии механического АВ-клапана (показания класса I рекомендаций) [40].

Необходимо помнить, что у пациентов детского возраста электроды кардиостимулятора служат не так долго, как у взрослых, из-за высокого уровня физической активности, а также роста организма. Согласно результатам исследования [41], работоспособность эпикардиальных предсердных электродов составила 99% через 1 год и 72% через 10 лет, в то время как эпикардиальные желудочковые электроды функционировали в 97 и 60% случаев спустя 1 год и 10 лет, соответственно.

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД). Желудочковые аритмии представляют собой серьезную проблему для пациентов не только с ИБС. Если наджелудочковые аритмии характеризуются симптомами, в т.ч. тяжелыми, то желудочковые аритмии потенциально могут привести к ВСС. Хотя антиаритмическая, в т.ч. катетерная терапия могут снизить частоту желудочковых аритмий, на сегодняшний день наиболее эффективной терапией для снижения частоты ВСС является установка ИКД. Если критерии установки ИКД у взрослых, определенные в ходе многочисленных крупных исследований, хорошо известны, то показания к установке ИКД у пациентов ишемической этиологии носят противоречивый характер. Рекомендации по имплантируемым устройствам у детей и взрослых пересматриваются по мере того, как растет число пациентов с риском внезапной смерти, с постепенным расширением показаний для их установки. Согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации/Общества сердечного ритма 2017г, ИКД показан любому человеку, пережившему остановку сердца из-за желудочковой аритмии, если нет полностью обратимой причины [42]. ИКД также показан пациентам при структурных заболеваниях сердца и спонтанной устойчивой ЖТ или пациентам с обмороками неустановленного генеза с клинически значимыми устойчивыми желудочковыми аритмиями, индуцируемыми при электрофизиологическом исследовании. Имплантацию ИКД также следует рассматривать у пациентов с низкой фрак-

цией выброса желудочков, поскольку эти пациенты подвергаются риску внезапной смерти, а также у пациентов с обмороками и прогрессирующими структурными заболеваниями сердца, у которых тщательные инвазивные и неинвазивные исследования не смогли определить причину.

Существует несколько различных методов установки ИКД. Традиционный трансвенозный путь с использованием подключичной вены является наиболее распространенным способом введения электрода ИКД в желудочек. Однако, как и в случае с ЭКС, наличие внутрисердечного шунтирования или небольшая масса тела пациента могут потребовать установки эпикардиальной системы. Важно учитывать необходимость установки ИКД перед плановой кардиохирургической операцией, поскольку эпикардиальный доступ может быть лучшей конфигурацией устройства у пациентов с дилатацией полостей сердца, либо с выраженными органическими изменениями. Эпикардиальные системы могут быть установлены с использованием стандартного эпикардиального электрода со специальной катушкой, помещенной в перикард, после чего электроды туннелируют в специальный карман в брюшной полости, где размещается генератор ИКД. Этот метод эффективен при низких порогах дефибрилляции и может быть осуществлен даже минимально инвазивным способом [43].

Заключение

Несмотря на изученность проблемы приобретенных пороков сердца, остаются вопросы, касающиеся сопряженных состояний и аритмических осложнений. Если современное понимание природы аритмий у взрослых больных ИБС относительно полно сложилось, благодаря накопленным знаниям и применению инновационных методов лечения, то у пациентов с клапанной патологией целый ряд вопросов остаются малоизученными. Малочисленность исследований и анатомическое разнообразие данной патологии создают трудности в систематизации имеющихся знаний в виде конкретных рекомендаций. Тем не менее, модели на животных и применение развивающихся терапевтических технологий предоставили нам ценную информацию об анатомических основах аритмии в этой группе больных и помогли понять некоторые проблемы предотвращения их рецидивов. Разработка методов изучения основных патофизиологических изменений как в миокарде, так и эндокарде, приводящих к аритмиям, поможет сосредоточить дальнейшие усилия на улучшении диагностики и результатов лечения.

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

Литература/References

- Chulkov VS, Gavrilova ES, Chulkov VS, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases: emphasis on correction of behavioral risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):4278. (In Russ.) Чулков В. С., Гаврилова Е. С., Чулков В. С. и др. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3S):4278. doi:10.15829/1560-4071-2021-4278.
- Pogosova NV, Boytsov SA. Preventive cardiology 2024: state of the problem and development prospects. *Cardiologia*. 2024;64(1):4-13. (In Russ.) Погосова Н. В., Бойцов С. А. Профилактическая кардиология 2024: состояние проблемы и перспективы развития. *Кардиология*. 2024;64(1):4-13. doi:10.18087/cardio.2024.1.n2636.
- 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5160. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5160. doi:10.15829/1560-4071-2022-5160.
- Vokeria LA, Rubtsov PP. Supraventricular arrhythmia syndrome in adult patients with congenital heart defects. *Annals of Arrhythmology*. 2020;17(4):247-55. (In Russ.) Бокерия Л. А., Рубцов П. П. Синдром наджелудочковых аритмий у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. *Анналы аритмологии*. 2020;17(4):247-55. doi:10.15275/annaritmol.2020.4.4.
- Kumar A, Avishay DM, Jones CR, et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(1):147-58. doi:10.31083/j.rcm.2021.01.207.
- Cardiology: national guidelines. 2nd edition, revised and enlarged. edited by E. V. Shlyakhto. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 800 p. (In Russ.) Кардиология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. под ред. Е. В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 800 с. ISBN: 978-5-9704-7193-7.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
- Iung B, Delgado V, Rosenhek R, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140(14):1156-69. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041080.
- Peters AS, Duggan JP, Trachiotis GD, et al. Epidemiology of Valvular Heart Disease. *Surg Clin North Am*. 2022;102(3):517-28. doi:10.1016/j.suc.2022.01.008.
- Dren' EV, Lyapina IN, Pecherina TB, et al. Phenotype of a modern patient with valvular heart diseases: literature review. *CardioSomatics*. 2023;14(4):269-82. (In Russ.) Дрень Е. В., Ляпина И. Н., Печерина Т. Б. и др. Фенотип современного пациента с приобретенными пороками клапанов сердца: обзор литературы. *КардиоСоматика*. 2023;14(4):269-82. doi:10.17816/CS601825.
- Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med*. 2020;20(1):31-5. doi:10.7861/clinmed.cme.20.1.1.
- Ruan R, Liu X, Zhang Y, et al. Global, Regional, and National Advances Toward the Management of Rheumatic Heart Disease Based on the Global Burden of Disease Study 2019. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(13):e028921. doi:10.1161/JAHA.122.028921.
- Faletta FF, la Franca E. Mitral Valve Prolapse, Mitral Annular Disjunction, and Arrhythmias. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(23):2850-53. doi:10.1016/j.jcin.2023.11.006.
- Essayagh B, Sabbag A, Antoine C, et al. Presentation and Outcome of Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):637-49. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.029.
- Nagata Y, Bertrand PB, Levine RA. Malignant Mitral Valve Prolapse: Risk and Prevention of Sudden Cardiac Death. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2022;24(5):61-86. doi:10.1007/s11936-022-00956-3.
- Tani T, Konda T, Kitai T, et al. Mitral Annular Disjunction-A New Disease Spectrum. *Cardiol Clin*. 2021;39(2):289-94. doi:10.1016/j.ccl.2021.01.011.
- Perazzolo MM, Basso C, De Lazzari M, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005030. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005030.
- Dejgaard LA, Skjolsvik ET, Lie OH, et al. The Mitral Annulus Disjunction Arrhythmic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):1600-9. doi:10.1016/j.jacc.2018.07.070.
- Niarchou P, Prappa E, Liatakis I, et al. Mitral Valve Prolapse and Mitral Annular Disjunction Arrhythmic Syndromes: Diagnosis, Risk Stratification and Management. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(9):295. doi:10.31083/j.rcm.2309295.
- Al-Taweel A, Almahmoud MF, Khairandish Y, et al. Degenerative mitral valve stenosis: Diagnosis and management. *Echocardiography*. 2019;36(10):1901-9. doi:10.1111/echo.14495.
- Cheng R. How to Manage Mitral Stenosis Due to Mitral Annular Calcification. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(10):148. doi:10.1007/s11886-021-01567-3.
- Alexis SL, Malik AH, El-Eshmawi A, et al. Surgical and Transcatheter Mitral Valve Replacement in Mitral Annular Calcification: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e018514. doi:10.1161/JAHA.120.018514.
- Guerrero M, Dvir D, Himbert D, et al. Transcatheter Mitral Valve Replacement in Native Mitral Valve Disease With Severe Mitral Annular Calcification: Results From the First Multicenter Global Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(13):1361-71. doi:10.1016/j.jcin.2016.04.022.
- Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(4):488-508. doi:10.1016/j.mayocp.2018.01.020.
- Joseph J, Naqvi SY, Giri J, et al. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*. 2017;130(3):253-63. doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.005.
- Marcoff L, Gillam LD. Aortic Stenosis: Risk Stratification and Timing of Surgery. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(3):89-95. doi:10.1007/s11886-022-01835-w.
- Leonelli F, Bagliani G, Boriani G, et al. Arrhythmias Originating in the Atria. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9(3):383-409. doi:10.1016/j.ccep.2017.05.002.
- Somberg J, Molnar J. Atrial fibrillation and valve disease. *Adv Cardiol*. 2002;39:39-48. doi:10.1159/000058909.
- Khairy P. Arrhythmias in Adults With Congenital Heart Disease: What the Practicing Cardiologist Needs to Know. *Can J Cardiol*. 2019;35(12):1698-707. doi:10.1016/j.cjca.2019.07.009.
- Haugaa KH, Edvardsen T, Amlie JP. Prediction of life-threatening arrhythmias — still an unresolved problem. *Cardiology*. 2011;118(2):129-37. doi:10.1159/000327093.
- Flowers ME, Garber K, Temples HS. Identifying Congenital Heart Block in Primary Care. *J Pediatr Health Care*. 2023;37(5):478-83. doi:10.1016/j.pedhc.2023.03.001.
- Wung SF. Bradyarrhythmias: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2016;28(3):297-308. doi:10.1016/j.cnc.2016.04.003.
- Chang W, Li G. Clinical review of sick sinus syndrome and atrial fibrillation. *Herz*. 2022;47(3):244-50. English. doi:10.1007/s00059-021-05046-x.

34. Sidhu S, Marine JE. Evaluating and managing bradycardia. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(5):265-72. doi:10.1016/j.tcm.2019.07.001.
35. Juricheva JuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, et al. New antiarrhythmic drug III class niferidil, as an effective means of restoring sinus rhythm in persistent atrial fibrillation. *Vestnik of arrhythmology.* 2012;70:32-43. (In Russ.) Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил, как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии.* 2012;70:32-43.
36. Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4484. (In Russ.) Бокерия А.Л., Голухова Е.З., Попов С.В. и др. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.
37. Carberry T, Tsao S, Chaouki AS. Patient-activated anti-tachycardia pacing in adult congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022;45(6):711-6. doi:10.1111/pace.14475.
38. Uzzaman MM, Manoly I, Pannikar M, et al. Surgical treatment of atrial fibrillation in elderly patients undergoing high risk cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2024;19(1):415. doi:10.1186/s13019-024-02796-7.
39. Wolf RK. Surgical Treatment of Atrial Fibrillation. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2021;17(1):56-64. doi:10.14797/VNDG5944.
40. Cecchin F, Halpern DG. Cardiac Arrhythmias in Adults with Congenital Heart Disease: Pacemakers, Implantable Cardiac Defibrillators, and Cardiac Resynchronization Therapy Devices. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9(2):319-28. doi:10.1016/j.ccep.2017.02.013.
41. Sherwin ED, Shah MJ. Leadless Pacemakers in Patients with Congenital Heart Disease. *Card Electrophysiol Clin.* 2023; 15(4): 421-32. doi:10.1016/j.ccep.2023.06.002.
42. Kazmirczak F, Chen KA, Adabag S, et al. Assessment of the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline Recommendations for Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(9):e007488. doi:10.1161/CIRCEP.119.007488.
43. Kamp NJ, Al-Khatib SM. The subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in review. *Am Heart J.* 2019;217:131-9. doi:10.1016/j.ahj.2019.08.010.10.

Возможности акустического анализа голоса в диагностике хронических неинфекционных заболеваний: систематический обзор и метаанализ

Гаранин А. А., Айдумова О. Ю., Рубаненко А. О., Хуморова А. Р., Колсанов А. В.
ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара, Россия

Цель. Определение возможностей использования параметров акустического анализа голоса в диагностике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

Материал и методы. Поиск информации проводился согласно требованиям и положениям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) в базах данных PubMed, Google Scholar, Clinical Trials, Киберленинка и eLibrary. В окончательный анализ полнотекстовых статей было отобрано 4 публикации, включающие 6 исследований. В этих исследованиях проводился акустический анализ голоса при сахарном диабете 1 и 2 типа, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, пневмонии. В метаанализе проводилась оценка изменений частоты основного тона (Jitter) и амплитуды сигнала голоса (Shimmer) у пациентов с ХНИЗ в сравнении со здоровыми добровольцами.

Результаты. В метаанализ на основе Jitter и Shimmer включены 203 пациента с ХНИЗ и 132 здоровых добровольца. Jitter у пациентов с ХНИЗ оказался статистически значимо большим, по сравнению с пациентами без заболеваний (стандартизованная разность средних 2,23, 0,83-3,62, $I^2=97,03\%$, $p=0,002$). Shimmer у пациентов с исследуемыми заболеваниями также оказался статистически значимо большим по сравнению с пациентами без заболеваний (стандартизованная разность средних 0,81, 0,11-1,52, $I^2=91,06\%$, $p=0,024$).

Заключение. Текущий систематический обзор и метаанализ продемонстрировали возможность применения акустического анализа голоса в диагностике ХНИЗ.

Ключевые слова: акустический анализ голоса, Jitter, Shimmer, хронические неинфекционные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/04-2025

Рецензия получена 17/04-2025

Принята к публикации 30/04-2025



Для цитирования: Гаранин А. А., Айдумова О. Ю., Рубаненко А. О., Хуморова А. Р., Колсанов А. В. Возможности акустического анализа голоса в диагностике хронических неинфекционных заболеваний: систематический обзор и метаанализ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(7):4407. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4407. EDN: QEOUOE

Potential of acoustic voice analysis in diagnostics of noncommunicable diseases: a systematic review and meta-analysis

Garanin A. A., Aidumova O. Yu., Rubanenko A. O., Khumorova A. R., Kolsanov A. V.
Samara State Medical University. Samara, Russia

Aim. To determine the potential of using acoustic voice analysis parameters in diagnosis of noncommunicable diseases (NCDs).

Material and methods. The information search was carried out according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) in the PubMed, Google Scholar, Clinical Trials, Cyberleninka and eLibrary databases. Four publications, including six studies, were selected for the final analysis of full-text articles. These studies included acoustic voice analysis in diabetes type 1 and 2, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia. The meta-analysis assessed changes in voice frequency (Jitter) and amplitude (Shimmer) in patients with NCDs compared to healthy volunteers.

Results. The meta-analysis based on Jitter and Shimmer included 203 patients with NCDs and 132 healthy volunteers. Jitter in patients with NCDs was significantly higher compared to patients without diseases

(standardized mean difference 2,23, 0,83-3,62, $I^2=97,03\%$, $p=0,002$). Shimmer in patients with the diseases under study also turned out to be significantly higher compared to patients without diseases (standardized mean difference 0,81, 0,11-1,52, $I^2=91,06\%$, $p=0,024$).

Conclusion. The current systematic review and meta-analysis demonstrated the possibility of using acoustic voice analysis in the diagnosis of NCDs.

Keywords: acoustic voice analysis, Jitter, Shimmer, non-communicable diseases.

Relationships and Activities: none.

Garanin A. A.* ORCID: 0000-0001-6665-1533, Aidumova O. Yu. ORCID: 0000-0001-5673-7958, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-

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

[Гаранин А. А.* — к.м.н., директор научно-практического центра дистанционной медицины, ORCID: 0000-0001-6665-1533, Айдумова О. Ю. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0001-5673-7958, Рубаненко А. О. — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Хуморова А. Р. — врач по медицинской профилактике научно-практического центра дистанционной медицины, ORCID: 0009-0008-2914-2463, Колсанов А. В. — д.м.н., профессор РАН, ректор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ORCID: 0000-0002-4144-7090].

4689, Khumorova A. R. ORCID: 0009-0008-2914-2463, Kolsanov A. V. ORCID: 0000-0002-4144-7090.

*Corresponding author: sameagle@yandex.ru

Received: 02/04-2025

Revision Received: 17/04-2025

Accepted: 30/04-2025

For citation: Garanin A. A., Aidumova O. Yu., Rubanenko A. O., Khumorova A. R., Kolsanov A. V. Potential of acoustic voice analysis in diagnostics of noncommunicable diseases: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4407. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4407. EDN: QEOUOE

СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, HNR — соотношение сигнал/шум, Jitter — изменения частоты основного тона, Shimmer — изменения амплитуды сигнала, SMD — Standardized Mean Difference (стандартизованная разность средних).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Акустические параметры голоса изменяются при хронических неинфекционных заболеваниях.
- Имеющиеся литературные данные по данной проблеме немногочисленны и противоречивы.

Что добавляют результаты исследования?

- По данным проведенного метаанализа у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями изменения частоты основного тона (Jitter) и изменения амплитуды сигнала (Shimmer) оказались статистически значимо большими, по сравнению с пациентами без заболеваний.

Key messages

What is already known about the subject?

- Acoustic parameters of the voice change in non-communicable diseases.
- Available literature data on this issue are few and contradictory.

What might this study add?

- According to the meta-analysis, in patients with noncommunicable diseases, changes in the voice frequency (Jitter) and amplitude (Shimmer) turned out to be significantly higher compared to patients without diseases.

Введение

Изучение механизмов голосообразования берет свое начало с середины XIXв, когда стало возможным проведение физиологических и акустических методов исследования. Одной из основных теорий образования голоса считается миоэластическая теория фонации, которая впервые была представлена Ferrein в 1741г. Согласно данной теории, голосовые связки пассивно движутся под влиянием проходящего между сомкнутыми краями потока воздуха. Частота колебания голосовых связок определяется их эластическими свойствами. По Ferrein, ключевыми факторами голосообразования являются создающий давление под голосовыми связками поток воздуха и напряжение мышц гортани. При этом воздушный поток через дыхательные мышцы контролируется со стороны центральной нервной системы для создания определенного напряжения мышц гортани и эффекта резонанса в полостях выше и ниже голосовой щели для создания того или иного звука. Еще одной теорией голосообразования является нейроронаксическая теория Husson (1950). Согласно этой теории, голосовые связки колеблются не пассивно, а активно сокращаются и расслабляются под влиянием нервной регуляции по нижнегортанному нерву. Активность голосовых связок была установлена авторами эмпирически. В эксперименте оказалось, что частота нервных

импульсов, идущих к гортанной мышце по возвратному нерву, совпадает с частотой колебания голосовых связок. Теория Husson вызвала много споров, но до сих пор в научном обществе существуют обе эти теории [1].

Сложность механизма голосообразования, включающего влияние работы центральной нервной системы, периферического голосового аппарата, дыхательных мышц и необходимого потока воздуха для нормального голосообразования, открывает большие перспективы в диагностике множества разнородных, но схожих по механизмам влияния на процесс голосообразования, заболеваний. При помощи акустического анализа голоса возможны диагностика и контроль за ведением пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона или болезнь Альцгеймера [2-4]. Также акустические параметры голоса изменяются при заболеваниях с нарушением непрерывности потока воздуха над голосовыми связками — сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма и др. [5-7]. Еще одной группой заболеваний, влияющих на акустические параметры голоса, являются заболевания, связанные непосредственно с изменением морфологии голосовых связок (ушиб гортани, новообразования гортани и т.д.) [8, 9].

Основными параметрами, определяемыми при акустическом анализе голоса, являются частота основного тона вибрации, частотный диапазон, соотношение сигнал/шум (HNR — harmonic-to-noise ratio), Jitter и Shimmer. Частота основного тона представляет собой число периодов (вибрационных циклов голосовых связок) в секунду и измеряется в герцах. Частотный диапазон — это разница между максимальной и минимальной частотами основного тона. HNR рассчитывается как отношение периодических волн к аperiodическим (случайным, определяемым как шум). Jitter — это мера частотной вариабельности к частоте основного тона, отражает отклонение следующих друг за другом голосовых циклов по частоте. Shimmer — показатель вариабельности амплитуды голосовых нот, отражает отклонение по интенсивности смежных голосовых циклов [10].

В последние годы количество публикаций, посвященных изучению голосовых биомаркеров неуклонно возрастает, однако возможность и целесообразность их использования в диагностике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) остаются недостаточно изученными.

Цель исследования — определение возможностей использования параметров акустического анализа голоса в диагностике ХНИЗ.

Материал и методы

Поиск информации проводился согласно требованиям и положениям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [11] в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Clinical Trials, Киберленинка и eLibrary. Выбор исследований проходил при использовании поисковых запросов, ключевых слов и логических операторов. В обзор включались исследования, опубликованные в период с 2015 по 2025гг. В данный систематический обзор не включены доклады конференций, диссертации, описания клинических случаев, книги, метаанализы, систематические обзоры, нарративные и описательные обзоры, письма читателям, рекомендации, исследования на животных. В качестве основного языка литературы были выбраны английский и русский языки. При поиске литературы использовались следующие ключевые слова: "акустический анализ голоса" ("acoustic voice analysis"), "акустический анализ речи" ("acoustic speech analysis"), "заболевания" ("diseases"). Поиск источников проводился двумя независимыми исследователями, достигшими консенсуса.

Риск систематической ошибки. Оценку риска систематической ошибки индивидуальных исследований, включенных в систематический обзор, проводили с помощью опросника Robins-I tool для нерандомизированных исследований¹. Общий риск систематической ошибки оценивали по 8 доменам: ошибка конфаундинга (Bias due to confounding, D1), ошибка отбора участников исследования (Bias due to selection of participants, D2),

ошибка классификации воздействий (Bias classification of interventions, D3), ошибка, связанная с отклонением от намеченного вмешательства (Bias due to deviations from intended interventions, D4), ошибка пропуска данных (Bias due to missing data, D5), ошибка измерения результатов (Bias in measurement of outcomes, D6), ошибка представления результатов (Risk of bias in selection of the reported result, D7) и общая оценка (Overall risk of bias, D8).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программе MedCalc, версия 20.104 (MedCalc Software Ltd.). По модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии проведен метаанализ. Результаты метаанализа представлялись в виде логограммы. Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 , а также индекса гетерогенности $I^2 > 40\%$, $p < 0,10$. Метаанализ абсолютных значений показателя в исследуемой и контрольной группах выполнялся по данным о среднем арифметическом значении и стандартном отклонении с учетом числа исследуемых в сравниваемых группах. Оценивали возможность диагностики ХНИЗ с помощью голосовых биомаркеров, используя стандартизованную разность средних (Standardized Mean Difference, SMD) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

При литературном поиске по указанным ранее отдельным и комбинированным ключевым словам и базам данных получено суммарно 909 публикаций первичного поиска, из которых 277 публикации найдены в PubMed, 250 работ проанализировано в базе Google Scholar, 92 работы в Киберленинке, 282 публикации в базе данных eLibrary и 8 — в Clinical Trials. Из данного перечня работ было удалено 59 дублирующих публикаций и к дальнейшей оценке результатов поиска литературы допущено 850 работ.

Из полученного количества публикаций были исключены 362 работы, не отвечающих критериям отбора исследований, такие как постерные доклады, диссертации, систематические обзоры, метаанализы, описания клинических случаев и прочее. Из доступных анализу работ 488 исследования имели полнотекстовый вариант. При оценке текста статей из анализа были исключены 484 работы по причине отклонения от параметров дизайна исследования. В результате к окончательному анализу допущены 4 полнотекстовых исследования (рисунок 1). При анализе каждой публикации учитывались показатели количества пациентов в каждой группе, применение метода акустического анализа голоса, а также изучаемые параметры голоса испытуемых.

В исследовании, проведенном Gölaç H, et al., оценивались изменения параметров акустического анализа голоса у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. В исследование включили 91 пациента (51 с сахарным СД 2 типа и 40 здоровых волонтеров). Оценивали по группам следующие параметры — частоту основного тона, Jitter и Shimmer (как

¹ ROBINS-I tool (Risk of Bias In Non-randomized Studies) <https://www.riskofbias.info/welcome/home> (03.05.2025).

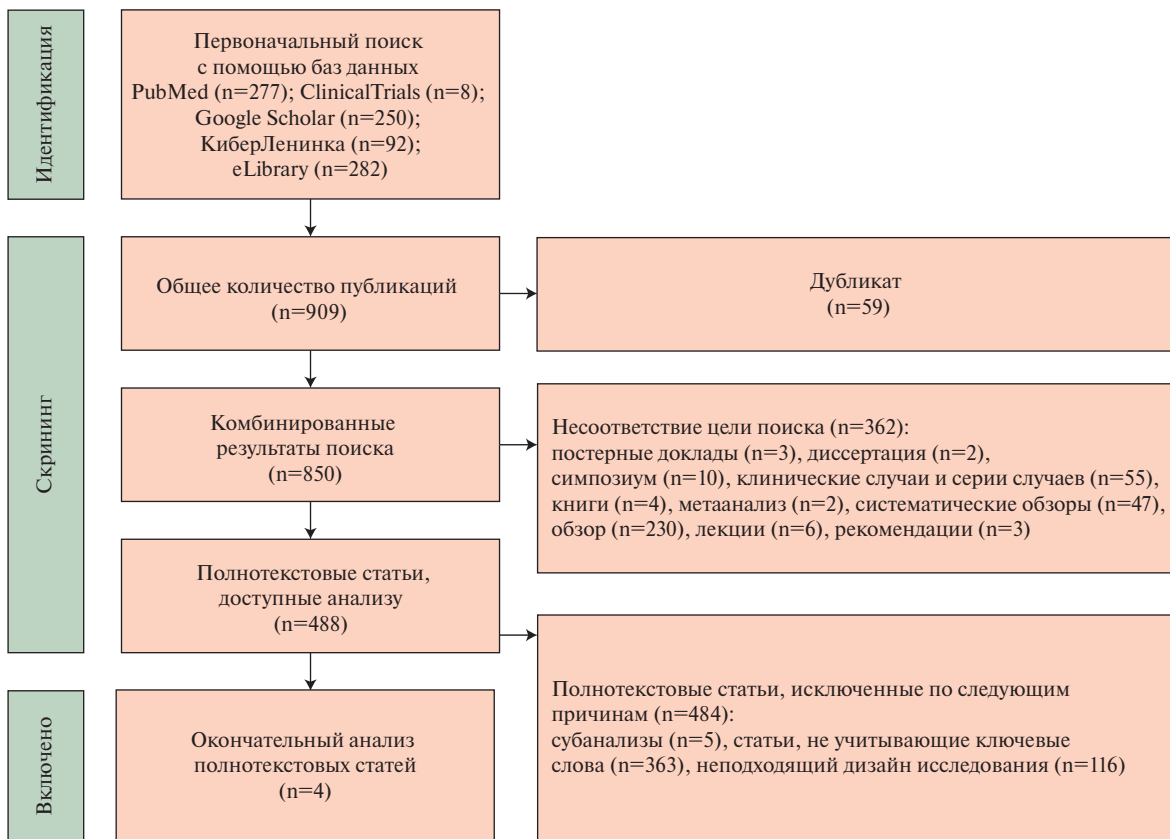


Рис. 1 Диаграмма PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) выбора исследований для проведения анализа.

абсолютные, так и локальные), а также HNR с использованием программного обеспечения Praat. Статистически значимые различия были выявлены только для абсолютных значений Jitter у пациентов с СД, по сравнению со здоровыми добровольцами [12]. Влияние СД на акустические параметры голоса также было исследовано Kara E, et al. Исследователи включили 64 пациента, из которых 32 пациента составили группу пациентов с СД 1 типа и 32 пациента — группу здоровых лиц. Оценивали также Jitter, Shimmer, а также основную частоту и HNR. При оценке параметров голоса по группам статистически значимых различий по Jitter и Shimmer у пациентов с СД, по сравнению со здоровыми добровольцами выявлено не было [13].

Saeed A, et al. исследовали изменения параметров акустического анализа голоса у пациентов с бронхолегочными заболеваниями. В исследовании было включено 30 пациентов с бронхиальной астмой и 30 пациентов с ХОБЛ. Тяжесть заболевания оценивалась по данным спирометрии. Параметры акустического анализа голоса этих пациентов сравнивались с нормальными показателями. В группе с ХОБЛ субъективная оценка слухового восприятия голоса выявила нарушения голосообразования у 30% пациентов, в группе бронхиальной астмы — 16,7%. Отклонения же пара-

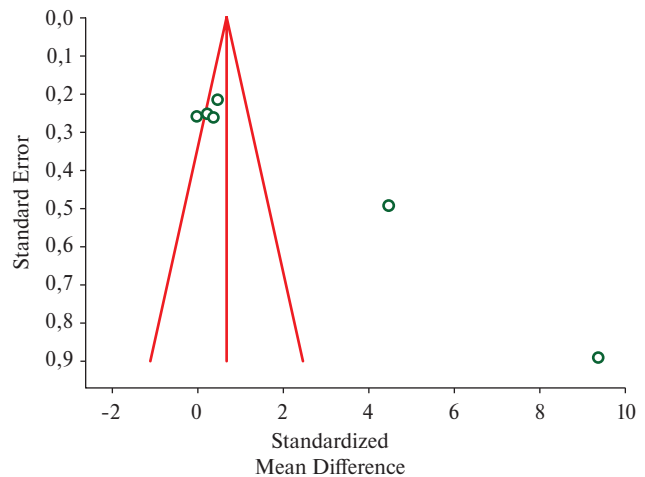


Рис. 2 Риск публикационного смещения оценки значения Jitter при исследуемых заболеваниях.

метров акустического анализа голоса (HNR, Jitter, Shimmer) наблюдалось у 100% пациентов в обеих группах. При этом изменения голоса имели прямую корреляцию с тяжестью заболевания, а также приемом флутиказона пропионата (в группе пациентов с бронхиальной астмой) и ипратропия бромида (в группе пациентов с ХОБЛ) [14]. Особенности изменения параметров акустического анализа

Таблица 1

Результаты систематического обзора литературных источников

Исследование	Размер выборки (n)	Группы сравнения (n)	Группа вмешательства, Jitter	Группа контроля, Jitter	Группа вмешательства, Shimmer	Группа контроля, Shimmer	Краткое заключение
Gölaç H, 2021 [12]	91	СД (n=51) Здоровые добровольцы (n=40)	1,1629±2,1818	0,3484±0,5152	5,9287±10,8098	3,2411±4,3829	Статистические значимые различия были выявлены только для абсолютных значений Jitter у пациентов с СД, по сравнению со здоровыми добровольцами
Kara I, 2022 [13]	64	СД (n=32) Здоровые добровольцы (n=32)	0,3452±0,1358	0,3158±0,0947	1,6337±0,5479	1,5592±0,0947	Статистически значимых различий по Jitter и Shimmer у пациентов с СД, по сравнению со здоровыми добровольцами выявлено не было
Neili Z, 2018 ²	60	ХОБЛ (n=30) Здоровые добровольцы (n=30)	3,16±2,21	3,15±1,46	19,39±6,91	18,21±7,76	Статистически значимые различия у пациентов с ХОБЛ, по сравнению со здоровыми людьми были выявлены только по показателю интенсивности и абсолютному значению Jitter
Neili Z, 2018 ²	60	Пневмония (n=30) Здоровые добровольцы (n=30)	3,89±2,25	3,15±1,46	19,8±8,4	18,21±7,76	Статистически значимые различия у пациентов с пневмонией, по сравнению со здоровыми людьми были выявлены только по показателю интенсивности и абсолютному значению Jitter
Saeed A, 2018 [14]	60	Бронхиальная астма (n=30) Нормальные показатели	0,97±0,13	0,34±0,15	0,95±0,12	0,52±0,26	Выявлены статистически значимые различия в Jitter и Shimmer у пациентов с бронхиальной астмой, по сравнению со здоровыми людьми
Saeed A, 2018 [14]	60	ХОБЛ (n=30) Нормальные показатели	2,02±0,2	0,34±0,15	1,06±0,24	0,52±0,26	Выявлены статистически значимые различия в Jitter и Shimmer у пациентов с ХОБЛ, по сравнению со здоровыми людьми

Примечание: СД — сахарный диабет, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, Jitter — изменения частоты основного тона, Shimmer — изменения амплитуды сигнала.

голоса при бронхолегочных заболеваниях также посвящена работа Neili Z, et al.² Учеными было исследовано 30 пациентов с пневмонией и 30 пациентов с ХОБЛ. Группу сравнения составили 30 здо-

ровых добровольцев. Оценивали HNR, Shimmer и Jitter у пациентов с заболеваниями в сравнении со здоровыми людьми. Статистически значимые различия по сравнению со здоровыми людьми у пациентов как с ХОБЛ, так и с пневмонией были выявлены только по показателю интенсивности и абсолютному значению Jitter.

Результаты проведенного систематического обзора суммированы в таблице 1.

² Neili Z, Fezari M, Abdeghani R. Analysis of Acoustic Parameters from Respiratory Signal in COPD and Pneumonia patients. 2018 International Conference on Signal, Image, Vision and their Applications (SIVA). 2018;1-4. doi:10.1109/SIVA.2018.8661111.

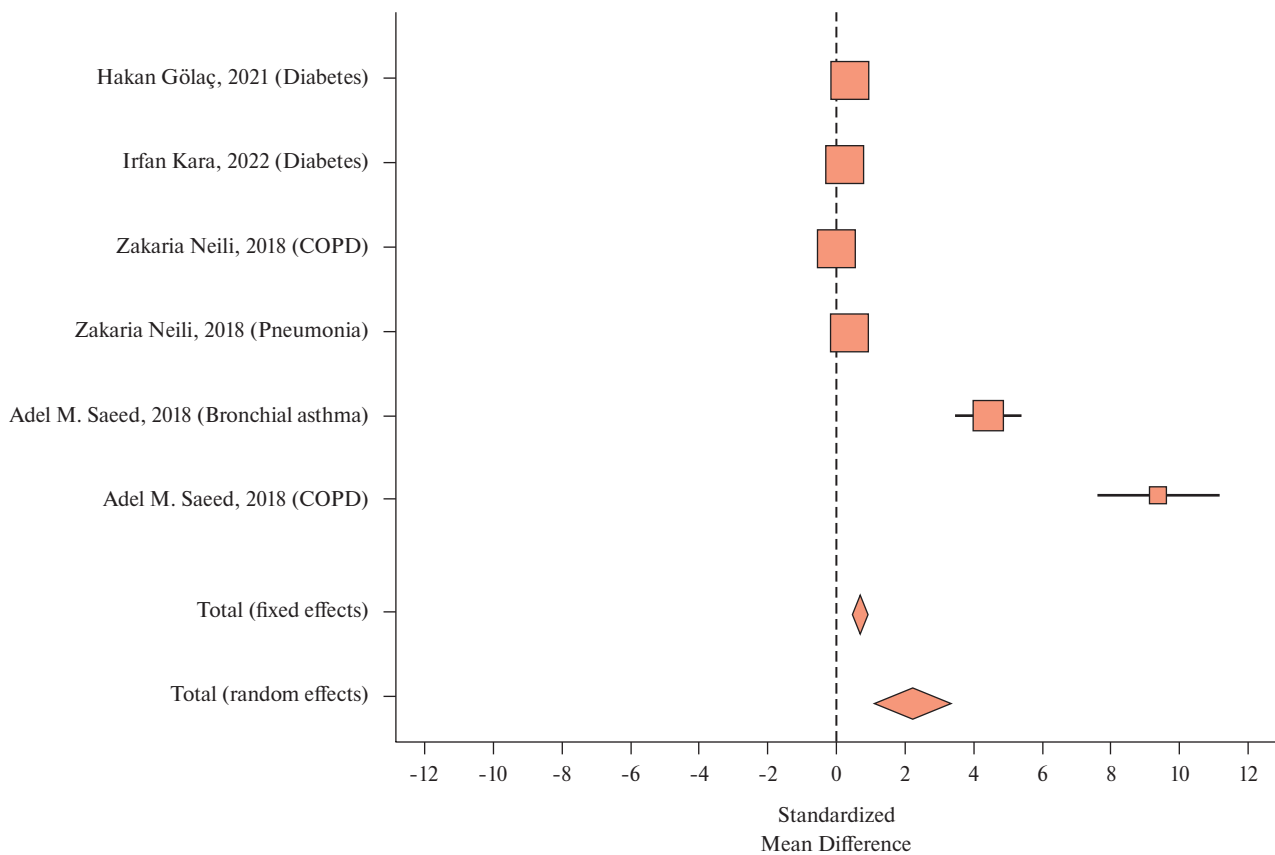


Рис. 3 Модель случайных эффектов при оценке величины Jitter при исследуемых заболеваниях.

Учитывая, что по данным оцениваемых исследований наибольшее диагностическое значение среди параметров акустического анализа речи при ХНИЗ имели Jitter и Shimmer, нами было принято решение проводить метаанализ в отношении именно этих показателей.

Таким образом, в метаанализ при оценке возможности диагностики ХНИЗ на основе Jitter вошли 6 исследований, включающих пациентов с СД (1 и 2 типов), ХОБЛ, пневмонией и бронхиальной астмой. Общее количество пациентов составило 203 человека, здоровых добровольцев — 132 человека.

На рисунке 2 приведена воронкообразная диаграмма рассеяния значений исследуемого параметра при данных заболеваниях. Обращает на себя внимание отсутствие исследований с отрицательным результатом, а также значительный разброс размера эффектов для одного из включенных исследований относительно оси центральной тенденции. Таким образом, в данном случае риск публикационного смещения высокий.

Так, по результатам проведенного метаанализа у пациентов с ХНИЗ (СД, ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмония) Jitter оказался статистически значимо большим по сравнению с пациентами без заболеваний: SMD 2,23, 0,83-3,62, $I^2=97,03\%$, $p=0,002$ (рисунок 3).

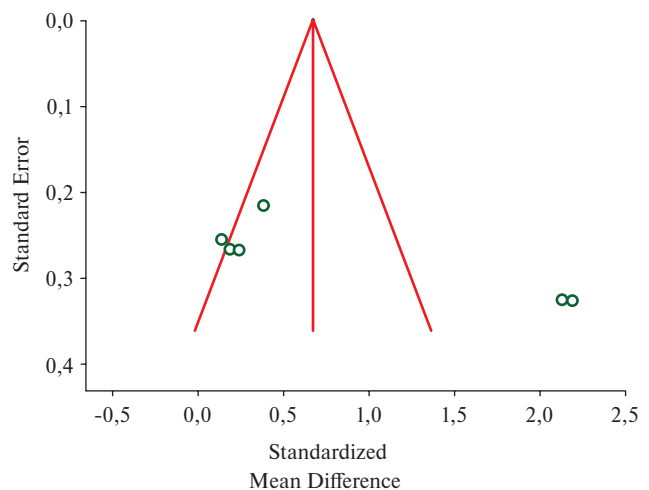


Рис. 4 Риск публикационного смещения оценки значения Shimmer при исследуемых заболеваниях.

Вышеуказанные исследования также вошли в проведенный метаанализ возможности диагностики ХНИЗ по Shimmer. Рисунок 4 отражает воронкообразную диаграмму рассеяния значений исследуемого параметра при данных заболеваниях. Обращает на себя внимание отсутствие исследований с отрицательным результатом, а также значительный разброс размера эффектов для двух включенных исследований относительно оси централь-

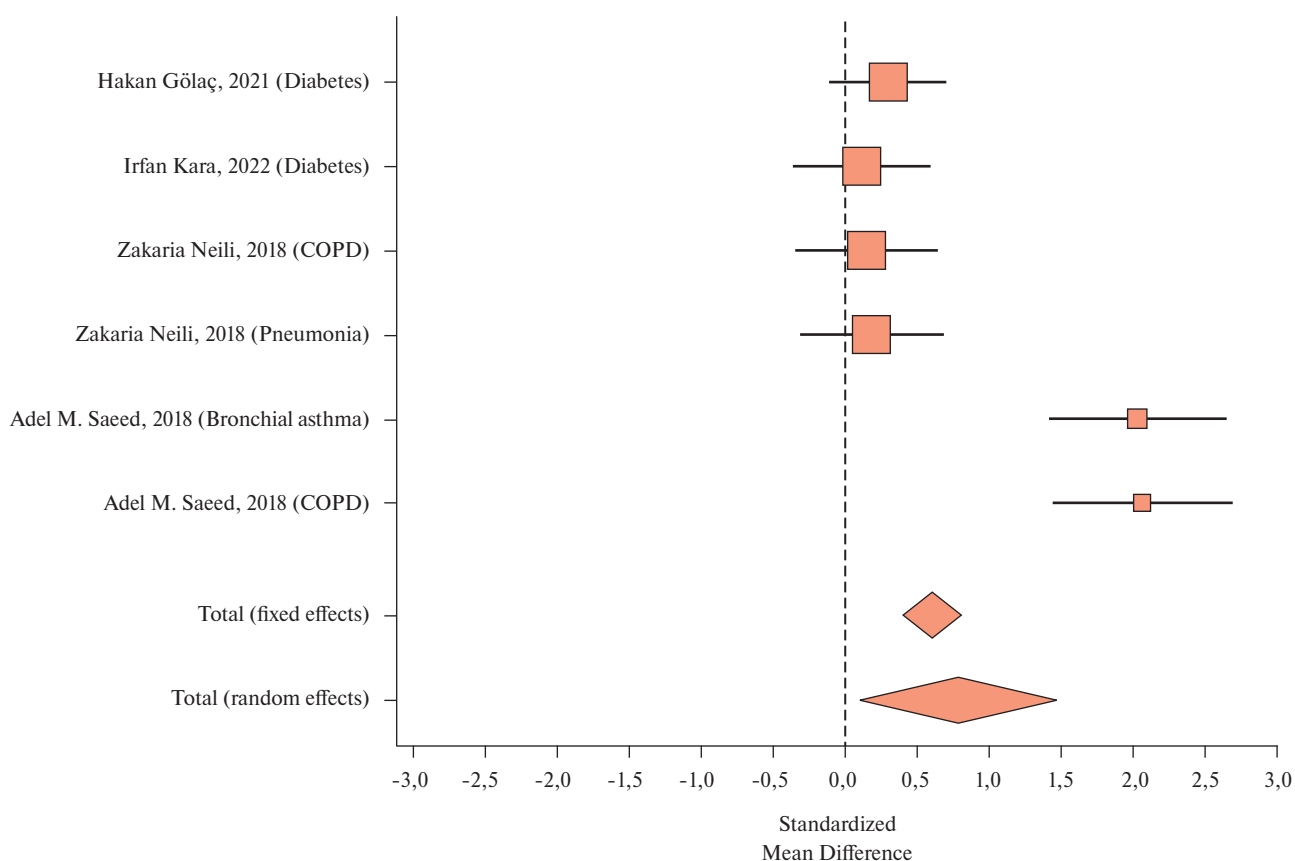


Рис. 5 Модель случайных эффектов при оценке величины Shimmer при исследуемых заболеваниях.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Gölaç, 2021	-	+	-	+	-	+	+	-
Neili, 2019	-	+	-	+	-	+	+	-
Kara, 2023	-	+	-	+	-	+	+	-
Saeed, 2018	-	+	-	+	-	+	+	-

Domains:

- D1: Ошибка конфаундинга
- D2: Ошибка отбора участников исследования
- D3: Ошибка классификации воздействий
- D4: Ошибка, связанная с отклонением от намеченного вмешательства
- D5: Ошибка пропуска данных
- D6: Ошибка измерения результатов
- D7: Ошибка представления результатов
- D8: Общая оценка

Judgement

- Moderate
- + Low

Рис. 6 Анализ риска систематической ошибки. Результат о каждом элементе риска систематической ошибки для каждого включенного исследования.

ной тенденции. Таким образом, в данном случае риск публикационного смещения также высокий.

По результатам проведенного метаанализа у пациентов с ХНИЗ (СД, ХОБЛ, бронхиальная

астма, пневмония) Shimmer оказался статистически значимо бóльшим, по сравнению с пациентами без заболеваний: SMD 0,81, 0,11-1,52, I²=91,06%, p=0,024). Данные представлены на рисунке 5.

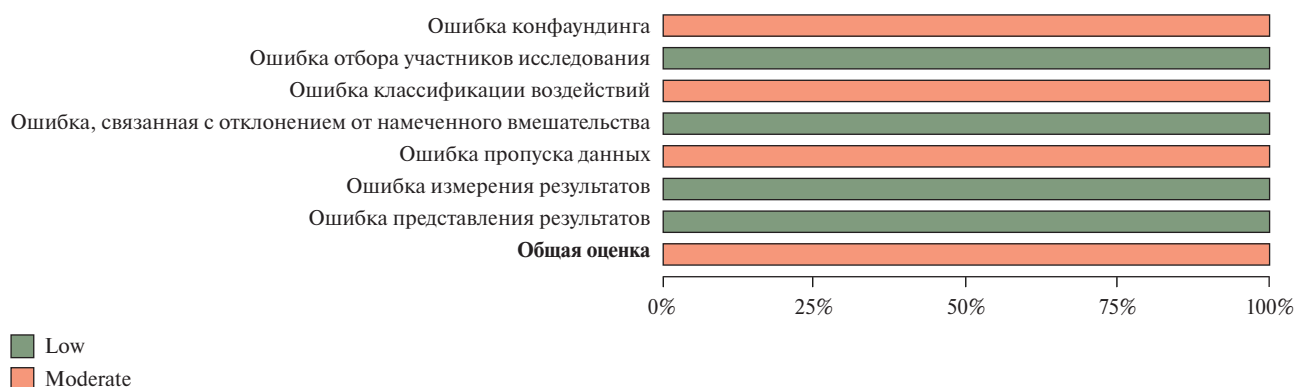


Рис. 7 Анализ рисков систематической ошибки включенных исследований. Представлены результаты о каждом элементе риска систематической ошибки по всем включенным исследованиям.

Оценка рисков систематической ошибки. Результаты оценки риска систематической ошибки представлены на рисунках 6 и 7. Во всех исследованиях был определенный риск конфаундинга (D1), также во всех исследованиях отсутствовала информация о пропущенных значениях (D5). Таким образом, оценка включенных исследований показала, что все работы имеют средний риск систематических ошибок.

Обсуждение

В целом данный метаанализ продемонстрировал возможность использования таких показателей акустического анализа речи, как Jitter и Shimmer в диагностике ХНИЗ (СД 1 и 2 типов, ХОБЛ, пневмонии и бронхиальной астмы). В то же время, анализ источников литературы обнаружил противоречивые данные. Так, метаанализ оценки изменения акустических параметров речи у пациентов с СД по сравнению со здоровыми людьми, включивший 321 пациента с СД 2 типа и 171 здорового добровольца не выявил статистически значимых различий по группам по следующим показателям: Jitter, Shimmer, HNR, частота основного тона [15]. Возможно, причина данного противоречия заключается в устойчивости голосовых связок к неблагоприятному воздействию СД. Так, в своем исследовании Gölaç Н. указывал, что изменение голосовых параметров характерно для пациентов со стажем СД 2 типа >10 лет [12]. Таким образом, данные о целесообразности проведения акустического анализа голоса для диагностики СД противоречивы. Необходимы дальнейшие исследования и анализ накопленных данных. Однако акустический анализ голоса может использоваться в оценке тяжести и длительности течения СД.

В настоящее время респираторные заболевания представляют собой серьезную глобальную проблему, требующую эффективных методов диагностики для своевременного вмешательства. Целесообразность применения акустического анализа голоса не вызывает сомнений для диагностики заболеваний бронхолегочной системы, что еще раз подтвержда-

ют данные настоящего метаанализа. Также возможно использование метода в диагностике COVID-19 (COrona Virus Disease 2019) [16]. При этом большое значение имеет возможность дистанционного бесконтактного проведения обследования.

Применение акустического анализа голоса при других бронхолегочных заболеваниях является также обоснованным по данным литературы. По сообщениям различных исследователей цифровые биомаркеры, основанные на акустических сигналах голоса, на сегодняшний день стали ценными индикаторами функционирования дыхательной системы. Последние достижения в области алгоритмов машинного обучения открывают многообещающие перспективы для выявления и диагностики респираторных заболеваний с помощью анализа и обработки таких биомаркеров на основе аудиосигнала. В постоянно растущем числе исследований используются методы машинного обучения для извлечения значимой информации из аудиобиомаркеров [17]. Отмечается, что на тенденции в исследованиях повлияла пандемия: наблюдается всплеск исследований в области диагностики COVID-19, сбора данных с мобильных устройств и систем удаленной диагностики.

Заключение

Текущий систематический обзор и метаанализ продемонстрировали возможность использования акустического анализа голоса в диагностике ХНИЗ. Однако при оценке полученных данных необходимо также учитывать тяжесть заболевания и его длительность. Возможная ниша применения акустического анализа голоса в большей степени находится в области контроля течения заболевания, динамике состояния пациента, чем в первичной диагностике. Безусловным преимуществом данной методики является возможность дистанционной диагностики, что особенно актуально в период постпандемии при проведении телемедицинских консультаций и телемониторинга. Полагаем, что увеличение числа рандомизированных контролируемых исследований, посвященных акусти-

ческому анализу голоса при различных хронических заболеваниях, поможет определить область возможного применения данного метода.

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

Литература/References

1. Ermakova II. Correction of the voice and speech in children and adolescents. 2-nd edition. M.: Prosveschenie: "Educational literature", 1996. p. 143. (In Russ.) Ермакова И.И. Коррекция речи и голоса у детей и подростков. 2-е изд.: М.: Просвещение: АО "Учебная литература", 1996. 143 с.
2. Ngo QC, Motin MA, Pah ND, et al. Computerized analysis of speech and voice for Parkinson's disease: A systematic review. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;226:107133. doi:10.1016/j.cmpb.2022.107133.
3. Saeedi S, Hetjens S, Grimm MOW, et al. Acoustic Speech Analysis in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11(6):1789-97. doi:10.14283/jpad.2024.132.
4. Chiaramonte R, Bonfiglio M. Acoustic analysis of voice in bulbar amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies. *Logoped Phoniatr Vocol.* 2020;45(4):151-63. doi:10.1080/14015439.2019.1687748.
5. Amir O, Abraham WT, Azzam ZS, et al. Remote Speech Analysis in the Evaluation of Hospitalized Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *JACC: HEART FAILURE.* 2022;10(1):41-9. doi:10.1016/j.jchf.2021.08.008.
6. Bringel KA, Leone DCMG, João Vitor L, et al. Voice Analysis and Neural Networks as a Clinical Decision Support System for Patients With Lung Diseases. *Mayo Clin Proc Digital Health.* 2024;2(3):367-74. doi:10.1016/j.mcpdig.2024.06.006.
7. Saghiri MA, Vakhnovetsky J, Amanabi M, et al. Exploring the impact of type II diabetes mellitus on voice quality. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2024;281:2707-16. doi:10.1007/s00405-024-08485-4.
8. Ocal B, Tatar EC, Topta G, et al. Evaluation of Voice Quality in Patients With Vocal Fold Polyps: The Size of a Polyp Matters or Does it? *J Voice.* 2020;34(2):294-9. doi:10.1016/j.jvoice.2019.04.009.
9. Ho GY, Leonhard M, Denk-Linnert DM, et al. Pre- and intraoperative acoustic and functional assessment of the novel APrevent® VOIS implant during routine medialization thyroplasty. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2020;277:809-17. doi:10.1007/s00405-019-05756-3.
10. Bogomilskiy MR, Radtsig EYu, Degtyareva DV. Features of acoustic voice analysis in children. *Bulletin of RGMU.* 2013;3(11):48-51. (In Russ.) Богомильский М. Р., Радциг Е. Ю., Дегтярева Д. В. Особенности акустического анализа голоса у детей. *Вестник РГМУ.* 2013;3(11):48-51.
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. doi:10.1136/bmj.b2700.
12. Gölaç H, Atalik G, Türkcın AK, et al. Disease related changes in vocal parameters of patients with type 2 diabetes mellitus. *Logoped Phoniatr Vocol.* 2022;47(3):202-8. doi:10.1080/14015439.2021.1917653.
13. Kara I, Temiz F, Doganer A, et al. The effect of type 1 diabetes mellitus on voice in pediatric patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2023;280:269-75. doi:10.1007/s00405-022-07543-z.
14. Saeed AM, Riad NM, Osman NM, et al. Study of voice disorders in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Bronchol.* 2018;12:20-6. doi:10.4103/ejb.ejb_34_17.
15. Hamdan AL, Daou CAZ, Hosri J, et al. Effect of Diabetes Mellitus Type 2 on Voice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Folia Phoniatr Logop.* 2024;76(3):219-231. doi:10.1159/000534271.
16. González CE, Batalla FN, Iglesias PM, et al. Dysphonia and other voice alterations associated with COVID-19: Systematic review. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).* 2024;75(4):252-9. doi:10.1016/j.otoeng.2024.02.005.
17. Kapetanidis P, Kalioras F, Tsakonias C, et al. Respiratory Diseases Diagnosis Using Audio Analysis and Artificial Intelligence: A Systematic Review. *Sensors (Basel).* 2024;24(4):1173. doi:10.3390/s24041173.

Идентификация патогенной делеции c.925_931del гена рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), характерной для финской Карелии, в семье с семейной гиперхолестеринемией в Петрозаводске. Клинический случай

Корнева В. А.¹, Мандельштам М. Ю.², Орлов А. В.³, Кузнецова Т. Ю.¹, Захарова Ф. М.²

¹ФГБОУ ВО "Петрозаводский государственный университет". Петрозаводск; ²ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины". Санкт-Петербург; ³ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН. Москва, Россия

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — одно из самых частых моногенных заболеваний человека, чаще всего вызываемое дефектами гена рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*). Своевременная диагностика СГХС позволяет проводить профилактику сердечно-сосудистой патологии. Представлено клиническое наблюдение по выявлению делеции семи нуклеотидов c.925_931del в гене *LDLR* в семье из Петрозаводска; эта делеция ассоциирована с высоким уровнем общего холестерина плазмы крови и холестерина липопротеинов низкой плотности. Второй вариант нуклеотидной последовательности гена *LDLR* c.58G>A, обнаруженный в той же семье, не сегрегировал с гиперхолестеринемией. Обнаруженная делеция является причиной СГХС, а проведенный каскадный анализ позволил установить диагноз СГХС у сестры, племянника, дочери и внука пробанда и исключить этот диагноз у внука.

Ключевые слова: клинический случай, патогенный вариант, семейная гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарность. Благодарим руководство ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины" за проведение на базе института молекулярно-генетического исследования.

Поступила 07/02-2025

Рецензия получена 02/03-2025

Принята к публикации 12/04-2025



Для цитирования: Корнева В. А., Мандельштам М. Ю., Орлов А. В., Кузнецова Т. Ю., Захарова Ф. М. Идентификация патогенной делеции c.925_931del гена рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), характерной для финской Карелии, в семье с семейной гиперхолестеринемией в Петрозаводске. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(7):4353. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4353. EDN: IIKOTK

Identification of pathogenic deletion c.925_931del of the low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) gene, characteristic of Finnish Karelia, in a family with familial hypercholesterolemia in Petrozavodsk. A case report

Korneva V. A.¹, Mandelstam M. Yu.², Orlov A. V.³, Kuznetsova T. Yu.¹, Zakharova F. M.²

¹Petrozavodsk State University. Petrozavodsk; ²Institute of Experimental Medicine. Saint Petersburg; ³Institute of Biomedical Problems. Moscow, Russia

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common monogenic diseases in humans, most often caused by defects in the low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) gene. Early diagnosis of FH makes it possible to prevent cardiovascular diseases. We present a case of the detection of a seven-nucleotide deletion c.925_931del in the *LDLR* gene in a family from Petrozavodsk. This deletion is associated with high levels of total plasma cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol. The second variant of the nucleotide sequence of the *LDLR* gene c.58G>A, detected in the same family, did not segregate with hypercholesterolemia. The detected deletion is the cause of FH, and the conducted cascade analysis made it possible

to establish a diagnosis of FH in the sister, nephew, daughter and granddaughter of the proband and to rule out this diagnosis in the grandson.

Keywords: case report, pathogenic variant, familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgement. We are grateful to the management of the Institute of Experimental Medicine for conducting a molecular genetic study at the institute.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: fzakharova@mail.ru

[Корнева В. А. — доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института им. проф. А. П. Зильбера, ORCID: 0000-0003-2231-4695, Мандельштам М. Ю. — в.н.с. отдела молекулярной биологии, генетики и фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7135-3239, Орлов А. В. — н.с. лаборатория физиологии кардиореспираторной системы и баромедицины, ORCID: 0000-0003-1290-0113, Кузнецова Т. Ю. — зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института им. проф. А. П. Зильбера, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Захарова Ф. М. — с.н.с. отдела молекулярной биологии, генетики и фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9558-3979].

Korneva V. A. ORCID: 0000-0003-2231-4695, Mandelstam M. Yu. ORCID: 0000-0002-7135-3239, Orlov A. V. ORCID: 0000-0003-1290-0113, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Zakharova F. M.* ORCID: 0000-0002-9558-3979.

*Corresponding author: fzakharova@mail.ru

Received: 07/02-2025

Revision Received: 02/03-2025

Accepted: 12/04-2025

For citation: Korneva V. A., Mandelstam M. Yu., Orlov A. V., Kuznetsova T. Yu., Zakharova F. M. Identification of pathogenic deletion c.925_931del of the low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) gene, characteristic of Finnish Karelia, in a family with familial hypercholesterolemia in Petrozavodsk. A case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4353. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4353. EDN: IIKOTK

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВВП — варианты нуклеотидной последовательности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ФК — функциональный класс.

Ключевые моменты

- Частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в России достигает 1:173, но подавляющее число случаев ее своевременно не диагностируется.
- Спектр патогенных вариантов нуклеотидной последовательности, ведущих к СГХС, является специфичным для каждой популяции.
- ДНК-диагностика СГХС и каскадный анализ в семье пробанда с идентифицированным патогенным вариантом нуклеотидной последовательности позволяют выявить заболевание до развития атеросклероза и его осложнений.

Key messages

- The incidence of familial hypercholesterolemia (FH) in Russia reaches 1:173, but the overwhelming majority of cases are not diagnosed in a timely manner.
- The profile of pathogenic nucleotide sequence variants leading to FH is specific to each population.
- DNA diagnostics of FH and cascade analysis in the family of a proband with an identified pathogenic variant of the nucleotide sequence make it possible to identify the disease before the development of atherosclerosis and its complications.

Введение

Частота семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в Российской Федерации составляет 1:173 [1]. Несмотря на распространенность этого заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГХС часто остается не диагностированной и без должного лечения. Роль генетической диагностики чрезвычайно велика, поскольку она позволяет поставить более точный диагноз, помогает определить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и начать раннюю терапию для пациентов высокого риска, а также провести каскадный скрининг родственников. Чаще всего патогенные изменения нуклеотидной последовательности при СГХС локализуются в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) [2].

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациент И., (1955 г.р.) 65 лет, пробанд. С 44 лет знает о повышенном уровне холестерина (ХС), по этому поводу за медицинской помощью не обращался, гиполипидемическая терапия не проводилась.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) дебютировала в возрасте 48 лет клиникой стенокардии напряжения II функционального класса (ФК). По коронароангиографии диагностирован стенозиру-

ющий коронарный атеросклероз, выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) в возрасте 55 лет.

В возрасте 56 лет у пациента была диагностирована СГХС, определенная форма — 26 баллов согласно критериям DLCN (Dutch Lipid Clinic Network), показатели липидного спектра: общий ХС 14 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) до 11 моль/л.

Анамнез жизни: не курит. Наследственность отягощена по сердечно-сосудистой патологии (отец умер в возрасте 48 лет от инфаркта миокарда). С 2005г диагностирован сахарный диабет (СД) 2 типа, постоянный прием метформина.

Результаты физикального осмотра

При осмотре: состояние удовлетворительное, рост 176 см, вес 83 кг. Сухожильные ксантомы, ксантелазмы век, липоидная дуга роговицы (выявлялась до 45 лет). Артериальное давление 125/80 мм рт.ст. Пульс 67 уд./мин, ритмичный. Размеры относительной сердечной тупости на 1,5 см кнаружи в V межреберье. Тоны сердца отчетливые, первый тон больше второго, патологических шумов нет. Над легкими ясный легочный звук, дыхание везикулярное, патологических шумов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень не пальпируется. Отеков нет.

<p>Впервые диагностирована дислипидемия в возрасте 44 лет: Общий ХС 14 ммоль/л, ХС ЛНП 11 ммоль/л</p>	<p>Факторы риска: СД 2 типа. Наследственность отягощена: отец умер в 48 лет от инфаркта миокарда</p>	<p>48 лет: ИБС стенокардия напряжения 56 лет: АКШ Сухожильные ксантомы, ксантелазмы век. Установлен диагноз СГХС Старт гиполипидемической терапии (розувастатин 10-40 мг/сут.). Общий ХС 7,6 ммоль/л, ХС ЛНП 3,4 ммоль/л, ЛП(а) 0,52 г/л</p>	<p>Обследование семьи Сестра: СГХС, ИБС стенокардия напряжения, АКШ, инфаркт миокарда, ЧКВ Дочь: СГХС Племянник: СГХС Внучка: дислипидемия Внук: нормальные показатели липидов</p>	<p>56-65 лет: клиника ИБС в форме: Стенокардии напряжения ФК II. Прием статинов. Общий ХС 6,5-7,2 ммоль/л, ХС ЛНП 2,8-3,4 ммоль/л. Полная атриовентрикулярная блокада, ПЭКС. Смерть от рака толстой кишки в возрасте 65 лет</p>
--	---	--	--	--

Рис. 1 Пациент И., временная шкала.

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), ПЭКС — постоянная кардиостимуляция, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 1

Клинические и биохимические проявления СГХС в семье пациента И.

	Возраст, лет	Общий ХС, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	ХС ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛП(а), г/л	ИБС
Пробанд И.	65	14,0	11,0	1,0	2,3	0,5	Стенокардия напряжения и АКШ в возрасте 48 лет
Сестра пробанда	69	8,6	6,5	0,6	2,5	0,8	Стенокардия напряжения, АКШ, ОИМ, ЧКВ
Дочь пробанда	35	7,8	6,3	1,1	0,9	0,3	Клиники ИБС нет
Внучка М. пробанда	12	7,7	6,2	1,3	0,7	0,1	Клиники ИБС нет
Внук А. пробанда	9	3,5	2,0	1,2	0,8	0,2	Клиники ИБС нет
Племянник пробанда	36	7,9	6,1	1,1	1,0		Клиники ИБС нет

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), ОИМ — острый инфаркт миокарда, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Предварительный диагноз: ИБС. Стенокардия I ФК. Состояние после АКШ (2010г). СГХС.

Временная шкала

На рисунке 1 представлено описание ключевых событий клинического случая, расположенных в хронологическом порядке.

Диагностическая оценка

За время наблюдения за пациентом было проведено обследование его семьи. Показатели липидного спектра пациента и членов его семьи представлены в таблице 1.

Дочь пробанда (35 лет) — повышение общего ХС до 7,8 ммоль/л, ХС ЛНП до 6,3 ммоль/л; ксантом, ксантелазм, липоидной дуги не выявлено, клиники ИБС нет, толщина интима-медиа сонных артерий 0,7 мм. Принимает розувастатин 10 мг/сут., на этом фоне уровень ХС ЛНП 4,5 ммоль/л, липопротеин(а) (ЛП(а)) в норме. Диагностирована СГХС, определенной форма.

Сестра пробанда (69 лет) — в возрасте 63 лет диагностирована СГХС, ксантом, ксантелазм, ли-

поидной дуги при осмотре не выявлено. Показатели липидного спектра представлены в таблице 1. В анамнезе — СД 2 типа, постоянный прием гипогликемических препаратов, артериальная гипертензия с постоянным приемом гипотензивных препаратов. Клиника стенокардии напряжения II ФК в течение 10 лет, в возрасте 61 года выполнена коронароангиография и операция (маммарокоронарный шунт передней нисходящей артерии, АКШ правой коронарной артерии, после чего — клиника стенокардии I-II ФК. Принимала аторвастатин в дозе 20 мг/сут., уровень ХС ЛНП 4 ммоль/л. В марте 2023г перенесла острый инфаркт миокарда, выполнено чрескожное коронарное вмешательство шунта к огибающей артерии. На фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут. и эзетимибом 10 мг/сут. ХС ЛНП до 2,4 ммоль/л.

Племянник пробанда (сын сестры, 37 лет) — выявлено повышение общего ХС до 7,9 ммоль/л, ХС ЛНП до 6,1 ммоль/л. Ксантом, ксантелазм, липоидной дуги при осмотре не выявлено.

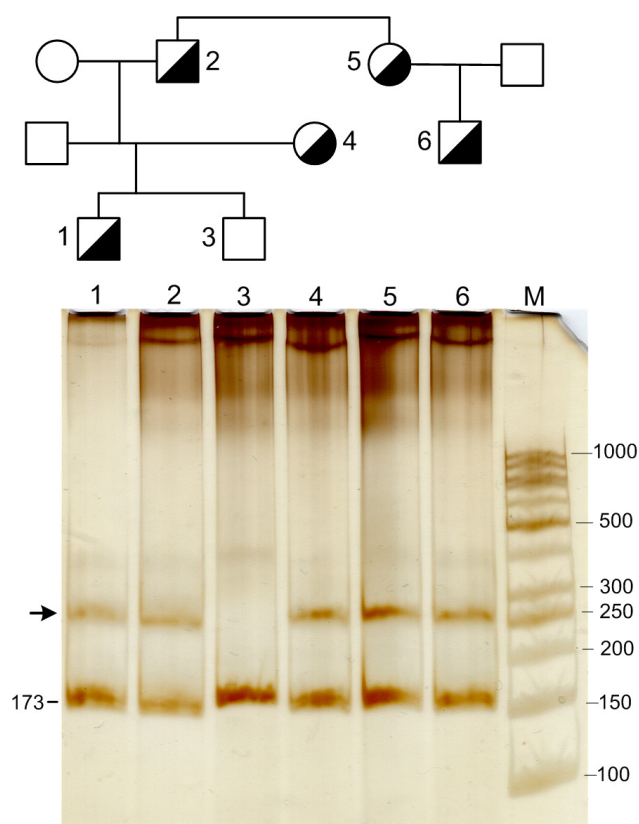


Рис. 2 Наследование делеции с.925_931del7 в семье пробанда. На дорожках № 1-6 представлены ПЦР-продукты экзона 6 гена *LDLR* пробанда (дорожка 2), его дочери (дорожка 4), его двух внуков (дорожки 1 и 3), его сестры (дорожка 5) и племянника (дорожка 6). Дополнительная зона гетеродуплексов, присутствующая на дорожках № 1, 2, 4, 5, 6 (отмечена стрелкой), помимо зоны основного амплификата (173 п.н.), свидетельствует о наличии в данных образцах делеции в гетерозиготном состоянии. М — маркер молекулярного веса, цифры справа от рисунка указывают размер фрагментов маркера в парах нуклеотидов.

Примечание: ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Клиники ИБС, признаков стенозирующего атеросклероза каротидных артерий нет. Начата терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут. Клинически диагностирована СГХС.

Внучка пробанда (12 лет) — клинически диагностирована СГХС, определенная форма.

Клинический диагноз

Клинический диагноз пациента И. (пробанда): СГХС. ИБС. Стенокардия I ФК. Состояние после АКШ (2010г).

Медицинские вмешательства

Всем членам семьи выполнен молекулярно-генетический анализ. Варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) гена *LDLR* идентифицировали путем секвенирования всех экзонов гена после их амплификации методом полимеразной цепной реакции [3]; при семейном анализе гетерозиготную делецию с.925_931del детектировали по образованию гетеродуплексов.

Динамика и исходы

На фоне терапии статинами (розувастатин 40 мг/сут.) уровни ХС сохранялись высокими (общий ХС 7,6 ммоль/л, ХС ЛНП 3,4 ммоль/л).

После АКШ сохранялась стенокардия II ФК. В 2020г в связи с появлением полной атриовентрикулярной блокады был имплантирован электрокардиостимулятор (Adapta DR). Показатели липидного спектра: общий ХС 6,5-7,2 ммоль/л, ХС ЛНП 2,8-3,4 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности 0,97 ммоль/л, триглицериды 2,3 ммоль/л, ЛП(а) 0,5 г/л.

В 2017г диагностирован рак нисходящего отдела ободочной кишки. Проводилось медикаментозное и хирургическое лечение. Умер в возрасте 65 лет в 2020г в связи с прогрессированием онкопатологии.

Обсуждение

Генетический анализ выявил два ВНП в гене *LDLR* в семье пробанда. Пробанд имеет патогенную делецию с.925_931del [p.(Pro309fs)] (FH-North Karelia) [4] в последовательности гена *LDLR*, приводящую к утрате семи нуклеотидов в последовательности шестого экзона гена. Данный ВНП приводит к сдвигу рамки трансляции в 309 кодоне для пролина и синтезу укороченного рецепторного белка (вследствие образования стоп-кодона в восьмом экзоне гена *LDLR*) [4]. Функциональные тесты с использованием культивируемых фибробластов от пациентов показали, что ВНП FH-North Karelia приводит к отсутствию рецептора на клеточной поверхности или к синтезу рецептора, неспособного связывать ЛНП. Носители ВНП FH-North Karelia характеризовались типичным течением СГХС с развитием ксантом и выраженной дислипидемией с повышением уровня ХС ЛНП. Этот ВНП характерен для восточной Финляндии, где им обусловлено ~79% всех случаев СГХС [4]. Он был обнаружен в неродственных семьях в Санкт-Петербурге [5] и в Петрозаводске [6]. Исследование родственников пробанда из Петрозаводска показало, что кроме него обсуждаемый ВНП имеется также у его дочери и внуки, а также у сестры и племянника пробанда (рисунок 2). Делецию у пробанда идентифицировали секвенированием дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а наследование делеции в семье прослеживали по образованию гетеродуплексов, образующихся при спаривании амплификатов мутантного и нормального аллелей. У всех членов семьи с делецией были повышены уровни общего ХС и ХС ЛНП.

В той же семье, помимо делеции с.925_931del, в гене *LDLR* у дочери и внука пробанда была обнаружена еще одна нуклеотидная замена с. 58G>A [p.(Gly20Arg)] в кодирующей области гена [7]. Мы заключили, что данный ВНП не связан с заболева-

нием, т.к. присутствует у здорового внука пробанда и отсутствует у большинства членов семьи с гетерозиготной СГХС. Несмотря на то, что ВНП приводит к замене глицина на аргинин в сигнальном пептиде рецептора ЛНП, в настоящее время база данных ClinVar рассматривает этот вариант как доброкачественный, а не патогенный, что подтверждено и функциональными тестами на активность рецептора ЛНП [8].

Следует отметить, что, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию у пробанда, целевых уровней ХС ЛНП достичь не удалось. Уровень ХС ЛНП у пробанда значимо выше, чем у родственников, что может быть связано с сопутствующим СД 2 типа. Описание случая является ретроспективным, лечение первых пациентов с применением ингибиторов PCSK9 в республике стало возможным в 2018-2019гг, поэтому у пробанда их не применяли. Кроме того, выбор режима гиполипидемической терапии был ограничен сопутствующей онкопатологией кишечника у пробанда, которая в последующем привела к его гибели. Дочь пробанда от усиления режима гиполипидемической терапии в данный момент категорически отказывается. Информация о проводимой терапии у сестры пробанда отсутствует в связи с ее переездом в другой регион после перенесенной операции АКШ.

Пациенты с СГХС имеют 2,5-10-кратно увеличенный риск ССЗ атеросклеротического генеза по сравнению с группой контроля, однако в тех случаях, когда СГХС диагностирована в раннем возрасте и приняты меры по ее лечению, риск ССЗ существенно снижается (приблизительно на 80%) [9]. Каскадный анализ при СГХС, включая генетическое тестирование, когда оно доступно, или определение уровня ХС ЛНП, когда генетическое тестирование недоступно, показал экономическую эффективность для идентификации новых случаев СГХС [10], чему в настоящее время способствует снижение стоимости генетических анализов при использовании секвенирования нового поколения [9].

Течение СГХС может характеризоваться вариабельностью клинических проявлений даже у лиц,

имеющих мутации. Следует отметить, что у пробанда и его сестры, имеющих в анамнезе ИБС, имеется также повышенный уровень ЛП(а): у пробанда 0,52 г/л, у его сестры 0,8 г/л, что значимо повышает вероятность развития ССЗ у пациентов с СГХС [11]. Носители 7-нуклеотидной делеции характеризовались типичным для СГХС липидным профилем.

Несомненный интерес представляет и факт наличия внутри одной семьи сразу двух мутаций в последовательности гена рецептора *LDLR*, а также тот факт, что несмотря на то, что оба ВНП приводят к изменению аминокислотной последовательности экспрессирующегося с этих аллелей рецептора, только один из них является патогенным.

В обследуемой семье была диагностирована СГХС у нескольких ее членов, что позволило своевременно начать терапию с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Представленный пример демонстрирует возможность и реальное практическое значение проведения каскадного скрининга при СГХС. Нами было обследовано пять членов семьи пробанда. У четырех из них выявлен ВНП в гене рецептора *LDLR*, сегрегированный с ДЛП. Клиника ИБС была у самого пробанда и у его сестры. В исследованной семье после идентификации пробанда и семейного анализа начато лечение племянника и сестры пробанда статинами, а также выявлено наличие заболевания у внучки, что позволит модифицировать ее образ жизни и своевременно применить медикаментозную терапию.

Информированное согласие. Все обследуемые члены семьи подписывали информированное согласие, а за детей — их законный представитель.

Благодарность. Благодарим руководство ФГБНУ "ИЭМ" за проведение на базе института молекулярно-генетического исследования.

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

Литература/References

- Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF study. *J Pers Med.* 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464.
- Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17093. doi:10.1038/nrdp.2017.93.
- Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat.* 1992;1(6):445-66. doi:10.1002/humu.1380010602.
- Koivisto UM, Turtola H, Aalto-Setälä K, et al. The familial hypercholesterolemia (FH)-North Karelia mutation of the low density lipoprotein receptor gene deletes seven nucleotides of exon 6 and is a common cause of FH in Finland. *J Clin Invest.* 1992;90(1):219-28. doi:10.1172/JCI115839.
- Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, et al. Familial hypercholesterolemia in St-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med Genet.* 2005;6:6. doi:10.1186/1471-2350-6-6.
- Komarova TYu, Golovina AS, Grudinina N A, et al. "Finnish" mutations in LDL receptor gene: a rare cause of familial hypercholesterolemia in St. Petersburg and Petrozavodsk. *Bull Exp Biol Med.* 2013;155(3):359-62. (In Russ.) Комарова Т.Ю., Головина А.С., Грудинина Н.А. и др. "Финские" мутации в гене ре-

- цептора липопротеинов низкой плотности — редкая причина семейной гиперхолестеринемии в Санкт-Петербурге и в Петрозаводске. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(3):359-62. EDN: PXUXDF.
7. Komarova TYu, Korneva VA, Kuznetsova TYu, et al. Familial hypercholesterolemia mutations in Petrozavodsk: no similarity to St. Petersburg mutation spectrum. BMC Med Genet. 2013; 14(1):128. doi:10.1186/1471-2350-14-128.
 8. Pavloušková J, Réblová K, Tichý L, et al. Functional analysis of the p.(Leu15Pro) and p.(Gly20Arg) sequence changes in the signal sequence of LDL receptor. Atherosclerosis. 2016;250:9-14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.022.
 9. Knowles JW, Rader DJ, Khoury MJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia and the use of genetic testing. JAMA. 2017;318(4):381-2. doi:10.1001/jama.2017.8543.
 10. Wonderling D, Umans-Eckenhuis MA, Marks D, et al. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. Semin Vasc Med. 2004;4(1):97-104. doi:10.1055/s-2004-822992.
 11. Vuorio A, Raal FJ, Kovanen PT. Elevated levels of lipoprotein(a) and low density lipoprotein cholesterol in familial hypercholesterolemia patients: is dual primary prevention already in sight? Front. Cardiovasc. Med. 2025;12:1624049. doi:10.3389/fcvm.2025.1624049.

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у пациентки, перенесшей транскатетерную имплантацию аортального клапана. Клинический случай

Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Замятин Р. А., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т.

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

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) — эффективный и безопасный метод лечения аортального стеноза (АС), особенно у пациентов высокого хирургического риска. Очевидно, что с повышением качества и увеличением продолжительности жизни населения в клинической практике все чаще будут встречаться коморбидные пациенты с критическим АС, у которых основным методом хирургического лечения будет ТИАК. Несмотря на достигнутые успехи в ведении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, их непрерывное прогрессирование может привести к развитию *de novo* атеросклеротического поражения или рестеноза в ранее стентированном артериальном сегменте коронарного русла. Конструкция протезов аортального клапана, используемых при ТИАК, может наложить ряд технических ограничений при необходимости повторных интервенций на коронарных артериях. В настоящей статье представлен клинический случай успешного эндоваскулярного лечения многососудистого поражения коронарного русла под контролем внутрисосудистого определения показателей коронарного кровотока у коморбидной пациентки, ранее перенесшей ТИАК.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, ишемическая болезнь сердца, внутрисосудистая визуализация, транскатетерная имплантация аортального клапана, коморбидность.


Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/06-2025

Рецензия получена 18/06-2025

Принята к публикации 26/06-2025



Для цитирования: Васильев Д. К., Араблинский Н. А., Замятин Р. А., Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Талиуридзе М. Т. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у пациентки, перенесшей транскатетерную имплантацию аортального клапана. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(7):4461. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4461. EDN: OVJZVY 

Endovascular myocardial revascularization in a patient after transcatheter aortic valve implantation: a case report

Vasiliev D. K., Arablinsky N. A., Zamyatin R. A., Shukurov F. B., Feshchenko D. A., Taliuridze M. T.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an effective and safe method for treating aortic stenosis (AS), especially in patients at high surgical risk. With the improvement of the quality and increase in life expectancy of the population, comorbid patients with critical AS will increasingly be encountered in practice, for whom TAVI will be the main method of surgical treatment. Despite the achieved successes in the management of patients with cardiovascular diseases, their continuous progression can lead to *de novo* atherosclerotic lesions or restenosis in the previously stented coronary segment. The design of prosthetic aortic valves used in TAVI can impose a number of technical limitations when repeated coronary interventions are necessary. This article presents a case of successful endovascular treatment of multivessel coronary artery disease guided by intravascular coronary flow assessment in a comorbid patient after TAVI.

Keywords: percutaneous coronary intervention, coronary artery disease, intravascular imaging, transcatheter aortic valve implantation, comorbidity.

Relationships and Activities: none.

Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0002-3905-735X, Arablinsky N. A.* ORCID: 0000-0002-7294-7274, Zamyatin R. A. ORCID: 0009-0002-4349-3047, Shukurov F. B. ORCID: 0000-0001-7307-1502, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Taliuridze M. T. ORCID: 0000-0002-5341-6275.

*Corresponding author:
nekit1868@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: nekit1868@yandex.ru

[Васильев Д. К. — к.м.н., руководитель отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. проф. В. П. Мазаева, врач по РЭВДил, ORCID: 0000-0002-3905-735X, Араблинский Н. А.* — м.н.с. отдела рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии им. проф. В. П. Мазаева, врач-кардиолог, врач по РЭВДил, ORCID: 0000-0002-7294-7274, Замятин Р. А. — аспирант по специальности кардиология, ORCID: 0009-0002-4349-3047, Шукуров Ф. Б. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории интервенционной радиологии, врач по РЭВДил, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Фещенко Д. А. — м.н.с. лаборатории интервенционной радиологии, врач по РЭВДил, зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Талиуридзе М. Т. — м.н.с. лаборатории интервенционной радиологии, врач по РЭВДил, ORCID: 0000-0002-5341-6275].

Received: 04/06-2025
Revision Received: 18/06-2025
Accepted: 26/06-2025

revascularization in a patient after transcatheter aortic valve implantation: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(7):4461. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4461. EDN: OVJZY

For citation: Vasiliev D. K., Arablinsky N. A., Zamyatin R. A., Shukurov F. B., Feshchenko D. A., Taliuridze M. T. Endovascular myocardial

АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, БАП — баллонная ангиопластика, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), КАГ — коронароангиография, ЛКА — левая КА, МРК — моментальный резерв кровотока, ОВ — огибающая ветвь, ОСЛКА — общий ствол ЛКА, ПКА — правая КА, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ТИАК — транскатетерная имплантация АК, ФП — фибрилляция предсердий, ФРК — фракционный резерв кровотока.

Ключевые моменты

- Транскатетерная имплантация аортального клапана (АК) прочно вошла в арсенал методов лечения аортального стеноза, особенно у пациентов высокого хирургического риска.
- Конструкция протеза для транскатетерной имплантации АК может создать ряд технических трудностей при проведении повторных интервенций на коронарных артериях.
- В статье представлено описание клинического случая успешной эндоваскулярной реваскуляризации коронарных артерий под внутрисосудистым контролем физиологии коронарного кровотока у коморбидной пациентки, ранее перенесшей транскатетерную имплантацию АК.

Key messages

- Transcatheter aortic valve (TAVI) implantation has become an integral part of aortic stenosis treatment modalities, especially in high-risk surgical patients.
- The design of prosthetic valves for TAVI may create a number of technical difficulties during repeated coronary interventions.
- The article presents a case of successful endovascular coronary revascularization guided by intravascular coronary flow assessment in a comorbid patient after TAVI.

Введение

Транскатетерная имплантация (ТИАК) аортального клапана (АК) в настоящее время представляет собой эффективный и безопасный метод хирургического лечения аортального стеноза (АС) [1]. Основными преимуществами данной методики по сравнению со стандартным открытым хирургическим протезированием АК являются малотравматичность и малоинвазивность процедуры, а также возможности ранней выписки из стационара и быстрые сроки возвращения к повседневной деятельности. Кроме того, последние данные показали сопоставимые результаты ТИАК и открытого протезирования АК у пациентов низкого хирургического риска <75 лет, что может привести к более широкому использованию ТИАК в рутинной клинической практике [2]. Таким образом, уникальная операция отчаяния, которой была ТИАК на заре становления методики, стала в настоящее время полноценной альтернативой традиционному открытому протезированию АК.

Ввиду общих факторов риска и во многом схожих механизмов патогенеза, сочетание АС и ишемической болезни сердца (ИБС) встречается в клинической практике достаточно часто [3]. К сожалению, несмотря на достигнутые успехи в профилактике, лечении и диспансерном наблюдении за пациентами с ИБС, непрерывное прогрессирование ате-

росклероза в коронарных артериях (КА) может привести к необходимости проведения повторных интервенций для лечения как внутривентрикулярного рестеноза, так и *de novo* возникших поражений КА. Наличие же протеза АК может создать ряд технических трудностей при катетеризации КА [4].

Конструктивно протезы для ТИАК можно разделить на 2 большие группы: самораскрывающиеся и баллон-расширяемые. Каждая группа обладает своими сильными и слабыми сторонами, а выбор того или иного клапана во многом диктуется анатомо-морфологическими особенностями нативного клапана и его поражения. Независимо от типа имплантированного протеза доступ к КА будет затруднен в любом случае, что продемонстрировано на рисунке 1 [5]. Результатом этого может стать увеличение времени "дверь-баллон" при остром коронарном синдроме, повышение частоты технической неудачи чрескожного коронарного вмешательства и увеличение частоты развития неблагоприятного исхода у пациентов с острым коронарным синдромом после ТИАК, что было показано в исследовании Faroux L, et al. [4].

Золотым стандартом диагностики ИБС служит коронароангиография (КАГ), которая позволяет оценить анатомию, наличие и степень выраженности поражения КА. Однако, как и любой другой диагностический метод, КАГ имеет ряд ограниче-

ний. Двумерное изображение, получаемое по результатам КАГ, не может показать функциональную значимость атеросклеротического поражения, в связи с чем при принятии решения о необходимости реваскуляризации миокарда необходимо учитывать результаты нагрузочного теста с верификацией ишемии или результаты применения методов внутрисосудистой визуализации, в т.ч. с определением физиологии коронарного кровотока. Наиболее распространенными и удобными в клинической практике методами определения физиологии коронарного кровотока являются: фракционный резерв кровотока (ФРК) и моментальный резерв кровотока (МРК). Для проведения данных обследований необходим коронарный проводник с датчиком давления на конце. ФРК выполняется на фоне максимальной гиперемии, которая достигается посредством внутрикоронарного введения лекарственных средств, что является аналогом гиперемии при проведении нагрузочного теста. МРК же, в свою очередь, не требует введения препаратов, вызывающих гиперемии [6]. Значения ФРК $\leq 0,80$ и МРК $\leq 0,89$ считаются пограничными для принятия решения о необходимости реваскуляризации миокарда.

В работе представлен клинический случай успешной эндоваскулярной реваскуляризации КА под внутрисосудистым контролем физиологии коронарного кровотока у коморбидной пациентки, ранее перенесшей ТИАК.

Описание клинического случая

Информация о пациентке: Пациентка В., 87 лет, была госпитализирована в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в ноябре 2024г с жалобами на давящую боль за грудиной и одышку при ходьбе на дистанцию до 50 м, купирующиеся в покое в течение 1-2 мин. Из анамнеза заболевания

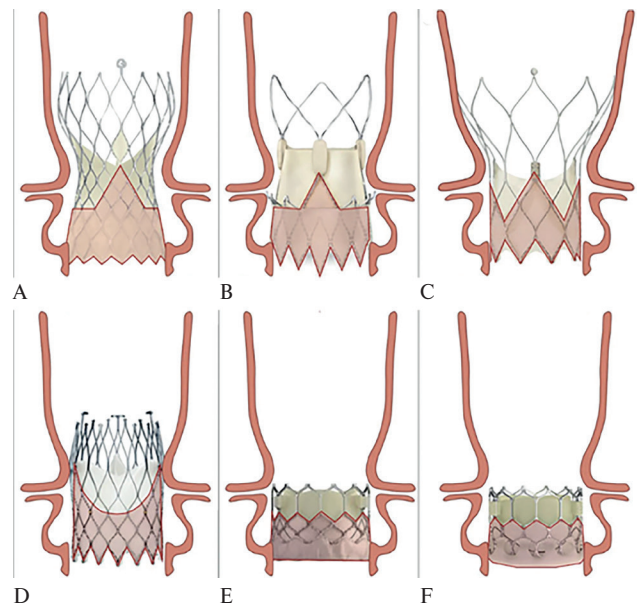


Рис. 1 Отношение устьев КА и положения протеза АК после ТИАК. Самораскрывающиеся клапаны: А) Evolut R/PRO/PRO+; В) ACURATE neo/neo2; С) Portico; D) ALLEGRA. Баллон-расширяемые клапаны: E) SAPIEN 3/ULTRA; F) Myval. (Адаптировано из работы Valvo R, et al. [5]).

известно, что подобные жалобы пациентки впервые отметила в 2014г. Тогда была выполнена КАГ с баллонной ангиопластикой (БАП) и стентированием ствола левой КА (ЛКА) (ОСЛКА) с переходом на огибающую ветвь (ОВ). В дальнейшем (в 2017г) отмечала возобновление клинической картины стенокардии напряжения. Вновь проводилась КАГ, по результатам которой выполнена БАП со стентированием передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ). Однако, несмотря на проведенное эндоваскулярное лечение, пациентка отмечала сохранение одышки при физической нагрузке с постепенным прогрессированием. В 2019г по данным трансторакальной эхокардиогра-

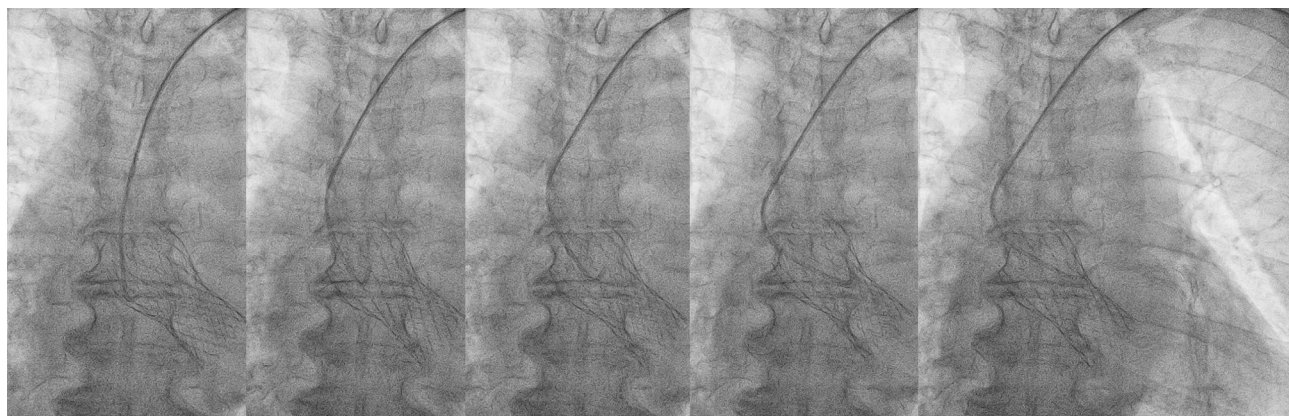


Рис. 2 Этапы катетеризации устья ЛКА: А — позиционирование катетера JL4 в восходящей аорте; В — разворот катетера в восходящей аорте; С, D — поиск оптимальной ячее протеза для катетеризации левого коронарного синуса; E — селективная катетеризация устья ЛКА.

фии (ЭхоКГ) установлен диагноз АС тяжелой степени. В том же году была проведена ТИАК протезом Core Valve 26 мм (Medtronic, USA). В 2023г пациентка вновь отметила рецидив клиники стенокардии напряжения с постепенным прогрессированием. В 2024г была консультирована кардиологом, по результатам чего направлена на плановую госпитализацию в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

Из анамнеза жизни известно, что с 2000г пациентка страдает сахарным диабетом 2 типа, и с 2019г

находится на инсулинотерапии, уровень гликированного гемоглобина в настоящее время — 8,2%. В 2010г перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, тогда же во время госпитализации впервые выявлен пароксизм фибрилляции предсердий (ФП), в динамике — постоянная форма ФП с тактикой контроля частоты сердечных сокращений. В 2019г по поводу гонартроза III ст. перенесла операцию эндопротезирования левого коленного сустава.

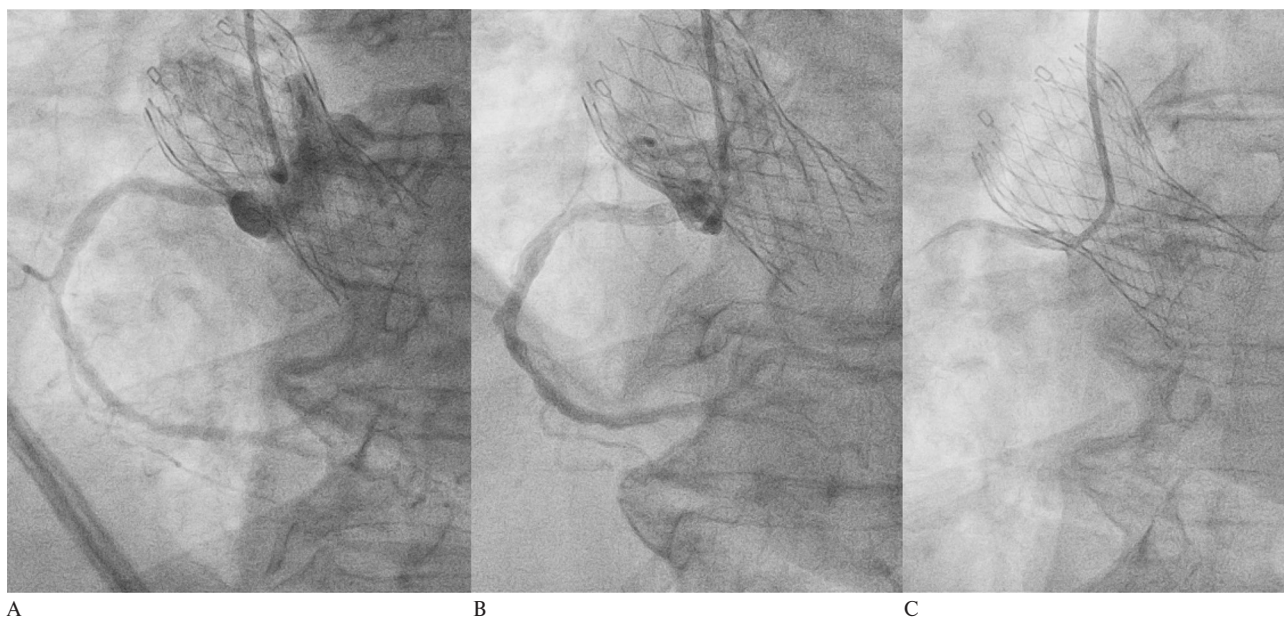


Рис. 3 Этапы катетеризации устья ПКА: А — неселективная съемка для определения взаимоотношения ячеек протеза и устья ПКА; В — поиск оптимальной ячейки протеза; С — селективная катетеризация устья ПКА.



Рис. 4 Ранее имплантированный стент в ОСЛКА-ОВ проходим, этапные рестенозы в ПМЖВ (отмечены красными стрелками), система ОВ интактна.

На момент госпитализации регулярно принимала: ривароксабан 20 мг/сут., аторвастатин 20 мг/сут., эналаприл 10 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут., инсулин гларгин 35 ЕД/сут., хумулин регулар под контролем гликемии.

При проведении предоперационного обследования: на электрокардиограмме ритм ФП с частотой желудочковых сокращений 40-75-115 уд./мин. В общем анализе крови и мочи без клинически значимых отклонений. В биохимическом анализе крови недостижение целевых уровней общего холестерина (4,36 ммоль/л) и холестерина липопротеинов низкой плотности (2,61 ммоль/л); гипергликемия до 6,2 ммоль/л; уровень креатинина 67 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 71 мл/мин/1,73 м². По данным ЭхоКГ — увеличение объема левого предсердия до 54 мл/м², гипертрофия межжелудочковой перегородки 1,5 см, индекс массы миокарда левого желудочка 167 г/м². Параметры гемодинамики на протезе АК: средний трансклапанный градиент — 16 мм рт.ст., скорость кровотока — 274 см/с.

На основании данных жалоб, анамнеза, физического и инструментального обследований был выставлен предварительный диагноз:

Основное заболевание: Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения III функционального класса. БАП со стентированием ОСЛКА с переходом на ОВ от 2015г. БАП со стентированием ПМЖВ от 2017г.

Сочетанное заболевание: Приобретенный порок сердца — стеноз устья аорты тяжелой степени. Операция транскатетерной имплантации аортального клапана Core Valve 26 от 2019г.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Атеросклероз аорты, КА. Дислипидемия. Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина <8,0%. Экзогенно-конституциональное ожирение I ст.

Осложнения основного заболевания: Нарушение ритма сердца: постоянная форма ФП, нормосистолический вариант. Риск по шкале CHA₂DS₂-VASc — 9 баллов, риск по HAS-BLED — 3 балла.

Сопутствующие заболевания: Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга.

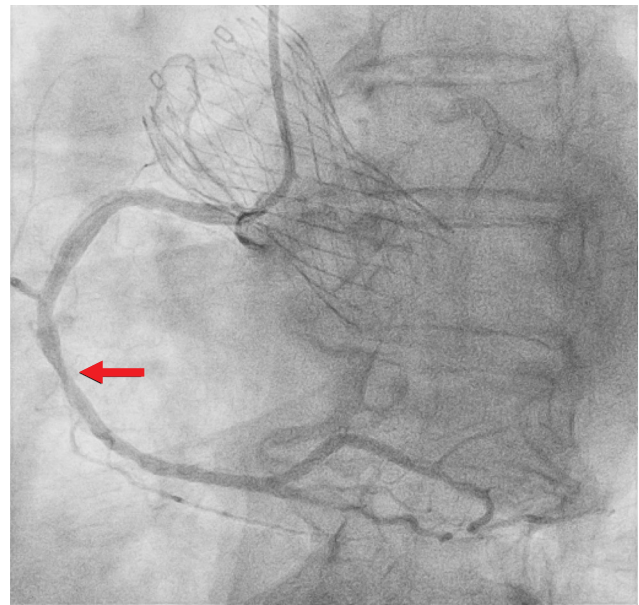


Рис. 5 Стеноз среднего сегмента ПКА (отмечен красной стрелкой).



Рис. 6 Финальный результат (имплантированные стенты отмечены зелеными стрелками).



Рис. 7 Алгоритм проведения чрескожного коронарного вмешательства после ТИАК. (Адаптировано из работы Valvo R, et al. [5]).
Примечание: ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана.

Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу от 2010г. Вестибулоатактический синдром. Хроническая болезнь почек С2. Двусторонний гонатроз 4 ст., коксартроз 3 ст. Операция эндопротезирования левого коленного сустава от 2019г.

Медицинские вмешательства

В связи с невозможностью проведения нагрузочной пробы для верификации стресс-индуцированной ишемии миокарда была принята стратегия проведения КАГ. Сосудистым артериальным доступом была выбрана левая лучевая артерия.

По результатам КАГ, проведенной диагностическими катетерами Judkins Left (JL) (этапы катетеризации представлены на серии стоп-кадров на рисунках 2 и 3) и Judkins Right (JR) 6F, отмечалось наличие этапных рестенозов среднего сегмента ПМЖВ, пограничного стеноза среднего сегмента правой КА (ПКА) (рисунки 4, 5). Направляющими катетерами JL4 и в последующем JR4 выполнена последовательная катетеризация устьев левой и правой коронарных артерий. Для определения гемодинамической значимости поражения коронарного русла было выполнено определение физиологии коронарного кровотока методом МРК. По результатам 3-кратного определения МРК каждого стенозированного участка (COMET II Pressure Guidewire, Boston Scientific) — МРК проксимального рестеноза ПМЖВ 0,69; МРК дистального рестеноза ПМЖВ 0,91; МРК стеноза среднего сегмента ПКА — 0,63. На основании этих данных выполнена реваскуляризация в бассейне пораженных КА: БАП со стентированием среднего сегмента ПМЖВ и БАП со стентированием среднего

сегмента ПКА. Финальные ангиограммы представлены на рисунке 6. В стабильном состоянии пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения.

В дальнейшем боли ангинозного характера и одышка не рецидивировали. Пациентка была выписана на 3 сут. после операции под диспансерное наблюдение терапевта и кардиолога по месту жительства. Были даны рекомендации по диете, соблюдению режима труда и отдыха. В качестве оптимальной медикаментозной терапии назначены: ривароксабан 20 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут., аторвастатин 80 мг/сут., бисопролол 5 мг/сут., эналаприл 20 мг/сут., амлодипин 10 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут., метформин 1000 мг/сут., инсулин гларгин 35 ед/сут., хумулин регуляр под контролем гликемии. В дальнейшем через 6 мес. при телефонном контроле состояния пациентки: ангинозных болей, одышки не отмечает, физические нагрузки переносит удовлетворительно.

Обсуждение

Сочетание АС и ИБС встречается достаточно часто, что обусловлено общими факторами риска и патогенеза развития этих заболеваний. Согласно исследованию [7], до 80% пациентов, которым была проведена ТИАК, имеют сопутствующую ИБС различных градаций. Исторически пациентам, имевшим данное коморбидное состояние, выполнялось одномоментное протезирование АК и аортокоронарное шунтирование. Однако ввиду все большей распространенности ТИАК при лечении АС, в т.ч.

и у молодых пациентов, вопрос повторных коронарных интервенций будет стоять все более остро.

С учетом сложности катетеризации при наличии протеза наиболее предпочтительными сосудистыми доступами являются бедренная или левая лучевая артерии, что обусловлено анатомической легкостью направления положения катетера. Катетеризацию рекомендуется проводить в коаксиальном направлении, часто с использованием катетера меньшего размера ввиду более узкого поперечного диаметра протеза по сравнению с нативным диаметром аорты [5].

Возможность селективной катетеризации устья КА после ТИАК зависит от ряда параметров; это: 1) соотношение стенки аорты и протеза, 2) положение створок протеза, 3) положение комиссур протеза к устьям коронарных артерий, 4) конструктивная особенность протеза. Например, при наличии узкого синуса Вальсальвы может не хватить пространства для маневрирования катетером между устьем артерии и стенкой протеза. Аналогичная ситуация имеет место при имплантации нового протеза АК в ранее имплантированный протез при его дисфункции. Крайне важной особенностью при ТИАК является высота позиционирования протеза: при высокой имплантации существует риск обструкции устьев КА; при низкой же имплантации увеличивается риск развития нарушений проводимости сердца и выраженной парапротезной регургитации, что ухудшает долгосрочные результаты после вмешательства [8, 9]. В отличие от открытого протезирования АК, комиссуральная ориентация при ТИАК является случайной, ввиду отсутствия в настоящее время общепризнанного надежного метода выравнивания комиссур клапана с нативной комиссурой. Наличие же биопротезной комиссуры перед устьем КА, очевидно, является физическим препятствием к селективной катетеризации.

Подводя итог вышеописанным проблемам и эмпирически найденным решениям части из них, ко-

мандой исследователей [5] из университетской клиники "G. Rodolico-San Marco" (Catania, Italy) был разработан собственный алгоритм проведения чрескожного коронарного вмешательства после ТИАК, представленный на рисунке 7. Использование данного алгоритма в практике позволит пошагово определить и разрешить возможные трудности при проведении повторных вмешательств на КА после ТИАК.

В представленном клиническом случае, согласно перечисленным рекомендациям, сосудистым доступом была выбрана левая лучевая артерия. Диагностические и направляющие катетеры семейства Judkins позволили коаксиально и селективно выполнить катетеризацию ПКА и ЛКА, а также выполнить стентирование с оптимальной поддержкой инструментария. Пошаговый поиск оптимальной ячеей протеза для селективной катетеризации представлен на рисунках 2 и 3. В свою очередь, использование МРК позволило определить гемодинамически значимые поражения у данной пациентки и выполнить вмешательства в бассейне именно тех поражений, которые определяют наличие стенокардии напряжения.

Заключение

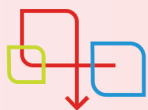
Учитывая общность патогенеза развития ИБС и АС, стоит принимать во внимание возможность развития значимого поражения КА после проведенной ТИАК. Доступ к устьям КА может быть технически затруднен, что может увеличить время вмешательства, количество контрастного вещества и объем лучевой нагрузки.

Информированное согласие: информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено 16.01.2025.

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

Литература/References

- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022; 43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.
- Modine T, Tchétché D, Van Mieghem N, et al. Three-Year Outcomes Following TAVR in Younger (<75 Years) Low-Surgical-Risk Severe Aortic Stenosis Patients. *Circ Cardiovasc Interv.* 2024;(11):e014018. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014018.
- Stefanini GG, Panico C. CAD in TAVI patients: relevance of disease complexity. *EuroIntervention.* 2015;(4):373-5. doi:10.4244/EIJV11I4A76.
- Faroux L, Lhermusier T, Vincent F, et al. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC.* 2021;77(17):2187-99. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.014.
- Valvo R, Costa G, Tamburino C, Barbanti M. Coronary artery cannulation after transcatheter aortic valve Implantation. *EuroIntervention.* 2021;17:835-47. doi:10.4244/EIJ-D-21-00158.
- Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
- Stefanini GG, Stortecky S, Meier B, et al. Severe aortic stenosis and coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2013;9 Suppl:S63-8. doi:10.4244/EIJV9SSA12.
- Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscatheterER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt A):60-9. doi:10.1016/j.jcin.2014.07.022.
- Hahn RT, Kodali S, Généreux P, et al. Paravalvular regurgitation following transcatheter aortic valve replacement: predictors and clinical significance. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(5):475. doi:10.1007/s11886-014-0475-6.



Форсига

(Дапаглифлозин)

В классе ИНГЛТ-2

- единственный препарат, показавший снижение риска гСН и СС смерти и входящий в стандарты медицинской помощи пациентам с ХСН¹⁻³

29%

САР 6,0%
p < 0,001

Всего^a гСН²

ОР: 0,71
95 % ДИ: 0,65-0,78

14% СОР

САР 1,5%
p = 0,01

Смерть от ССЗ²

ОР: 0,86
95 % ДИ: 0,76-0,97

10% СОР

САР 1,5%
p = 0,03

Смерть по любой причине²

ОР: 0,90
95 % ДИ: 0,82-0,99



Доступна в льготе⁶

Входит в рекомендации и стандарты по ХСН^{4,5}



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**



**включен
в ЖНВЛП⁵**

ИНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СН — сердечная недостаточность; гСН — госпитализация по поводу СН; ХСН — хроническая СН; СС — сердечно-сосудистый; СОР — снижение относительного риска; САР — снижение абсолютного риска; ЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

^a Первичные и повторные.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 (переформовано 16.03.2022) https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8c83011-ee7-46c5-97b-09f6527453a.

² Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956-1964.

³ Официальный интернет-портал правовой информации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 272н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и дистанционное наблюдение)" (Зарегистрирован 02.06.2022 № 68714) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034> (дата обращения 29.08.2023).

⁴ Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2024 https://csmindobav.gov.ru/recommend/156_2 (дата обращения 22.07.2025).

⁵ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) <http://government.ru/docs/44206/> (дата обращения 22.07.2025).

⁶ Официальный интернет-портал правовой информации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 № 639н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под дистанционным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства" (Зарегистрирован 27.10.2022 № 70725) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210270019> (дата обращения 22.07.2025).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига (Дапаглифлозин).

ООО «АстраЗенка Фармацевтикалз», 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1,
Башня «Ю», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 799-56-99; факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
FOR-RU-25508. Дата согласования: 23.07.2025. Дата истечения: 22.07.2027.

AstraZeneca

Инструкция
по применению
препарата

