

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>

№ 3, 2026

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество
профилактики
неинфекционных
заболеваний

Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций 30.11.2001
(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
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Добрынина Е. Ю.
Звёздкина В. Ю.
Старцев Д. С.

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 30.03.2026

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 25 3'2026

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

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

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

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

Авксентьева М. В. (Москва, 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)
Бузишвили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галявич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джигоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)
Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
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: cardiovascular.journal@yandex.ru, Тел. +7 (499) 553 67 78

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

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001,
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.rosradio.ru/ru/subscription

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

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

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

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.25 3'2026

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

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

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

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

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

Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)
Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, 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: cardioasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

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

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Королев А. И., Федорович А. А., Ососков В. С., Чельшев Э. А., Зейнапур А. А., Драпкина О. М.
Возможности применения искусственного интеллекта для бесконтактного определения уровня артериального давления по данным плетизмографии кожи лица, полученными с помощью веб-камеры

Ишемическая болезнь сердца

Шепель Р. Н., Самородская И. В., Зайратьянц О. В., Какорина Е. П., Мингазов И. Ф., Макаров С. А., Барбараш О. Л., Драпкина О. М.
Хроническая ишемическая болезнь сердца как причина смерти: анализ данных медицинских свидетельств о смерти ряда регионов Российской Федерации

Кривошапова К. Е., Неешпапа А. Г., Цыганкова Д. П., Баздырев Е. Д., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.
Ассоциация синдрома старческой астении с уровнем адипокинов у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца

Хроническая сердечная недостаточность

Мареев В. Ю., Соловьева А. Е., Беграмбекова Ю. Л., Кузелева Е. А., Багликов А. Н., Новицкий Н. И., Мареев Ю. В., Шчендрыгина А. А., Сафроненко В. А., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Тетерина М. А., Горшков А. Ю., Якушин С. С., Гарганеева А. А., Чесникова А. И., Агеев Ф. Т., Драпкина О. М.
Кардио-Рено-гепато-МЕтаболическая болезнь при Хронической Сердечной Недостаточности (КАРМЕН-ХСН): обоснование и дизайн наблюдательного многоцентрового проспективного исследования

Кардиореабилитация

Беграмбекова Ю. Л., Каранадзе Н. А., Середенина Е. М., Плисюк А. Г.
Тренировки дыхательной мускулатуры с помощью комплекса упражнений и дыхательных тренажеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Результаты рандомизированного клинического исследования Аэрофит-Спиро

Эндоваскулярные вмешательства

Сарибекян А. Г., Абдуллаева А. А., Симонян Г. Ю., Брутян А. А., Бронтвейн Т. Г., Харлап М. С., Базаева Е. В., Давтян К. В.
Опыт применения метода "трилистник" для изоляции общего ствола левых легочных вен

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Korolev A. I., Fedorovich A. A., Ososkov V. S., Chelyshev E. A., Zeynapur A. A., Drapkina O. M.
Artificial intelligence for contactless blood pressure estimation based on facial video plethysmography obtained via a webcam

Ischemic heart disease

Shepel R. N., Samorodskaya I. V., Zairatyants O. V., Kakorina E. P., Mingazov I. F., Makarov S. A., Barbarash O. L., Drapkina O. M.
Chronic coronary artery disease as a cause of death: analysis of medical certificates of cause of death from several regions of the Russian Federation

Krivoshapova K. E., Neeshpapa A. G., Tsygankova D. P., Bazdyrev E. D., Karetnikova V. N., Barbarash O. L.
Association of frailty with adipokine levels in patients with stable coronary artery disease

Chronic heart failure

Mareev V. Yu., Solovieva A. E., Begrambekova Yu. L., Kuzheleva E. A., Baglikov A. N., Novitsky N. I., Mareev Yu. V., Shchendrygina A. A., Safronenko V. A., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Teterina M. A., Gorshkov A. Yu., Yakushin S. S., Garganeeva A. A., Chesnikova A. I., Ageev F. T., Drapkina O. M.
Cardiac-renal-hepatic-metabolic disease in chronic heart failure (CARMEN-CHF): rationale and design of an observational multicenter prospective study

Cardiac rehabilitation

Begrambekova Yu. L., Karanadze N. A., Seredenina E. M., Plisyuk A. G.
Respiratory muscle training with a set of exercises and respiratory exercisers in patients with heart failure: results of the AeroFit-Spiro randomized clinical trial

Endovascular interventions

Saribekyan A. G., Abdullaeva A. A., Simonyan G. Yu., Brutyan A. A., Brontwein T. G., Kharlap M. S., Bazaeva E. V., Davtyan K. V.
Experience with the "trefoil" method for left common pulmonary vein isolation

Кардиоонкология

Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Рубаненко О. А., Концевая А. В., Давыдкин И. Л., Цыренов Д. Д.
Оптимизация диагностики сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с неходжкинскими лимфомами

Оценка риска

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Драпкина О. М.
Эффективность нейросетевого прогноза фатального события при использовании общепринятых факторов риска по данным тридцатилетнего проспективного наблюдения

Салахова Ю. Ф., Рубаненко О. А., Потапова И. Г., Таумова Г. Х., Дупляков Д. В.
Значение визуализирующих методов в реклассификации сердечно-сосудистого риска при добавлении к традиционной модели прогнозирования (SCORE2) у бессимптомных пациентов

Кучеров А. А., Ершова А. И., Новохатская Е. А., Сюткин В. Е., Драпкина О. М.
Кардиометаболический профиль и особенности гиполипидемической терапии у реципиентов печени в практике врача-кардиолога

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

Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К., Иванова Е. С., Пустеленин Н. А., Драпкина О. М.
Оценка муниципальной инфраструктуры, связанной с образом жизни населения, в Псковской области

Обзор литературы

Мольс А. А. А., Гуманова Н. Г., Восканян Л. В., Богданова Н. Л., Шаноян А. С., Киселев А. Р.
Программированная гибель клеток и ее место в патогенезе атеросклероза: роль ингибитора каспазо-активируемой дезоксирибонуклеазы при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях: обзор

Cardiooncology

61 Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Rubanenko O. A., Kontsevaya A. V., Davydkin I. L., Tsyrenov D. D.
Optimization of the diagnosis of cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphomas

Risk evaluation

72 Vilkov V. G., Shalnova S. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Drapkina O. M.
Effectiveness of a neural network-based fatal event prediction using conventional risk factors based on thirty-year prospective follow-up

78 Salakhova Yu. F., Rubanenko O. A., Potapova I. G., Taumova G. Kh., Duplyakov D. V.
Role of imaging in reclassifying cardiovascular risk when added to the conventional prediction model (SCORE2) in asymptomatic patients

87 Kucherov A. A., Ershova A. I., Novokhatskaya E. A., Syutkin V. E., Drapkina O. M.
Cardiometabolic profile and characteristics of lipid-lowering therapy in liver transplant recipients in the practice of a cardiologist

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

99 Antsiferova A. A., Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Ivanova E. S., Pustelenin N. A., Drapkina O. M.
Assessment of municipal infrastructure related to population lifestyle in the Pskov region

Literature review

106 Mols A. A. A., Gumanova N. G., Voskanyan L. V., Bogdanova N. L., Shanoyan A. S., Kiselev A. R.
Programmed cell death and its role in the atherosclerosis pathogenesis: the role of inhibitor of caspase-activated DNase in cardiovascular diseases and oncology

XXXIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2026

20.04–21.04

ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

22.04–23.04
ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

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

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

Уважаемые читатели,

возможности искусственного интеллекта в настоящее время активно внедряются в систему здравоохранения. *Королев А. И. и соавт.* изучили использование искусственного интеллекта для бесконтактного определения уровня артериального давления по данным плетизмографии кожи лица, полученным с помощью веб-камеры. Показатели прототипа модели при тестовом обучении продемонстрировали точность оценки, авторы также определили основные направления для улучшения разрабатываемого алгоритма.

Вилков В. Г. и соавт. доказали эффективность нейросетевых моделей прогноза фатального события при использовании общепринятых факторов риска по данным тридцатилетнего проспективного наблюдения. Авторы продемонстрировали стабильность и непротиворечивость результатов в обучающей и тестовой подвыборках в когортах двух стран, что служит веским доводом в пользу адекватности использованного подхода к построению прогностических моделей.

Оценка муниципальной инфраструктуры, связанной с образом жизни населения, в Псковской области проведена *Анциферовой А. А. и соавт.* Представлены результаты пилотного исследования с использованием цифровой платформы "МАР инфраструктура", разработанной ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Полевые исследования показали нарушения законодательства в части расположения объектов, в которых осуществляется продажа табачной и алкогольной продукции, что указывает на необходимость усиления контроля.

Коллективом авторов проведен анализ данных медицинских свидетельств о смерти (МСС) от хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) ряда регионов Российской Федерации. Авторы выявили региональные различия в использовании кодов ХИБС при оформлении МСС, что является доказательством субъективного применения кодов в качестве первоначальной причины смерти или причин, способствующих смерти. Авторы призывают экспертов по вопросам критериев разных форм ХИБС к выработке согласованного мнения по их выбору и использованию при кодировании в ММС.

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



Предлагаем читателям обратить внимание и на небольшое узкоспециализированное исследование *Кучерова А. А. и соавт.* по изучению кардиометаболического профиля и особенностей гипополипидемической терапии у реципиентов печени в практике врача-кардиолога. У этой категории пациентов, направляемых к кардиологу, наблюдается высокая распространенность кардиометаболических факторов риска, структура дислипидемии характеризуется преобладанием смешанной гиперлипидемии. Выявлено несоответствие между высоким сердечно-сосудистым риском и крайне низкой долей лиц, принимающих патогенетически обоснованную гипополипидемическую терапию, что диктует необходимость оптимизации междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

В обзорной статье *Мольс А. А. А. и соавт.* изучается вопрос программируемой гибели клеток и ее место в патогенезе атеросклероза, показана роль ингибитора каспазо-активируемой дезоксирибонуклеазы при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях.

Возможности применения искусственного интеллекта для бесконтактного определения уровня артериального давления по данным плетизмографии кожи лица, полученными с помощью веб-камеры

Королев А.И.¹, Федорович А.А.^{1,2}, Ососков В.С.¹, Челышев Э.А.³, Зейнапур А.А.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ²ФГБУ ГНЦ РФ "Институт медико-биологических проблем" РАН. Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО "Национальный исследовательский университет "Московский энергетический институт" Минобрнауки России. Москва, Россия

Цель. Разработка тестового алгоритма для бесконтактного определения уровня артериального давления (АД) по данным видеоплетизмографии (ВПГ) кожи лица, полученными с помощью веб-камеры.

Материал и методы. С помощью запатентованного специализированного программного обеспечения автоматизации сбора первичных исследовательских данных "Vrgmetrics" сформирован "Датасет" на 1900 испытуемых, который включает данные ВПГ, АД и сведения о наличии хронических неинфекционных заболеваний.

Результаты. Разработан набор прикладных инструментов, нейронная сеть собственной архитектуры. Первые результаты обучения нейронной сети на основе искусственного интеллекта показали среднюю абсолютную ошибку определения систолического АД/диастолического АД — 12,71/7,08 мм рт.ст. и среднюю относительную ошибку для систолического АД/диастолического АД — 10,65/9,47%.

Заключение. Показатели прототипа модели при тестовом обучении искусственного интеллекта продемонстрировали точность оценки уровня АД, которая соответствует целевым ориентирам для прототипа. Определены основные направления для улучшения разрабатываемого алгоритма определения АД по данным ВПГ кожи лица, полученными стандартной веб-камерой.

Ключевые слова: артериальное давление, бесконтактное определение артериального давления, веб-камера, видеоплетизмогра-

фия, машинное обучение, искусственный интеллект, нейронные сети.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России № 124013100904-7 "Разработка метода бесконтактного определения уровня артериального давления по данным видеоплетизмографии веб камерой кожи лица".

Поступила 02/03-2026

Рецензия получена 06/03-2026

Принята к публикации 19/03-2026



Для цитирования: Королев А.И., Федорович А.А., Ососков В.С., Челышев Э.А., Зейнапур А.А., Драпкина О.М. Возможности применения искусственного интеллекта для бесконтактного определения уровня артериального давления по данным плетизмографии кожи лица, полученными с помощью веб-камеры. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4827. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4827. EDN: JBIAO

Artificial intelligence for contactless blood pressure estimation based on facial video plethysmography obtained via a webcam

Korolev A.I.¹, Fedorovich A.A.^{1,2}, Ososkov V.S.¹, Chelyshev E.A.³, Zeynapur A.A.¹, Drapkina O.M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Institute for Biomedical Problems. Moscow, Russia;

³National Research University "Moscow Power Engineering Institute". Moscow, Russia

Aim. To develop a test algorithm for contactless blood pressure (BP) estimation based on facial video plethysmography (VPG) obtained via a webcam.

Material and methods. Using Vrgmetrics, a software for automating primary research data collection, a dataset was created for 1900 subjects, including VPG, blood pressure, and non-communicable disease data.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.korolev.andrei@gmail.com

[Королев А.И. — к.м.н., руководитель лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9830-8959, Федорович А.А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, с.н.с. лаборатории вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, ORCID: 0000-0001-5140-568X, Ососков В.С. — м.н.с. лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, ORCID: 0009-0005-9678-1378, Челышев Э.А. — аспирант, кафедра Вычислительных машин, систем и сетей, ORCID: 0000-0001-8417-8823, Зейнапур А.А. — к.м.н., зав. приемным отделением, ORCID: 0009-0000-3451-4737, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГБУ ГНЦ РФ "Институт медико-биологических проблем" РАН, Хорошёвское ш., д. 76А, Москва, 123007, Россия; ФГБОУ ВО "Национальный исследовательский университет "Московский энергетический институт" Минобрнауки России, Краснозаварменная улица, дом 14, стр. 1, Москва, 111250, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshyovskoye sh., 76A, Moscow, 123007, Russia; National Research University "Moscow Power Engineering Institute", Krasnokazarmennaya 14, bld. 1, Moscow, 111250, Russia.

Results. A set of applied tools and a neural network with a proprietary architecture were developed. Initial results from training the artificial neural network showed an average absolute error in determining systolic/diastolic blood pressure of 12,71/7,08 mm Hg and an average relative error for systolic/diastolic blood pressure of 10,65/9,47%.

Conclusion. Performance of the prototype model during artificial intelligence testing demonstrated an accuracy in estimating blood pressure that meets the prototype's target benchmarks. We identified key areas for improving the algorithm developed for determining blood pressure based on facial VPG obtained with a standard webcam.

Keywords: blood pressure, contactless blood pressure measurement, webcam, video plethysmography, machine learning, artificial intelligence, neural networks.

Relationships and Activities. This work was completed within the State Assignment of the Russian Ministry of Healthcare № 124013100904-7 "Development of a Method for Contactless Blood Pressure Measurement Based on Webcam Facial Video Plethysmography".

Korolev A. I.* ORCID: 0000-0001-9830-8959, Fedorovich A. A. ORCID: 0000-0001-5140-568X, Ososkov V. S. ORCID: 0009-0005-9678-1378, Chelyshev E. A. ORCID: 0000-0001-8417-8823, Zeynapur A. A. ORCID: 0009-0000-3451-4737, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
dr.korolev.andrei@gmail.com

Received: 02/03-2026

Revision Received: 06/03-2026

Accepted: 19/03-2026

For citation: Korolev A. I., Fedorovich A. A., Ososkov V. S., Chelyshev E. A., Zeynapur A. A., Drapkina O. M. Artificial intelligence for contactless blood pressure estimation based on facial video plethysmography obtained via a webcam. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3):4827. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4827. EDN: JBIIO

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ВПГ — видеоплетизмография, ДАД — диастолическое АД, ИИ — искусственный интеллект, САД — систолическое АД, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Дистанционная видеоплетизмография является перспективным методом для бесконтактного определения уровня артериального давления (АД).

Что добавляют результаты исследования?

- Разработанный алгоритм оценки уровня АД по данным видеоплетизмографии на основе искусственного интеллекта соответствует целевым ориентирам для прототипа.
- Для дальнейшего усовершенствования алгоритма дистанционного измерения АД с помощью веб-камеры необходимо расширение возрастного и нозологического диапазона обучающей группы.

Key messages

What is already known about the subject?

- Remote video plethysmography is a promising method for contactless blood pressure (BP) measurement.

What might this study add?

- The developed algorithm for estimating BP based on artificial intelligence (AI) video plethysmography meets the prototype's performance targets.
- To further improve the algorithm for remote blood pressure measurement using a webcam, the age and clinical range of the training group should be expanded.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицируемым фактором риска болезней сердечно-сосудистой системы. Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют значительное увеличение распространенности АГ как в общемировой популяции, так и среди населения Российской Федерации, и в настоящее время количество людей, страдающих АГ, приближается к 1,5 млрд [1, 2]. При этом 46% пациентов не знают о наличии заболевания, а у остальных 54% АГ находится под контролем только в 21% случаев. Поскольку АГ зачастую носит бессимптомный характер, регулярное измерение артериального давления (АД) становится важнейшим методом ранней диагностики АГ и начала своевременного лечения. Значимость ранней диагностики АГ была

подтверждена результатами исследования (n=1497 пациентов, длительность наблюдения 15-21 лет), показавшими, что значения АД на ранних стадиях развития заболевания лучше предсказывают риск сердечно-сосудистых осложнений, чем показатели АД на более поздних стадиях патологии [3].

Все имеющиеся свидетельства того, что АГ является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, cerebrovasкулярных болезней и поражения почек, вносит существенный вклад в структуру инвалидизации и смертности, а также данные о пользе антигипертензивной терапии были основаны на результатах измерения АД посредством плечевой манжеты. Именно поэтому измерение АД данным методом рекомендуется для офисного, домашнего и амбулаторного контроля в клинической практике, а также служит

эталонном для оценки новых технологий измерения АД [4].

Однако эталонный манжеточный метод измерения АД требует наличия тонометра, правильно подобранного размера манжеты, оголения плеча, неподвижного состояния во время измерения и других особенностей, что делает его не всегда доступным, и более того, неудобным для непрерывного мониторинга уровня АД. А непрерывный мониторинг АД во многих случаях может не просто оказаться полезным для конкретного человека, но и предотвратить развитие опасных и социально значимых ситуаций среди людей профессий с повышенной социальной ответственностью, таких как водители, летчики, авиадиспетчеры и др.

Одним из перспективных методов для бесконтактной оценки уровня АД является видеоплетизмография (ВППГ), или дистанционная фотоплетизмография (англ. remote photoplethysmography), которая заключается в получении световой информации, отраженной от лица человека и зафиксированной оптическими датчиками видеозаписывающего устройства (веб-камера смартфона, ноутбука и др.), и ее анализе с помощью методов машинного обучения для оценки изменений в микроциркуляторном кровотоке кожи лица [5]. Хотя ВППГ в настоящее время не может рассматриваться в качестве метода точного определения АД, она может использоваться для его приблизительной оценки, в т.ч. в качестве массового скрининга населения для определения вероятности наличия АГ и показаний к проведению дальнейшего исследования для подтверждения/исключения болезни.

К настоящему времени предложено несколько алгоритмов оценки уровня АД методом ВППГ кожи лица, разработанных с применением методов глубокого машинного обучения и технологий искусственного интеллекта (ИИ). Так, Chen Y, et al. [6] на тестовой выборке в 132 человека разработали архитектуру ИИ для решения задачи восстановления регрессии уровня АД, которая продемонстрировала среднюю абсолютную ошибку (Mean Absolute Error, MAE) определения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) — 12,35/9,54 мм рт.ст. Коллективом авторов во главе с Curran T [7] на данных 143 испытуемых была создана гибридная модель для определения САД, сочетающая в себе блоки анализа сигнала ВППГ и общих сведений о пациенте. Разработанная нейронная сеть показала MAE для САД в 11,35 мм рт.ст. Группой исследователей под руководством Tan SYL [8] на выборке в 200 человек был разработан алгоритм с использованием искусственной нейронной сети U-Net, который продемонстрировал среднюю абсолютную процентную ошибку (Mean Absolute Percentage Error, MAPE) определения САД и ДАД в 9,52 и 7,52%, соответственно. В работе Kim S, et

al. [9] с использованием нейронной сети U-Net и трансферного обучения на основании данных 17 испытуемых (7800 сегментов по 5 сек) представили алгоритм, показавший MAE определения САД/ДАД — 6,9/4,43 мм рт.ст.

Таким образом, результаты опубликованных работ демонстрируют возможность оценки уровня АД методами интеллектуального анализа данных и машинного обучения на основе данных ВППГ лица, полученных с помощью веб-камеры с приемлемой точностью, и подтверждают практическую перспективность данного метода.

Цель работы — разработка алгоритма оценки АД по данным ВППГ кожи лица, полученными с помощью веб-камеры, на основе комбинированного подхода, сочетающего метод подготовки данных, основанный на непрерывном вейвлет-преобразовании, и сверточную нейронную сеть.

Материал и методы

Исследование проводили на добровольцах, поступающих на стационарное лечение в ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 01-05/24 от 30.01.2024). Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании.

В исследовании использовали размеченный набор данных ВППГ (Датасет), который включает видеозаписи кожи лица 1900 уникальных участников и сведений о наличии у них хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ): 1) АГ; 2) ишемическая болезнь сердца или постинфарктный кардиосклероз; 3) хроническая сердечная недостаточность; 4) нарушения ритма и проводимости сердца; 5) цереброваскулярная болезнь; 6) хроническая ишемия нижних конечностей; 7) хронические обструктивные заболевания легких; 8) сахарный диабет 1 и 2 типа; 9) системные заболевания соединительной ткани; 10) заболевания желудочно-кишечного тракта; 11) заболевания мочеполовой системы. Также учитывали прием фармпрепаратов по поводу конкретного ХНИЗ на момент исследования по методу — да/нет (+/-).

Поскольку исследование проводится в условиях стационара, из всего массива испытуемых, которые вошли в Датасет, только 266 (14%) человек оказались условно здоровыми; 247 (13%) человек имели одно заболевание; почти три четверти испытуемых являлись коморбидными пациентами, которые на момент исследования принимали фармпрепараты на постоянной основе по поводу различных ХНИЗ; а медиана возраста испытуемых составила 61 [44; 69] год. Это отличает формируемый Датасет от иных массивов данных, которые использовались для разработки алгоритмов оценки уровня АД методом ВППГ [6-9], и является его значимой характеристикой, поскольку возраст и коморбидный статус могут оказывать значимое влияние на микрососудистый кровоток кожи лица, изменения которого могут вносить существенный вклад в конечный результат исследования.

После подписания информированного согласия одновременно измеряли АД на обеих руках двумя автоматическими тонометрами "Microlife BP A6 PC" для исключения окклюзионно-стенотического поражения магистральных артерий верхних конечностей. После 2-мин паузы, на протяжении которой в базу данных вносили данные о ХНИЗ, осуществляли одновременную регистрацию уровня АД на левом плече автоматическим тонометром и запись видеопотока с кожи лица.

Видеозапись кожи лица проводили в положении пациента сидя на стуле, руки располагались на столе (рисунок 1). В процессе видеозаписи испытуемым на мониторе компьютера демонстрировали релаксирующее видео со звуками природы. Регистрацию видеопотока с кожи лица проводили видеокамерой ELP-USB4KHDR01-MFV (4 МП, частота дискретизации 30 Гц) с варифокальным объективом 5-50 мм (ELP, Shenzhen, Китай), закрепленной на штативе. Камеру располагали на уровне лица на расстоянии 60 см. В качестве источника света, направленного на лицо, использовали установленную за видеокамерой кольцевидную светодиодную лампу диаметром 26 см Smartbuy SBL-TTL-10 (Smartbuy, Taiwan) со световой температурой 5500K.

Набор Датасета проводили с использованием разработанного и запатентованного специализированного программного обеспечения автоматизации сбора первичных исследовательских данных "Vpgmetrics"¹. Из каждой полученной видеозаписи извлекали фрагмент длительностью 45 сек., который соответствовал началу измерения АД автоматическим тонометром. Дальнейшая предварительная обработка данных включала выделение региона интереса (рисунок 2 А), расчет пространственного среднего значения по трем цветовым каналам RGB, частотную фильтрацию и непрерывное вейвлет-

преобразование. Для выделения региона интереса на лице человека, использовали нейросетевую модель YuNet.

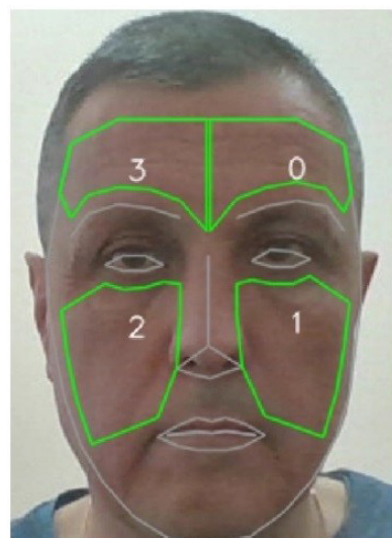
Выделение различных регионов кожи лица основано на особенностях кровоснабжения. Кожа лба кровоснабжается конечными ветвями глазничных артерий, которые входят в систему внутренних сонных артерий (рисунок 2 Б), кровоснабжающих головной мозг, который является одним из основных органов-мишеней при АГ.

Затем на каждом кадре видеопоследовательности для каждого региона интереса вычисляли пространственные средние интенсивности 3-х каналов цветовой модели RGB (Red, Green, Blue) цифровых видеокамер, т.е. для

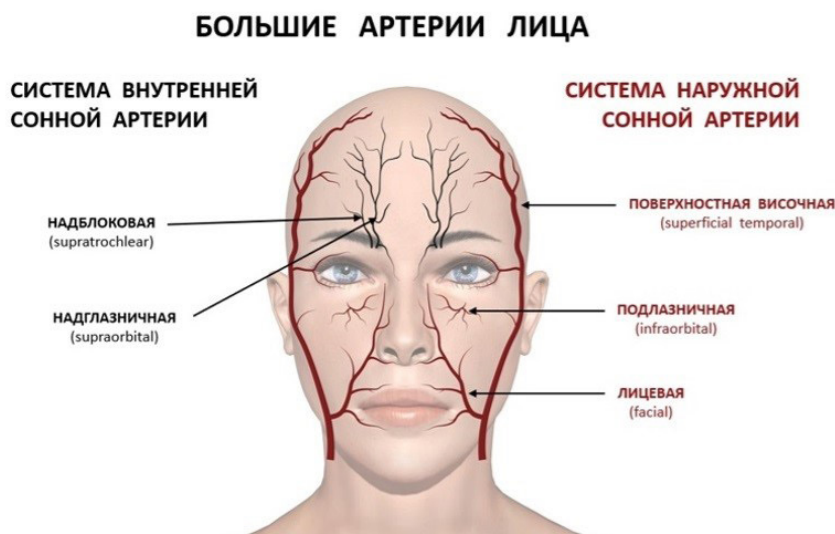


Рис. 1 Методология проведения исследования.

¹ Федорович А.А., Королев А.И., Ососков В.С. и др. Vpgmetrics — специализированное программное обеспечение автоматизации сбора первичных исследовательских данных. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2025619940 от 21.04.2025.



А



Б

Рис. 2 Регионы интереса при ВПГ: А — кожа лба (зоны 0 и 3) и кожа щек (зоны 1 и 2); Б — сосудистая анатомия кровоснабжения кожи лица.

Таблица 1

Значения метрик, достигнутые на тестовой выборке с 95% ДИ

АД	MAE, мм рт.ст.	RMSE, мм рт.ст.	MAPE, %
САД	12,71 (11,91-13,51)	15,5 (14,5-16,5)	10,65 (10,1-11,35)
ДАД	7,08 (6,68-7,58)	8,52 (7,82-9,33)	9,47 (8,75-10,06)

Примечание: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, MAE — Mean Absolute Error (средняя абсолютная ошибка), RMSE — Root Mean Square Error (среднеквадратичная ошибка), MAPE — Mean Absolute Percentage Error (средняя абсолютная процентная ошибка).

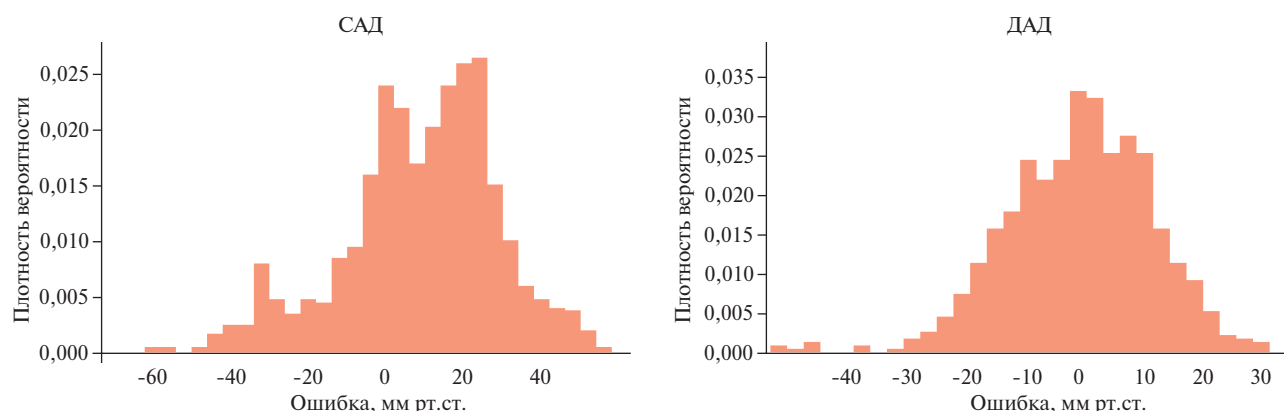


Рис. 3 Вероятность ошибки предсказания уровня АД по данным ВПГ. Примечание: ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД.

красного, зеленого и синего цветов, соответственно. Таким образом, было сформировано 12 временных рядов (3 цветовых канала для 4 регионов).

Для получения частотно-временной картины колебаний кровотока в 4-х выбранных регионах было применено непрерывное вейвлет-преобразование. Выбор непрерывного вейвлет-преобразования обосновывается нестационарностью колебательных процессов микроциркуляторного кровотока в коже лица.

В качестве целевой переменной использовали метки САД и ДАД, измеренные в ходе набора данных автоматическим тонометром. Мы сформулировали задачу оценки АД как задачу восстановления регрессии по двум целевым переменным.

Для осуществления интеллектуального анализа данных и восстановления регрессии была спроектирована и обучена сверточная нейронная сеть, которая включает в себя экстрактор признаков и регрессионную модель. Экстрактор признаков реализован в виде последовательной модели, содержащей три сверточных слоя с возрастающей размерностью карт признаков, за счет чего обеспечивается извлечение признаков различного уровня абстракции. Регрессионный модуль предназначен для преобразования выделенных при помощи экстрактора признаков в выходные числовые значения предсказанного САД и ДАД.

Результаты

Для разработанной модели ИИ при длительности окна анализа в 45 сек мы получили значения метрик, которые представлены в таблице 1. В скобках указаны границы 95% доверительного интервала (ДИ), вычисленные методом бутстрепа с 1000 повторений.

Помимо значений метрик важным этапом определения качества модели является оценка относительной частоты ошибок различной величины. Для этой цели для каждого элемента тестовой выборки для САД и ДАД в отдельности была вычислена величина ошибки оценки уровня АД, которая представлена на рисунке 3 в виде гистограммы плотности вероятности ошибок различного размера для САД и ДАД.

Обсуждение

Разработанная нами модель ИИ для оценки уровня АД по данным ВПГ показала точность определения уровня АД, которое соответствует целевым ориентирам для прототипа. Полученные результаты оказались несколько хуже данных работ зарубежных аналогов [6-9], но здесь стоит обратить внимание на то, что в каждой из работ зарубежных коллег использовался свой набор данных ВПГ как по количеству испытуемых, так и по нозологиям.

В настоящем исследовании, с учетом специфики набора данных, основной массив Датасета представляют испытуемые >60 лет из которых ~75% являются коморбидными пациентами с длительным анамнезом заболеваний и сопутствующей фармакологической нагрузкой на момент исследования, что можно считать существенным ограничением исследования. Тем не менее, несмотря на упомянутые ограничения исследования, реализованный нами подход к анализу данных ВПГ для прогнозирования уровня АД свидетельствует о перспективности дальнейших исследований в данном направлении.

Заключение

Разрабатываемый нами метод бесконтактного определения уровня АД по данным ВПГ кожи лица, полученным с помощью стандартной веб-камеры не может претендовать на место экспертного класса для определения АД. Однако, учитывая широкое распространение и доступность веб-камер в современных условиях, можно полагать, что данный подход к непрерывному мониторингу уровня АД, с использованием принципа "светофора", может мотивировать людей к периодическому контролю АД стандартными приборами.

По мере увеличения набираемых объемов данных (Датасет) в широком возрастном и нозологическом диапазоне, совершенствовании архитектуры нейронных сетей и алгоритмов анализа данных, величина ошибок определения уровня АД будет снижаться.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России № 124013100904-7 "Разработка метода бесконтактного определения уровня артериального давления по данным видеоплетизмографии веб камерой кожи лица".

Литература/References

1. Zhou B, Carrillo-Larso RM, Danaei G, et al. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1,201 population representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304): 957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
3. Leihner A, Brozek W, Muendlein A, et al. The value of earlier-in-life systolic and diastolic blood pressure for cardiovascular risk prediction. *iScience*. 2024;27(3):109097. doi:10.1016/j.isci.2024.109097.
4. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293-302. doi:10.1097/HJH.0000000000002843.
5. Fedorovich AA, Korolev AI, Ososkov VS, et al. New trends in non-invasive study of human skin microcirculation. A descriptive review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(6):4412. (In Russ.) Федорович А.А., Королёв А.И., Ососков В.С. и др. Новые тренды развития направления по неинвазивному исследованию микроциркуляции в коже человека. Описательный обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(6):4412. doi:10.15829/1728-8800-2025-4412. EDN: XFFGNI.
6. Chen Y, Zhuang J, Li B, et al. Remote blood pressure estimation via the spatiotemporal mapping of facial videos. *Sensors*. 2023;23(6):2963. doi:10.3390/s23062963.
7. Curran T, Ma C, Liu X, et al. Estimating Blood Pressure with a Camera: An Exploratory Study of Ambulatory Patients with Cardiovascular Disease. *Archive*. 2025;2503.00890v1. doi:10.48550/arXiv.2503.00890.
8. Tan SYL, Chai JX, Choi M, et al. Remote Photoplethysmography Technology for Blood Pressure and Hemoglobin Level Assessment in the Preoperative Assessment Setting: Algorithm Development Study. *JMIR Form Res*. 2025;9:e60455. doi:10.2196/60455.
9. Kim S, Lim H, Baek J, et al. RGB Camera-Based Blood Pressure Measurement Using U-NetBasic Generative Model. *Electronics*. 2023;12(18):3771. doi:10.3390/electronics12183771.

Хроническая ишемическая болезнь сердца как причина смерти: анализ данных медицинских свидетельств о смерти ряда регионов Российской Федерации

Шепель Р. Н.¹, Самородская И. В.^{1,2}, Зайратьянц О. В.^{3,4}, Какорина Е. П.², Мингазов И. Ф.⁵, Макаров С. А.^{6,7}, Барбараш О. Л.⁶, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ²ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского". Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ⁴ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского" Минобрнауки России. Москва, Россия; ⁵ФБУН "Новосибирский НИИ гигиены" Роспотребнадзора. Новосибирск, Россия; ⁶ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово, Россия; ⁷ГБУЗ "Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л. С. Барбараша". Кемерово, Россия

Цель. Оценить частоту регистрации отдельных форм хронической (ХИБС) ишемической болезни сердца (ИБС) на основании данных медицинских свидетельств о смерти (МСС) лиц, умерших (в стационаре и вне стационара) в г. Москве, Московской (МО), Новосибирской (НО) и Кемеровской областях (КО).

Материал и методы. Из электронных баз данных региональных медицинских информационно-аналитических центров за 2023г отобраны 240065 МСС умерших в возрасте ≥ 18 лет от заболеваний (классы I-VIII и XXII), в т.ч. умерших в г. Москве — 90663, в МО — 86934, в НО — 31152 и в КО — 31416. Из всех МСС выбраны случаи регистрации ХИБС в любой части и строке пп. 10, 22 МСС, определена частота регистрации ХИБС в качестве первоначальной причины смерти (ППС) и причин, способствующих смерти, доля смертей в стационаре, частота использования кодов ХИБС. Учитывая цель исследования и множественность сравнений, статистические нулевые гипотезы выдвигали только для отдельных признаков. Статистическую значимость различий в частотах изучаемого признака оценивали с помощью критерия χ^2 , количественных признаков в 4 регионах с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Статистический анализ выполнен с использованием программ SPSS 26.0 (IBM Company) и Excel (Microsoft для Microsoft Windows).

Результаты. В качестве ППС коды ХИБС зарегистрированы в г. Москве в 21,3% от всех анализируемых МСС, в МО в 20,3% случаев, в НО в 36,5% случаев и в КО в 16,1% случаев; в части 2 МСС — в 7,4, 21, 7,3 и 14% случаях, соответственно. Вклад кодов ХИБС в ИБС составил в г. Москве — 89,8%, МО — 87,0%, НО — 93,6% и КО — 83,4%, соответственно; в менее чем в 2% во всех анализируемых регионах коды ХИБС указаны в сочетании с кодами острых форм ИБС в разных строках МСС. Доля смертей в стационаре (при условии, что ХИБС указана в любой части МСС), составила 42,9% в г. Москве, в МО — 29,0%, НО — 30,5% и КО — 31,6%; среди МСС, в которых ко-

ды ХИБС представлены в качестве ППС, — 35,9, 31,9, 24,8 и 18,7%, соответственно. Для обозначения ППС в г. Москве в подавляющем числе случаев использованы коды I25.5 (35,1%) и I25.8 (62,3%), в то время как в НО и КО чаще использован код I25.1 в 86,9 и 73,9%.

Заключение. Региональные различия в использовании кодов ХИБС при оформлении МСС являются доказательством субъективного подхода к их применению в качестве ППС или причин, способствующих смерти. С нашей точки зрения требуется согласование мнения экспертов по вопросам критериев разных форм ХИБС, их выбора и кодирования в качестве причин смерти при оформлении МСС.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца, регистры, первоначальная причина смерти, смертность, международная классификация болезней.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/02-2026

Рецензия получена 05/03-2026

Принята к публикации 11/03-2026



Для цитирования: Шепель Р. Н., Самородская И. В., Зайратьянц О. В., Какорина Е. П., Мингазов И. Ф., Макаров С. А., Барбараш О. Л., Драпкина О. М. Хроническая ишемическая болезнь сердца как причина смерти: анализ данных медицинских свидетельств о смерти ряда регионов Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4810. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4810. EDN: FKHMAI

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: r.n.shepel@mail.ru

[Шепель Р. Н. — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, в.н.с., ORCID: 0000-0002-8984-9056, Самородская И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Зайратьянц О. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, в.н.с. НИИ морфологии человека им. акад. А. П. Авцына, ORCID: 0000-0003-3606-3823, Какорина Е. П. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке, профессор, ORCID: 0000-0001-6033-5564, Мингазов И. Ф. — н.с., ORCID: 0000-0003-1412-4461, Макаров С. А. — д.м.н., главный врач, зав. лабораторией моделирования управленческих технологий, ORCID: 0000-0003-4649-2947, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский институт им. В. Ф. Владимирского", ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, 129110, Россия; ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, 127006, Россия; ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского" Минздрава России, Абрикосовский переулок, д. 2, к. 1, Москва, 119435, Россия; ФБУН "Новосибирский НИИ гигиены" Роспотребнадзора, ул. Пархоменко, д. 7, Новосибирск, 630108, Россия; ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", бульвар им. акад. Л. С. Барбараша, стр. 6, Кемерово, 650002, Россия; ГБУЗ "Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л. С. Барбараша", бульвар имени академика Л. С. Барбараша, д. 6, Кемерово, 650002, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Vladimirovsky Moscow Regional Research Institute, Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia; Russian University of Medicine, Dolgorukovskaya str., 4, Moscow, 127006, Russia; Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Abrikosovskiy Lane, 2, Moscow, 119991, Russia; Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Parkhomenko str., 7, Novosibirsk, 630108, Russia; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Acad. L. S. Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russia; Barbarash Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary, Acad. L. S. Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russia.

Chronic coronary artery disease as a cause of death: analysis of medical certificates of cause of death from several regions of the Russian Federation

Shepel R. N.¹, Samorodskaya I. V.^{1,2}, Zairatyants O. V.^{3,4}, Kakorina E. P.², Mingazov I. F.⁵, Makarov S. A.^{6,7}, Barbarash O. L.⁶, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. Moscow, Russia; ³Russian University of Medicine. Moscow, Russia; ⁴Petrovsky Russian Research Center of Surgery. Moscow, Russia; ⁵Novosibirsk Research Institute of Hygiene. Novosibirsk, Russia; ⁶Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia; ⁷Barbarash Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary. Kemerovo, Russia

Aim. To assess the registration rate of certain chronic coronary artery disease (CAD) types based on medical certificates of cause of death (MCCD) of individuals who died (in hospital and out of hospital) in Moscow, Moscow Oblast, Novosibirsk Oblast, and Kemerovo Oblast.

Material and methods. A total of 240065 MCCDs of individuals aged 18 years or older from diseases (classes I-XVIII and XXII) were included. There were 90663 deaths in Moscow, 86934 in the Moscow Oblast, 31152 in the Novosibirsk Oblast, and 31416 in the Kemerovo Oblast. From all the regional statistical data, cases of chronic CAD registration in any part and line of paragraphs 10 and 22 of the regional statistical data were selected. The registration rate of chronic CAD as the underlying cause of death (UCD) and contributing causes, the proportion of in-hospital deaths, and chronic CAD code use rate were determined. Given the study objective and multiple comparisons, statistical null hypotheses were only proposed for individual variables. The statistical significance of differences in the frequencies of the studied variable was assessed using the χ^2 test, and for quantitative variables in the 4 regions, using univariate analysis of variance. Statistical analysis was performed using SPSS 26.0 (IBM Company) and Excel (Microsoft for Microsoft Windows).

Results. As UCD codes, chronic CAD were registered in Moscow in 21,3% of all analyzed MCCDs, in Moscow Oblast — in 20,3%, in Novosibirsk Oblast — in 36,5%, and in Kemerovo Oblast — in 16,1% of cases; in part 2 of MCCDs — in 7,4, 21, 7,3 and 14% of cases, respectively. The contribution of chronic CAD codes to CAD was 89,8% in Moscow, 87,0% in Moscow Region, 93,6% in Novosibirsk Oblast and 83,4% in Kemerovo Oblast, respectively. In less than 2% of all analyzed regions, chronic CAD codes are indicated in combination with codes of acute CAD in different MCCD lines. The proportion of inhospital deaths (with chronic CAD indicated in any part of the MCCD) was 42,9% in Moscow, 29,0% in the Moscow Region, 30,5% in the Novosibirsk Oblast, and 31,6% in the Kemerovo Oblast. Among the MCCDs in which chronic CAD codes were presented as UCD, they were 35,9%, 31,9%, 24,8%, and 18,7%, respectively. In Moscow, I25.5 (35,1%) and

I25.8 (62,3%) codes were used to designate UCD in the overwhelming majority of cases, while in the Novosibirsk Oblast and Kemerovo Oblast, code I25.1 was used more often (86,9%) and 73,9%, respectively.

Conclusion. Regional differences in the use of chronic CAD codes in the MCCDs demonstrate a subjective approach to their application as UCD or causes contributing to death. In our view, an expert consensus is needed on the criteria for different chronic CAD types, their selection, and coding as causes of death when registering the MCCD.

Keywords: chronic coronary artery disease, coronary artery disease, registries, underlying cause of death, mortality, International Classification of Diseases.

Relationships and Activities: none.

Shepel R. N. * ORCID: 0000-0002-8984-9056, Samorodskaya I. V. ORCID: 0000-0001-9320-1503, Zairatyants O. V. ORCID: 0000-0003-3606-3823, Kakorina E. P. ORCID: 0000-0001-6033-5564, Mingazov I. F. ORCID: 0000-0003-1412-4461, Makarov S. A. ORCID: 0000-0003-4649-2947, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:

r.n.shepel@mail.ru

Received: 25/02-2026

Revision Received: 05/03-2026

Accepted: 11/03-2026

For citation: Shepel R. N., Samorodskaya I. V., Zairatyants O. V., Kakorina E. P., Mingazov I. F., Makarov S. A., Barbarash O. L., Drapkina O. M. Chronic coronary artery disease as a cause of death: analysis of medical certificates of cause of death from several regions of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026; 25(3):4810. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4810. EDN: FKHMAI

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КО — Кемеровская область, МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, МО — Московская область, МСС — медицинские свидетельства о смерти, НО — Новосибирская область, ППС — первоначальная причина смерти, ХИБС — хроническая ИБС.

Введение

Отсутствие чётких критериев для некоторых терминов и рубрик блока "Ишемические болезни сердца" в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), создает организационные и практические трудности при использовании этой классификации в клинической практике и общественном здравоохранении. Одной из ключевых нерешенных проблем является отсутствие системных правил для выбора "основного заболевания (состояния)" при учёте заболеваемости и "первоначальной причины смерти" (ППС) в статистике смертности ишемической болезни сердца (ИБС,

I20-I25) и хронической ИБС (ХИБС, I25.-), в частности [1]. При анонимном анкетировании 883 врачей (кардиологи/терапевты/врачи общей практики (семейные врачи)) из 47 субъектов Российской Федерации было установлено, что 46,4% респондентов не видят различий в кодах МКБ-10 I25.0, I25.1, I25.8, I25.9, а 14,6% ответили, что при заполнении медицинских свидетельств о смерти (МСС) они не стали бы использовать ни один из 4-х указанных кодов [2]. Различия в подходах к выбору кодов МКБ-10 при заполнении МСС могут влиять на показатели статистического учета смертности от ХИБС. Отсутствие критериев кодирования по МКБ-10 отдельных форм ХИБС не позволяет

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

- Несмотря на многочисленные публикации до сих пор нет критериев диагностики и регистрации в качестве причины смерти отдельных форм хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), указанных в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра.

Что добавляют результаты исследования?

- На значительном фактическом материале 4-х регионов Российской Федерации показано, что региональные различия в показателях смертности от ХИБС, особенно при наличии мультиморбидности, соотношения доли умерших вне/и в стационаре, зависят от субъективного подхода специалистов, заполняющих медицинские свидетельства о смерти, к определению отдельных форм ХИБС в качестве первоначальной причины смерти или причин, способствующих смерти.

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

- Despite numerous publications, there are still no criteria for diagnosing and registering individual types of chronic coronary artery disease (CAD) as causes of death.

What might this study add?

- Significant factual data from four Russian regions showed that regional differences in chronic CAD mortality rates, particularly with multimorbidity and the proportion of in- and out-of-hospital deaths, depend on the subjective approach of specialists completing medical certificates of cause of death to determining individual chronic CAD types as the underlying cause of death or cause contributing to death.

в полной мере установить и структуру смертности от ХИБС, вклад перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или долю смертей в послеоперационный период, долю умерших после применения высокотехнологичных методов лечения/с применением только медикаментозной терапии/не обращавшихся при жизни или с не диагностированными при жизни формами ИБС, что в свою очередь обуславливает наличие сложностей при создании научно-обоснованных программ снижения смертности от разных форм ХИБС. Кроме того, на фоне роста коморбидных состояний отсутствуют общепринятые критерии выбора ХИБС в качестве причины, способствующей смерти или ППС [3].

Цель исследования — оценить частоту регистрации отдельных форм ХИБС на основании данных МСС лиц, умерших (в стационаре и вне стационара) в г. Москве, Московской (МО), Новосибирской (НО) и Кемеровской областях (КО).

Материал и методы

Из электронных баз данных региональных медицинских информационно-аналитических центров за 2023г отобраны 240065 МСС умерших в возрасте ≥ 18 лет от заболеваний (классы I–XVIII и XXII), в т.ч. умерших в г. Москве — 90663, в МО — 86934, в НО — 31152 и в КО — 31416. Из всех МСС выбраны случаи регистрации ХИБС в любой части и строке пп. 10, 22 МСС, определена частота регистрации ХИБС в качестве ППС и причин, способствующих смерти; доля смертей в стационаре; частота использования кодов ХИБС.

При статистической обработке определяли частоты изучаемых признаков. Количественные показатели пред-

ставлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическую значимость различий в частотах изучаемого признака оценивали с помощью критерия χ^2 , количественных признаков с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Учитывая цель исследования и множественность сравнений, статистические нулевые гипотезы выдвигали только для отдельных признаков. Статистический анализ выполнен с использованием программ SPSS 26.0 (IBM Company) и Excel (Microsoft для Microsoft Windows).

Результаты

Коды ИБС (I21–25) в любой части и строке пп. 10, 22 МСС были указаны в г. Москве в 290066 (32%) случаях, в МО — 41557 (47,5%) случаях, в НО — 14701 (47,2%) случаях и в КО — 11743 (37,4%) случаях. В таблице 1 представлена информация о частоте регистрации и доле кодов ХИБС (I25.–) от общего числа МСС, указанных в любой части и строке пп. 10, 22 МСС. По частоте регистрации кодов ХИБС в МСС и структуре их размещения в строках МСС в 4-х анализируемых регионах имеются существенные различия. Наиболее часто ХИБС регистрировалась в МО, причем примерно в равной степени как ППС, так и причина, способствующая смерти. В НО ХИБС редко указывали в качестве причины, способствующей смерти (часть II МСС), но в качестве ППС в ~2 раза чаще, чем в КО. В КО чаще, чем в других регионах коды ХИБС были указаны в строке б части 1 МСС.

При анализе МСС, в которых коды ХИБС указаны в строке б части 1 МСС, выявлено, что в ка-

Таблица 1

Частота регистрации кодов ХИБС (I25.-) и их доли от общего числа МСС, умерших в г. Москве, МО, НО и КО в 2023г

Коды ХИБС (I25.-)	г. Москва		МО		НО		КО	
	n	Доля от всех ММС, %	n	Доля от всех ММС, %	n	Доля от всех ММС, %	n	Доля от всех ММС, %
ППС	19351	21,3	17633	20,3	11375	36,5	5051	16,1
Часть I МСС — строка б	4	0,00	302	0,35	91	0,29	345	1,10
Часть II МСС	6734	7,4	18233	21,0	2289	7,3	4399	14,0
Итого	26089	28,7	36168	41,7	13755	44,1	9795	31,2

Примечание: КО — Кемеровская область, МО — Московская область, МСС — медицинское свидетельство о смерти, НО — Новосибирская область, ППС — первоначальная причина смерти, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2

Распределение кодов ИБС в строках МСС умерших в г. Москве, МО, НО и КО в 2023г

Сочетания кодов ИБС в МСС	г. Москва		МО		НО		КО	
	n	Доля от всех ММС, %	n	Доля от всех ММС, %	n	Доля от всех ММС, %	n	Доля от всех ММС, %
ИМ (коды I21-22) указан в качестве ППС, а ХИБС (I25.-) часть II МСС	9	0,03	68	0,16	13	0,09	77	0,66
ОФИБС (коды I24.-) — ППС, а ХИБС (I25.-) часть II МСС	3	0,01	101	0,24	1	0,01	68	0,58
ППС — ХИБС (I25.-); ИМ строка б части I МСС	336	1,16	23	0,06	8	0,05	7	0,06
ХИБС (I25.-) — ППС; ИМ часть II МСС	0	0,00	1	0,00	0	0,00	1	0,01
ИМ строка б части I МСС; ХИБС (I25.-) часть 2 МСС	30	0,10	58	0,14	3	0,02	27	0,23
ХИБС (I25.-) — ППС; ОФИБС строка б части I МСС	0	0,00	12	0,03	2	0,01	54	0,46
ОФИБС строка б части I МСС; ХИБС (I25.-) часть II МСС	0	0,00	5	0,01	0	0,00	19	0,16
ИМ-ППС, код I23 строка б части I МСС	566	1,95	740	1,78	123	0,84	60	0,51
В МСС указано 3 кода ИБС (I21-22 + I23.- + I25.)	0	0,00	13	0,03	2	0,01	6	0,05
ХИБС (I25.-) указана без сочетания с другими кодами ИБС	28688	98,70	41280	99,32	14672	99,80	11485	97,79
Всего МСС с кодами ИБС (I21-25)	29066	100,00	41561	100,00	14701	100,00	11744	100,00

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КО — Кемеровская область, ОФИБС — острые формы ИБС, МО — Московская область, МСС — медицинское свидетельство о смерти, НО — Новосибирская область, ППС — первоначальная причина смерти, ХИБС — хроническая ИБС.

честве ППС в МСС в большинстве случаев зарегистрирован сахарный диабет: в МО — 229 (75,8%) случаев, в НО — 59 (64,8%) и в КО — 318 (92,1%). В МО в 9,3% МСС ППС представлена кодом G93.4 (энцефалопатия неопределенная). Доля МСС с кодами ХИБС от всех МСС с упоминанием ИБС составила в г. Москве — 89,8% случаев, в МО — 87,0%

случаев, в НО — 93,6% случаев и 83,4% случаев в КО ($p < 0,001$).

В небольшой части случаев (не >3% во всех 4-х регионах) коды ИБС были указаны в нескольких строках МСС (таблица 2).

Средний возраст умерших в зависимости от места кодов ХИБС в МСС представлен в табли-

Таблица 3

Средний возраст умерших в зависимости от места кодов ХИБС в МСС,
умерших в г. Москве, МО, НО и КО в 2023г

Коды ХИБС (I25.-)	г. Москва		МО		НО		КО	
	ППС	Часть II МСС	ППС	Часть II МСС	ППС	Часть II МСС	ППС	Часть II МСС
Средний возраст, лет, M±SD	76,8±11,8	79,8±10,5	77,0±11,4	78,1±11,3	76,3±12,2	73,1±11,1	75,2±12,0	75,7±11,5

Примечание: КО — Кемеровская область, МО — Московская область, МСС — медицинское свидетельство о смерти, НО — Новосибирская область, ППС — первоначальная причина смерти, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца, M±SD — среднее±стандартное отклонение.

Таблица 4

Структура использования 4-значных кодов ХИБС в качестве ППС в МСС,
умерших в г. Москве, МО, НО и КО в 2023г

Коды ХИБС (I25.-)	г. Москва		МО		НО		КО	
	n	Доля от всех ММС, %	n	Доля от всех ММС, %	n	Доля от всех ММС, %	n	Доля от всех ММС, %
I25.0	10	0,1	9	0,1	9	0,1	0	0,0
I25.1	0	0,0	9318	52,8	9810	86,2	3734	73,9
I25.2	0	0,0	87	0,5	12	0,1	0	0,0
I25.3	493	2,5	151	0,9	25	0,2	47	0,9
I25.4	0	0,0	0	0,0	8	0,1	1	0,0
I25.5	6800	35,1	2532	14,4	244	2,1	228	4,5
I25.6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	0,1
I25.8	12047	62,3	5522	31,3	1262	11,1	1034	20,5
I25.9	1	0,0	14	0,1	5	0,0	0	0,0
Итого	19351	100,0	17633	100,0	11375	100,0	5051	100,0

Примечание: КО — Кемеровская область, МО — Московская область, МСС — медицинское свидетельство о смерти, НО — Новосибирская область, ППС — первоначальная причина смерти, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

це 3. Установлено, что доля умерших >75 лет (вне зависимости от места кодов ХИБС в МСС) была самой низкой в КО — 49,6% (4856) случаев и статистически значимо отличалась от других регионов ($p<0,001$); в г. Москве — 59,6% (15560) случаев; в МО — 59,0% (21340) случаев; в НО — 51,9% (7141) случаев. Доля смертей в стационаре (при условии, что ХИБС указана в любой части МСС), составила 42,9% (11191) случаев в г. Москве, в МО — 29,0% (10481) случаев, в НО — 30,5% (4198) случаев и в КО — 31,6% (3099) случаев. Среди МСС, в которых коды ХИБС представлены в качестве ППС, доля смертей в стационаре в г. Москве, МО, НО и КО составила 35,9, 31,9, 24,8 и 18,7%, соответственно ($p<0,001$). Среди тех, у кого коды ХИБС указаны в части II МСС, доля умерших в стационаре в г. Москве, МО, НО и КО составила 63, 25,1, 58,8 и 46,4%, соответственно ($p<0,001$). Таким образом, в Москве, НО и КО в случае смерти от ХИБС (ППС) доля умерших в стационаре в ~2 раза ниже, чем в тех случаях, когда ХИБС способствовала смерти (часть 2 МСС).

Как видно из таблицы 4, регионы значительно различаются по структуре используемых для обо-

значения ППС кодов ХИБС. В г. Москве в подавляющем числе случаев использованы коды I25.5 и I25.8, в то время как в НО и КО — код I25.1. В МО код I25.1 использован чуть более, чем в половине МСС, а в трети случаев использован код I25.8.

В части II МСС структура использования кодов аналогична: в г. Москве на долю кодов I25.5 и I25.8 приходится 98,2%, в МО, НО и КО — 24,9; 17,0 и 19,9%, соответственно. Для указания ХИБС в качестве причины, способствующей смерти, в МО, НО и КО в большинстве случаев используется код I25.1 (74,2; 81,7 и 79,3%).

Обсуждение

Стандартизированный коэффициент смертности от ХИБС в 2023г составил в г. Москве 100,4/100 тыс. населения, в МО — 142,6/100 тыс. населения, в НО — 286,7/100 тыс. населения и в КО — 137,7/100 тыс. населения [4]. Значительные различия в стандартизированного коэффициента смертности от ХИБС могут быть связаны с распределением в регионах лиц с разным риском смерти в силу индивидуальных характеристик (образ жизни, тяжесть болезни), ресурсами здравоохранения.

ранения, условиями жизни на территориальном уровне, эффективностью социальных программ и т.д., но существенный вклад в различие вносят и особенности посмертной диагностики отдельных форм ХИБС и заполнения МСС, о чем мы уже писали в предыдущих статьях [4-7]. Настоящее исследование представляет собой анализ фактических данных, свидетельствующих именно о вкладе субъективного фактора в формирование статистики смертности от ХИБС.

Установлено, что доля кодов ХИБС в МСС статистически значимо различалась в анализируемых регионах, при этом максимальные различия установлены между НО и КО (10% от МСС с кодами ИБС), из них 2% — за счет большей частоты комбинаций кодов группы ХИБС с кодами ИМ и острые формы ИБС (таблицы 1, 2). Обращает на себя внимание и тот факт, что, несмотря на меньшую долю кодов ХИБС в МСС в г. Москве по сравнению с КО, доля смертей с кодами ХИБС в стационаре в Москве в ~2 раза выше, чем в КО. Возможно, это связано с лучшей обеспеченностью ресурсами системы здравоохранения и более компактным проживанием населения. Исходя из этой гипотезы, целесообразно рассмотреть критерии госпитализации пациентов с ХИБС и в дальнейшем провести анализ доступности и качества оказания медицинской (медикаментозной и хирургической) помощи; взаимосвязь этих показателей с уровнем смертности населения от ХИБС. В то же время следует отметить, что значительные различия в доле смертей от ХИБС (ППС) в стационаре и между регионами может свидетельствовать о несогласованных критериях смерти от ХИБС, особенно в пожилом возрасте. Например, в КО доля умерших >75 лет от ХИБС вне стационара (51,1%) на ~6% выше, чем в Москве (44,8%).

Обращает на себя внимание тот факт, что структура используемых для обозначения ППС кодов ХИБС значительно различается между анализируемыми регионами. Так, в г. Москве значительно чаще используется код I25.8 "Другие формы хронической ишемической болезни сердца", а в НО и КО преобладает код I25.1 "Атеросклеротическая болезнь сердца". В наших статьях мы уже отмечали, что согласно положениям клинических рекомендаций Минздрава России и рекомендаций профильных профессиональных организаций, коды I25.0, I25.1 не поддерживаются для применения в качестве ППС [1]. Согласно руководству Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России (2022) и методическим рекомендациям Департамента здравоохранения г. Москвы требуется использовать код I25.8 для крупноочагового (постинфарктного) кардиосклероза при кодировании причин смерти, в то время как ряд специалистов

в регионах Российской Федерации, возможно, используют свои подходы, поскольку в 1 томе МКБ-10 коду I25.8 соответствует термин "Другие формы хронической ишемической болезни сердца" и только во 2 томе и в МКБ-11 дается пояснение, что данный код и термин подразумевают "Любое состояние, которое ранее указывалось/обозначалось кодами I21-I22 и I24, и перешло в хроническое или имеющее продолжительность >4 нед. (>28 дней) с момента начала заболевания" [2, 8]. Поэтому региональные различия в структуре применения кодов I25.- в качестве ППС, на наш взгляд, могут быть обусловлены не особенностями клинического течения ХИБС или особенностями смерти от ХИБС, а являются доказательством субъективного подхода к применению кодов группы ХИБС. С нашей точки зрения необходимо решение ряда вопросов путем согласования мнения экспертов:

1. Диагностические критерии при установлении морфологического диагноза ХИБС в качестве ППС. В отечественной морфологической классификации ИБС ранее периодически упоминалось описание одной из форм ХИБС, как "диффузный мелкоочаговый (атеросклеротический) кардиосклероз" в то время, как в зарубежной литературе — "диффузная или мелкоочаговая атрофия кардиомиоцитов с интерстициальным фиброзом миокарда", "миофиброз с атрофией или гипертрофией кардиомиоцитов" (в современных классификациях ИБС эта форма отсутствует) [1]. Это неспецифические изменения миокарда, которые могут встречаться при широком спектре сердечных и внесердечных заболеваний, а также одно из проявлений сенильных изменений миокарда, и с возрастом его частота достигает 100%. Такой кардиосклероз может быть в исходе миокардита, любой артериальной гипертензии или некоторых кардиомиопатий, включая вторичные, особенно в стадии декомпенсации гипертрофированного сердца [8]. Целесообразно уточнить, какие именно проявления/диагностические критерии ХИБС должны иметь место для указания в качестве ППС каждого кода из группы ХИБС.

2. Использование в одном МСС нескольких кодов ИБС. Без сомнений, следует признать правильным указание кодов группы I23.- ("Некоторые текущие осложнения острого инфаркта миокарда") в строках а или б части I МСС при наличии ИМ в качестве ППС. Также обосновано указывать при ИБС такие непосредственные причины смерти (в строке а I части МСС), как I50.0 "Застойная сердечная недостаточность" или I50.1 "Левожелудочковая (острая) недостаточность". Однако, вероятно, врачи по-разному трактуют рекомендации, указывая ХИБС в качестве причины, способствующей смерти (часть 2 МСС) при наличии ИМ или других острых форм ИБС (I24.8) и ХИБС в качестве ППС,

а ИМ в строках а или б части I МСС. Это может быть при ИМ 2 типа у умершего, например, от злокачественных новообразований, хронической обструктивной болезни легких, даже ХИБС и др., при наличии ХИБС как коморбидного заболевания.

3. Насколько обоснованно и при каких заболеваниях в качестве ППС указывать коды ХИБС в строке б части I МСС (при наличии другой ППС). Трудно согласиться рассматривать информацию, указанную в данной строке как аналог осложнения основного заболевания в клиническом диагнозе или как наличие фонового (конкурирующего) заболевания.

4. В каких ситуациях целесообразно указывать ХИБС в части I, а в каких — в части II МСС.

Кроме того, следует учесть барьеры и проблемы в использовании накапливаемых массивов данных в медицинских информационных системах [9]. К примеру, при анализе информации в МО и КО, доля кодов ХИБС, указанных в части II МСС, значительно выше, чем в г. Москве и НО. С нашей точки зрения, это связано с рядом причин, ключевыми из которых являются качество заполнения МСС и особенности внесения данных в медицинские информационные системы и последующей выгрузки данных для анализа.

Так, в части II МСС причины, способствующие смерти, указаны в г. Москве в 60,5% (54883) МСС, в МО — в 69,8% (60620) МСС, в НО — 52,0% (16188) МСС и в КО — 86,4% (27142) случаях.

Литература/References

1. Shepel RN, Samorodskaya IV, Lukyanov MM, et al. Methodological issues of the importance of diagnostic criteria for chronic ischemic heart disease for morbidity and mortality statistics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(12):4689. (In Russ.) Шепель Р.Н., Самородская И.В., Лукьянов М.М. и др. Методические вопросы значимости критериев диагностики хронической ишемической болезни сердца для статистики заболеваемости и смертности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(12):4689. doi:10.15829/1728-8800-2025-4689. EDN: RNZDIR.
2. Samorodskaya IV, Shepel RN, Kakorina EP, et al. Chronic coronary artery disease: aspects of recording and coding in clinical practice (results of a survey of physicians). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4027. (In Russ.) Самородская И.В., Шепель Р.Н., Какорина Е.П. и др. Хронические формы ишемической болезни сердца: особенности учета и кодирования в клинической практике (результаты анкетирования врачей). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):4027. doi:10.15829/1728-8800-2024-4027. EDN: OIJYZV.
3. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996. doi:10.15829/1728-8800-2024-3996. EDN: AVZLPJ.
4. Shepel RN, Samorodskaya IV, Kakorina EP, et al. Regional changes and variability of mortality rates from chronic ischemic heart disease in the Russian Federation in 2014-2023. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4366. (In Russ.) Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П. и др. Региональная динамика и вариабельность коэффициентов смертности от хронической ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ее субъектов в 2014-2023 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(4):4366. doi:10.15829/1728-8800-2025-4366. EDN: RBBWWW.
5. Shepel RN, Samorodskaya IV, Kakorina EP, et al. Mortality from chronic ischaemic heart disease in the Russian Federation: are there enough data for analysis and decision-making? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4293. (In Russ.) Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П. и др. Смертность от хронических форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации: достаточно ли данных для анализа и принятия управленческих решений? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4293. doi:10.15829/1728-8800-2024-4293. EDN: WHERZW.
6. Shepel RN, Samorodskaya IV, Kakorina EP, et al. Dynamics and structure of mortality from chronic coronary artery disease among men and women in the Russian Federation in 2014-2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12S):6198. (In Russ.) Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П. и др.

Таким образом, почти 3-кратное превышение частоты указания кодов ХИБС в МО по сравнению с г. Москвой и НО не связано с частотой внесения информации в МСС. В настоящее время во всех 4-х регионах допускается внесение в информационную систему минимум трех строк в части II МСС, но для статистики выгружается только одна, указанная первой. Возможно, в регионах последовательность внесения заболеваний, способствующих смерти, разная, что влияет на частоту регистрации кодов ХИБС в части II МСС.

Заключение

Региональные различия в использовании кодов ХИБС при оформлении МСС являются доказательством субъективного подхода к их применению в качестве ППС или причин, способствующих смерти. Кроме того, нельзя исключить, что несогласованность критериев отдельных форм ХИБС и субъективность в их выборе оказывает влияние на межрегиональные различия в доле смертей от ХИБС в стационаре и вне стационара. С нашей точки зрения требуется согласование мнения экспертов по вопросам выбора критериев разных форм ХИБС, их выбора и кодирования в качестве причин смерти при оформлении МСС.

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

- Динамика и структура смертности от хронической ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин в Российской Федерации в 2014-2023 гг. Российский кардиологический журнал. 2024;29(12S):6198. doi:10.15829/1560-4071-2024-6198. EDN: GKPEM.
7. Shepel RN, Samorodskaya IV, Kakorina EP, et al. Regional features of the relationship between the causes of population death, place of its occurrence and autopsy frequency in the Russian Federation. Russian Journal of Preventive Medicine. 2025;28(8):7-13. (In Russ.) Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П. и др. Региональные особенности взаимосвязи причин смерти населения, места ее наступления и частоты проведения аутопсий в Российской Федерации. Профилактическая медицина. 2025;28(8):7-13. doi:10.17116/profmed2025280817.
 8. Frank GA, Zairatyants OV, Malkov PG, et al. Formulation of pathological diagnosis. Clinical recommendations. Moscow: Practical Medicine, 2016. 96 p. (In Russ.) Франк Г.А., Зайратьянц О.В., Мальков П.Г. и др. Формулировка патолого-анатомического диагноза. Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2016. 96 с. ISBN: 978-5-98811-429-1.
 9. Samorodskaya IV, Shepel RN, Klyuchnikov IV, et al. Possibilities and reserves of using electronic medical records data in health information systems on the example of assessing the causes of visits to outpatient clinics and death in patients with acute forms of coronary artery disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(12):4273. (In Russ.) Самородская И.В., Шепель Р.Н., Ключников И.В. и др. Возможности и резервы использования данных электронных медицинских карт в медицинских информационных системах на примере оценки причин обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения и смерти у больных с острыми формами ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(12):4273. doi:10.15829/1728-8800-2024-4273. EDN: UJCPMY.

Ассоциация синдрома старческой астении с уровнем адипокинов у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца

Кривошапова К. Е., Неешпапа А. Г., Цыганкова Д. П., Баздырев Е. Д., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л.

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Кемерово, Россия

Цель. Изучить ассоциации между степенью выраженности проявлений синдрома старческой астении (ССА) и концентрацией адипокинов в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ).

Материал и методы. В одноцентровое когортное исследование было включено 174 пациента с ИБС, поступивших в клинику с целью проведения планового ЧКВ. Средний возраст пациентов изучаемой выборки составил $67,38 \pm 8,31$ лет, лица мужского пола встречались в 61,5% случаев. Для скрининга преастиении и ССА был использован опросник "Возраст не помеха" (1-2 балла — старческая астения отсутствует, 3-4 балла — преастиения, ≥ 5 баллов — старческая астения). Для определения концентрации биологических маркеров ремоделирования жировой ткани в сыворотке крови пациентов применялся высокочувствительный и высокоспецифичный метод иммуноферментного анализа с использованием наборов — AssayMax Human Adiponectin (ACRP30) ELISA Kit (USA), Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA Kit (London, Ontario, Canada), BioVendor R&D Human Resistin ELISA Kit (Czech Republic), BioVendor R&D Human Chemerin ELISA Kit (Czech Republic).

Результаты. Частота выявления преастиении среди пациентов с ИБС на основании баллов по опроснику "Возраст не помеха" составила 38,0%, ССА — 8,6%, при этом значимо чаще "хрупкими" пациентами перед плановым ЧКВ были женщины более пожилого возраста. Корреляционный анализ показал наличие значимых ассоциаций между баллами по опроснику "Возраст не помеха" и концентрацией в сыворотке крови пациентов изучаемой выборки хемерина ($p=0,283$, $p=0,030$), лептина ($p=0,289$, $p=0,017$), резистина ($p=0,235$, $p=0,043$) и адипонектина ($p=0,338$, $p=0,039$), а также возрастом ($p=0,200$, $p=0,008$). В результате бинарной логистиче-

ской регрессии, из всех изучаемых в исследовании предикторов, была подтверждена статистически значимая связь только между наличием ССА по данным опросника "Возраст не помеха" и более низким уровнем адипонектина в сыворотке крови пациентов со стабильной формой ИБС (площадь под кривой (AUC)=0,766; 95% доверительный интервал: 0,643-0,889, $p=0,013$).

Заключение. Выявлены статистически значимые ассоциации между степенью выраженности проявлений ССА и концентрацией адипокинов в сыворотке крови пациентов с ИБС перед плановым ЧКВ.

Ключевые слова: преастиения, синдром старческой астении, ишемическая болезнь сердца, адипокины, лептин, адипонектин, резистин, хемерин.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 01/09-2025

Рецензия получена 30/09-2025

Принята к публикации 24/10-2025



Для цитирования: Кривошапова К. Е., Неешпапа А. Г., Цыганкова Д. П., Баздырев Е. Д., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. Ассоциация синдрома старческой астении с уровнем адипокинов у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4569. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4569. EDN: ORTXIC

Association of frailty with adipokine levels in patients with stable coronary artery disease

Krivoshapova K. E., Neeshpapa A. G., Tsygankova D. P., Bazdyrev E. D., Karetnikova V. N., Barbarash O. L.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

Aim. To study the associations between the severity of frailty manifestations and serum adipokine levels in patients with coronary artery disease (CAD) before percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. This single-center cohort study included 174 patients with CAD admitted to hospital for elective PCI. The mean age of patients in the study sample was $67,38 \pm 8,31$ years (men, 61,5%). The

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ya.kristi89@yandex.ru

[Кривошапова К. Е. — д.м.н., с.н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2384-5682, Неешпапа А. Г. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-6808-9959, Цыганкова Д. П. — д.м.н., в.н.с. лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-6136-0518, Баздырев Е. Д. — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-3023-6239, Каретникова В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610].

Адреса организаций авторов: ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, бульвар имени академика Л. С. Барбараша, д. 6, Кемерово, 650002, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Academician Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650002, Russia.

"Age Is Not a Barrier" questionnaire was used to screen for pre-frailty and frailty (1-2 — no frailty, 3-4 — pre-frailty, ≥ 5 — frailty). A highly sensitive and highly specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the concentration of serum biological markers of adipose tissue remodeling. The following kits were used: AssayMax Human Adiponectin (ACRP30) ELISA Kit (USA), Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA Kit (London, Ontario, Canada), BioVendor R&D Human Resistin ELISA Kit (Czech Republic), and BioVendor R&D Human Chemerin ELISA Kit (Czech Republic).

Results. The incidence of pre-frailty among patients with CAD based on the "Age Is Not a Barrier" scores was 38,0%, and that of frailty was 8,6%. Moreover, "frail" patients before elective PCI were significantly more often older women. Correlation analysis revealed significant associations between the "Age Is Not a Barrier" scores and the serum concentrations of chemerin ($p=0,283$, $p=0,030$), leptin ($p=0,289$, $p=0,017$), resistin ($p=0,235$, $p=0,043$), and adiponectin ($p=-0,338$, $p=0,039$), as well as age ($p=0,200$, $p=0,008$). Binary logistic regression confirmed a significant association between the frailty according to the "Age is not a barrier" questionnaire and lower serum adiponectin levels in patients with stable CAD (AUC=0,766; 95% confidence interval: 0,643-0,889, $p=0,013$) among all the predictors examined in the study.

Conclusion. Significant associations were found between the severity of frailty manifestations and serum adipokine concentrations in patients with CAD before elective PCI.

Keywords: pre-frailty, frailty, coronary artery disease, adipokines, leptin, adiponectin, resistin, chemerin.

Relationships and Activities: none.

Krivoshapova K. E. * ORCID: 0000-0003-2384-5682, Neeshpapa A. G. ORCID: 0000-0002-6808-9959, Tsygankova D. P. ORCID: 0000-0001-6136-0518, Bazdyrev E. D. ORCID: 0000-0002-3023-6239, Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
ya.kristi89@yandex.ru

Received: 01/09-2025

Revision Received: 30/09-2025

Accepted: 24/10-2025

For citation: Krivoshapova K. E., Neeshpapa A. G., Tsygankova D. P., Bazdyrev E. D., Karetnikova V. N., Barbarash O. L. Association of frailty with adipokine levels in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3):4569. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4569. EDN: ORTXIC

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ССА — синдром старческой астении, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В эпоху стремительного старения населения синдром старческой астении стал одной из важнейших проблем общественного здравоохранения, т.к. ассоциирован с увеличением риска развития неблагоприятных исходов, включая снижение функциональных возможностей, повышение частоты обращений за медицинской помощью, и уровня смертности.
- Дисфункция модуляции адипокинов может быть связана с развитием гериатрических синдромов, таких как саркопения, кахексия и старческая астения, т.к. эндокринная функция жировой ткани, крайне необходимая для множества физиологических задач в условиях дефицита энергии, снижается.

Что добавляют результаты исследования?

- Различные уровни адипокинов демонстрируют статистически значимые ассоциации с синдромом старческой астении, что обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований для изучения патогенетической роли адипокинов в процессе старения организма.

Key messages

What is already known about the subject?

- In an era of rapid population aging, frailty has become a major public health concern, associated with an increased risk of adverse outcomes, including decreased functional capacity, increased frequency of healthcare visits, and mortality.
- Dysfunction of adipokine modulation may be associated with geriatric syndromes such as sarcopenia, cachexia, and frailty, as the endocrine function of adipose tissue, which is essential for numerous physiological functions, is reduced under conditions of energy deficiency.

What might this study add?

- Different levels of adipokines demonstrate significant associations with frailty, necessitating additional research to explore the pathogenetic role of adipokines in the aging process.

Введение

Важная роль жировой ткани, как активно-го эндокринного органа, регулирующего гомеостаз путем секреции биологически активных ве-

ществ, называемых адипокинами, изучается на протяжении последних лет [1]. За это время было выявлено большое количество различных адипокинов и изучена их функция в координировании

энергетического гомеостаза организма посредством модуляции нескольких сигнальных каскадов в тканях-мишенях. Нарушение регуляции действия адипокинов считается ключевым признаком инсулинорезистентности, гипергликемии и дислипидемии, а также сопутствующих ожирению заболеваний, таких как метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания [2, 3]. При этом дисфункция модуляции адипокинов может быть связана с развитием гериатрических синдромов, таких как саркопения, кахексия и старческая астения, т.к. снижается эндокринная функция жировой ткани, крайне необходимая для выполнения множества физиологических задач в условиях дефицита энергии [4]. Более того, в экспериментах на мышах было обнаружено, что генетическая модификация жировой ткани способствует долголетию, что указывает на её возможную роль в регуляции продолжительности жизни [5].

Роль адипокинов в корректировке процессов старения организма человека до сих пор не изучена; полагают, что она может быть опосредована сохранением чувствительности к инсулину и компенсаторными механизмами против воспаления и окислительного стресса, которые лежат в основе старения. Адипонектин выполняет антидиабетическую функцию в печени и скелетных мышцах, а также обладает противовоспалительными и антиатерогенными свойствами [6]. Лептин играет важную роль в нейроэндокринных и метаболических процессах, включая воспалительный ответ, иммунную реакцию, ангиогенез, гомеостаз костей, сосудистую и репродуктивную функцию [7]. Основная функция резистина, еще одного представителя адипокинов, заключается в участии в таких метаболических процессах, как резистентность к инсулину и регуляция воспаления [8]. Функции хемерина, который активно экспрессируется в жировой ткани, до сих пор изучаются; исследования показывают, что его уровень положительно связан с маркерами воспаления и метаболическим синдромом [9]. Таким образом, адипокины, секретируемые жировой тканью, участвуют в модуляции метаболических процессов и воспаления, при этом нарушение регуляции адипокинов может быть связано с развитием синдрома старческой астении (ССА), как одного из весьма распространенных гериатрических синдромов [10, 11]. Однако исследований в данной области крайне мало, особенно среди наиболее уязвимой категории пожилого населения с выраженным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов.

Целью исследования стал анализ ассоциаций между уровнями изучаемых адипокинов и различной степенью выраженности старческой астении на модели пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы

В одноцентровое когортное проспективное исследование было включено 174 пациента с ИБС, поступивших в кардиологическое отделение ФГБНУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (г. Кемерово) для проведения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в период с 2023 по 2024гг. Все пациенты были ознакомлены и подписали добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании, одобренное локальным этическим комитетом ФГБНУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (г. Кемерово), протокол № 12 от 27.12.2019. Диагноз ИБС верифицирован на основании рекомендаций [12] Европейского общества кардиологов (ESC, European Society of Cardiology) 2019, по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома, наличия ангинозных болей в грудной клетке или их эквивалента, данных анамнеза, инструментальных методов исследования, включавших электрокардиографию, эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиографии, коронароангиографию. Скрининг преастении и ССА был проведен перед ЧКВ с помощью опросника "Возраст не помеха", при этом ≤ 2 балла соответствовало отсутствию старческой астении, 3-4 балла — преастении, 5-7 баллов — ССА [13].

Выборку формировали в соответствии с основными критериями включения: возраст, превышающий 60 лет; стабильная на момент госпитализации ИБС (стенокардия I-III функционального класса и/или постинфарктный кардиосклероз); целью госпитализации являлось выполнение планового ЧКВ. Применены следующие критерии невключения: нервно-мышечные заболевания; IV функциональный класс хронической сердечной недостаточности; неконтролируемая артериальная гипертензия; сочетание ИБС и клапанных пороков сердца; наличие у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний, ухудшающих психический и соматический статус; черепно-мозговые травмы; неспособность понять и (или) выполнить процедуры протокола исследования; отказ (отзыв согласия) от участия в исследовании.

Пациентам было рекомендовано избегать физических и эмоциональных нагрузок, а также приема жирной пищи в течение 24 ч до взятия крови. Курение запрещалось в течение 3 ч до проведения исследования. Кровь собирали натощак с 08:00 ч до 09:00 ч утра в вакуумную пробирку с разделяющим гелем (желтая крышка), строго до отметки, указанной на этикетке пробирки. Затем вакуумную пробирку перемешивали, переворачивая 5-6 раз и оставляли на столе на 20-30 мин, после чего центрифугировали. Центрифугирование проводили при 1500-2000 g в течение 10 мин, не ранее чем через 30 мин и не позднее чем через 60 мин после взятия крови. Пробирки с гелем повторно не центрифугировали для предотвращения гемолиза образца. Перед сбором биообразца пробирку держали в вертикальном положении в штативе при температуре от +2 до +8 °C. Полученный биообразец хранился при температуре -20 °C в течение 2 мес.

Для определения концентрации биологических маркеров ремоделирования жировой ткани в сыворотке крови пациентов применялся высокочувствительный и высокоспецифичный метод иммуноферментного анализа с использованием наборов — AssayMax Human Adiponectin (ACRP30) ELISA Kit (USA), Diagnostics Biochem Canada Inc. Leptin ELISA Kit (London, Ontario, Canada), BioVendor

R&D Human Resistin ELISA Kit (Czech Republic), BioVendor R&D Human Chemerin ELISA Kit (Czech Republic), в основе которых лежит антитело, специфичное к человеческим адипокинам, нанесенное на 96-луночный планшет. Стандарты и образцы пипетируются в лунки, и адипокины, присутствующие в образце, связываются с лунками иммобилизованным антителом. Лунки промывают и добавляют биотинилированные антитела к адипокинам человека. После смыывания несвязавшихся биотинилированных антител в лунки пипеткой вносится конъюгированный с пероксидазой хрена стрептавидин. Лунки снова промываются, добавляется раствор субстрата пероксидазы тетраметилбензидин, окрашивание развивается пропорционально количеству связавшихся адипокинов. Стоп-раствор меняет цвет с синего на желтый, интенсивность окрашивания измеряют при длине волны 450 нм. Для проведения иммуноферментного анализа применялся анализатор иммуноферментных реакций АИФР-01 "УНИПЛАН" (Санкт-Петербург, Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0.0. Для описания качественных признаков применяли абсолютные и относительные показатели (n, %). Нормальность распределения количественных признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Большинство количественных признаков не соответствовали закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка W 0,7-0,9; $p < 0,05$) и представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [Q25-Q75]). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки статистической значимости различий качественных признаков для трех независимых групп применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек 4-польной таблицы было < 5 , для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для сравнения трех независимых групп по количественному признаку использовался критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Холма-Бонферрони (в данном случае различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,016$). Направление и сила корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличным от нормального). Прогностическая модель была построена с помощью бинарной логистической регрессии с применением метода обратного пошагового исключения переменных (метод Вальда). Для оценки диагностической эффективности прогностической модели, а также определения оптимального значения порога классификации применялся ROC-анализ. Качество прогностической модели оценивалось, исходя из значений площади под ROC-кривой (AUC) со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов в выборке составил $67,38 \pm 8,31$ лет, лица мужского пола встречались в 61,5% случаев (таблица 1). При изучении клиниче-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов со стабильной ИБС

Показатель	Характеристика пациентов (n=174)
Средний возраст, лет, $M \pm SD$	$67,38 \pm 8,31$
Мужчины, n (%)	107 (61,5)
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm SD$	$29,39 \pm 5,71$
Нормальная масса тела (ИМТ = $18,5-24,9$ $кг/м^2$), n (%)	35 (20,1)
Повышенная масса тела (ИМТ = $25,0-29,9$ $кг/м^2$), n (%)	57 (32,8)
Ожирение I ст. (ИМТ = $30,0-34,9$ $кг/м^2$), n (%)	51 (29,3)
Ожирение II ст. (ИМТ = $35,0-39,9$ $кг/м^2$), n (%)	22 (12,6)
Ожирение III ст. (ИМТ $\geq 40,0$ $кг/м^2$), n (%)	4 (2,3)
Дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$ $кг/м^2$), n (%)	5 (2,9)
Курит/бросил < 3 мес. назад, n (%)	47 (27,1)
ПИКС, n (%)	89 (51,2)
ХСН II-III ФК, n (%)	156 (89,7)
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25-Q75]	56,00 [42,00-64,00]
ЧКВ в анамнезе, n (%)	86 (49,4)
1-сосудистое поражение коронарного русла, n (%)	40 (23,0)
2-сосудистое поражение коронарного русла, n (%)	62 (35,6)
3-сосудистое поражение коронарного русла, n (%)	72 (41,4)
ОНМК в анамнезе, n (%)	16 (9,2)
АГ, n (%)	165 (94,8)
ФП в предоперационном периоде, n (%)	31 (17,8)
СД 2 типа, n (%)	52 (30,0)
ХОБЛ, n (%)	8 (4,6)
Адипонектин, нг/мл, Me [Q25-Q75]	1,41 [1,03-1,87]
Лептин, нг/мл, Me [Q25-Q75]	13,00 [8,00-50,00]
Хемерин, нг/мл, Me [Q25-Q75]	93,45 [70,82-124,60]
Резистин, нг/мл, Me [Q25-Q75]	29,80 [19,48-45,05]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, $M \pm SD$ — среднее $\pm$ стандартное отклонение, Me [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

ской характеристики было выявлено, что большая часть пациентов имеет в анамнезе артериальной гипертензии, половина ранее перенесла инфаркт миокарда. Нарушения углеводного обмена обнаружены у трети пациентов, большинство пациентов имели избыточную массу тела — индекс массы тела (ИМТ) = $29,39 \pm 5,71$ $кг/м^2$. Изменения массы тела характеризовались повышением у 57 (32,8%) человек,

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов перед плановым ЧКВ в зависимости от наличия преаестии и ССА

Показатель	Группа пациентов без ССА, n ₀ =93 (53,4%)	Группа пациентов с преаестией, n ₁ =66 (38,0%)	Группа пациентов с ССА, n ₂ =15 (8,6%)	p
Опросник "Возраст не помеха", балл, Ме [Q25-Q75]	2,0 [1,0-2,0]	3,0 [3,0-4,0]	5,0 [5,0-6,0]	<0,001
Средний возраст, лет, M±SD (95% ДИ)	66,29±8,18 (64,61-67,97)	67,76±8,44 (65,68-69,83)	72,33±6,31 (68,84-75,83)	0,027 p _{без ССА-ССА} =0,023
Мужчины, n (%)	67 (72,0)	35 (53,0)	5 (33,3)	0,003 p _{без ССА-преаестии} =0,028 p _{без ССА-ССА} =0,009
Женщины, n (%)	26 (28,0)	31 (47,0)	10 (66,7)	
ИМТ, кг/м ² , M±SD (95% ДИ)	29,62±5,43 (28,51-30,74)	29,15±6,03 (27,67-30,63)	29,22±6,05 (25,87-32,58)	0,868
Нормальная масса тела, n (%)	20 (21,5)	14 (21,2)	1 (6,7)	
Повышенная масса тела, n (%)	32 (34,4)	19 (28,8)	6 (40,0)	0,827
Ожирение I ст., n (%)	25 (26,9)	21 (31,8)	5 (33,3)	
Ожирение II ст., n (%)	12 (12,9)	8 (12,1)	2 (13,3)	
Ожирение III ст., n (%)	3 (3,2)	1 (1,5)	0 (0,0)	
Дефицит массы тела, n (%)	1 (1,1)	3 (4,5)	1 (6,7)	
Курит/бросил <3 мес. назад, n (%)	25 (26,9)	18 (27,3)	4 (26,7)	0,998
ПИКС, n (%)	50 (53,8)	32 (48,5)	7 (46,7)	0,755
ХСН II-III, n (%)	83 (89,3)	59 (89,4)	14 (93,3)	0,835
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q1-Q3]	57,00 [45,75-64,75]	56,00 [41,00-63,00]	62,50 [55,25-64,50]	0,516
ЧКВ в анамнезе, n (%)	51 (54,8)	30 (45,5)	5 (33,3)	0,216
1-сосудистое поражение коронарного русла, n (%)	23 (24,7)	14 (21,2)	3 (20,0)	0,731
2-сосудистое поражение коронарного русла, n (%)	29 (31,2)	27 (40,9)	6 (40,0)	
3-сосудистое поражение коронарного русла, n (%)	41 (44,1)	25 (37,9)	6 (40,0)	
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (6,5)	9 (13,6)	1 (6,7)	0,285
АГ, n (%)	87 (93,5)	65 (98,5)	13 (86,7)	0,126
ФП в предоперационном периоде, n (%)	15 (16,1)	12 (18,2)	4 (26,7)	0,610
СД 2 типа, n (%)	25 (26,9)	22 (33,3)	5 (33,3)	0,651
ХОБЛ, n (%)	6 (6,5)	2 (3,0)	0 (0,0)	0,402
Адипонектин, нг/мл, Ме [Q25-Q75]	1,51 [1,22-1,93]	1,29 [0,77-1,73]	1,01 [0,88-1,24]	0,046
Лептин, нг/мл, Ме [Q25-Q75]	10,90 [5,60-24,40]	25,20 [11,10-50,20]	28,90 [16,45-41,35]	0,084
Хемерин, нг/мл, Ме [Q25-Q75]	90,80 [71,20-102,90]	89,65 [70,17-121,78]	135,85 [132,82-149,43]	0,054
Резистин, нг/мл, Ме [Q25-Q75]	25,20 [18,40-41,10]	35,90 [24,60-44,80]	45,20 [31,05-60,65]	0,137

Примечание: для сравнения трех независимых групп по количественному признаку использовался критерий Краскела-Уоллиса с поправкой Холма-Бонферрони, в данном случае различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,016$. АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ССА — синдром старческой астении, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, M±SD — среднее±стандартное отклонение, Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

ожирением I ст. (ИМТ = 30,0-34,9 кг/м²) — 51 (29,3%), ожирением II ст. (ИМТ = 35,0-39,9 кг/м²) — 22 (12,6%), ожирением III ст. (ИМТ ≥ 40,0 кг/м²) — 4 (2,3%), дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м²) зарегистрирован у 5 (2,9%) пациентов. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий в предоперационном периоде обнаружена у 31 (17,8%) человека. При проведении коронароангиографии у большин-

ства пациентов было выявлено двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла, при этом половина пациентов изучаемой выборки ранее перенесли реваскуляризирующую процедуру. Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе верифицировано лишь в 9,2% (16 человек) случаев. Медиана фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии — 56,00 [42,00-64,00] %.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа связи количественных показателей с баллами по опроснику "Возраст не помеха"

Показатель	ρ	Сила связи по шкале Чеддока	p
Возраст, лет	0,200	Слабая	0,008
ИМТ, кг/м ²	—	—	0,813
Адипонектин, нг/мл	-0,338	Умеренная	0,039
Лептин, нг/мл	0,289	Слабая	0,017
Хемерин, нг/мл	0,283	Слабая	0,030
Резистин, нг/мл	0,235	Слабая	0,043

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Медиана концентрации адипонектина в сыворотке крови пациентов с ИБС составила 1,41 [1,03-1,87] нг/мл, лептина — 13,00 [8,00-50,00] нг/мл, хемерина — 93,45 [70,82-124,60] нг/мл, резистина — 29,80 [19,48-45,05] нг/мл.

Распространенность преастении среди пациентов со стабильной ИБС была достаточно высокой — 38,0%, ССА был выявлен в 8,6% случаев (таблица 2). Сравнительный анализ показал, что значимо чаще "хрупкими" пациентами с ИБС перед плановым ЧКВ были женщины более пожилого возраста. Других статистически значимых различий по клиничко-анамнестической характеристике пациентов с вариативными проявлениями патологического старения организма обнаружено не было. Пациенты с различной степенью выраженности проявлений ССА не различались по ИМТ и изменениям массы тела ($p > 0,05$).

Были выявлены тенденции к статистически значимым различиям по более высокому уровню лептина (28,90 [16,45-41,35] vs 10,90 [5,60-24,40] нг/мл, $p = 0,084$) и хемерина (135,85 [132,82-149,43] vs 90,80 [71,20-102,90] нг/мл, $p = 0,054$) в сыворотке крови "хрупких" пациентов с ИБС в отличие от пациентов без ССА. При этом концентрация адипонектина была значимо ниже среди пациентов с ССА (1,01 [0,88-1,24] vs 1,51 [1,22-1,93] нг/мл, $p = 0,046$).

У пациентов со стабильной формой ИБС был проведен корреляционный анализ связи между баллами по опроснику "Возраст не помеха" и концентрацией сывороточных адипокинов, а также возрастом и ИМТ данных пациентов с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (таблица 3). Установлена статистически значимая прямая связь возраста ($\rho = 0,200$), уровня сывороточного хемерина ($\rho = 0,283$), лептина ($\rho = 0,289$) и резистина ($\rho = 0,235$) среди пациентов изучаемой выборки с различной степенью выраженности проявлений патологического старения организма, при этом для адипонектина показана обратная связь с баллами по опроснику "Возраст не помеха" ($\rho = -0,338$, $p = 0,039$), а ассоциаций с ИМТ выявлено не было.

Таблица 4

Характеристики связи предиктора модели с шансами выявления старческой астении

Предиктор	Unadjusted	
	COR; 95% ДИ	p
Адипонектин, нг/мл	0,390; 0,176-0,864	0,020

Примечание: ДИ — доверительный интервал, COR — crude odds ratio (грубое отношение шансов).

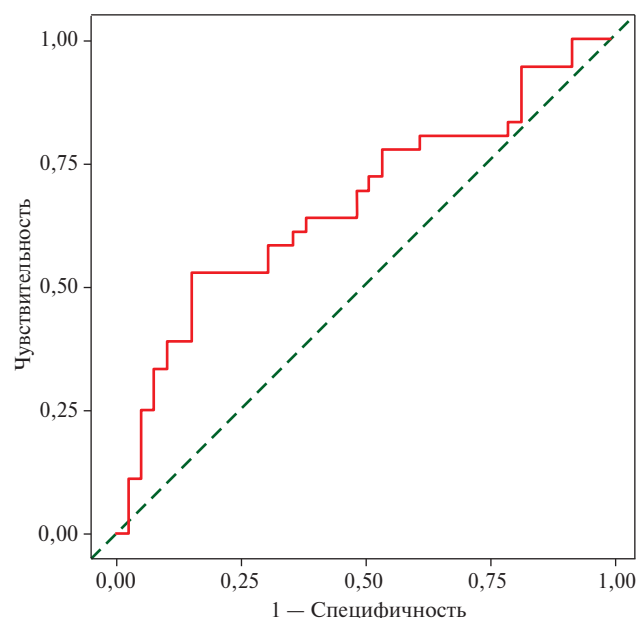


Рис. 1 ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели.

Для выявления ассоциаций между старческой астенией и изучаемыми количественными и качественными показателями, был применен метод бинарной логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. В результате была разработана модель, в которую из всех изучаемых предикторов вошел лишь уровень сывороточного адипонектина (нг/мл). Выявленная зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 1,277 - 0,941 X_{\text{адипонектин, нг/мл}},$$

где p — вероятность наличия старческой астении у пациентов с ИБС, z — значение логистической функции, $X_{\text{адипонектин, нг/мл}}$ — концентрация адипонектина в сыворотке крови пациентов (нг/мл).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,014$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 18,2%. При увеличении концентрации сывороточного адипонектина на единицу (нг/мл) шансы наличия ССА уменьшались в 2,561 раза (таблица 4).

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 1).

Наличие старческой астении у пациентов изучаемой выборки является статистически значимым предиктором (AUC=0,766; 95% ДИ: 0,643-0,889, $p=0,013$), чувствительность и специфичность модели составила 62,8 и 72,6%, соответственно (рисунок 1).

Обсуждение

В эпоху преждевременного старения населения ССА стал одной из важнейших проблем общественного здравоохранения, т.к. ассоциирован с увеличением риска развития неблагоприятных исходов, включая снижение функциональных возможностей, повышение частоты обращений за медицинской помощью и уровня смертности [14]. В развитии ССА участвует множество факторов, в т.ч. хроническое воспаление, окислительный стресс и особенности питания. При этом было обнаружено, что адипокины, вырабатываемые жировой тканью, такие как адипонектин, лептин, резистин и хемерин, могут быть ассоциированы с ССА, однако результаты немногочисленных исследований крайне противоречивы.

В исследовании, проведенном среди пожилого населения Японии, средний возраст которых составил $83,1 \pm 0,9$ года, были выявлены значимые ассоциации между более высоким уровнем сыровоточного адипонектина и различными проявлениями старческой астении [15]. При этом в работе Arai Y, et al. (2006) [16] высокая концентрация адипонектина в сыворотке крови долгожителей была связана с благоприятным метаболическим фенотипом, в т.ч. с более высоким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и более низким уровнем гликированного гемоглобина, а также отрицательно коррелировала с концентрацией С-реактивного белка. Несмотря на ряд ограничений проведенного нами исследования, корреляционный анализ не только подтвердил обратную связь адипонектина с количеством баллов по опроснику "Возраст не помеха", но и показал наличие значимых ассоциаций между степенью выраженности проявлений ССА и более высоким уровнем лептина. В одном из первых исследований по изучению уровня лептина среди долгожителей было выявлено, что концентрация сыровоточного лептина у 19 здоровых долгожителей была выше, чем у населения в возрасте до 50 лет, но ниже, чем у пожилых людей в возрасте от 75 до 99 лет [17]. Напротив, в работе Baranowska B, et al. (2006) [18] было обнаружено, что среди 75 женщин-долгожительниц уровень лептина был значительно ниже, чем у пожилых женщин в возрасте от 64 до 67 лет или у молодых женщин в возрасте от 20 до 43 лет. При этом

низкая концентрация лептина у долгожительниц не зависела от ИМТ или жировой массы. В другом исследовании более высокий уровень лептина в сыворотке крови пожилых пациентов был ассоциирован с повышенным риском развития ССА [19].

В экспериментальной работе Westbrook RM, et al. (2017) [20], проведенной на самках мышей с мутацией в гене *IL-10* (*IL 10^m*), было обнаружено резкое сокращение белой жировой ткани и значительное снижение уровня адипонектина и лептина с возрастом по сравнению с контрольной группой. Авторы исследования приходят к выводу, что хроническое воспаление у пожилых мышей с геном *IL 10^m* приводит к снижению функции адипоцитов, способствуя плеiotропному воздействию на энергетический обмен и хроническое воспаление, что, в свою очередь, негативно сказывается на продолжительности жизни пожилых мышей с геном *IL 10^m* по сравнению с контрольной группой.

В настоящем исследовании было выявлено наличие значимых ассоциаций между степенью выраженности проявлений ССА и более высоким уровнем хемерина и резистина в сыворотке крови пациентов с ИБС. В работе Kim BJ, et al. (2025) [21] среди населения >65 лет также было обнаружено значимое повышение концентрации резистина в сыворотке крови пациентов с ССА. Других исследований по изучению ассоциаций между уровнем резистина или хемерина в сыворотке крови пациентов с различной степенью выраженности старческой астении ранее не проводилось. При этом по результатам исследования, среди пациентов с ожирением без сахарного диабета 2 типа, хемерин положительно коррелировал с маркерами окислительного стресса и воспаления, а также с лептином ($r=0,448$, $p=0,001$) и отрицательно с адипонектином ($r=-0,243$, $p=0,022$) [22]. Нарушенный адипокиновый статус может способствовать высокой активности хронического воспаления и повышенному окислительному стрессу даже в отсутствии явной инсулинорезистентности у пожилого населения с возрастным перераспределением жировой ткани.

Противоречивые данные, полученные в ранее проведенных работах по изучению ассоциаций между различными адипокинами и ССА, могут быть связаны с несколькими механизмами регуляции адипокинов в процессе старения организма, т.к. старение — сложный многофакторный биологический процесс, определяемый как прогрессирующее снижение внутренних физиологических функций, увеличение распространенности и кластеризация метаболических нарушений. К этим нарушениям относятся ожирение, дислипидемия и инсулинорезистентность, связанные с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, адипоциты модулируют активность преадипоцитов, эндотелиальных клеток и моно-

цитов/макрофагов за счёт повышенной продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкины (ИЛ)-6, ИЛ-10, ИЛ-8, ИЛ-1 β), гормонов (лептина, адипонектина, резистина, хемерина), неэстерифицированных свободных жирных кислот, ингибитора ангиотензиногена. Следовательно, возрастное перераспределение жировой ткани может играть ключевую роль в так называемом "воспалительном старении" ("inflammaging"), влияя на уровень адипокинов [23], которые в свою очередь поддерживают более высокую воспалительную активность, лежащую в основе динамической модели снижения физических функций и физиологических процессов, приводящих к развитию ССА.

Необходимо отметить, что, как некоторые ранее проведенные исследования, так и настоящее исследование, имеют ряд ограничений, в первую очередь касающихся небольшого количества и нозологических особенностей пациентов изучаемой выборки. В рамках представленного этапа исследования пациенты с ИБС рассматривались только в качестве модели для анализа ассоциаций между ССА и уровнем сывороточных адипокинов. Учитыва-

вая важную роль старческой астении и адипокинов для пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, в перспективе планируется изучение связи ССА и адипокинового статуса с тяжестью коронарного атеросклероза, а также влияния на прогноз ИБС и исходы ЧКВ у данной категории пациентов.

К ограничениям проведенного исследования относятся небольшое количество и гетерогенность пациентов изучаемой выборки.

Заключение

Таким образом, в сложной картине возрастных дисметаболических изменений различные уровни адипокинов демонстрируют неоднозначные ассоциации с ССА, что подтверждает необходимость проведения дополнительных исследований для изучения патогенетической роли адипоцитов в процессе старения организма.

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

Литература/References

1. Vavilova TP, Pleten' AP, Mikheev RK. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. *Voprosy pitaniia*. 2017;86(2):5-13. (In Russ.) Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопросы питания*. 2017;86(2):5-13. doi:10.24411/0042-8833-2017-00028.
2. Dzugkoev SG, Dzugkoeva FS, Mozhaeva IV, et al. Adipokines, obesity and metabolic disorders. *Modern problems of science and education*. 2020;(6):201. (In Russ.) Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можеева И.В. и др. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(6):201. doi:10.17513/spno.30321.
3. Martyushev-Poklad AV, Yankevich DS, Petrova MV, et al. Two models of insulin resistance development and the strategy to combat age-related diseases: literature review. *Problems of endocrinology*. 2022;68(4):59-68. (In Russ.) Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В. и др. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(4):59-68. doi:10.14341/probl13090.
4. Unger RH. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. *Biochimie*. 2005;87(1):57-64. doi:10.1016/j.biochi.2004.11.014.
5. Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Runikhina NK, et al. The study of longevity: recent updates and further direction. Part 2. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):133-8. (In Russ.) Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. и др. Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):133-8. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-133-138.
6. Boyarinova MA, Rotar OP, Konradi AO. Adipokines and cardiometabolic syndrome. *Arterial Hypertension*. 2014;20(5):422-32. (In Russ.) Бояринова М.А., Ротарь О.П., Кондради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(5):422-32. EDN: TAIGXD.
7. Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine*. 2006;29(1):81-90. doi:10.1385/endo:29:1:81.
8. Taouis M, Benomar YIs resistin the master link between inflammation and inflammation-related chronic diseases? *Mol Cell Endocrinol*. 2021;533:111341. doi:10.1016/j.mce.2021.111341.
9. Lehrke M, Becker A, Greif M, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):339-44. doi:10.1530/EJE-09-0380.
10. Shibasaki K, Yamada S, Akishita M, et al. Plasma Leptin Concentration and Sympathetic Nervous Activity in Older Adults With Physical Dysfunction. *J Endocr Soc*. 2018;2(9):1040-9. doi:10.1210/je.2018-00104.
11. Ma L, Sha G, Zhang Y, et al. Elevated serum IL-6 and adiponectin levels are associated with frailty and physical function in Chinese older adults. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2013-20. doi:10.2147/CIA.S180934.
12. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
13. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical Guidelines on Frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025;(1):6-48. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины*. 2025;(1):6-48. doi:10.37586/2686-8636-1-2025-6-48.
14. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1163.e1-1163.e17. doi:10.1016/j.jamda.2016.09.010.
15. Nagasawa M, Takami Y, Akasaka H, et al. High plasma adiponectin levels are associated with frailty in a general old-old population: The Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians study. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(6):839-46. doi:10.1111/ggi.13258.

16. Arai Y, Nakazawa S, Kojima T, et al. High adiponectin concentration and its role for longevity in female centenarians. *Geriatrics&Gerontology International*. 2006;6:32-9. doi:10.1111/j.1447-0594.2006.00304.x.
17. Paolisso G, Ammendola S, Del Buono A, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2204-9. doi:10.1210/jcem.82.7.4087.
18. Baranowska B, Bik W, Baranowska-Bik A, et al. Neuroendocrine control of metabolic homeostasis in polish centenarians. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(6):55-61.
19. Lana A, Valdés-Bécares A, Buño A, et al. Serum leptin concentration is associated with incident frailty in older adults. *Aging Dis*. 2017;8(2):240-9. doi:10.14336/AD.2016.0819.
20. Westbrook RM, Yang HL, Langdon JM, et al. Aged interleukin-10tm1Cgn chronically inflamed mice have substantially reduced fat mass, metabolic rate, and adipokines. *PLoS One*. 2017;12(12):e0186811. doi:10.1371/journal.pone.0186811.
21. Kim BJ, Jo Y, Baek JY, et al. Higher serum resistin levels and increased frailty risk in older adults: Implications beyond metabolic function. *J Nutr Health Aging*. 2025;29(5):100521. doi:10.1016/j.jnha.2025.100521.
22. Fülöp P, Seres I, Lőrincz H, et al. Association of chemerin with oxidative stress, inflammation and classical adipokines in non-diabetic obese patients. *J Cell Mol Med*. 2014;18(7):1313-20. doi:10.1111/jcmm.12282.
23. Arai Y, Takayama M, Abe Y, et al. Adipokines and aging. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(7):545-50. doi:10.5551/jat.7039.

Кардио-Рено-гепато-Метаболическая болезнь при Хронической Сердечной Недостаточности (КАРМЕН-ХСН): обоснование и дизайн наблюдательного многоцентрового проспективного исследования

Мареев В.Ю.¹, Соловьева А.Е.², Беграмбекова Ю.Л.¹, Кужелева Е.А.³, Багликов А.Н.⁴, Новицкий Н.И.⁴, Мареев Ю.В.⁵, Щендрыгина А.А.², Сафроненко В.А.⁶, Скибицкий В.В.⁷, Фендрикова А.В.⁷, Тетерина М.А.⁸, Горшков А.Ю.⁹, Якушин С.С.¹⁰, Гарганеева А.А.³, Чесникова А.И.⁶, Агеев Ф.Т.¹¹, Драпкина О.М.⁹

¹ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова", Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук", Томск, Россия; ⁴ФГБОУ ВО "Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского", Калуга, Россия; ⁵Робертсоновский центр биостатистики, Университет Глазго, Глазго, Великобритания; ⁶ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ⁷ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Краснодар, Россия; ⁸ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы", Москва, Россия; ⁹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России, Рязань, Россия; ¹¹ФБГУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России, Москва, Россия

Компоненты кардио-рено-гепато-метаболической болезни (КРГМБ), такие как атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек, метаболически-ассоциированной жировой болезнью печени, широко распространены в общей популяции и характеризуются неблагоприятным прогнозом. Более того, имеются общие механизмы одновременного вовлечения различных органов и систем в патологический процесс с формированием комплекса КРГМБ. Несмотря на доказанную взаимосвязь компонентов КРГМБ с риском развития и более тяжелого течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), исследования их сочетаний в реальной клинической практике крайне ограничены. КАРМЕН-ХСН (Кардио-Рено-гепато-Метаболическая болезнь

при Хронической Сердечной Недостаточности) — многоцентровое наблюдательное исследование, специально спланированное для изучения встречаемости КРГМБ и её компонентов у амбулаторных и госпитализированных пациентов с верифицированными предстадией или клинически выраженной ХСН. Проспективный дизайн исследования с периодом наблюдения в течение 2 лет позволит оценить не только исходную, но и кумулятивную частоту развития КРГМБ и её компонентов со временем, их прогностическое значение в течении ХСН, а также потенциал современной медикаментозной терапии в снижении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти при различных фенотипах ХСН. Будет оценена роль препаратов с доказанными кардио-рено-гепато-метаболически протекторными свойствами, используемых

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anzhele.soloveva@yahoo.com

[Мареев В.Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с. Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-7285-2048, Соловьева А.Е.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Беграмбекова Ю.Л. — к.м.н., в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, доцент кафедры поликлинической терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0001-7992-6081, Кужелева Е.А. — к.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-8070-2234, Багликов А.Н. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней медицинского института, ORCID: 0009-0009-4667-4071, Новицкий Н.И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней медицинского института, ORCID: 0000-0002-6787-1367, Мареев Ю.В. — к.м.н., исследователь, ORCID: 0000-0002-1939-7189, Щендрыгина А.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8220-0350, Сафроненко В.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6965-5019, Скибицкий В.В. — д.м.н., профессор зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4855-418X, Фендрикова А.В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4323-0813, Тетерина М.А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-0723-6994, Горшков А.Ю. — к.м.н., зам. директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе, ORCID: 0000-0002-1423-214X, Якушин С.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Гарганеева А.А. — д.м.н., профессор, зав. отделением патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-9488-6900, Чесникова А.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Агеев Ф.Т. — д.м.н., профессор, руководитель научно-диспансерного отдела, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАН, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова", Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия; ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), Большая Пироговская ул., 2, стр. 4, Москва, 119435, Россия; Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Киевская ул., д. 111а, Томск, 634009, Россия; ФГБОУ ВО "Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского", ул. Степана Разина, д. 26, Калуга, 248023, Россия; Робертсоновский центр биостатистики, Университет Глазго, 90 Byres Road, Glasgow G12 8TB, Великобритания; ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Суворова, д. 119, Ростов-на-Дону, 344022, Россия; ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. имени Митрофана Седина, д. 4 (Центральный микрорайон), Краснодар, 350063, Россия; ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы", ул. Милухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроввергский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России, ул. Высоковольтная, д. 9, Рязань, 390026, Россия; ФБГУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15а, Москва, 121552, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Bolshaya Pirogovskaya str., 2-4, Moscow, 119435, Russia; Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Kievskaya str., 111a, Tomsk, 634012, Russia; Tsioolkovsky Kaluga State University, Stepan Razin str., 26, Kaluga, 248023, Russia; Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, Byres Road, 90, Glasgow G12 8TB, United Kingdom; Rostov State Medical University, Suworova str., 119, Rostov-on-Don, 344022, Russia; Kuban State Medical University, Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia; Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia; National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigskiy Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Pavlov Ryzan State Medical University, Vysokovoltyny Lane, 9, Ryzan, 390026, Russia; Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Akademika Chazova str., 15a, Moscow, 121552, Russia.

в реальной клинической практике, на течение и прогноз как ХСН, так и основных компонентов КРГМБ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ожирение, атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, кардио-рено-метаболический синдром, прогноз.

Отношения и деятельность. Секция "Междисциплинарные проблемы кардиологии" Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциация по изучению междисциплинарных проблем кардиологии.

Поступила 06/12-2025

Рецензия получена 26/12-2025

Принята к публикации 15/01-2026



Для цитирования: Мареев В. Ю., Соловьева А. Е., Беграмбекова Ю. Л., Кужелева Е. А., Багликов А. Н., Новицкий Н. И., Мареев Ю. В., Щендрыгина А. А., Сафроненко В. А., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Тетерина М. А., Горшков А. Ю., Якушин С. С., Гарганеева А. А., Чесникова А. И., Агеев Ф. Т., Драпкина О. М. Кардио-Рено-гепато-Метаболическая болезнь при Хронической Сердечной Недостаточности (КАРМЕН-ХСН): обоснование и дизайн наблюдательного многоцентрового проспективного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4725. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4725. EDN: VHMNOK

Cardiac-renal-hepatic-metabolic disease in chronic heart failure (CARMEN-CHF): rationale and design of an observational multicenter prospective study

Mareev V. Yu.¹, Solovieva A. E.², Begrambekova Yu. L.¹, Kuzheleva E. A.³, Baglikov A. N.⁴, Novitsky N. I.⁴, Mareev Yu. V.⁵, Shchendrygina A. A.², Safronenko V. A.⁶, Skibitsky V. V.⁷, Fendrikova A. V.⁷, Teterina M. A.⁸, Gorshkov A. Yu.⁹, Yakushin S. S.¹⁰, Garganeeva A. A.³, Chesnikova A. I.⁶, Ageev F. T.¹¹, Drapkina O. M.⁹

¹Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ³Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia; ⁴Tsiolkovsky Kaluga State University. Kaluga, Russia; ⁵Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, Glasgow, UK; ⁶Rostov State Medical University. Rostov-on-Don, Russia; ⁷Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia; ⁸Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia; ⁹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; ¹⁰Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan, Russia; ¹¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

Components of cardiac-renal-hepatic-metabolic disease (CRHMD), such as atherosclerotic cardiovascular diseases combined with obesity, type 2 diabetes, chronic kidney disease, and metabolic-associated fatty liver disease, are widespread in the general population and are characterized by an unfavorable prognosis. Moreover, there are common mechanisms for the simultaneous involvement of various organs and systems in the pathological process, forming the CRHMD complex. Despite the proven association between the components of the CRHMD and the risk of developing and progressing to a more severe heart failure (HF) course, studies of their combinations in real-world practice are extremely limited. Cardiac-renal-hepatic-metabolic disease in chronic heart failure (CARMEN-CHF) is a multicenter observational study specifically designed to evaluate the incidence of CRHMD and its components in outpatients and hospitalized patients with verified pre-existing or clinically evident HF. The prospective design with a 2-year follow-up period will allow us to evaluate not only the baseline but also the cumulative incidence of CRHMD and its components over time, their prognostic significance in HF course, as well as the potential of modern therapy in reducing the risk of adverse cardiovascular events and death in various HF phenotypes. The role of drugs with proven cardiac-renal-hepatic-metabolic protective properties used in real-world practice on the course and prognosis of both HF and the main components of the CRHMD will be assessed.

Keywords: heart failure, obesity, atherosclerosis, type 2 diabetes, chronic kidney disease, metabolic-associated fatty liver disease, cardio-renal-metabolic syndrome, prognosis.

Relationships and Activities. Interdisciplinary Issues of Cardiology Section of the Russian Society of Internal Medicine, Association for the Study of Interdisciplinary Issues of Cardiology.

Mareev V. Yu. ORCID: 0000-0002-7285-2048, Solovieva A. E.* ORCID: 0000-0002-0013-0660, Begrambekova Yu. L. ORCID: 0000-0001-7992-6081, Kuzheleva E. A. ORCID: 0000-0002-8070-2234, Baglikov A. N. ORCID: 0009-0009-4667-4071, Novitsky N. I. ORCID: 0000-0002-6787-1367, Mareev Yu. V. ORCID: 0000-0002-1939-7189, Shchendrygina A. A. ORCID: 0000-0002-8220-0350, Safronenko V. A. ORCID: 0000-0002-6965-5019, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-4855-418X, Fendrikova A. V. ORCID: 0000-0002-4323-0813, Teterina M. A. ORCID: 0000-0002-0723-6994, Gorshkov A. Yu. ORCID: 0000-0002-1423-214X, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Garganeeva A. A. ORCID: 0000-0002-9488-6900, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Ageev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: anzhela.soloveva@yahoo.com

Received: 06/12-2025

Revision Received: 26/12-2025

Accepted: 15/01-2026

For citation: Mareev V. Yu., Solovieva A. E., Begrambekova Yu. L., Kuzheleva E. A., Baglikov A. N., Novitsky N. I., Mareev Yu. V., Shchendrygina A. A., Safronenko V. A., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V., Teterina M. A., Gorshkov A. Yu., Yakushin S. S., Garganeeva A. A., Chesnikova A. I., Ageev F. T., Drapkina O. M. Cardiac-renal-hepatic-metabolic disease in chronic heart failure (CARMEN-CHF): rationale and design of an observational multicenter prospective study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3):4725. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4725. EDN: VHMNOK

АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, КРГМБ — кардио-рено-гепато-метаболическая болезнь, ЛЖ — левый желудочек, МАЖБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, РФ — Российская Федерация, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ, ЭРК — электронная регистрационная карта, КАРМЕН-ХСН — Кардио-Рено-гепато-Метаболическая болезнь при Хронической Сердечной Недостаточности, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Высокая распространенность и частое сочетание, общность патогенеза и взаимодополняющее негативное прогностическое влияние сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек, метаболически-ассоциированной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний определили появление понятия кардио-рено-гепато-метаболической болезни.

Что добавляют результаты исследования?

- КАРМЕН-ХСН (Кардио-Рено-гепато-Метаболическая болезнь при Хронической Сердечной Недостаточности) — первое проспективное многоцентровое наблюдательное исследование кардио-рено-гепато-метаболической болезни у пациентов с предстадией или клинически выраженной ХСН.
- Двухлетнее наблюдение позволит оценить прогностическое значение исходной кардио-рено-гепато-метаболической болезни, кумулятивную частоту её развития со временем, а также потенциал современной медикаментозной терапии в снижении риска неблагоприятных событий при различных фенотипах ХСН.

Key messages

What is already known about the subject?

- The high prevalence and frequent co-occurrence, common pathogenesis, and mutually reinforcing negative prognostic impact of type 2 diabetes, chronic kidney disease, metabolic-associated fatty liver disease, and cardiovascular disease have led to the concept of cardiac-renal-hepatic-metabolic disease.

What might this study add?

- Cardiac-renal-hepatic-metabolic disease in chronic heart failure (CARMEN-CHF) is the first prospective, multicenter, observational study of cardiac-renal-hepatic-metabolic disease in patients with pre-existing or clinically evident HF.
- Two-year follow-up will assess the prognostic value of baseline cardiac-renal-hepatic-metabolic disease, its cumulative incidence over time, and the potential of modern therapy to reduce the risk of adverse events in various HF phenotypes.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) определяет значительную долю социально-экономических потерь населения ввиду высокой смертности пациентов, снижения трудоспособности, частых госпитализаций и обращений за медицинской помощью [1-4]. За последние десятилетия в Российской Федерации (РФ) распространенность ХСН среди взрослого населения увеличилась с 6,1 до 8,2%, а тяжелых форм ХСН (III-IV функционального класса) с 1,8 до 3,1% [1]. Внедрение современных эффективных способов лечения сердечно-сосудистых заболеваний характеризуется увеличением времени дожития и среднего возраста пациентов в популяции. Однако такая тенденция сопровождается естественным увеличением бремени коморбидности, что влияет на прогноз и требует поиска препаратов с дополнительными органотективными свойствами. Среди заболеваний, являющихся не только факторами риска развития ХСН, но часто сопутствующих и усугубляющих течение ХСН, наиболее весомый вклад вносят атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП), метабо-

лически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа (СД2) [1, 5-7].

Тесные патофизиологические взаимосвязи метаболических нарушений с последующим развитием СД2, ХБП, АССЗ и их очевидная связь с неблагоприятным прогнозом, включая развитие и прогрессирование ХСН, обусловили появление концепции "кардио-рено-метаболического синдрома" [8]. Встречаемость этого синдрома доказана более чем у четверти жителей США, что составляет >63 млн человек [9]. В ретроспективном анализе данных 4-х крупнейших исследований пациентов с ХСН с умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) АССЗ встречались у 49% пациентов, ХБП С3-5 — у 47% и СД2 — у 49%, в то время как отсутствие любого из перечисленных заболеваний зафиксировано только у 22% пациентов (в исследованиях после 2016г <17%) [10]. Наличие кардио-рено-метаболического синдрома или его отдельного компонента утяжеляет симптомы ХСН, снижает качество жизни пациентов, ограничивает терапевтические возможности и усугубляет прогноз [10-14]. Однако несмотря на

доказанную взаимосвязь между ХСН и СД2, ХБП, АССЗ, данные по частоте их сочетаний в популяции больных с ХСН в реальной клинической практике крайне ограничены [13, 14]. Единственные доступные в РФ данные получены при анализе характеристик пациентов, включенных в исследование ПРИОРИТЕТ-ХСН (проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации): ишемическая болезнь сердца в подгруппе пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) наблюдалась у 69% больных, ХБП — у 50%, ожирение — у 48% и СД2 — у 30% [6]. Таким образом, согласно современным литературным данным подавляющее большинство пациентов с ХСН имеют компоненты кардио-рено-метаболического синдрома, однако специально спланированных исследований, направленных на изучение этого вопроса, в РФ не проводилось, что обосновывает необходимость проведения многоцентровых проспективных наблюдений по этому направлению.

В консенсусе зарубежных экспертов, опубликованном в 2023г, впервые дано определение кардио-рено-метаболического синдрома и детальное описание его стадий, алгоритма прогнозирования и возможностей профилактики и лечения [8]. По мнению экспертов Американской ассоциации сердца, пусковым механизмом синдрома является патологическое ожирение, сопровождающееся развитием системного воспаления и инсулинорезистентности. Исходя из этого, невозможно исключить из прогрессирования болезни и негативного влияния на прогноз роль МАЖБП [15, 16]. В сочетании с характерным для МАЖБП более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений это обосновывает использование более расширенного термина — кардио-рено-гепато-метаболическая болезнь (КРГМБ). Имеются фундаментальные данные о некоторых общих механизмах развития разных компонентов КРГМБ, что рождает надежду на поиск патогенетически обоснованных путей успешного лечения этого синдрома.

Появление в последние годы современных классов лекарственных препаратов с доказанными множественными благоприятными эффектами у пациентов с разными фенотипами ХСН позволяет не только снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, но и доказано улучшить метаболический статус и обеспечить нефро- и гепатопротекцию. Это подчеркивает критическое значение раннего выявления КРГМБ с целью своевременного и комплексного управления прогнозом.

Многоцентровое наблюдательное исследование КАРМЕН-ХСН (КАрдио-Рено-гепато-МЕтаболическая болезнь при Хронической Сердечной Недостаточности) пациентов с объективными критериями ХСН во всем диапазоне стадий и фракции

выброса позволит оценить, как часто встречаются и диагностируются КРГМБ и её отдельные компоненты и каковы их ассоциации с тяжестью течения ХСН и прогнозом. Будет проведён анализ в зависимости от назначенной медикаментозной терапии, в особенности препаратов с доказанными кардиорено-гепато-метаболически протективными свойствами. Полученные данные позволят определить направления к оптимизации медицинской помощи пациентам с ХСН и КРГМБ с целью снижения риска смерти и улучшения качества жизни пациентов.

Материал и методы

Дизайн и центры-участники. Исследование КАРМЕН-ХСН представляет собой проспективное многоцентровое наблюдательное исследование КРГМБ у пациентов с предстатией или клинически выраженной ХСН (Приложение 1). Центры-участники будут отбираться среди лечебно-профилактических учреждений с учетом их географического расположения, уровня организации и объемов оказываемой медицинской помощи, а также экспертизы в области ХСН.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТМП" Минздрава России (№ 01-07/25 от 18.11.2025). Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации. Все участники исследования подпишут письменное информированное согласие на участие в исследовании до проведения любых процедур, связанных с исследованием.

Популяция. Для обеспечения репрезентативной выборки в исследовательских центрах разных регионов РФ планируется включить 3000 пациентов, соответствующих критериям отбора (таблица 1). Доля пациентов, включенных по критерию предстатии ХСН, будет ограничена 25% от всей когорты.

Визиты и период наблюдения. На первом визите у пациентов, соответствующим критериям включения и не-включения, будут оценены жалобы и симптомы ХСН, данные лабораторно-инструментального обследования, сопутствующие заболевания, лечение. Пациенты также будут самостоятельно заполнять короткую версию Канзасского опросника качества жизни (the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) [16] и опросник для определения уровня физической активности (ОДА 23) [17].

Период наблюдения в исследовании составит 24 мес., в течение которых запланировано 4 визита: 2 телефонных контакта через 6 и 18 мес. и 2 очных визита — через 12 и 24 мес. При невозможности очного посещения врача в исключительных случаях допустим сбор информации с помощью телефонных контактов с пациентом или его родственником, или лицом, осуществляющим уход за пациентом.

Цели и конечные точки исследования. Основная цель исследования — изучить частоту, ассоциации и прогнозистическое значение КРГМБ и её компонентов (ХБП, СД2, АССЗ и МАЖБП) у пациентов с различными фенотипами (здесь и далее фенотипы — ХСН со сниженной, умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ) и тяжестью клинических проявлений ХСН (здесь и далее тяжесть клинических проявлений ХСН — предстатия ХСН, функциональный класс I-II и III-IV).

Таблица 1

Критерии включения и невключения

Критерии включения		
1. Возраст ≥ 18 лет 2. Диагноз, удовлетворяющий одному из следующих критериев: - Отсутствие симптомов и/или признаков ХСН в настоящем или прошлом, но наличие признаков систолической или диастолической дисфункции сердца или повышение уровня NT-proBNP, что соответствует предстадии ХСН* по рекомендациям РКО, 2024г или - ФВ ЛЖ $< 50\%$ и наличие симптомов и/или признаков ХСН в настоящем или прошлом или - ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и наличие симптомов и/или признаков ХСН в настоящем или прошлом, а также хотя бы один из следующих (А, В, С) критериев: А. Наличие одного из признаков структурных и/или функциональных нарушений сердца, согласующихся с наличием диастолической дисфункции /повышенного давления наполнения левого желудочка: (1) NT-proBNP > 200 пг/мл (СР); > 600 пг/мл (ФП/ТП), (2) $E/e' > 13$ в покое по тканевому доплеру, (3) $13 \geq E/e' > 9$ + ИОЛП > 34 мл/м² при СР или > 40 мл/м² при ФП/ТП, (4) $13 \geq E/e' > 9$ + скорость ТР $> 2,8$ м/с или СДЛА > 35 мм рт.ст. в покое, (5) $13 \geq E/e' > 9$ + ГЛЖ (ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин, ОТС $> 0,42$) или В. Наличие 7-9 баллов по шкале H2FPEF; или С. Положительный результат диастолического стресс-теста, подтверждающего повышение давления наполнения ЛЖ ($E/e' \geq 15$, скорость ТР $> 3,4$ м/с) 3. Отсутствие внутривенной терапии диуретиками, нитратами, вазопрессорами или инотропами в течение 24 ч до включения 4. Наличие результатов всех нижеперечисленных исследований, выполненных не ранее чем в предшествующие 6 мес. до включения в исследование: (1) Общий анализ крови с оценкой уровня гемоглобина и тромбоцитов, (2) Биохимический анализ крови с оценкой уровня общего билирубина, АЛТ, АСТ, (3) Оценка уровня мочевой кислоты и креатинина сыворотки крови, с расчетом СКФ по формуле CKD-EPI 2021г, (4) Глюкоза натощак и HbA_{1c}, а также при неопределенном диагнозе — пероральный глюкозотолерантный тест, (5) Ультразвуковое исследование сонных и/или бедренных артерий (только у пациентов с отсутствием предшествующего анамнеза атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний), (6) Исследование мочи на маркеры ХБП: суточная альбуминурия (мг/сут.) и/или соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи (мг/г или мг/ммоль) и/или суточная протеинурия (г/сут.) и/или соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи (мг/г или мг/ммоль) <tr> <th>Критерии невключения</th></tr> <tr> <td> 1. Текущее участие в рандомизированном клиническом исследовании 2. Подтвержденный или предполагаемый диагноз альтернативного или сопутствующего заболевания, которое по мнению врача-исследователя может объяснить симптомы и признаки ХСН у пациента 3. Анамнез трансплантации сердца, сочетанного врожденного порока сердца или наличие устройства механической поддержки кровообращения 4. Тампонада сердца 5. Беременность и лактация, планирование беременности в ближайшие 24 мес. 6. Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака или острый коронарный синдром или коронарная реваскуляризация в течение менее чем 30 дней до или в день включения в исследование 7. Острая дисфункция или недостаточность одного или нескольких внутренних органов в течение 3 мес. до включения или в день включения 8. Выполненное в течение 3 мес. до включения или планируемое в течение ближайших 6 мес. любое кардиохирургическое вмешательство, в т.ч. имплантация внутрисердечных устройств, абляция по поводу нарушений ритма сердца, коррекция клапанной патологии 9. Выраженные когнитивные нарушения и другие состояния, которые по мнению врача-исследователя не позволяют пациенту понять суть программы, дать обоснованное согласие на участие в ней или препятствуют участию в исследовании 10. Онкологическое заболевание в активной стадии 11. Верифицированный амилоидоз сердца или другая инфильтративная кардиомиопатия (гемохроматоз, болезнь Фабри, болезнь Гоше) 12. Верифицированная наследственная кардиомиопатия 13. Поражение сердца вследствие обратимых причин (например, синдром Такоцубо) </td></tr>	Критерии невключения	1. Текущее участие в рандомизированном клиническом исследовании 2. Подтвержденный или предполагаемый диагноз альтернативного или сопутствующего заболевания, которое по мнению врача-исследователя может объяснить симптомы и признаки ХСН у пациента 3. Анамнез трансплантации сердца, сочетанного врожденного порока сердца или наличие устройства механической поддержки кровообращения 4. Тампонада сердца 5. Беременность и лактация, планирование беременности в ближайшие 24 мес. 6. Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака или острый коронарный синдром или коронарная реваскуляризация в течение менее чем 30 дней до или в день включения в исследование 7. Острая дисфункция или недостаточность одного или нескольких внутренних органов в течение 3 мес. до включения или в день включения 8. Выполненное в течение 3 мес. до включения или планируемое в течение ближайших 6 мес. любое кардиохирургическое вмешательство, в т.ч. имплантация внутрисердечных устройств, абляция по поводу нарушений ритма сердца, коррекция клапанной патологии 9. Выраженные когнитивные нарушения и другие состояния, которые по мнению врача-исследователя не позволяют пациенту понять суть программы, дать обоснованное согласие на участие в ней или препятствуют участию в исследовании 10. Онкологическое заболевание в активной стадии 11. Верифицированный амилоидоз сердца или другая инфильтративная кардиомиопатия (гемохроматоз, болезнь Фабри, болезнь Гоше) 12. Верифицированная наследственная кардиомиопатия 13. Поражение сердца вследствие обратимых причин (например, синдром Такоцубо)
Критерии невключения		
1. Текущее участие в рандомизированном клиническом исследовании 2. Подтвержденный или предполагаемый диагноз альтернативного или сопутствующего заболевания, которое по мнению врача-исследователя может объяснить симптомы и признаки ХСН у пациента 3. Анамнез трансплантации сердца, сочетанного врожденного порока сердца или наличие устройства механической поддержки кровообращения 4. Тампонада сердца 5. Беременность и лактация, планирование беременности в ближайшие 24 мес. 6. Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака или острый коронарный синдром или коронарная реваскуляризация в течение менее чем 30 дней до или в день включения в исследование 7. Острая дисфункция или недостаточность одного или нескольких внутренних органов в течение 3 мес. до включения или в день включения 8. Выполненное в течение 3 мес. до включения или планируемое в течение ближайших 6 мес. любое кардиохирургическое вмешательство, в т.ч. имплантация внутрисердечных устройств, абляция по поводу нарушений ритма сердца, коррекция клапанной патологии 9. Выраженные когнитивные нарушения и другие состояния, которые по мнению врача-исследователя не позволяют пациенту понять суть программы, дать обоснованное согласие на участие в ней или препятствуют участию в исследовании 10. Онкологическое заболевание в активной стадии 11. Верифицированный амилоидоз сердца или другая инфильтративная кардиомиопатия (гемохроматоз, болезнь Фабри, болезнь Гоше) 12. Верифицированная наследственная кардиомиопатия 13. Поражение сердца вследствие обратимых причин (например, синдром Такоцубо)		

Примечание: * — под предстадией ХСН понимается наличие хотя бы одного из следующих признаков: ФВ ЛЖ $< 50\%$, GLS $< 18\%$, NT-proBNP > 125 пг/мл (СР) или > 365 пг/мл (ФП/ТП), $E/e' > 9$ в покое по тканевому доплеру, ИОЛП > 34 мл/м² при СР или > 40 мл/м² при ФП/ТП, скорость ТР $> 2,8$ м/с или СДЛА > 35 мм рт.ст. в покое, ИММЛЖ $> 115/95$ г/м² у мужчин/женщин и ОТС $> 0,42$.

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГЛЖ — гипертрофия ЛЖ, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенок, РКО — Российское кардиологическое общество, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СР — синусовый ритм, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, E/e' — отношение пиковой скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока (Е) к пиковой скорости раннего диастолического движения митрального кольца (e'), измеряемое с помощью тканевой доплерографии, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

Характеристика компонентов КРГМБ

КРГМБ, под которой понимается наличие хотя бы одного из нижеперечисленных компонентов			
АССЗ	ХБП	СД2	МАЗБП*
• ИМ в анамнезе • инсульт в анамнезе • симптомное ЗПА • ЧКВ и/или АКШ в анамнезе - и/или реваскуляризация артерий другого бассейна ввиду атеросклеротического поражения • признаки атеросклероза артерий по данным визуализирующих методов с сужением просвета на $\leq 50\%$	• репортируемый диагноз и/или • снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на Визите 1 - и/или • маркеры повреждения почек по данным анализа мочи на Визите 1 (А/Кр в моче ≥ 30 мг/г или ≥ 3 мг/ммоль, Б/Кр в моче ≥ 150 мг/г или ≥ 15 мг/ммоль, АУсут ≥ 30 мг/сут., ПУсут $\geq 0,15$ г/сут.)	• репортируемый диагноз и/или • гликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л (цельная капиллярная кровь) на Визите 1 - и/или • гликемия натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (венозная плазма) на Визите 1 - и/или • гликемия через 2 ч после ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л на Визите 1 - и/или • гликемия $\geq 11,1$ ммоль/л при случайном определении на Визите 1 - и/или • HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ на Визите 1	• репортируемый диагноз, поставленный гастроэнтерологом, в том числе с указанием наличия стеатогепатита • стеатоз печени, выявленный методами визуальной диагностики (ультразвуковое или другие исследования) либо гистологически при выполнении биопсии печени, в сочетании с одним или более факторами кардиометаболического риска

Примечание: * — критерии, необходимые для подтверждения наличия МАЗБП [17-19]:

Характерные для жировой болезни печени признаки при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала.

Количественные методы оценки стеатоза печени: эластография печени с измерением затухания ультразвуковой эховолны или количественная магнитно-резонансная томография с вычислением значения протонной плотности фракции жира.

Факторы кардиометаболического риска (необходим хотя бы один):

— индекс массы тела > 25 кг/м² (европеоиды) или 23 кг/м² (азиаты), или окружность талии > 94 см (муж.) и > 80 см (жен.), или другие этнические эквивалентные показатели;

— глюкоза натощак $> 5,6$ ммоль/л, или постприандиальная глюкоза $> 7,8$ ммоль/л, или HbA_{1c} $> 5,7\%$, или СД2, или лечение СД2;

— артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст. или гипотензивное лекарственное лечение;

— триглицериды в плазме $\geq 1,70$ ммоль/л или липидснижающее лечение;

— холестерин ЛВП в плазме $< 1,0$ ммоль/л (муж.) и $< 1,3$ ммоль/л (жен.) или липидснижающее лечение.

А/Кр — соотношение альбумин/креатинин, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, АУсут — суточная альбуминурия, Б/Кр — соотношение белок/креатинин, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИМ — инфаркт миокарда, КРГМБ — кардио-рено-гепато-метаболическая болезнь, ЛВП — липопротеины высокой плотности, МАЗБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, ПУсут — суточная протеинурия, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Первичные цели исследования

1. Оценить пропорцию пациентов с наличием КРГМБ, её компонентов и их комбинациями (таблица 2) на момент включения в исследование.

2. Определить риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (% по методу Каплана-Мейера и на 100 пациенто-лет).

Вторичные цели исследования

1. Определить кумулятивную частоту развития компонентов КРГМБ за время наблюдения.

2. Вычислить частоту перехода из предстатии ХСН к клинически выраженной ХСН в зависимости от исходных признаков систолической или диастолической дисфункции ЛЖ, исходного наличия 1, 2, 3 или 4 компонентов КРГМБ, проводимой терапии и контроля основных факторов риска АССЗ.

3. Определить пропорцию пациентов с развитием неблагоприятных исходов через 6, 12 и 24 мес. наблюдения:

- сердечно-сосудистой смерти,
- госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН,

• суммарного количества эпизодов ухудшения ХСН, включая госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН и амбулаторное ухудшение ХСН,

• смерти по любой причине,

• смерти по любой причине или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН,

• госпитализации по любой причине,

• любого серьёзного сердечно-сосудистого события (включая сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН, острый инфаркт миокарда, незапланированную реваскуляризацию, впервые возникшую фибрилляцию предсердий (ФП), имплантацию устройств (кардиовертер-дефибриллятор, кардиостимулятор, устройство для сердечной ресинхронизирующей терапии), незапланированное кардиохирургическое вмешательство на клапанах, острое нарушение мозгового кровообращения, реваскуляризацию сонных или периферических артерий).

4. Оценить вероятность сердечно-сосудистой смерти и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в за-

висимости от назначения оптимальной медикаментозной терапии (квадротерапии при ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ или триотерапии при ФВ ЛЖ $> 50\%$)¹ и её компонентов.

Поисковые цели исследования:

1. Определить частоту гиперурикемии (> 360 мкмоль/л) исходно и в процессе наблюдения.
2. Определить ассоциацию гиперурикемии (> 360 мкмоль/л) с тяжестью клинических проявлений ХСН и клиническими исходами (сердечно-сосудистой смертью, госпитализациями в связи с декомпенсацией ХСН и крупными сердечно-сосудистыми событиями).
3. Сопоставить частоту и сочетания различных критериев (клинических, эхокардиографических и лабораторных (N-концевой промозговой натрийуретический пептид) в диагностике ХСНсФВ.
4. Определить частоту и варианты ортостатической гипотонии и ортостатической гипертензии.
5. Оценить ассоциацию ортостатической гипотонии и ортостатической гипертензии с клинико-демографическими характеристиками, коморбидностью (в т.ч. КРГМБ), тяжестью клинических проявлений ХСН и исходами.
6. Определить ассоциации терапии дигоксином с тяжестью клинических проявлений ХСН и неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с ХСН, протекающей на фоне ФП.

Дополнительное поисковое исследование вариантов и роли гипотонии при ХСН (ОРТО-ГИПО)

В рамках основного исследования запланировано опциональное исследование ОРТО-ГИПО, предполагающее выполнение активной ортостатической пробы "лежа-стоя" и суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы для выявления частоты ортостатической гипотонии или гипертензии и их ассоциаций с тяжестью течения и прогнозом, в т.ч. в зависимости от фенотипа ХСН и наличия компонентов КРГМБ и их количества. Актуальность и обоснование данного дополнительного исследования будут опубликованы отдельно.

Дополнительное поисковое исследование назначения и особенностей дозирования дигоксина в реальной клинической практике у пациентов с ХСН и фибрилляцией предсердий (ДИГ-ХСН-ФП)

В рамках основного исследования запланировано опциональное исследование ДИГ-ХСН-ФП, предполагающее оценку назначения или неназначения дигоксина и особенностей дозирования препарата в реальной клинической практике у пациентов с ХСН и ФП. Предполагается изучить ассоциации терапии дигоксином с тяжестью клинических проявлений ХСН и прогнозом, в т.ч.

в зависимости от фенотипа ХСН, наличия компонентов КРГМБ и их количества. Анализ результатов будет проведён с использованием метода отбора подобного по вероятности (склонности) (propensity score matching).

Статистические методы

Расчет размера выборки

С учетом описательного характера исследования расчет размера выборки проводился только в целях определения количества участников исследования, необходимого для обеспечения достаточной точности оценки первой первичной конечной точки (пропорция пациентов с КРГМБ)². По данным анализа рандомизированных клинических исследований пациентов с ХСН с ФВ $\geq 40\%$ частота кардио-рено-метаболического синдрома варьировала от 72,7 до 83,4% [10]. Аналогичная частота (80%) была показана в небольшом когортном исследовании госпитализированных пациентов с ХСН со сниженной ФВ [14]. При предполагаемой пропорции пациентов с КРГМБ на уровне 80%, 2-стороннем уровне значимости $\alpha = 0,05$ и пределе погрешности для пропорции, не $> 2\%$, необходимый размер выборки составил 1537 пациентов.

В исследование планируется включить 3000 пациентов, что обеспечит высокую точность результатов исследования (при выявленной доле пациентов с КРГМБ в диапазоне от 60 до 90% погрешность составит от 1,1 до 1,8%).

Проверка качества данных

Возможные ошибки ввода данных будут контролироваться программируемыми статистическими сверками качества данных с оценкой пропущенных значений и идентификацией статистических выбросов.

Методы анализа и программное обеспечение

Статистическая обработка данных будет проводиться с использованием программного обеспечения Stata и R, в рамках которой предусмотрена в т.ч. трансформация данных (перекодирование переменных, замена выбросов на пропущенные значения, при необходимости — логарифмирование непрерывных переменных с асимметричным распределением). В анализе будут использованы методы описательной статистики, анализ выживаемости с построением кривых Каплана-Мейера и регрессией Кокса, а также оценка пропорций с 95% доверительными интервалами, сравнение категориальных переменных. Для подгрупповых анализов будет проводиться оценка взаимодействия (p for interaction).

Граница статистической значимости

Статистическая значимость для всех конечных точек будет считаться достигнутой при $p < 0,05$. Будут приведены только номинальные значения p без корректировки на множественные сравнения; их интерпретация будет носить описательный характер.

Предустановленные подгруппы

Параметры интереса будут дополнительно проанализированы в предустановленных подгруппах в зависимости от:

- наличия КРГМБ, её компонентов и их комбинаций,
- фенотипа и тяжести клинических проявлений ХСН,
- ФВ ЛЖ ($< 50\%$ vs $\geq 50\%$ и $\leq 40\%$ vs 41–49% vs $\geq 50\%$),
- условий включения в исследование (стационар vs амбулаторно),

¹ Под квадратотерапией понимается одновременное назначение ингибитора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β -адреноблокатора, антагониста минералокортикоидных рецепторов (и ингибитора натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГТ-2); под триотерапией понимается одновременное назначение иНГТ-2, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора и антагониста минералокортикоидных рецепторов. Анализ компонентов оптимальной медикаментозной терапии дополнительно подразумевает выделение подгрупп пациентов, получающих каждый из основных групп препаратов, и отдельно терапию финереноном без и в комбинации с иНГТ-2, а также комбинаций с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента по сравнению с ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитором у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ $\leq 50\%$.

² Guideline on registry-based studies, The European Medicines Agency (EMA), <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-registry-based-studies#draft-under-public-consultation-section>.

- уровня расчётной скорости клубочковой фильтрации,
- наличия ФП,
- наличия гипотонии (в т.ч. ортостатической).

Организация исследования

Сбор данных

В рамках исследования будет осуществлен электронный сбор данных в специально разработанную псевдонимизированную индивидуальную электронную регистрационную карту (ЭРК). Будут учитываться жалобы пациента и данные демографии, анамнеза, осмотра, а также лабораторно-инструментального обследования, выполненного не ранее чем за 6 мес. до включения пациента в исследование, и последние доступные в ходе проспективного наблюдения данные о терапии, случаях амбулаторного ухудшения ХСН, госпитализации и смерти.

Для опросников КССQ-12 [20] и ОДА-23 [21] будут созданы электронные формы для заполнения непосредственно самим пациентом, которые затем будут интегрированы в основную базу данных. При невозможности заполнения электронной версии допускается заполнение бумажной версии опросников с последующим вводом данных врачом-исследователем в ЭРК.

Мониторинг

В рамках исследования будет сформирована группа мониторинга данных, ответственная за анализ темпов включения пациентов в исследование и корректность внесенных данных. До инициации исследования в центрах-участниках группа мониторинга данных проведет обучение исследователей по протоколу и системе электронного ввода данных.

Обеспечение целостности и безопасности данных

Целостность данных, внесенных в ЭРК, будет обеспечиваться с помощью различных механизмов: возможностью выбора корректного значения из списка допустимых, правилами на отдельные поля, диапазоном допустимых значений, проверками на согласованность с данными, введенными в другие связанные поля, внешним мониторингом данных.

Возможность просмотра, внесения и редактирования внесенных в ЭРК данных будет регулироваться правами доступа. Безопасность данных также будет обеспечена путем регулярного резервного копирования и хранения базы данных на защищенных серверах.

Оценка исходов

Информация о госпитализациях будет получена путем контакта врача-исследователя с пациентом. Дополнительные данные о случаях госпитализации или случаях летального исхода будут уточняться путем контакта с родственниками пациента или лицами, осуществляющим уход. При невозможности прямого контакта информация может быть получена из медицинских информационных систем. Все идентифицирующие пациента данные в репортируемой медицинской документации будут "заслеплены" до представления их членам комитета по конечным точкам. Непосредственную причину смерти и госпитализаций будет определять комитет по конечным точкам в соответствии с доступной информацией. В случае отсутствия (недостаточности) данных решение о причине смерти или госпитализации будет приниматься согласованно всеми членами комитета по конечным точкам. Члены комитета по конечным точкам в ходе и по завершении исследования не будут иметь доступа к первичным медицинским данным и к ин-

формации в ЭРК. Это соответствует принципам планирования дизайна рандомизированного исследования PROBE (Prospective Randomized Open, Blinded End-point) [22].

Информация и соблюдение этических норм

Исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации. Все участники исследования подпишут письменное информированное согласие на участие в исследовании до любых процедур, связанных с исследованием. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (номер 01-07/25 от 18.11.2025).

Регистрационный номер исследования на сайте ClinicalTrials.gov: NCT07380828

Финансирование. Ассоциация по изучению междисциплинарных проблем кардиологии (АМПК).

Обсуждение

КАРМЕН-ХСН — первое проспективное наблюдательное исследование с включением пациентов с подтвержденными предстатией или клинически выраженной ХСН, которым будет проведен широкий спектр лабораторно-инструментальных исследований для объективизации диагноза и подтверждения наличия КРГМБ и её компонентов. Проспективный дизайн исследования с периодом наблюдения в течение 2 лет и "заслеплением" конечных точек (PROBE дизайн) позволит объективно оценить кумулятивную частоту развития неблагоприятных событий, в т.ч. прогрессирования ХСН, вновь диагностированных АССЗ, ХБП, МАЖБП и СД2, а также изучить ассоциации фенотипов ХСН, ее тяжести и сопутствующих компонентов КРГМБ с риском смерти от сердечно-сосудистой или другой причины и повторных госпитализаций с декомпенсацией ХСН.

В ранее выполненных и текущих российских крупных наблюдательных исследованиях пациентов с подтвержденной ХСН служила совокупность косвенных признаков заболевания [1] или установленный врачом диагноз ХСН [6, 23]. Тем не менее, симптомы и признаки ХСН неспецифичны и для подтверждения диагноза, согласно современным рекомендациям Российского кардиологического общества 2024г, требуется обязательная оценка объективных доказательств структурно-функциональных нарушений сердца [24]. Оценка сразу комплекса признаков особенно важна для верификации фенотипа ХСНсФВ, поскольку в рутинной практике часто наблюдается гипердиагностика данного фенотипа [25]. Одной из особенностей исследования КАРМЕН-ХСН является отбор пациентов с невызывающей сомнений ХСН, что особенно важно для подгруппы ХСНсФВ. Для этого в критериях включения пациентов с ФВ $\geq 50\%$ было сформулировано обязательное наличие либо объективных признаков доказанной дисфункции ЛЖ по данным эхокардиографического исследования, либо высокой вероятности ХСНсФВ по данным валидированной шкалы H2FPEF). Кроме того, определение уров-

ня N-концевого промозгового натрийуретического пептида позволит оценить роль этого показателя в подтверждении диагноза и стратификации риска у пациентов с разными фенотипами ХСН.

Исследования реальной клинической практики свидетельствуют о проблеме гиподиагностики хронических неинфекционных заболеваний и серьёзной недооценке роли коморбидности в прогнозе пациентов, в т.ч. с ХСН. Во взрослой популяции частота недиагностированного СД2 превышает 30%, ХБП — 50%, МАЖБП — до 90% [26, 27]. По данным промежуточного анализа исследования ПРИОРИТЕТ-ХБП (Перспективное наблюдательное многоцентровое исследование пациентов с артериальной гипертензией и Хронической Болезнью Почек в Российской Федерации), специально спланированного для выявления ХБП и включавшего только пациентов с наличием хотя бы одного маркера ХБП, данные по альбуминурии и/или протеинурии были известны не более чем у 4% пациентов [28]. Аналогично, несмотря на известный более высокий риск развития СД2 при ХСН, в анализе исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН выявлено, что только у небольшой доли пациентов были доступны результаты оценки гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [29]. МАЖБП, тесно связанная с ожирением и другими метаболическими нарушениями, может достоверно увеличивать шансы на развитие ХСН [30]. Частота выявления МАЖБП при ХСН по результатам большинства исследований достигает 36-40% [31, 32]. По другим данным, более чем у половины пациентов с ХСН имели место признаки МАЖБП [33]. Более того, до половины таких пациентов одновременно имеют маркеры ХБП, и сама МАЖБП, и тем более её сочетание с ХБП, негативно влияют на клинические проявления и прогноз пациентов [31, 33]. Ограничением этих исследований, проводившихся в РФ, является небольшая выборка пациентов и одноцентровый характер.

В КАРМЕН-ХСН, проспективном и многоцентровом исследовании, обязательным для включения пациента в исследование является хотя бы однократная оценка гликемии (а при необходимости — уровень HbA_{1c} и тест толерантности к глюкозе), сывороточного креатинина и анализа альбуминурии (или протеинурии) — для подтверждения диагноза ХБП. Кроме того, отдельное внимание будет уделено сопутствующей патологии печени и признакам стеатоза по данным визуализирующих методов, а также данным биохимических исследований (билирубин, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза) с расчётом показателей, характеризующих тяжесть МАЖБП. В совокупности это позволит объективизировать наличие маркеров заболеваний, являющихся составляющими компонентами КРГМБ (как и их сочетания) у пациентов с разными фенотипами и тяжестью клинических

проявлений ХСН. Двухлетнее проспективное наблюдение за пациентами позволит определить, какие компоненты КРГМБ и их сочетания могут быть независимыми предикторами риска.

Многочисленные зарубежные и российские данные регистров и наблюдательных исследований свидетельствуют о недостаточной частоте применения рекомендованной терапии при ХСН: квадротерапии у пациентов с ФВ ЛЖ <50% и триотерапии при ХСНсФВ. Одна из важных целей исследования КАРМЕН-ХСН — оценка частоты назначения основных классов препаратов пациентам с разными фенотипами ХСН и анализ различий в прогнозе пациентов, в т.ч. с наличием КРГМБ, в зависимости от полноты и компонентов медикаментозной терапии. У пациентов с ФП отдельный анализ будет посвящен изучению прогноза в зависимости от дополнительной терапии дигоксином. В рамках дополнительного исследования будет оценена частота гипотонии, как основного барьера к назначению оптимальной медикаментозной терапии ХСН.

В последние годы наблюдается улучшение исходов при ХСН с существенно более низкой частотой событий, особенно у амбулаторных пациентов и пациентов, получающих современную многокомпонентную болезнь-модифицирующую терапию. Для выявления факторов, оказывающих наиболее значимый вклад в прогноз, это может представлять сложность, поскольку низкое число событий не позволяет выполнить полноценную поправку на множественные факторы риска. В КАРМЕН-ХСН предусмотрено более длительное наблюдение пациентов (в течение двух лет) — для обеспечения большего числа событий, а также "заслепленная" оценка исходов — для обеспечения стандартизированного и непредвзятого подхода к анализу представляющих интерес неблагоприятных событий.

Ограничения исследования. Планируемое исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, наличие регламентированных критериев включения несёт риск систематической ошибки отбора участников исследования. В частности, в исследование не будут включаться пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. С целью включения пациентов с неопровержимым диагнозом ХСН по сравнению с клиническими рекомендациями по диагностике ХСНсФВ были усилены критерии структурно-функциональных изменений сердца, необходимых для включения пациентов с симптомами ХСН и ФВ $\geq 50\%$. Обязательность оценки параметров углеводного обмена и маркеров ХБП в моче может привести к отбору пациентов, у которых данные показатели были оценены только из-за наличия сопутствующего СД. В совокупности участники исследования вероятно будут отличаться от пациентов с различными стадиями ХСН реальной клинической практики. Тем не менее, обозначенный перечень

обследования не противоречит клиническим рекомендациям и важен как с позиции полноценной характеристики КРГМБ, так и своевременного назначения необходимой терапии. Кроме того, для обеспечения последовательного включения участников еще до начала набора запланировано стартовое совещание с главными исследователями с подробным обсуждением критериев отбора и акцентом на необходимый спектр обследования. Во-вторых, наблюдательный характер исследования не позволяет судить о причинно-следственных связях ассоциаций, которые будут получены в ходе анализа. В-третьих, оценка исходов, сообщаемых пациентом, несет риск сбора неполной информации о неблагоприятных событиях за время проспективного наблюдения. Однако в качестве дополнительного источника информации также предполагается использовать данные медицинских информационных систем.

Заключение

КАРМЕН-ХСН — проспективное многоцентровое наблюдательное исследование, в котором будет получена информация о частоте КРГМБ и её компонентов при различных фенотипах и клинической выраженности ХСН у пациентов в РФ. Ис-

ходное тщательное комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование пациентов и проспективное наблюдение за ними в течение двух лет позволит подробно описать клинко-демографические характеристики, компоненты КРГМБ и прогноз пациентов с верифицированным диагнозом предстатии или клинически выраженной ХСН в РФ. Будет оценена вероятность сердечно-сосудистой смерти или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН в общей группе и в подгруппах в зависимости от фенотипа и тяжести клинических проявлений ХСН и наличия компонентов КРГМБ и их количества при "слепой" независимой оценке конечных точек. Планируется оценить и возможные дополнительные кардио-, рено-, гепато- и метабо- протекторные эффекты современных средств лечения ХСН, что в перспективе может способствовать оптимизации терапии пациентов с сочетанием ХСН и КРГМБ.

Отношения и деятельность. Секция "Междисциплинарные проблемы кардиологии" Российского научного медицинского общества терапевтов, Ассоциация по изучению междисциплинарных проблем кардиологии.

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. Garganeeva AA, Tukish OV, Vitt KN, et al. Chronic Heart Failure in Patients Hospitalized in 2002 and 2021: Comparative Analysis of Prevalence, Clinical Course and Drug Therapy. *Kardiologiya*. 2024;64(3):3-10. (In Russ.) Гагранеева А. А., Тукиш О. В., Витт К. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар в 2002 и 2021 годах: сравнительный анализ распространенности, клинического течения и медикаментозной терапии. *Кардиология*. 2024;64(3):3-10. doi:10.18087/cardio.2024.3.n2595.
3. 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.
4. Soloveva AE, Medvedev AE, Lubkovsky AV, et al. Total, age and sex-specific mortality after discharge of patients with heart failure: the first large-scale cohort real-world study on Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5940. (In Russ.) Соловьева А. Е., Медведев А. Э., Лубковский А. В. и др. Общая, возраст- и пол-специфичная смертность после выписки пациентов с сердечной недостаточностью: первое крупное когортное исследование реальной клинической практики в российской популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5940. doi:10.15829/1560-4071-2024-5940. EDN: CTTQTF.
5. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
6. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Characteristics and outcomes in outpatients with heart failure in Russia: results of a large-scale prospective observational multicenter registry study PRIORITY-HF. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(11S):6516. (In Russ.) Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А. и др. Характеристика и исходы у амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью в Российской Федерации: результаты крупного проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(11S):6516. doi:10.15829/1560-4071-2025-6516. EDN: DZOXMG.
7. Screever EM, van der Wal MHL, van Veldhuisen DJ, et al. Comorbidities complicating heart failure: changes over the last 15 years. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(1):123-33. doi:10.1007/s00392-022-02076-1.
8. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 148(20):1606-35. doi:10.1161/CIR.0000000000001184.
9. Ostrominski JW, Arnold SV, Butler J, et al. Prevalence and Overlap of Cardiac, Renal, and Metabolic Conditions in US Adults, 1999-2020. *JAMA Cardiol*. 2023;8(11):1050-60. doi:10.1001/jamacardio.2023.3241.

10. Ostrominski JW, Claggett BL, Miao ZM, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Overlap in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Trial-Level Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2024;84(2):223-8. doi:10.1016/j.jacc.2024.05.005.
11. Fomin IV, Mareev VYu, Ageev FT, et al. Diabetes mellitus as an etiological cause of CHF in the European part of Russian Federation (EPOCHA trial, hospital stage). *Russian Heart Failure Journal.* 2012;13(1):3-8. (In Russ.) Фомин И. В., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Сахарный диабет как этиологическая причина ХСН в Европейской части Российской Федерации (ЭПОХА, госпитальный этап). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2012;13(1):3-8.
12. Minhas AMK, Bhopalwala HM, Dewaswala N, et al. Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With in-Hospital Outcomes in Primary Heart Failure Hospitalizations With Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(8):101199. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101199.
13. Huang ZM, Chen WR, Su QW, et al. Prognostic Impact of Metabolic Syndrome in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in Cardiovasc Med.* 2021;8:704446. doi:10.3389/fcvm.2021.704446.
14. Bánfi-Bacsárdi F, Kazay Á, Gergely TG, et al. Therapeutic Consequences and Prognostic Impact of Multimorbidity in Heart Failure: Time to Act. *J Clin Med.* 2024;14(1):139. doi:10.3390/jcm14010139.
15. Zannad F, Sanyal AJ, Butler J, et al. Integrating liver endpoints in clinical trials of cardiovascular and kidney disease. *Nat Med.* 2024;30(9):2423-31. doi:10.1038/s41591-024-03223-z.
16. Salah HM, Pandey A, Soloveva A, et al. Relationship of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(11):918-32. doi:10.1016/j.jacbts.2021.07.010.
17. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104-40. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104-40. doi:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140. EDN: EXTLXM.
18. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.
19. Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(2):35-44. (In Russ.) Райхельсон К. Л., Маевская М. В., Жаркова М. С., и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(2):35-44. doi:10.22416/1382-4376-2024-961.
20. Spertus JA, Jones PG. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(5):469-76. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.001958.
21. Krasnitskiy VB, Aronov DM, Dzhanhotov SO. Physical activity assessment in coronary heart disease patients: questionnaire ODA-23+. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(8):90-7. (In Russ.) Красницкий В. Б., Аронов Д. М., Джанхотов С. О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности "ОДА-23+". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011;10(8):90-7.
22. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point.* *Blood Press.* 1992;1(2):113-9. doi:10.3109/08037059209077502.
23. Ageev FT, Blankova ZN, Svirida ON, et al. Registry Study "HOSTA CHF": Characterization of the State of the Chronic Heart Failure Treatment Delivery System in Russian Federation Regions: Revealing, Diagnostics, Treatment, Observation. *Kardiologiya.* 2025;65(5):3-8. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Бланкова З. Н., Свирида О. Н. и др. Обоснование и дизайн регистрового исследования "Характеристика состояния Системы оказания помощи больным Хронической Сердечной Недостаточностью в регионах Российской Федерации: выявление, диагностика, лечение, наблюдение (ХОСТА ХСН)". *Кардиология.* 2025;65(5):3-8. doi:10.18087/cardio.2025.5.n2922.
24. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галевич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ.
25. Mareev YuV, Garganeeva AA, Tukish OV, et al. Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2HFPEF score. *Kardiologiya.* 2019;59(12S):37-45. (In Russ.) Мареев Ю. В., Гарганеева А. А., Тукиш О. В. и др. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2HFPEF. *Кардиология.* 2019;59(12S):37-45. doi:10.18087/cardio.n695.
26. Arutyunov GP, Kononov SK, Novitskiy NI, et al. Possibilities of Optimizing Drug Therapy for Myocardial Infarction: a Consensus on the Use of Type 2 Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors. *Conciliation Document of the Expert Group. Kardiologiya.* 2025;65(3):35-47. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Кононов С. К., Новичкий Н. И. и др. Возможности оптимизации медикаментозной терапии при инфаркте миокарда: согласованное мнение по применению ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа. *Согласительный документ группы экспертов. Кардиология.* 2025;65(3):35-47. doi:10.18087/cardio.2025.3.n2890.
27. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2018;16(1):130. doi:10.1186/s12916-018-1103-x.
28. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Batyushin MM, et al. Interim analysis of prospective observational multicenter study of patients with hypertension and chronic kidney disease in the Russian Federation (PRIORITY-CKD). *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(11S):6515. (In Russ.) Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Батюшин М. М. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового исследова-

- ния пациентов с артериальной гипертензией и хронической болезнью почек в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХБП). Российский кардиологический журнал. 2025;30(11S):6515. doi:10.15829/1560-4071-2025-6515. EDN: DMFDJM.
29. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Prevalence, clinical and prognostic role of type 2 diabetes in patients with heart failure: a subanalysis of the PRIORITY-HF study. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(11S):6519. (In Russ.) Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А. и др. Частота, клиническая и прогностическая роль сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечной недостаточностью: субанализ исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН. Российский кардиологический журнал. 2025;30(11S):6519. doi:10.15829/1560-4071-2025-6519. EDN: PTVUVL
 30. Inciardi RM, Mantovani A, Targher G. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as an Emerging Risk Factor for Heart Failure. Curr Heart Fail Rep. 2023;20(4):308-19. doi:10.1007/s11897-023-00613-1.
 31. Drapkina OM, Ziatenkov EV. The involvement of kidneys in chronic heart failure patients with liver steatosis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016;15(1):26-30. (In Russ.) Драпкина О. М., Зятенкова Е. В. Поражение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стеатозом печени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(1):26-30. doi:10.15829/1728-8800-2016-1-26-30.
 32. Zhang Z, Wang P, Guo F, et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance. J Int Med Res. 2018;46(9):3959-69. doi:10.1177/0300060518782780.
 33. Statsenko ME, Turkina SV, Fabritskaya SV, et al. The effect of non-alcoholic fatty liver disease on the functional state of the kidneys in patients with chronic heart failure. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;(10):35-42. (In Russ.) Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В. и др. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на функциональное состояние почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(10):35-42. doi:10.31146/1682-8658-ecg-194-10-35-42.

Приложение 1

Национальные координаторы:

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинский наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации;

Чесникова Анна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Главные исследователи:

Мареев Вячеслав Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова;

Агеев Фаиль Таипович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-диспансерного отдела ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова" Минздрава России.

Координационный комитет:

Гарганеева Алла Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

Беграмбекова Юлия Леоновна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, доцент кафедры поликлинической терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова;

Якушин Сергей Степанович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России;

Горшков Александр Юрьевич — кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Комитет по конечным точкам:

Мареев Вячеслав Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова;

Кужелева Елена Андреевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательский института кардиологии — филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

Новицкий Николай Игоревич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО "Калужский государственный университет имени К. Э. Циолковского";

Багликов Андрей Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО "Калужский государственный университет имени К. Э. Циолковского".

Группа мониторинга данных:

Беграбеева Юлия Леоновна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, доцент кафедры поликлинической терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова;

Щендрыгина Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии 2 ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);

Сафроненко Виктория Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России;

Фендрикова Александра Вадимовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России;

Тетерина Марина Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Группа по управлению данными:

Соловьева Анжела Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры Госпитальной терапии 2 ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Мареев Юрий Вячеславович — кандидат медицинских наук, исследователь "Робертсоновский центр биостатистики", Университет Глазго, Великобритания.

Тренировки дыхательной мускулатуры с помощью комплекса упражнений и дыхательных тренажеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Результаты рандомизированного клинического исследования Аэрофит-Спиро

Беграмбекова Ю. Л., Каранадзе Н. А., Середенина Е. М., Плисюк А. Г.

ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Цель. Сравнение эффективности, безопасности и уровня приверженности к тренировкам дыхательной мускулатуры (ДМ) с помощью комплекса дыхательных упражнений и с помощью дыхательных тренажеров (ДТр) пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В проспективное рандомизированное исследование было включено 32 пациента с ХСН с любой фракцией выброса, II-III функциональным классом и жалобами на одышку при физической нагрузке. Пациенты были рандомизированы в группу тренировок ДМ с помощью комплекса дыхательных упражнений (группа А) и с помощью ДТр (группа Б). Оценивали динамику пикового потребления кислорода, показателя дыхательной эффективности $VE/\dot{V}CO_2$, $\dot{V}CO_2$ на пике нагрузки % референса и дыхательного объема (VT) % от референса, силы ДМ и теста с 6-минутной ходьбой, количества нежелательных явлений.

Результаты. Динамика пикового потребления кислорода между визитами составила $2,22 \pm 2,8$ мл/кг/мин ($p < 0,001$) и $1,21 \pm 1,97$ мл/кг/мин ($p = 0,032$) в группах А и Б, соответственно; динамика дистанции теста с 6-минутной ходьбой $33,75 \pm 32,27$ м ($p = 0,01$) и $28 \pm 22,10$ м ($p < 0,001$) в группах А и Б, соответственно. Различия между группами не достигли статистической значимости. Выраженный эффект наблюдался в отношении силы ДМ. Показатель биомеханики дыхания (% дыхательного объема от референса) демонстрировал положительную клинически значимую динамику, однако различия не достигли статистической значимости.

Заключение. Тренировки ДМ в домашних условиях с помощью ДУ и с помощью ДТр показали сопоставимую эффективность и приводили к клинически и статистически значимому увеличению пере-

носимости физической нагрузки. Все пациенты отмечали улучшение общей двигательной активности и хорошую переносимость упражнений. Это позволяет рекомендовать оба вида тренировок ДМ в качестве доступного и эффективного компонента физической реабилитации пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дыхательная мускулатура, пиковое потребление кислорода, дыхательные тренажеры, дыхательные упражнения.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках государственного задания Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Поступила 15/12-2025

Рецензия получена 23/01-2026

Принята к публикации 20/02-2026



Для цитирования: Беграмбекова Ю. Л., Каранадзе Н. А., Середенина Е. М., Плисюк А. Г. Тренировки дыхательной мускулатуры с помощью комплекса упражнений и дыхательных тренажеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Результаты рандомизированного клинического исследования Аэрофит-Спиро. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2026;25(3):4731. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4731. EDN: BIOCQA

Respiratory muscle training with a set of exercises and respiratory exercisers in patients with heart failure: results of the AeroFit-Spiro randomized clinical trial

Begrambekova Yu. L., Karanadze N. A., Seredenina E. M., Plisyuk A. G.
Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To compare the efficacy, safety, and adherence to respiratory muscle training (RMT) using a set of exercises and respiratory exercisers (RE) in patients with heart failure (HF).

Material and methods. This prospective, randomized study included 32 patients with class II-III HF of any ejection fraction and complaints of shortness of breath on exertion. Patients were randomized to a RMT

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: julia.begrambekova@ampk.info

[Беграмбекова Ю. Л. — к.м.н., доцент, в.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, доцент кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0001-7992-6081, Каранадзе Н. А. — к.м.н. врач-кардиолог, н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, ORCID: 0000-0002-1072-3670, Середенина Е. М. — к.м.н., доцент, зав. отделением терапии, доцент кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-1490-2078, Плисюк А. Г. — к.м.н., доцент, с.н.с. отдела возраст-ассоциированных заболеваний, доцент кафедры терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0003-2015-4712].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова", Москва, Россия, Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия.
Addresses of the authors' institutions: Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, Leninskiye Gory, 1, Moscow, 119234, Russia.

group using a breathing exercise program (Group A) or a RE training group (Group B). The following changes were assessed: peak oxygen consumption, respiratory efficiency (VE/VCO_2), peak VCO_2 (% of reference value), tidal volume (TV) (% of reference value), respiratory muscle strength and 6-minute walk test, and the number of adverse events.

Results. The peak oxygen consumption changes between visits were $2,22 \pm 2,8$ ml/kg/min ($p < 0,001$) and $1,21 \pm 1,97$ ml/kg/min ($p = 0,032$) in Groups A and B, respectively; the 6-minute walk test distance changes were $33,75 \pm 32,27$ m ($p = 0,01$) and $28 \pm 22,10$ m ($p < 0,001$) in Groups A and B, respectively. Differences between groups did not reach statistical significance. A significant effect was observed in respiratory muscle strength. The respiratory biomechanics indicator (% of TV from reference value) demonstrated positive, clinically significant changes, but the differences did not reach statistical significance.

Conclusion. RMT at home using a exercises and RE showed comparable effectiveness and led to a clinically and statistically significant increase in exercise tolerance. All patients noted an improvement in overall motor activity and good exercise tolerance. This allows us to recommend both RMT types as an accessible and effective component of patient physical rehabilitation.

Keywords: heart failure, respiratory muscles, peak oxygen consumption, breathing simulators, respiratory exercises.

Relationships and Activities. The work was carried out as part of a state assignment from Lomonosov Moscow State University.

Begrambekova Yu. L.* ORCID: 0000-0001-7992-6081, Karanadze N. A. ORCID: 0000-0002-1072-3670, Seredenina E. M. ORCID: 0000-0002-1490-2078, Plisyuk A. G. ORCID: 0000-0003-2015-4712.

*Corresponding author: julia.begrambekova@ampk.info

Received: 15/12-2025

Revision Received: 23/01-2026

Accepted: 20/02-2026

For citation: Begrambekova Yu. L., Karanadze N. A., Seredenina E. M., Plisyuk A. G. Respiratory muscle training with a set of exercises and respiratory exercisers in patients with heart failure: results of the AeroFit-Spiro randomized clinical trial. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3):4731. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4731. EDN: BIOCQA

ДМ — дыхательная мускулатура, ДТр — дыхательные тренировки, ДУ — дыхательные упражнения, КРНТ — кардиореспираторное нагрузочное тестирование, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — сердечная недостаточность с низкой ФВ, ХСНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной ФВ, 6МТХ — 6-минутный тест ходьбы, МЕР — (maximal expiratory pressure) максимальное давление на выдохе, МІР — maximal inspiratory pressure (максимальное давление на вдохе), VCO_2 пик — объем углекислого газа на пике нагрузки, VE/VCO_2 — кривая наклона минутной вентиляции к объему CO_2 (показатель дыхательной эффективности), VO_2 пик — потребление кислорода на пике нагрузки, VT — tidal volume (дыхательный объем), см H_2O — см водного столба.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- У пациентов с хронической сердечной недостаточностью при нагрузке может наблюдаться феномен частого поверхностного дыхания, который, наряду с другими факторами, может объясняться снижением выносливости дыхательной мускулатуры.
- Тренировки дыхательной мускулатуры рекомендованы в качестве компонента программ медицинской реабилитации у кардиологических пациентов.
- Прямое сравнения тренировок с помощью системы дыхательных упражнений и с помощью дыхательных тренажеров при самостоятельном выполнении в домашних условиях не проводилось.

Что добавляют результаты исследования?

- Оба вида тренировок показали сопоставимую эффективность и безопасность, клинически и статистически значимо увеличивая переносимость нагрузок, что позволяет рекомендовать их в качестве доступного и безопасного компонента медицинской реабилитации пациентов в домашних условиях.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients with heart failure may experience rapid, shallow breathing during exercise, which, along with other factors, may be due to decreased respiratory muscle endurance.
- Respiratory muscle training is recommended as a component of medical rehabilitation programs for cardiac patients.
- Direct comparisons of training using a respiratory exercise system and independent home-based breathing simulators have not been conducted.

What might this study add?

- Both training types demonstrated comparable effectiveness and safety, clinically and statistically significantly increasing exercise tolerance, allowing them to be recommended as an accessible and safe component of home-based medical rehabilitation for patients.

Введение

Нарушения со стороны системы внешнего дыхания в значительной степени определяют клинико-функциональное состояние больных с хрониче-

ской сердечной недостаточностью (ХСН) и ухудшают прогноз [1, 2]. Свойственный пациентам с ХСН паттерн частого поверхностного дыхания при нагрузке является приспособительной стратегией,

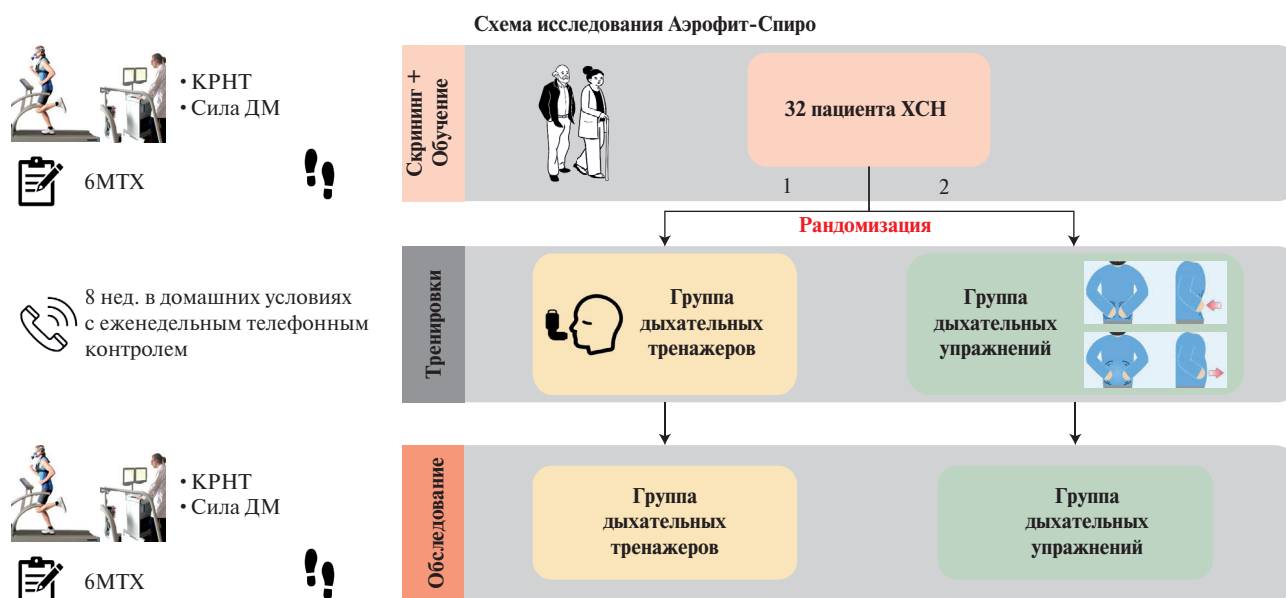


Рис. 1 Схема исследования Аэрофит-Спиро.

Примечание: ДМ — дыхательная мускулатура, КРНТ — кардиореспираторное нагрузочное тестирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, 6MTX — 6-минутный тест ходьбы.

предотвращающей быстрое истощение дыхательной мускулатуры (ДМ) на фоне характерного для пациентов с ХСН снижения податливости легочной ткани и дыхательных путей, и соответственно увеличенной работы дыхания. Быстрая утомляемость ДМ приводит к гиперактивации метаболического каскада, включающий симпатикотонию, ухудшение кровоснабжения двигательной мускулатуры и гиперактивацию ее метаболического, а также гиперактивацию эргорефлекса скелетной мускулатуры, что приводит к дальнейшему ограничению переносимости физических нагрузок (ФН) [2, 3].

Положительный эффект включения тренировок ДМ в качестве дополнительного компонента кардиореабилитации был неоднократно продемонстрирован как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях [4-7]. В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на поиске оптимальных методов тренировок ДМ, при которых они могут стать постоянной частью лечебного процесса, а не носить кратковременный характер. Тренировки ДМ могут проводиться с использованием дыхательных тренажеров (ДТр) или комплекса дыхательных упражнений (ДУ). Обе методики обладают преимуществами и ограничениями. Тренажеры позволяют стандартизировать нагрузку за счёт заданного сопротивления, однако требуют материальных затрат со стороны пациентов, а также санитарной обработки после каждого использования для предотвращения контаминации микроорганизмами, попадающими из слюны и мокроты. Упражнения без оборудования более доступны, особенно для

пациентов в домашних условиях. Показано, что включение техники замедленного дыхания в комплекс ДУ способствует снижению активности симпатической нервной системы, центральных и периферических хеморецепторов, что улучшает газообмен и уменьшает одышку в покое и при ФН [8, 9]. По имеющимся у нас данным, прямое сравнение этих двух подходов ранее не проводилось.

Целью исследования Аэрофит-Спиро являлось сравнение эффективности, безопасности и уровня приверженности к тренировкам ДМ с помощью комплекса ДУ и с помощью ДТр пациентов с ХСН.

Материал и методы

Исследование имело дизайн проспективного рандомизированного исследования в двух параллельных группах. Продолжительность исследования составила 8 нед. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В исследование включались пациенты с ХСН с любой фракцией выброса (ФВ), II-III функциональным классом ХСН и жалобами на одышку при ФН, получающие оптимальное медикаментозное и немедикаментозное лечение. Не включались в исследование пациенты с установленным диагнозом хронического легочного заболевания, анемией, неконтролируемыми аритмиями или наличием в анамнезе инфаркта миокарда или отека лёгких менее чем за 6 мес. до исследования, пациенты с тяжелой неконтролируемой гипертонией, участвующие в какой-либо регулярной программе физических тренировок в течение, как минимум, 1 мес. до начала исследования или имеющие любые нервно-мышечные расстройства или ортопедические нарушения, препятствующие прохождению кардиореспираторного нагрузочного тестирования (КРНТ). На этапе скрининга всем пациентам проводилось комплексное обследование: сбор анам-

нестических данных, объективное обследование, оценка лабораторных показателей.

Эффективность изучаемых воздействий оценивалась с помощью комплексного функционального обследования, включавшего КРНТ, оценку силы ДМ и тест 6-минутной ходьбы (6МТХ). При проведении КРНТ оценивались: объем кислорода на пике нагрузки (VO_2 пик), объем углекислого газа на пике нагрузки (VCO_2 пик), а также биомеханика дыхания (дыхательный объем (VT) и показатель дыхательной эффективности (кривая наклона минутной вентиляции к объему CO_2 , VE/VCO_2). Проводилось измерение силы ДМ (максимальные давления на вдохе и на выдохе, MIP/MEP) с помощью прибора MicroRPM (Micro Medical, Великобритания). Результаты представлены в виде абсолютных значений и процента от половозрастной нормы. Для показателей, зависящих от антропометрических данных, анализ проводился как по абсолютному значению, так и по % от ожидаемых референсных значений, а для силы ДМ в соответствии с формулами для определения референсных значений [10].

Первичная конечная точка исследования:

- динамика VO_2 пик.

Вторичные конечные точки:

- динамика 6МТХ;
- динамика VT;
- динамика VE/VCO_2 ;
- динамика MIP;
- динамика MEP;
- уровень приверженности к тренировкам;
- количество нежелательных явлений.

Описание воздействия

После получения информированного согласия и прохождения базовых процедур скрининга, пациенты были рандомизированы с помощью онлайн-программы "Research randomizer" в две равные группы ($n=16$): группа (А) — тренировки с помощью ДУ и группа (Б) — тренировки с помощью коммерчески доступных ДТр.

Тренировочный процесс пациентов группы А состоял в выполнении ДУ, продолжительность и сложность которых постепенно нарастали на протяжении 8 нед. На первом этапе тренировок (2 нед.) целью упражнений являлось осваивание техники вовлечения в процесс дыхания всех групп ДМ: диафрагмы, межреберных мышц, мышц живота и плечевого пояса. Также пациенты выполняли попеременное дыхание правой и левой ноздрей в определенном ритме для достижения замедления количества дыхательных движений/мин и увеличения их глубины. Упражнения начинались с 5-минутной разминки мышц плечевого пояса и грудной клетки. На втором этапе тренировок (недели 3-8) пациентам предлагались упражнения, направленные на освоение техники "полного" дыхания с вовлечением всех групп ДМ и более продолжительные упражнения по удлинению дыхания. Все пациенты получали письменную инструкцию и ссылку на видеоуроки. Подробная техника упражнений группы А изложена в дополнительных материалах к статье.

Методика тренировок группы Б. Тренировки проходили с помощью доступного на момент организации исследования ДТр "небулайзер Int Air Medical". Данный тренажер не позволяет точно установить силу сопротивления вдоху и выдоху. Поэтому исходный уровень сопротивления вдоху и выдоху подбирали по ощущениям

пациента. Пациенту предлагалось сделать 10 вдохов и 10 выдохов и оценить свои ощущения как легкие, умеренно тяжелые и тяжелые (вызывающие головокружение). Пациенты начинали тренировки с уровня сопротивления, который они описывали как умеренно тяжелый.

Все участники в течение 8 нед. после 1-2 вводных занятий под контролем врача-исследователя продолжали тренировки в домашних условиях. Для обеспечения приверженности пациентам звонили с частотой 1 раз/нед. или посылали текстовые сообщения. При каждом контакте пациенту задавали вопрос о переносимости текущего уровня упражнений. Если пациент говорил, что полностью адаптировался, ему предлагалось перейти на следующий уровень. Следующий уровень предполагал для пациентов группы А переход к следующему видеоуроку, а пациентам группы Б — увеличение сопротивления (прокручивание диска на ДТр на одно деление). Пациент также мог связаться с исследователем в случае возникновения вопросов или появления нежелательных явлений.

Статистический анализ. Данные анализировались с помощью статистического пакета для социальных наук (версия 10.0, SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Основываясь на результатах предыдущих исследований [5], мы подсчитали, что размер выборки из 36 человек при условии ожидаемой доли выбывших 15% будет иметь мощность 80% для обнаружения 10% разницы в VO_2 пик при $\alpha=0,05$.

Интервальные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]. Значения результатов измерений, относящихся к категориальным (качественным) данным, представлены в виде абсолютного (n) и относительного (%) количества наблюдений. Проверка данных на соответствие нормальному распределению осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Анализ категориальных данных проводился с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для анализа количественных данных использовали t -критерии Стьюдента (для независимых и зависимых выборок), непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок и непараметрический критерий Уилкоксона для зависимых выборок.

Этические аспекты исследования. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова (Протокол заседания от 16.05.2022). Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании до начала исследования.

Результаты

Скрининг прошли 45 пациентов. В исследование было рандомизировано 39 пациентов. В окончательный анализ не вошли 3 пациента из группы А и 4 пациента из группы Б по причине нарушения протокола (провели <50% тренировок от необходимых в соответствии с протоколом).

По основным клинико-демографическим характеристикам и лекарственной терапии статистически значимые различия между группами отсутствовали, кроме значения индекса массы тела и значения антагонистов минералокортикоидных

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

Показатель	Группа А (n=16)	Группа Б (n=16)	p
Возраст, лет, М±SD	70,6±10,2	67,7±11,7	0,467
Женщины, n (%)	7 (44)	3 (19)	0,152
ИМТ, кг/м ² , М±SD	25,74±3,7	31,33±4,7	0,001
ХСНсФВ, n (%)	9 (56,2)	4 (25)	0,095
ФП, n (%)	10 (62,5)	6 (43)	0,210
СД 2 типа, n (%)	5 (31,3)	3 (19)	0,474
ФВ, %, М±SD	49,25±13,0	47,2±8,9	0,620
КСО, мл, Ме [Q2;Q75]	41 [34;95]	58 [46,5;79]	0,464
КДО, мл, Ме [Q2;Q75]	91,5 [78,5;130,5]	121 [104;137]	0,509
Нб, г/дл, Ме [Q25;Q75]	139 [133,8;145]	140 [116;158]	0,622
RDW-CD, М±SD	14,58±2,2	14,36±2,3	0,800
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q2;Q75]	2144,5 [1135;2881]	1002 [152;3760]	0,315
VO ₂ пик, мл/кг/мин, М±SD	16,50±5,6	15,56±5,2	0,663
VO ₂ пик, % референса, М±SD	84,56±27,5	74,8±19,1	0,264
VO ₂ на ВП2, М±SD	16,36±6,5	16,43±5,2	0,972
RER, М±SD	1,02±0,1	1,01±0,1	0,919
VCO ₂ % от референса, М±SD	75,6±28,73	69,4±19,17	0,491
VE/VCO ₂ , М±SD	32,31±5,2	31,02±5,9	0,521
ЧСС пик, уд./мин, М±SD	136±45,2	145,86±37,7	0,520
dVO ₂ /dWR, мл/кг/мин/ватт, М±SD	9,2±7,4	10,79±11,4	0,653
VT, % от референса, М±SD	61,9±21,5	68,3±16,9	0,372
ДР, %, М±SD	51,38±19,1	43,47±16,7	0,233
ЧДД/мин, М±SD	31,06±5,3	30,43±5,3	0,742
MIP, см водного ст., М±SD	73,06±25,5	68,76±21,8	0,629
MIP, % от ожидаемых значений, М±SD	96,81±53,1	87,09±32,9	0,548
MEP, см водного ст., М±SD	102,06±25	111,06±34,2	0,409
MEP, % от ожидаемых значений, М±SD	128,78±43,9	114,42±44,6	0,382
6MTX, м, М±SD	393,44±62	362±61,7	0,168
ИАПФ, или АРА, или АРНИ, n (%)	16 (100)	16 (100)	1,000
β-блокаторы, n (%)	15 (93,75)	15 (93,75)	0,075
АМКР, n (%)	10 (62,5)	12 (75)	0,034
Диуретики, n (%)	16 (100)	14 (88)	0,075

Примечание: АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину 2, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ВП2 — второй вентиляционный порог, ДР — дыхательный резерв, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ, ФП — фибрилляция предсердий, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС пик — частота сердечных сокращений на пике нагрузки, 6MTX — 6-минутный тест ходьбы, Нб — гемоглобин, VO₂ пик — объем кислорода на пике нагрузки, RER — respiratory exchange ratio (дыхательное обменное отношение), RDW-CV — степень отклонения объема эритроцитов от нормы, MIP — maximal inspiratory pressure (максимальное давление на вдохе), MEP — maximal expiratory pressure (максимальное давление на выдохе), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, VE/VCO₂ — кривая наклона минутной вентиляции к объему CO₂; VT — дыхательный объем, dVO₂/dWR — отношение VO₂ к работе в ваттах.

рецепторов. Также следует отметить, что в группе А было больше женщин и больше пациентов с сохраненной ФВ левого желудочка. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Основная терапия для лечения ХСН на протяжении исследования не менялась.

У подавляющего большинства пациентов исходная сила ДМ находилась в пределах физиологической нормы, т.е. не выходила за пределы 85% от ожидаемых значений для их возраста и пола, и значительно превосходила так называемый "ниж-

ний предел нормы"/"Low Limit of Normal", LLN (MIP 80 см водного ст. у мужчин и 60 см водного ст. у женщин), ниже которого наблюдается связь с дыхательной недостаточностью [10]. Для MEP эти показатели составляют, соответственно 150 и 120 см водного ст. Исходные показатели силы ДМ не коррелировали ни с одним из изучаемых показателей функционального состояния.

Через 8 нед. тренировок в обеих группах наблюдалось улучшение показателей переносимости нагрузки как по показателю VO₂ пик: прирост VO₂

Таблица 2

Динамика показателей у пациентов групп А и Б на фоне тренировок

Показатель, М±SD	Группа А	р	Группа Б	р
VO ₂ пик, мл/кг/мин, 1 визит	16,50±5,57	<0,001	15,56±5,23	0,032
VO ₂ пик, мл/кг/мин, 2 визит	18,53±4,94		16,85±5,1	
VE/fVCO ₂ , 1 визит	32,08±5,23	0,176	30,02±5,88	0,703
VE/fVCO ₂ , 2 визит	31,00±5,58		31,43±4,45	
VT, % от референса, 1 визит	61,94±21,51	0,061	68,26±16,88	0,064
VT, % от референса, 2 визит	74,06±13,7		76,26±21,48	
CO ₂ пик, от % референса, 1 визит	74,18±28,7	0,226	68,5±17	0,186
CO ₂ пик, от % референса, 1 визит	79,88±25,5		73±17,96	
MIP, см водного ст., 1 визит	73,06±25,49	0,030	68,67±21,85	0,040
MIP, см водного ст., 1 визит	83,41±32,71		80,93±26,69	
MER, см водного ст., 1 визит	102,06±24,97	0,006	111,07±34,36	0,001
MER, см водного ст., 2 визит	115,38±32,26		137,07±47,97	
6MTX, м, 1 визит	393,44±62,06	0,010	362±61,7	<0,001
6MTX, м, 2 визит	427,19±69,88		390±58,9	

Примечание: MIP — maximal inspiratory pressure (максимальное давление на вдохе), MER — maximal expiratory pressure (максимальное давление на выдохе), VO₂ пик — объем кислорода на пике нагрузки, VCO₂ пик — объем углекислого газа на пике нагрузки, VE/fVCO₂ — кривая наклона минутной вентиляции к объему CO₂, VT — дыхательный объем, 6MTX — 6-минутный тест ходьбы.

пик в группе А составил 2,22±2,8 (13,3%) в группе В — 1,21±1,97 (8,3%), так и по дистанции 6MTX (прирост составил 33,75±32,27 и 28±22,10 м в группах А и Б, соответственно). Выраженный эффект наблюдался и в отношении силы ДМ. Показатель биомеханики дыхания (% VT от референса) демонстрировал положительную динамику, но разница между первым и вторым визитом не достигала статистической значимости. По показателям газообмена (VE/fVCO₂ и VCO₂ пик) положительной динамики в обеих группах не регистрировалось (таблица 2).

При проведении межгруппового анализа ни по одному из изучаемых показателей статистически значимых различий не наблюдалось (таблица 3).

В обеих группах были пациенты, у которых увеличение VO₂ пик не происходило. В группе А было 2 пациента, у которых показатель VO₂ пик незначительно снизился (-1,1 и -1,6 мл/кг/мин). В группе Б было 2 пациента, у которых показатель не изменился и 1 пациент со снижением VO₂ пик (-1,1 мл/кг/мин). При этом вне зависимости от динамики VO₂ пик, все пациенты отмечали улучшение переносимости субмаксимальных нагрузок, что отражалось в динамике 6MTX, а также отмечали увеличение общей двигательной активности. Клинически незначимое снижение дистанции 6MTX (10 м) наблюдалось у одного пациента из группы Б и клинически значимое (40 м) у одной пациентки из группы А, параллельно у нее наблюдался и негативный эффект (увеличение) показателя VE/fVCO₂.

В группе А, средний показатель дыхательного объема на первом визите составлял 61,9±21,5% от референса и демонстрировал статистически значимую корреляцию средней силы с показателями VO₂

Таблица 3

Сравнение динамики основных показателей функционального обследования между группами

Показатель	Группа	М±SD	р
ΔVO ₂ пик, мл/кг/мин	А	2,22±2,8	0,263
	Б	1,21±1,97	
ΔVE/fVCO ₂	А	-1,07±3,02	0,124
	Б	0,4±1,97	
ΔVT, % от референса	А	12,13±20,98	0,575
	Б	7,99±15,41	
ΔCO ₂ пик, от % референса	А	5,69±18	0,839
	Б	4,53±12,6	
ΔMIP, см водного ст.	А	10,35±11,85	0,346
	Б	12,27±20,98	
ΔMER, см водного ст.	А	13,31±16,82	0,940
	Б	26,0±23,65	
Δ6MTX, м	А	33,75±32,27	0,570
	Б	28±22,10	

Примечание: MIP — maximal inspiratory pressure (максимальное давление на вдохе), М±SD — среднее±стандартное отклонение, MER — maximal expiratory pressure (максимальное давление на выдохе), VO₂ пик — объем кислорода на пике нагрузки, VCO₂ пик — объем углекислого газа на пике нагрузки, VE/fVCO₂ — кривая наклона минутной вентиляции к объему CO₂, VT — дыхательный объем, 6MTX — 6-минутный тест ходьбы, Δ — динамика изменения показателя.

пик (r=0,648; p<0,01) и 6MTX (r=0,539; p<0,05). На втором визите корреляции с этими показателями не наблюдалось. В то же время в группе Б на первом визите корреляции между показателем VT и показателями переносимости нагрузки не выявлялось, но наблюдалась сильная отрицательная корреляция с VE/fVCO₂ (r=-0,623 p<0,05). На втором визите в группе Б регистрировалась умеренная корреляция VO₂ пик с показателем VT% референса

($r=0,536$; $p<0,05$) и сохранялась отрицательная умеренная корреляция $\dot{V}O_2$ пик с $\dot{V}E/f\dot{V}CO_2$ ($r=-0,623$; $p<0,05$).

Нежелательные явления наблюдались у 1 пациента в группе А и 1 пациента в группе Б. Пациентка группы А отмечала головокружение при переходе на следующую ступень тренировки. Ей было рекомендовано продолжить тренировку на начальной ступени. Через неделю пациентка успешно перешла на следующую ступень тренировки. Один пациент из группы Б отмечал сухость задней стенки гортани после использования тренажера. Эти нежелательные явления не потребовали отмены тренировок. Один из тренажеров потребовал замены из-за отрыва мембраны. Уровень неприверженности в обеих группах составил 6%.

Обсуждение

Влияние на потребление кислорода и толерантность к ФН

В обеих группах произошло статистически значимое улучшение показателей, связанных с переносимостью ФН. Сходные результаты были получены и в других исследованиях. Так, в исследовании Laoutaris I, et al. (2004) в группе дыхательных тренировок произошло статистически значимое увеличение $\dot{V}O_2$ пик и дистанции 6MTX ($p<0,005$ в обоих случаях), тогда как в группе контроля увеличилось только MIP [11]. В метаанализе Azambuja ACM, et al. (2020), в который было включено 10 исследований, использовавших изолированные дыхательные тренировки в качестве метода воздействия у пациентов с ХСН, было показано, что в среднем происходило увеличение $\dot{V}O_2$ пик на 3,75 мл/кг/мин и дистанции 6MTX на 81 м [6]. В нашем исследовании прирост $\dot{V}O_2$ пик в группе А достигал 12%, а в группе Б >8% от исходного. Эти изменения имеют важное клиническое значение. По данным самого крупного и продолжительного рандомизированного клинического исследования HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training), увеличение $\dot{V}O_2$ пик на каждые 6%, после корректировок, учитывающих другие значимые предикторы, было связано с 5% снижением риска комбинированной первичной конечной точки (время до смерти по любой причине или госпитализации по любой причине) и 8% снижением риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН [12].

Влияние на силу ДМ и показатели биомеханики дыхания

В настоящем исследовании, как и в подавляющем большинстве работ, в которых изучались тренировки ДМ, наблюдалась отчетливо выраженная и статистически значимая динамика показателей силы мышц вдоха и выдоха [6]. Более выраженная динамика и MIP, и MEP наблюдалась в группе Б,

хотя различия между группами не достигли статистической значимости. Важно отметить, что сила ДМ и ее выносливость, несомненно, связаны между собой, но не тождественны [10]. Наши данные подтверждают, что у пациентов с ХСН измерение силы ДМ в покое дает довольно мало информации в отношении прогнозирования их функционирования при нагрузке. Несмотря на довольно высокие показатели силы ДМ в покое, при выполнении нагрузочного тестирования пациентам было сложно поддерживать адекватную глубину дыхания — средние величины дыхательного объема на первом визите составили $61,9\pm 21,5$ и $68,3\pm 16,9\%$ от референсных значений в группах А и Б, соответственно. Корреляционные связи между показателями силы ДМ в покое и VT также отсутствовали. Аналогичные данные были продемонстрированы и в других исследованиях [13]. Показано, что снижение выносливости ДМ у подавляющего большинства пациентов со стабильным течением ХСН обусловлено не столько слабостью ДМ, сколько повышенной утомляемостью, связанной с увеличенной работой дыхания, а также со структурно-функциональной перестройкой ДМ и, прежде всего, диафрагмы [14]. После окончания тренировок в группе Б появлялась умеренная корреляция силы мышц вдоха с дистанцией 6MTX ($r=0,57$; $p<0,05$). Однако в обеих группах по-прежнему отсутствовала корреляция силы ДМ с показателями биомеханики дыхания. В связи с вышеизложенным, мы рассматриваем динамику силы ДМ в основном как дополнительный показатель, отражающий приверженность пациентов.

На сегодняшний день существует все больше доказательств, того, что так называемый "паттерн частого поверхностного дыхания" вносит существенный вклад в увеличение размера физиологического мертвого пространства, снижает эффективность дыхания и усугубляет плохую переносимость ФН при любом фенотипе ХСН [15, 16]. В группе А, показатель дыхательного объема (VT% от референса) на первом визите демонстрировал статистически значимую корреляцию средней силы с показателями $\dot{V}O_2$ пик, на втором визите корреляции не наблюдалось. Эти наблюдения позволяют сделать предположение о том, что при увеличении выносливости ДМ у пациентов из группы А, в которой более половины пациентов имели ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ), роль нарушений вентилиции в переносимости нагрузки снижалась. В то же время в группе Б, в которой преобладали пациенты с ХСН с низкой (ХСНнФВ) и умеренно сниженной ФВ левого желудочка на первом визите корреляции между показателем VT и показателями переносимости нагрузки не выявлялось.

Влияние на показатели газообмена

В группе ДТр показатель дыхательной эффективности не снижался, что может быть обусловлено

тем фактом, что в этой группе было больше пациентов со сниженной ФВ. Пациенты группы Б также характеризовались более низкими исходным объемом CO_2 . Известно, что содержание CO_2 на выдохе прогрессивно снижается у пациентов с более высоким функциональным классом ХСН, а у пациентов с ХСНнФВ), по-видимому, ниже, чем у пациентов с ХСНсФВ [17, 18]. Также было показано, что у пациентов с ХСНнФВ снижение парциального давления кислорода на пике нагрузки (PaCO_2 пик) объясняло ≥ 2 -кратную дисперсию наклона VE/VCO_2 по сравнению с пациентами с ХСНсФВ. И наоборот, у пациентов с ХСНсФВ дисперсия, объясняемая увеличением соотношения мертвого пространства (VD) к дыхательному объему (VD/VT) и наклоном VE/VCO_2 , была более чем в 1,5 раза выше. Известно, что утомление дыхательных мышц усиливает симпатическую активацию и вызывает вазоконстрикцию даже в неактивных конечностях, "запирая" продукты обмена (лактат и CO_2) в скелетной мускулатуре во время нагрузки. Одним из механизмов улучшения переносимости ФН после дыхательных тренировок является усиление кровоснабжения периферических мышц [18].

Безопасность, переносимость и приверженность к тренировкам

Оба вида тренировок хорошо переносились пациентами. После окончания исследования пациентам было предложено продолжить тренировки ДМ не < 3 раз/нед. с подключением дозированной ходьбы. Все пациенты выразили желание продолжать тренировки. При этом 6 пациентов группы Б после окончания исследования выразили желание поменять способ тренировок на тренировки с использованием упражнений.

В целом, следует отметить, что пациенты гораздо легче соглашались на ДТр, чем на аэробные тренировки. Включения пациентов в исследование Аэрофит-Спиро вызывало гораздо меньше проблем, чем включение в исследование Аэрофит,

проводившееся ранее нашей исследовательской группой, в котором из 100% пациентов, прошедших скрининг, только 20% согласились принять участие/закончили исследование по протоколу, ссылаясь на отсутствие времени, страх ФН и логистические проблемы [4]. Это, вероятно, связано не только с тем, что дыхательные тренировки не подразумевали посещения лечебного учреждения, но воспринимались как более легкие.

Ограничения исследования. Небольшой размер выборки мог повлиять на выявление статистической значимости регистрируемых изменений. Также следует отметить, что в подавляющем большинстве аналогичных исследований были использованы тренажеры "Threshold Inspiratory Muscle Trainer" (Healthscan Products Inc.), позволяющие точно регулировать сопротивление вдоху и выдоху. Наша исследовательская группа также использовала этот тренажер в исследовании Аэрофит [4]. На момент проведения исследования Аэрофит-Спиро, данная модель не поставлялась на территорию РФ, и мы использовали дыхательный небулайзер Int Air Medical, не позволяющий установить точное сопротивление вдоху и выдоху.

Заключение

Тренировки ДМ в домашних условиях с помощью ДУ и с помощью ДТр показали сопоставимую эффективность и приводили к клинически и статистически значимому увеличению переносимости ФН. Все пациенты отмечали улучшение общей двигательной активности и хорошую переносимость упражнений. Это позволяет рекомендовать оба вида тренировок ДМ в качестве доступного и безопасного компонента физической реабилитации пациентов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках госзадания Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Литература/References

1. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.
2. Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P, et al. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial. Eur J Heart Fail. 2014;16(5):574-82. doi:10.1002/ejhf.70.
3. Lelyavina TA, Sitnikova MYu, Galenko VL, et al. Role of ergoreflex activity in the pathogenesis of heart failure. The effectiveness of physical rehabilitation. Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(6):4937. (In Russ.) Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л. и др. Роль активности эргорефлекса в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Эффективность физической реабилитации. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):4937. doi:10.15829/1560-4071-2022-4937.
4. Begrambekova YuL, Karanadze NA, Plisyuk AG, et al. Comprehensive physical rehabilitation of patients with heart failure: impact on clinical and functional status and analysis of problems related to the enrollment. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(2):4814. (In Russ.) Бергамбекова Ю. Л., Каранадзе Н. А., Плисюк А. Г. и др. Комплексная физическая реабилитация пациентов с хронической сердечной недостаточностью: влияние на клинико-функциональные показатели и анализ проблем, связанных с набором в исследование. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2):4814. doi:10.15829/1560-4071-2022-4814.
5. Arutyunov AG, Kolesnikova EA, Ilyina KV, et al. Selection of the optimal respiratory muscle training mode in patients with

- class II-III chronic heart failure. *Kardiologija*. 2021;61(2):69-75. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Колесникова Е.А., Ильина К.В. и др. Выбор оптимального режима тренировок дыхательных мышц у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функциональных классов. *Кардиология*. 2021;61(2):69-75. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1356.
6. Azambuja ACM, De Oliveira LZ, Sbruzzi G. Inspiratory Muscle Training in Patients With Heart Failure: What Is New? Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2020;100(12):2099-109. doi:10.1093/ptj/pzaa171.
7. Bernardi L, Spadacini G, Bellwon J, et al. Effect of breathing rate on oxygen saturation and exercise performance in chronic heart failure. *Lancet*. 1998;351(9112):1308-11. doi:10.1016/S0140-6736(97)10341-5.
8. Harada D, Asanoi H, Takagawa J, et al. Slow and deep respiration suppresses steady-state sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure: from modeling to clinical application. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(8):H1159-68. doi:10.1152/ajpheart.00109.2014.
9. Begrambekova YuL, Arutyunov GP, Glezer MG, et al. Evaluation of the Functional Reserve and Exercise Tolerance in Patients with CHF in Clinical Trials (Consent Document of the Editorial board of the Journal of Cardiology, the Board of the Society of Specialists in Heart Failure (SSHF) and Working Group "Non-drug treatment methods" of SSHF). *Kardiologija*. 2024;64(7):4-26. (In Russ.) Берграмбекова Ю.Л., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г. и др. Методология оценки функционального резерва и переносимости физической нагрузки при проведении клинических исследований у пациентов с ХСН (согласительный документ редколлегии журнала "Кардиология", Правления ОССН и Рабочей группы ОССН "Немедикаментозные методы лечения"). *Кардиология*. 2024;64(7):4-26. doi:10.18087/cardio.2024.7.n2637. EDN: LUOVEG.
10. Mancini DM, Henson D, Manca JL, et al. Benefit of Selective Respiratory Muscle Training on Exercise Capacity in Patients With Chronic Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1995;91(2):320-9. doi:10.1161/01.CIR.91.2.320.
11. Laoutaris I, Dritsas A, Brown MD, et al. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(6):489-96. doi:10.1097/01.hjr.0000152242.51327.63.
12. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al. Modest Increase in Peak VO₂ Is Related to Better Clinical Outcomes in Chronic Heart Failure Patients: Results From Heart Failure and a Controlled Trial to Investigate Outcomes of Exercise Training. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):579-85. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.965186.
13. Palau P, Domínguez E, Núñez E, et al. Inspiratory Muscle Function and Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2017;23(6):480-4. doi:10.1016/j.cardfail.2017.04.016.
14. Baykina NG, Polyakova VS, Ivanov KM. Morphological Changes in Inspiratory Muscles in Chronic Heart Failure. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2025;14(1):29-35. (In Russ.) Байкина Н.Г., Полякова В.С., Иванов К.М. Морфологические изменения в инспираторных мышцах при хронической сердечной недостаточности. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2025;14(1):29-35. doi:10.18499/2225-7357-2025-14-1-29-35.
15. Smith JR, Olson TP. Ventilatory constraints influence physiological dead space in heart failure. *Expl Physiol*. 2019;104(1):70-80. doi:10.1113/EP087183.
16. Van Iterson EH, Johnson BD, Borlaug BA, et al. Physiological dead space and arterial carbon dioxide contributions to exercise ventilatory inefficiency in patients with reduced or preserved ejection fraction heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1675-85. doi:10.1002/ehf.913.
17. Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, et al. End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):242-9. doi:10.1016/S0735-1097(00)00702-6.
18. Chiappa GR, Roseguini BT, Vieira PJC, et al. Inspiratory muscle training improves blood flow to resting and exercising limbs in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(17):1663-71. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.045.

Опыт применения метода "трилистник" для изоляции общего ствола левых легочных вен

Сарибемян А. Г., Абдуллаева А. А., Симонян Г. Ю., Брутян А. А., Бронтвейн Т. Г., Харлап М. С., Базаева Е. В., Давтян К. В.

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

Цель. Оценить клиническую эффективность и безопасность антральной сегментарной баллонной изоляции общего ствола левых легочных вен (ОСЛЛВ) методом "трилистник" и определить клинико-эхокардиографические факторы, ассоциированные с состоятельностью изоляции ОСЛЛВ.

Материал и методы. В ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование включены 98 пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) и верифицированным ОСЛЛВ большого диаметра, превышающим размер криобаллона. Всем пациентам выполнена антральная сегментарная баллонная изоляция по авторской методике "трилистник". Эффективность изоляции оценивалась клинически и, при наличии рецидива ФП, подтверждалась повторным электрофизиологическим исследованием. Проведён сравнительный анализ групп с состоятельной и несостоятельной изоляцией ОСЛЛВ. Для выявления предикторов использованы однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализы, а также ROC-анализ.

Результаты. Эффективная изоляция ОСЛЛВ достигнута у 85 (86,7%) пациентов. При сравнительном анализе различий между группами по возрасту, полу, форме ФП, сопутствующей патологии и параметрам левого желудочка не было ($p > 0,05$). Статистически значимо большие значения объёма левого предсердия (ЛП) и переднезаднего размера (ПЗР) ЛП выявлены у пациентов без достигнутой изоляции ОСЛЛВ ($p < 0,001$). В многофакторном анализе единственным независимым предиктором эффективной изоляции ОСЛЛВ оказался ПЗР ЛП (отношение шансов — odds ratio, OR) 0,816; 95% доверительный интервал: 0,680-0,980; $p = 0,030$). ROC-анализ продемонстрировал высокую прогностическую значимость данного показателя (площадь под кривой — AUC=0,898).

Заключение. Впервые представлена технология баллонной сегментарной изоляции ОСЛЛВ — методика "трилистник", продемон-

стрировавшая высокую эффективность и безопасность. Предложенный алгоритм позволяет расширить применение баллонных технологий при различных анатомических вариантах лёгочных вен, включая ОСЛЛВ. ПЗР ЛП является независимым анатомическим предиктором эффективности процедуры и может использоваться для прогнозирования исходов катетерного лечения у данной категории пациентов.

Ключевые слова: общий ствол левых легочных вен, фибрилляция предсердий, катетерное лечение, криобаллон.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Разработка клиничко-лабораторного комплекса оценки эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий (ФП) в отдаленных сроках после вмешательства с применением протеомного анализа", рег. № 125022002731-9.

Поступила 26/02-2026

Рецензия получена 10/03-2026

Принята к публикации 21/03-2026



Для цитирования: Сарибемян А. Г., Абдуллаева А. А., Симонян Г. Ю., Брутян А. А., Бронтвейн Т. Г., Харлап М. С., Базаева Е. В., Давтян К. В. Опыт применения метода "трилистник" для изоляции общего ствола левых легочных вен. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4817. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4817. EDN: WZEDTR

Experience with the "trefoil" method for left common pulmonary vein isolation

Saribekyan A. G., Abdullaeva A. A., Simonyan G. Yu., Brutyan A. A., Brontwein T. G., Kharlap M. S., Bazaeva E. V., Davtyan K. V.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the clinical efficacy and safety of antral segmental balloon left common pulmonary vein (LCPV) isolation using the "trefoil" method and to identify clinical and echocardiographic factors associated with the procedure success.

Material and methods. This retrospective-prospective observational study included 98 patients with paroxysmal and/or persistent atrial fibrillation (AF) and verified large-diameter LCPV exceeding the cryoballoon size. All patients underwent antral segmental

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nairiann@mail.ru

[Сарибемян А. Г.* — аспирант, ORCID: 0000-0002-2408-1541, Абдуллаева А. А. — аспирант, ORCID: 0000-0002-3483-3380, Симонян Г. Ю. — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-1118-5376, Брутян А. А. — к.м.н., ORCID: 0000-0003-4408-3592, Бронтвейн Т. Г. — ординатор, ORCID: 0009-0006-7139-5531, Харлап М. С. — к.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0002-6855-4857, Базаева Е. В. — к.м.н., н.с., ORCID: 0000-0002-5405-5459, Давтян К. В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.
Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.

balloon isolation using the proprietary "trefoil" technique. Isolation effectiveness was assessed clinically and, in the presence of AF recurrence, confirmed by repeat electrophysiological studies. A comparative analysis was conducted between groups with successful and unsuccessful LCPV isolation. Univariate and multivariate logistic regression analyses, as well as ROC analysis, were used to identify predictors.

Results. Effective LCPV isolation was achieved in 85 (86,7%) patients. Comparative analysis revealed no differences between the groups in age, sex, AF type, comorbidities, and left ventricular parameters ($p>0,05$). Significantly higher values of left atrial (LA) volume and LA anteroposterior diameter (APD) were found in patients without successful LCPV isolation ($p<0,001$). In a multivariate analysis, LA APD was the only independent predictor of effective LCPV isolation (odds ratio (OR) 0,816; 95% confidence interval: 0,680-0,980; $p=0,030$). ROC analysis demonstrated high prognostic significance of this indicator (area under the curve (AUC)=0,898).

Conclusion. A segmental balloon LCPV isolation technique ("trefoil") has been presented for the first time and has demonstrated high efficacy and safety. The proposed algorithm allows for expanded application of balloon techniques for various anatomical pulmonary vein variants, including LCPV. The left pulmonary vein (LPV) is an independent anatomical predictor of procedural efficacy and can be used to predict catheter-based treatment outcomes in this patient population.

Keywords: common left pulmonary vein (CLPV), atrial fibrillation, catheter-based treatment, cryoballoon.

Relationships and Activities. State Assignment "Development of a Clinical and Laboratory Complex for Assessing the Efficacy of Catheter-Based Treatment of Atrial Fibrillation (AF) in the Late Post-Intervention Period Using Proteomic Analysis", Registration № 125022002731-9.

Saribekyan A. G.* ORCID: 0000-0002-2408-1541, Abdullaeva A. A. ORCID: 0000-0002-3483-3380, Simonyan G. Yu. ORCID: 0000-0002-1118-5376, Brutyan A. A. ORCID: 0000-0003-4408-3592, Brontwein T. G. ORCID: 0009-0006-7139-5531, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Bazaeva E. V. ORCID: 0000-0002-5405-5459, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997.

*Corresponding author:
nairiann@mail.ru

Received: 26/02-2026

Revision Received: 10/03-2026

Accepted: 21/03-2026

For citation: Saribekyan A. G., Abdullaeva A. A., Simonyan G. Yu., Brutyan A. A., Brontwein T. G., Kharlap M. S., Bazaeva E. V., Davtyan K. V. Experience with the "trefoil" method for left common pulmonary vein isolation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3):4817. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4817. EDN: WZEDTR

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОСЛЛВ — общий ствол левых легочных вен, ПЗР — переднезадний размер, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — Area Under The ROC Curve (площадь под ROC-кривой), OR — odds ratio (отношение шансов), CHA₂DS₂-VASc — Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Sex category (шкала оценки риска тромбозмозмических осложнений при фибрилляции предсердий), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol (шкала оценки риска кровотечений).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Криобаллонная изоляция легочных вен является эффективным методом катетерного лечения фибрилляции предсердий.
- При наличии общего ствола левых легочных вен стандартная криобаллонная изоляция может быть затруднена из-за несоответствия диаметра ствола размеру баллона.

Что добавляют результаты исследования?

- Представлена технология сегментарной антральной изоляции общего ствола левых легочных вен баллонным катетером по методике "трилистник".
- Показано, что методика эффективна и безопасна при диаметре общего ствола, превышающем размер криобаллона.
- Переднезадний размер левого предсердия определен как независимый предиктор эффективности сегментарной баллонной изоляции.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cryoballoon pulmonary vein isolation is an effective method for catheter-based treatment of atrial fibrillation.
- In the presence of a common left pulmonary vein (CLPV), standard cryoballoon isolation may be difficult due to a mismatch between the pulmonary vein diameter and the balloon size.

What might this study add?

- A technique for segmental antral common left pulmonary vein isolation using a balloon catheter with the "trefoil" technique is presented.
- The technique is shown to be effective and safe when the common trunk diameter exceeds the cryoballoon size.
- The anteroposterior left atrial diameter was identified as an independent predictor of the effectiveness of segmental balloon isolation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространённых форм аритмий, существенно ухудшающей качество жизни пациентов и ассоциированной с высоким риском тромбоэмболических осложнений, прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и частыми госпитализациями [1]. В связи с этим проблема оптимального ведения пациентов с ФП сохраняет высокую актуальность и требует постоянного поиска новых и более эффективных методов лечения. Одной из ключевых стратегий лечения ФП является тактика контроля синусового ритма, который может быть достигнут как медикаментозными, так и интервенционными методами. На сегодняшний день катетерное лечение аритмии рассматривается как перспективный и приоритетный метод в связи с высокой эффективностью и безопасностью [2, 3]. Существуют различные методы абляции, выбор определённого способа воздействия осуществляется индивидуально и зачастую зависит от анатомических особенностей пациента, технической оснащённости клиники и предпочтений хирурга [4]. Однако ряд анатомических особенностей, таких как большой диаметр лёгочных вен, особенно при наличии общего ствола левых лёгочных вен (ОСЛЛВ), могут создавать технические сложности и снижать эффективность вмешательства. Это обуславливает необходимость поиска новых подходов, направленных на повышение эффективности, не влияя на безопасность.

Существуют различные способы для достижения данной цели, одними из таких вариантов являются баллонные технологии, использующие различные типы энергии (радиочастотная абляция, электропарация, криоабляция, лазерная абляция) с целью достижения изоляции [5]. Криобаллонная абляция основана на доставке криоэнергии к устью лёгочной вены с формированием циркулярного трансмурального поражения за счёт крионекроза. Методика позволяет выполнять изоляцию лёгочных вен (Arctic Front Medtronic, POLARx Boston Scientific) по принципу одного воздействия, эта методика в меньшей степени зависит от опыта хирурга, однако ключевыми нюансами являются необходимость полной окклюзии вены, контроль времени до изоляции и мониторинг функции диафрагмального нерва с целью избегания его пареза.

Альтернативным способом является лазерная баллонная абляция (HeartLight CardioFocus), которая использует энергию диодного лазера (980 нм), передаваемую через комплаентный баллон с визуальным контролем контакта ткани посредством встроенного эндоскопа. Изоляция лёгочных вен выполняется сегментарно с формированием непрерывной линии за счёт перекрывающихся аппликаций. Данный метод обеспечивает высокую точ-

ность доставки энергии, однако требует большего операторского опыта. Также описан опыт работы с многоэлектродными РЧ-баллонными системами (Heliostar Biosence Webster, Luminize Boston Scientific), сочетающими принципы баллонной абляции с прямой подачей радиочастотной энергии через несколько независимо управляемых электродов. Такие системы позволяют выполнять как циркулярную, так и сегментарную или точечную абляцию с интеграцией в электроанатомическое картирование.

Несмотря на такое разнообразие, данный список не является полным: существует также метод импульсной электропарации с использованием различных типов катетеров, в т.ч. в форме "Olivia" (Boston Scientific), который позволяет многополюсно охватывать устье легочных вен [6].

Однако, несмотря на возможность выбора хирургом необходимого способа воздействия, до недавнего времени в Российской Федерации был зарегистрирован лишь один вариант баллонной технологии — криобаллоны компаний Medtronic и Boston Scientific. В связи с этим перед операторами стояла задача оптимизации изоляции легочных вен именно при помощи криобаллона.

Одним из таких подходов является метод широкой сегментарной антральной изоляции по типу "трилистника" [7]. Следует отметить, что эффективность катетерного лечения ФП зависит не только от технических аспектов вмешательства и анатомических особенностей, но и от клинικο-демографических характеристик пациентов. В литературе описана возможная взаимосвязь успешности катетерной абляции с такими факторами, как ХСН, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, возраст и пол [8]. В то же время имеющиеся данные носят противоречивый характер, поскольку в ряде исследований статистически значимой связи между указанными факторами и результатами вмешательства выявлено не было [9].

Цель настоящего исследования — изучение влияния клинικο-демографических факторов — возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), ХСН, сахарный диабет (СД), а также эхокардиографических данных — размеры левого предсердия (ЛП), фракция выброса (ФВ), размеры левого желудочка (ЛЖ), клапанные особенности, на клиническую эффективность антральной сегментарной изоляции баллонным катетером по авторской методике "трилистник" ОСЛЛВ.

Материал и методы

В настоящее ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование включено 98 пациентов, средний возраст $57,2 \pm 10,0$ лет; 49,5% женщин ($n=52$) и 50,5% мужчин ($n=53$), поступивших в ФГБУ НМИЦ ТПМ с пароксизмальной и/или персистирующей формой ФП в период с 2020г по 2025г с целью выполнения

Таблица 1
Клиническая характеристика больных,
включенных в исследование

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±SD	57,2±10,0
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25-Q75]	29,4 [27,4-31,1]
HAS-BLED, баллы, Ме [Q25-Q75]	1,0 [1,0-2,0]
CHA ₂ DS ₂ -VASC, баллы, Ме [Q25-Q75]	0 [0-1,0]
Пол женский, n (%)	52 (49,5)
АГ, n (%)	76 (80,6)
ИБС, n (%)	11 (10,5)
ХСН, n (%)	20 (19,0)
СД, n (%)	9 (8,6)
Пароксизмальная ФП, n (%)	68 (69,4)
КДР ЛЖ, мм, Ме [Q25-Q75]	49,5 [47,0-52,0]
КСР ЛЖ, мм, Ме [Q25-Q75]	32,5 [30,0-35,0]
КДО ЛЖ, мл, Ме [Q25-Q75]	119,5 [112,0-127,3]
КСО ЛЖ, мл, Ме [Q25-Q75]	42,5 [38,0-47,0]
Объем ЛП, мл, Ме [Q25-Q75]	92,5 [72,0-104,0]
ПЗР ЛП, мм, Ме [Q25-Q75]	45,5 [38,0-53,0]
ФВ ЛЖ >50, n (%)	89 (90,8)
СДЛА <25 мм рт.ст., n (%)	90 (91,8)
Митральная регургитация, степень, Ме [Q25-Q75]	1,0 [0-1,0]

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела; КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol (шкала оценки риска кровотечения), CHA₂DS₂-VASC — Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Sex category (шкала оценки риска тромбозомболических осложнений при фибрилляции предсердий). Данные представлены в виде М±SD, где М — среднее значение, SD — стандартное отклонение, и Ме [Q25-Q75] — медиана [интерквартильный размах].

катетерного лечения неклапанной ФП, у которых в ходе вмешательства по данным левой атриографии была выполнена верификация ОСЛЛВ, диаметр которого превышал размер баллона-катетера, в связи с чем выполнялась широкая антральная изоляция сегментарным авторским методом "трилистника".

Всего было проанализировано 450 пациентов, у 105 пациентов был выявлен в ходе операции ОСЛЛВ, превышающий в диаметре 28 мм. В дальнейшем 7 пациентов были исключены из анализа в связи с отсутствием полного набора данных наблюдения или в связи с отказом от дальнейшего участия, в связи с чем полноценный анализ не предоставляется возможным. Таким образом, окончательный статистический анализ был выполнен у 98 пациентов.

Критерии включения:

- возраст ≥18 лет;
- наличие пароксизмальной и/или персистирующей формы ФП;

- выполнение первичной катетерной баллонной абляции устьев лёгочных вен;
- ОСЛЛВ по данным левой атриографии в ходе вмешательства;
- диаметр ОСЛЛВ, превышающий размер баллона-катетера;
- выполнение антральной сегментарной изоляции авторским методом "трилистника";
- интраоперационное подтверждение изоляции ОСЛЛВ при помощи контроля блокады выхода;
- подписание добровольного информированного согласия.

Критерии невключения:

- ранее выполненное интервенционное или хирургическое лечение по поводу ФП;
- наличие тромбов в полостях сердца; органическая патология митрального клапана; протезированные клапаны сердца; нарушение мозгового кровообращения за <1 мес. до процедуры;
- нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда за <3 мес. до вмешательства;
- декомпенсированные сопутствующие заболевания;
- изоляция ОСЛЛВ альтернативными способами.

Дизайн исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации и был одобрен независимым этическим комитетом центра.

Всем пациентам выполнялась сегментарная катетерная баллонная абляция устьев лёгочных вен по методике "трилистника" с подтверждением интраоперационно острой изоляции ОСЛЛВ при помощи электрофизиологических маневров. В рамках предоперационной подготовки проводился стандартный комплекс обследований, включавший общеклинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение уровня тиреотропного гормона, эзофагогастродуоденоскопию. В послеоперационный период антиаритмическую терапию пациенты не принимали, за исключением β-блокаторов в случае сохранения устойчивой синусовой тахикардии. Клинически значимой ХСН не было, в связи с чем соответствующая терапия не назначалась.

После вмешательства пациенты находились под динамическим наблюдением. Через 12 мес. проводилась оценка рецидива ФП, документально подтверждённого на основании стандартной электрокардиографии (ЭКГ), холтеровского мониторирования ЭКГ или данных портативного регистратора сердечного ритма (при его использовании у пациента). Анализ ЭКГ-записей выполнялся врачами функциональной диагностики. Клиническая эффективность процедуры оценивалась по отсутствию рецидива ФП за данный промежуток времени. По результатам наблюдения рецидив ФП зарегистрирован у 37 пациентов, у 68 пациентов рецидив аритмии не выявлен.

Пациенты с рецидивом ФП были направлены на повторное катетерное вмешательство с проведением электрофизиологического исследования на системе высокоплотного электроанатомического картирования для оценки состоятельности изоляции ОСЛЛВ. Однако 7 больных отказались от повторного вмешательства по разным причинам и были исключены из исследования на данном этапе. Таким образом, повторная процедура выполнена 30 пациентам.

По результатам повторного электрофизиологического исследования у 13 пациентов выявлены прорывы

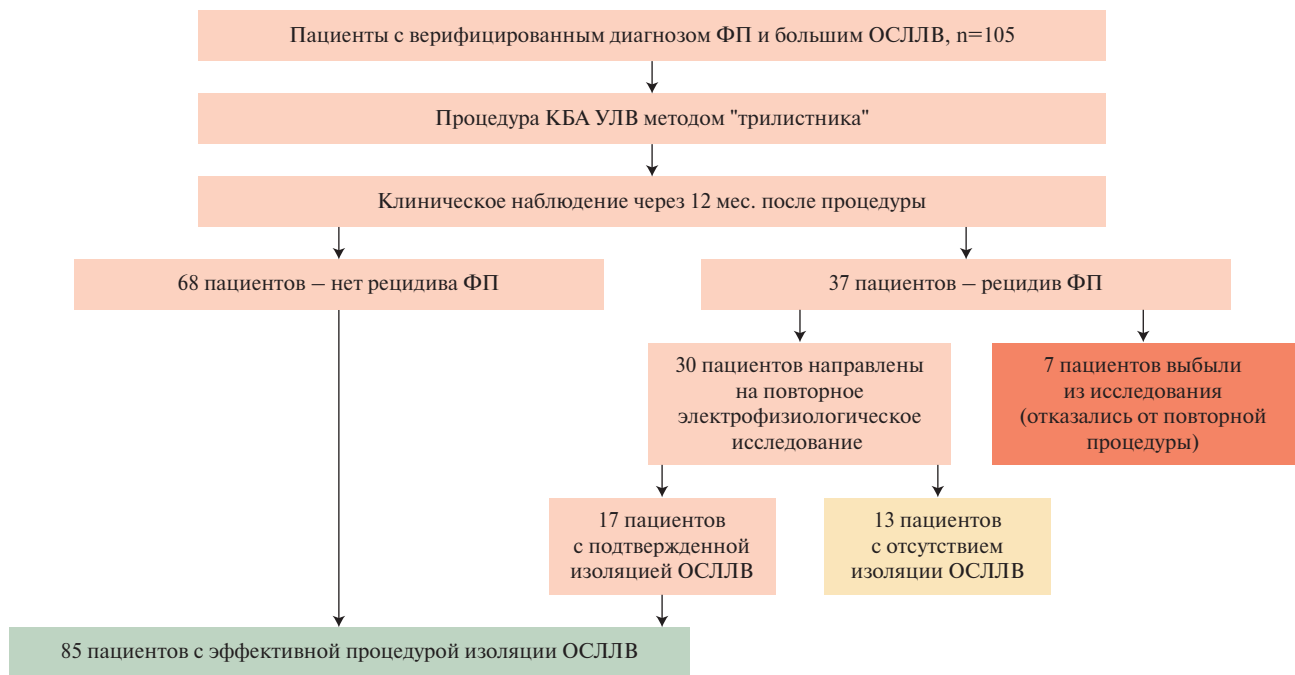


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: КБА — криобаллонная абляция, ОСЛЛВ — общий ствол левых легочных вен, УЛВ — устья лёгочных вен, ФП — фибрилляция предсердий.

проведения в области ОСЛЛВ, в связи с чем выполнена точечная радиочастотная абляция в зонах несостоятельности. У 17 пациентов подтверждена изоляция ОСЛЛВ; в этих случаях абляционные воздействия проводились в иных отделах ЛП — задняя стенка, передняя стенка, правые лёгочные вены, ушко левого предсердия.

С целью выявления предикторов эффективности вмешательства пациенты были разделены на две аналитические группы по факту состоятельности изоляции ОСЛЛВ. В группу с подтверждённой изоляцией ОСЛЛВ включены 85 пациентов (68 без рецидива ФП и 17 с рецидивом при сохранённой изоляции по данным повторного вмешательства). В группу с несостоятельной изоляцией ОСЛЛВ вошли 13 пациентов, у которых при повторном электрофизиологическом исследовании верифицированы прорывы проведения. Семь пациентов, отказавшихся от повторного вмешательства, в данный анализ не включались. Поскольку одной из задач исследования являлась оценка факторов, влияющих на состоятельность изоляции ОСЛЛВ, аналитические группы формировали на основании стойкой клинической ремиссии пациента и стойкой изоляции ОСЛЛВ у пациентов с рецидивами аритмии. Пациенты без рецидива ФП и пациенты с рецидивом ФП при сохранённой изоляции ОСЛЛВ были объединены в одну группу, поскольку рецидив ФП не всегда связан с нарушением изоляции ОСЛЛВ и может быть обусловлен другими источниками аритмогенеза.

В исследуемой когорте пациентов интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений зарегистрировано не было, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности метода и его сопоставимости с данными литературы по стандартной криобаллонной изоляции лёгочных вен.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование представлена в таблице 1. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Протокол выполнения сегментарной антральной изоляции ОСЛЛВ

Под местной анестезией выполнялась пункция бедренных вен с установкой интродьюсеров по методике Сельдингера. В полости сердца проводились диагностический многополюсный электрод (в коронарный синус) и датчик внутрисердечной эхокардиографии (ЭхоКГ). Под рентгенологическим и внутрисердечным ЭхоКГ контролем осуществлялась трансептальная пункция межпредсердной перегородки с доступом в предсердие. После введения гепарина выполнялось контрастирование легочных вен с подтверждением наличия ОСЛЛВ и измерением его диаметра; при диаметре >28 мм применялась сегментарная криобаллонная изоляция по методике "трилистник". Криобаллон позиционировался проксимальнее устья ОСЛЛВ. В переднезадней и правой косой (40°) проекциях последовательно выполнялись три криоаппликации продолжительностью по 240 сек при температуре -30°C — -45°C с поэтапной изоляцией задневерхнего, задненижнего и переднего сегментов устья (методика "трилистник"). Положение баллона перед каждой аппликацией подтверждалось контрастированием. Эффективность изоляции оценивалась по критериям блока входа и выхода с использованием диагностического многополюсного электрода. При отсутствии изоляции выполнялась повторная серия из трёх криовоздействий продолжительностью по 240 сек с аналогичными температурными параметрами и сегментарной ротационной техникой позиционирования баллона. Полный протокол процедуры описан в патенте "Способ для изоляции ство-

Таблица 2

Сравнительный анализ групп

Показатель	Нет изоляции (n=13)	Есть изоляция (n=85)	p
Пол, n (%)			0,293
Мужской	8 (61,5)	39 (45,9)	
Женский	5 (38,5)	46 (54,1)	
Форма ФП, n (%)			0,527
Персистирующая	3 (23,1)	27 (31,8)	
Пароксизмальная	10 (76,9)	58 (68,2)	
АГ, n (%)			0,695
Нет	2 (15,4)	17 (20,0)	
Имеется	11 (84,6)	68 (80,0)	
ИБС, n (%)			0,842
Нет	12 (92,3)	77 (90,6)	
Имеется	1 (7,7)	8 (9,4)	
ХСН, n (%)			0,652
Нет	10 (76,9)	69 (82,1)	
Имеется	3 (23,1)	15 (17,9)	
СД 2 типа, n (%)			0,283
Нет	13 (100)	78 (91,8)	
Имеется	0 (0)	7 (8,2)	
Легочная гипертензия, n (%)			0,248
Нет	13 (100)	77 (90,6)	
Имеется	0 (0)	8 (9,4)	
ФВ ЛЖ, n (%)			0,406
Сниженная	2 (15,4)	7 (8,2)	
Сохранная	11 (84,6)	78 (91,8)	
Возраст, лет, M±SD	55,7±10,3	59,8±10,3	0,159
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25-Q75]	31,5 [27,6-32,8]	29,14 [27,4-30,93]	0,078
КДР ЛЖ, мм, Me [Q25-Q75]	49 [46-50]	50 [47-52,5]	0,125
КСР ЛЖ, мм, Me [Q25-Q75]	31 [29,5-34]	33 [30-35]	0,271
КДО ЛЖ, мл, Me [Q25-Q75]	118 [112,5-123,5]	120 [112-128]	0,519
КСО ЛЖ, мл, Me [Q25-Q75]	40 [37-45]	43 [38-47,5]	0,193
Объем ЛП, мл, Me [Q25-Q75]	110 [104,5-118,5]	85 [69,5-102,5]	<0,001
ПЗР ЛП, мм, Me [Q25-Q75]	55 [51-55]	44 [37-50]	<0,001

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЗР — переднезадний размер, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. Данные представлены в виде M±SD (где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение) или Me [Q25-Q75] (где Me — медиана, [Q25-Q75] — интерквартильный размах в зависимости от характера распределения); для категориальных переменных — n (%).

ла левых легочных вен, превышающего диаметр криобаллона" № 041292 В1¹.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 23. Проверка нормальности распределения количественных переменных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD), при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25-Q75]).

Для сравнения количественных показателей между группами при нормальном распределении применял-

ся t-критерий Стьюдента для независимых выборок, при распределении, отличном от нормального, — U-критерий Манна-Уитни. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (n, %); для их сравнения использовались χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера при ожидаемой частоте наблюдений <5. Для выявления факторов, ассоциированных с эффективностью изоляции ОСЛЛВ, проводился однофакторный логистический регрессионный анализ. Переменные, продемонстрировавшие статистически значимую связь с исходом в однофакторном анализе, включались в многофакторную модель бинарной логистической регрессии. Перед проведением многофакторного анализа была выполнена оценка корреляции между количественными переменными. Для оценки прогностической значимости количественных показателей выполнялся ROC-

¹ Давтян К.В., Фомичева Е.И., Симонян Г.Ю. и др. Способ для изоляции ствола левых легочных вен, превышающего диаметр криобаллона. Евразийский патент № 041292 В1; 2022.10.05.

Таблица 3

Однофакторный анализ

Показатель	Категория	OR	95% ДИ	P
Возраст	За 1 год	1,037	0,98-1,09	0,181
ИМТ	За 1 кг/м ²	0,848	0,7-1,03	0,089
HAS-BLED	За 1 балл	1,469	0,37-5,78	0,582
CHA ₂ DS ₂ -VASc	За 1 балл	0,999	0,492-2,026	0,997
Пол	(1 vs 0)	0,530	0,16-175	0,298
АГ	(1 vs 0)	0,696	0,147-3,594	0,727
ИБС	(1 vs 0)	1,247	0,143-10,871	0,842
ХСН	(1 vs 0)	0,779	0,191-3,151	0,718
Пароксизмальная форма ФП	(1 vs 0)	0,644	0,164-2,533	0,529
ФВ ЛЖ	За 1%	2,026	0,373-11,018	0,414
КДР ЛЖ	За 1 мм	1,164	0,957-1,414	0,128
КСР ЛЖ	За 1 мм	1,135	0,901-1,429	0,282
КДО ЛЖ	За 1 мл	1,023	0,957-1,094	0,497
КСО ЛЖ	За 1 мл	1,082	0,962-1,216	0,190
Объем ЛП	За 1 мл	0,958	0,931-0,985	0,003
ПЗР ЛП	За 1 мм	0,802	0,696-0,925	0,002

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЗР — переднезадний размер, ФВ ЛЖ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность. CHA₂DS₂-VASc — Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Sex category (шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий), HAS-BLED — Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol (шкала оценки риска кровотечений), OR — odds ratio, отношение шансов.

анализ с расчётом площади под ROC-кривой (AUC — Area Under the ROC Curve). Различия считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов имели избыточную массу тела (медиана ИМТ — 29,4 [27,4-31,1] кг/м²).

Тромбоэмболический риск по шкале CHA₂DS₂-VASc (шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений при ФП) был преимущественно низким — 0 [0-1,0] баллов, при этом риск кровотечений по HAS-BLED (шкала оценки риска кровотечений) также оставался невысоким — 1,0 [1,0-2,0] балла.

Женщины составили 49,5% (n=52) выборки. Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречались АГ и ХСН, тогда как ИБС и СД 2 типа регистрировались реже — в 10,5 и 8,6% случаев, соответственно. Преобладала пароксизмальная форма ФП — 69,4% (n=68).

По данным ЭхоКГ показатели размеров и объемов ЛЖ находились в пределах умеренных изменений. Параметры ЛП были умеренно увеличены, что соответствует ремоделированию предсердия у пациентов с ФП.

Сохранённая ФВ ЛЖ отмечена у большинства пациентов (90,8%), систолическое давление в лёгочной артерии <25 мм рт.ст. у 91,8%, что указывает на отсутствие выраженной лёгочной гипертензии в исследуемой когорте. Степень митральной регургитации в целом была незначительной — 1,0 [0-1,0]).

При сравнительном анализе групп с наличием и отсутствием изоляции ОСЛЛВ статистически значимых различий по полу, форме ФП, сопутствующей патологии (АГ, ИБС, ХСН, СД), а также по ФВ ЛЖ выявлено не было (все $p > 0,05$). Группы также не различались по возрасту и большинству параметров ремоделирования ЛЖ — конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры, конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы ($p > 0,05$).

В то же время у пациентов без достигнутой изоляции отмечались достоверно большие размеры ЛП: как по объёму ЛП, так и по переднезаднему размеру (ПЗР) ($p < 0,001$), что могло повлиять на эффективную изоляцию ОСЛЛВ в данной группе. Результаты представлены в таблице 2.

В ходе однофакторного логистического анализа была проведена оценка интересующих показателей как потенциальных предикторов эффективности изоляции ОСЛЛВ. Согласно результатам этого анализа, большинство клинико-анамнестических и ЭхоКГ-параметров не продемонстрировали статистически значимой ассоциации с исследуемым исходом (все $p > 0,05$). В частности, возраст, ИМТ, показатели HAS-BLED и CHA₂DS₂-VASc, пол, наличие АГ, ИБС, ХСН, пароксизмальной формы ФП, а также параметры ЛЖ (КДР, КСР, КДО, КСО) и ФВ ЛЖ не были связаны с вероятностью наступления исхода. Статистически значимая связь была выявлена только для показателей дилатации

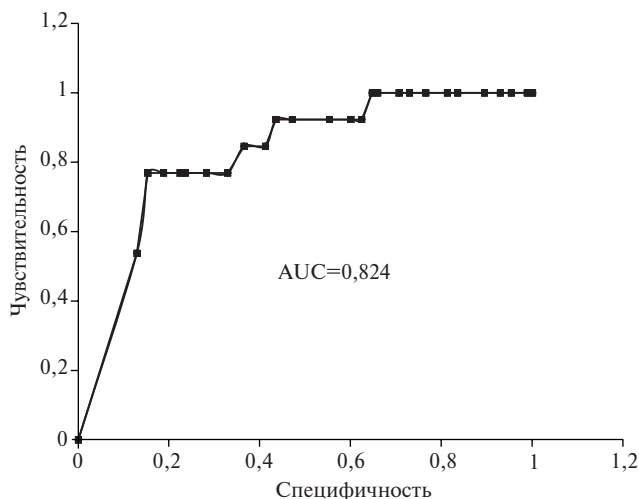


Рис. 2 ROC-анализ.

Примечание: AUC — площадь под ROC-кривой.

ЛП. Увеличение объема ЛП ассоциировалось со снижением вероятности достижения изоляции (отношение шансов — odds ratio (OR) 0,958; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,931-0,985; $p=0,003$). Аналогичная зависимость отмечена для ПЗР ЛП (OR 0,802; 95% ДИ: 0,696-0,925; $p=0,002$). Таким образом, параметры, отражающие степень структурного ремоделирования ЛП, оказались единственными значимыми предикторами исхода в однофакторной модели.

СД 2 типа не был включен в однофакторный регрессионный анализ в связи с крайне низкой представленностью данного состояния в исследуемой выборке: частота СД 2 типа составила 8,6% ($n=9$), что не обеспечивало достаточной статистической мощности для корректной оценки его влияния на исследуемый исход. Результаты представлены в таблице 3.

Далее был выполнен анализ с использованием метода бинарной логистической регрессии. Первоначально в многофакторную модель были включены показатели, продемонстрировавшие ассоциацию с исследуемым исходом в однофакторном анализе. Перед проведением данного анализа была выполнена оценка корреляции между объемом ЛП и его ПЗР ЛП. Выявлена статистически значимая положительная корреляция между данными показателями ($r=0,742$; $p<0,001$). С учетом высокой силы связи между переменными во избежание мультиколлинеарности в окончательную модель был включен только один показатель, характеризующий размеры ЛП — ПЗР ЛП. По результатам проведенного анализа ПЗР ЛП сохранял статистически значимую независимую ассоциацию с исследуемым исходом: при увеличении показателя на 1 мм вероятность достижения эффективной изоляции снижалась (OR 0,798; 95% ДИ: 0,689-0,924; $p=0,030$).

Таким образом, увеличение ПЗР ЛП ассоциировано со снижением частоты достижения эффективной изоляции ОСЛЛВ. Данный показатель отражает степень изменения ЛП и может влиять на геометрию антрального участка ОСЛЛВ, что потенциально осложняет выполнение баллонной сегментарной изоляции по технологии "трилистник".

Последним этапом для оценки прогностической значимости количественных клиничко-ЭхоКГ показателей был выполнен ROC-анализ, в который были включены возраст, ИМТ, КДР, КСР, КДО, КСО, объем ЛП, ПЗР ЛП и другие количественные параметры исследования. Наиболее выраженной дискриминационной способностью характеризовался показатель ПЗР ЛП: AUC составила 0,824, что свидетельствует о его высокой прогностической ценности (рисунок 2). Оптимальное пороговое значение ПЗР ЛП составило 41,5 мм, при котором чувствительность метода составила 92,3%, а специфичность — 37,6%. Полученное значение AUC свидетельствует о хорошей способности данного показателя дифференцировать пациентов в зависимости от достижения исследуемого исхода. Остальные количественные показатели продемонстрировали более низкие значения AUC и не показали сопоставимой прогностической эффективности.

Обсуждение

Целью настоящего исследования был поиск взаимосвязи между клиничко-инструментальными параметрами пациентов и эффективностью модифицированного способа изоляции ОСЛЛВ методом "трилистник" с возможным формированием предикторов успешной процедуры. Актуальность исследования связана с тем, что выполнение баллонной изоляции затруднено, а в ряде случаев невозможно у пациентов с ОСЛЛВ, диаметр которых превышает размер используемого баллона. Представленная авторская методика "трилистника" позволяет расширить возможности применения баллонных технологий у данной категории пациентов.

Зачастую пациенты с ФП имеют сопутствующие и фоновые заболевания, влияющие на эндотелий сосудов и миокард на молекулярном уровне, что может в последующем влиять на эффективность процедуры изоляции легочных вен. Так, в работе канадских ученых рассматривался фиброз ткани, возникающий при многочисленных кардиологических патологиях, в т.ч. ИБС, АГ, как предиктор неуспешности терапии, а подавление профибротических путей (ренин-ангиотензиновая система, TGF- β — Transforming Growth Factor-beta, JAK-STAT — Janus Kinase — Signal Transducer and Activator of Transcription, TRP channels — Transient Receptor Potential channels, специфические микроРНК) рассматривалось как потенциальная стратегия улучшения прогноза пациентов с ФП, хотя стоит отметить,

что клиническая реализация пока недостаточно раскрыта [10]. Однако особенностью пациентов, которые изучались в настоящей работе, является не только наличие сопутствующих заболеваний, на практике нередко встречающихся у аритмологических больных, но и наличие анатомической особенности, усложняющей процедуру, — ОСЛЛВ.

В литературе представлено достаточно работ, в которых описываются и влияние ОСЛЛВ на исход заболевания, и способы, улучшающие изоляцию вены. Так, анализ израильского регистра аблаций продемонстрировал, что для изоляции ОСЛЛВ требовалось более длительное криовоздействие — 300 [180-420] сек, тогда как в группе сравнения этот показатель составлял 210 [180-242] сек ($p < 0,001$), однако по итогам 12-мес. наблюдения клиническая эффективность оказалась сопоставимой: отсутствие рецидивов аритмий было достигнуто у 46,8% пациентов с ОСЛЛВ и у 54,5% пациентов без данной анатомической особенности ($p = 0,06$) [11]. Авторы этой работы сделали важное заключение: даже в случае сопоставимых результатов эффективности операции, сама процедура изоляции общего ствола требует большего времени вмешательства, увеличенного количества воздействий и времени флюороскопии, что повышает риск интраоперационных осложнений.

Однако в большинство работ ОСЛЛВ описывается как неблагоприятный фактор для изоляции лёгочных вен. Другая работа немецких исследователей продемонстрировала, что ОСЛЛВ, наряду с митральной недостаточностью, ХСН, является независимым фактором рецидива ФП по данным многофакторного анализа [12]. Данные результаты подтверждены коллегами из Японии, где ЛП и общий ствол также выделены как предикторы снижения эффективности процедуры изоляции вен [13].

Учитывая столь значимое влияние в аритмологии данной анатомической особенности, хирургами активно ведутся поиски решения данной проблемы. Так, в работе коллег из Равенны и Брюсселя предлагается, в зависимости от диаметра ОСЛЛВ, выполнение окклюзии вены одной аппликацией, а далее двумя с опорой криобаллона на верхнюю и нижнюю полуокружности, однако стоит отметить, что в работе используется катетер второго поколения Arctic Front Advance Cryoballoon, Medtronic, США, а сама методика описана как технический приём без чётко-

го алгоритма принятия решений и пошаговой стандартизации процедуры [14]. Следует подчеркнуть, что в доступной литературе отсутствует систематизированный алгоритм выполнения баллонной изоляции при ОСЛЛВ, включающий критерии выбора позиции баллона, последовательность аппликаций и тактику при неполной окклюзии, что отличается от настоящей работы, в которой предпринята попытка впервые систематизировать действия хирурга при выполнении сегментарной баллонной изоляции у пациентов с ОСЛЛВ.

С учетом таких технических сложностей, с которыми сталкиваются хирурги в связи с данной анатомической особенностью, значимым может являться выявление определённых предикторов, влияющих на исход анатомически осложненной процедуры.

Заключение

В настоящем исследовании впервые представлена и систематизирована технология баллонной сегментарной изоляции лёгочных ОСЛЛВ — методика "трилистник". Данный алгоритм продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, что подтверждает возможность применения баллонных технологий не только для типичной анатомии легочных вен, но и при больших диаметрах вены, превышающий криобаллон. В рамках исследования также была оценена роль клинко-инструментальных факторов как возможных предикторов неэффективности изоляции ОСЛЛВ. По результатам проведенного исследования единственным независимым предиктором успешного выполнения сегментарной баллонной изоляции ОСЛЛВ оказался ПЗР ЛП, отражающий степень трансформации предсердия, что, вероятно, влияет на технические особенности выполнения данной процедуры. Полученные результаты подчёркивают ключевую роль анатомических характеристик ЛП в прогнозировании эффективности катетерного лечения у данной когорты пациентов.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Разработка клинко-лабораторного комплекса оценки эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий (ФП) в отдаленных сроках после вмешательства с применением протомного анализа", рег. № 125022002731-9.

Литература/References

1. Ozdemir H, Sagris D, Lip GYH, et al. Stroke in Atrial Fibrillation and Other Atrial Dysrhythmias. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(5):357-69. doi:10.1007/s11886-023-01862-1.
2. Elsayed M, Abdelfattah OM, Sayed A, et al. Bayesian network meta-analysis comparing cryoablation, radiofrequency ablation, and antiarrhythmic drugs as initial therapies for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2022;33(2):197-208. doi:10.1111/jce.15308.
3. Griffiths JR, Nussinovitch U, Liang JJ, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Adult Congenital Heart Disease: An International Multicenter Registry Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022;15(9):e010954. doi:10.1161/CIRCEP.122.010954.

4. Trippoli S, Di Spazio L, Chiumente M, et al. Medical Therapy, Radiofrequency Ablation, or Cryoballoon Ablation as First-Line Treatment for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Interpreting Efficacy Through the Shiny Method. *Cureus*. 2022;14(2):e22645. doi:10.7759/cureus.22645.
5. Maurer T, Schlüter M, Kuck K-H. Keeping it Simple. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6(12):1577-96. doi:10.1016/j.jacep.2020.08.041.
6. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, et al. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1660-71. doi:10.1056/NEJMoa2307291.
7. Davtyan KV, Topchyan AH, Kalemberg AA, et al. Pulmonary vein cryoballoon ablation in patients with the common trunk of the pulmonary veins. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(1):47-52. (In Russ.) Давтян К.В., Топчян А.Г., Калемберг А.А. и др. Криобаллонная абляция легочных вен у пациентов с общим коллектором легочных вен. *Вестник Аритмологии*. 2019;26(1):47-52. EDN: STQCVH.
8. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):6. doi:10.3390/ijms23010006.
9. Chen Y, Soler-Espejo E, Zhao M, et al. Association between comorbidity burden and outcomes of catheter ablation vs. medical therapy for atrial fibrillation: insights from the CABANA trial. *EP Eur*. 2025;27(12):euaf292. doi:10.1093/europace/euaf292.
10. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(5):425-35. doi:10.1016/j.jacep.2017.03.002.
11. Elias A, Marai I, Eyal A, et al. Effectiveness of cryoballoon ablation for atrial fibrillation in patients with left common pulmonary vein variant. *Heart Rhythm O2*. 2025;6(3):290-8. doi:10.1016/j.hroo.2024.12.002.
12. Beiert T, Lodde PC, Linneborn LPT, et al. Outcome in patients with left common pulmonary vein after cryoablation with second-generation cryoballoon. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2018;41(1):22-7. doi:10.1111/pace.13247.
13. Shigeta T, Okishige K, Yamauchi Y, et al. Clinical assessment of cryoballoon ablation in cases with atrial fibrillation and a left common pulmonary vein. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(9):1021-7. doi:10.1111/jce.13267.
14. Chierchia G-B, Iacopino S, de Asmundis C. Cryoballoon Ablation in Today's Practice: Can the Left Common Ostium Be Ablated and Injury to the Right Phrenic Nerve Avoided? *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 2017;6(4):156-8. doi:10.15420/aer.2017.6.4EO2.

Оптимизация диагностики сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с неходжкинскими лимфомами

Гиматдинова Г.Р.¹, Данилова О.Е.¹, Рубаненко О.А.¹, Концевая А.В.³, Давыдкин И.Л.¹, Цыренов Д.Д.²

¹ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара, Россия; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России. Москва, Россия; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Поиск оптимальной комбинации маркеров кардиоваскулярной токсичности (КВТ) для последующей оптимизации диагностики сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с неходжкинскими лимфомами.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование по мониторингу сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов, пролеченных по схеме R-CHOP. Включенные 116 пациентов были разделены на основную группу — 58 больных, средний возраст $55,4 \pm 12,4$ лет, 25 (43,1%) мужчин, и контрольную — 58 человек, средний возраст $54,9 \pm 11,4$ лет, 32 (55,1%) мужчины. Разделение больных на подгруппы осуществлялось с учетом наличия или отсутствия КВТ: A1 и B1 — с ней: A1 — 21 пациент, $55,9 \pm 11,17$ лет, мужчин 15 (71,4%); B1 — 10 пациентов, $56,75 \pm 9,11$ лет, мужчин 6 (60%); A2 — 37 больных, $55,16 \pm 13,12$ лет, мужчин 13 (35,1%); B2 — 48 больных, средний возраст $54,24 \pm 12,18$ лет, мужчин $n=28$ (58,3%).

Результаты. КВТ чаще встречалась у мужчин ($p=0,039$, $p_{A1-A2}=0,008$, $p_{A2-B2}=0,031$) и курящих пациентов ($p=0,026$, $p_{A1-A2}=0,04$, $p_{A2-B2}=0,046$, $p_{A2-B1}=0,004$). Уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) значимо увеличивался с $86,50$ ($68,50; 113,50$) до $150,50$ ($71,00; 372,50$) пг/мл ($p=0,023$, $p_{V2-V3}=0,026$) у целевой группы больных. Среди пациентов с КВТ регистрировался более длительный QTc, а также отмечен более низкий уровень глобальной продольной систолической деформации (GLS LV) ($p=0,008$ визит 2, $p=0,003$ визит 3).

Заключение. Разработанная авторами математическая модель, основанная на лабораторно-инструментальных показателях и позволяющая оптимизировать диагностику КВТ, предложена к применению в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: нежелательные явления, кардиотоксичность, сердечная токсичность, неходжкинская лимфома, лимфомы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 21/07-2025

Рецензия получена 29/08-2025

Принята к публикации 19/11-2025



Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Рубаненко О.А., Концевая А.В., Давыдкин И.Л., Цыренов Д.Д. Оптимизация диагностики сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с неходжкинскими лимфомами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4514. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4514. EDN: OQHFPV

Optimization of the diagnosis of cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphomas

Gimatdinova G. R.¹, Danilova O. E.¹, Rubanenko O. A.¹, Kontsevaya A. V.³, Davydkin I. L.¹, Tsyrenov D. D.²

¹Samara State Medical University. Samara, Russia; ²Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Moscow, Russia; ³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To identify the optimal combination of cardiovascular toxicity (CVT) markers for subsequent optimization of the diagnosis of cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphomas.

Material and methods. This prospective study was conducted to monitor cardiovascular adverse events in patients treated with the

R-CHOP regimen. A total of 116 patients were divided into main ($n=58$, mean age $55,4 \pm 12,4$ years, 25 (43,1%) men) and control groups ($n=58$, mean age $54,9 \pm 11,4$ years, 32 (55,1%) men). Division of patients into subgroups was carried out taking into account CVT: A1 and B1 — with CVT: A1 — 21 patients, $55,9 \pm 11,17$ years, 15 men (71,4%);

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru

[Гиматдинова Г.Р. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, врач гематолог, ORCID: 0000-0002-7133-1689, Данилова О.Е. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, зав. Центром доказательной медицины и биостатистики, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Концевая А.В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Давыдкин И.Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии, проректор по научной работе, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Цыренов Д.Д. — к.х.н., врач кардиолог, зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-1723-0780].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, ул. Каширское шоссе, д. 24, Москва, 115522, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Samara State Medical University, Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia; Blokhin National Research Medical Center of Oncology, Kashirskoe Shosse, 24, Moscow, 115522, Russia; National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigskiy Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.

B1 — 10 patients, 56,75±9,11 years, 6 men (60%); A2 — 37 patients, 55,16±13,12 years, 13 men (35,1%); B2 — 48 patients, mean age 54,24±12,18 years, men n=28 (58,3%).

Results. CVT was more common in men ($p=0,039$, $p_{A1-A2}=0,008$, $p_{A2-B2}=0,031$) and smokers ($p=0,026$, $p_{A1-A2}=0,04$, $p_{A2-B2}=0,046$, $p_{A2-B1}=0,004$). The level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) significantly increased from 86,50 (68,50;113,50) to 150,50 (71,00;372,50) pg/ml ($p=0,023$, $p_{v2-v3}=0,026$) in the target group of patients. Among patients with CVT, a longer QTc was recorded, as well as a lower level of global longitudinal systolic strain ($p=0,008$, Visit 2, $p=0,003$, Visit 3).

Conclusion. The mathematical model developed by the authors, based on paraclinical parameters and allowing for CVT diagnosis optimization, is proposed for use in real-world practice.

Keywords: adverse events, cardiotoxicity, non-Hodgkin lymphoma, lymphomas.

Relationships and Activities: none.

Gimatdinova G. R.* ORCID: 0000-0002-7133-1689, Danilova O. E. ORCID: 0000-0002-4322-0447, Rubanenko O. A. ORCID: 0000-0001-9351-6177, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Tsyrenov D. D. ORCID: 0000-0002-1723-0780.

*Corresponding author:
g.r.gimatdinova@samsmu.ru

Received: 21/07-2025

Revision Received: 29/08-2025

Accepted: 19/11-2025

For citation: Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Rubanenko O. A., Kontsevaya A. V., Davydkin I. L., Tsyrenov D. D. Optimization of the diagnosis of cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphomas. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3):4514. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4514. EDN: OQHPPFV

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДИ — доверительный интервал, КВТ — кардиоваскулярная токсичность, ЛЖ — левый желудочек, НХЛ — неходжкинская лимфома, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография сочетанная с компьютерной томографией, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТТЭ — трансторакальная эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиограмма, АИС — информационный критерий Акаике, AUC — Area Under The ROC Curve (площадь под ROC-кривой), GLS LV — global longitudinal strain of left ventricle (глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, OR — odds ratio (отношение шансов), QTc — скорректированный интервал QT, 18-ФДГ — 18-фтордезоксиглюкоза.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Кардиоваскулярная токсичность (КВТ) ассоциирована с применением противоопухолевых лекарственных агентов.
- Мониторинг КВТ путем анализа фракции выброса левого желудочка и стандартных кардиоферментов нередко демонстрирует ложноотрицательные результаты.

Что добавляют результаты исследования?

- Добавление к стандартному протоколу трансторакальной эхокардиографии методики "Speckle tracking" позволяет выявлять пациентов с КВТ на субклиническом этапе.
- Комплексный анализ лабораторно-инструментальных маркеров с применением математических моделей позволяет с большей точностью выявлять КВТ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiovascular toxicity (CVT) is associated with the use of anti-cancer drugs.
- Monitoring CVT by analyzing the left ventricular ejection fraction and standard cardiac enzymes often yields false-negative results.

What might this study add?

- The addition of the "Speckle tracking" technique to the standard transthoracic echocardiography protocol allows for the identification of patients with CVT at the subclinical stage.
- A comprehensive analysis of laboratory and instrumental markers using mathematical models allows for more accurate detection of CVT.

Введение

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смертности и инвалидизации населения в Российской Федерации [1]. У людей, перенесших онкологическое заболевание, вероятность развития ишемической болезни сердца в 1,3-3,6 раза выше, а вероятность развития факторов риска атеросклероза выше в 1,7-18,5 раза [2]. Контроль ССЗ до и во время противоопухолевого лечения имеет важное значение для снижения вероятности развития заболевания и риска смерти у онкологических больных. Современные рекомендации под-

черкивают необходимость формирования мультидисциплинарных кардиоонкологических команд, включающих онкологов, кардиологов, радиологов, лаборантов и специалистов по реабилитации. Кардиоонкология изучает молекулярные механизмы реализации кардиоваскулярной токсичности (КВТ), факторы ее возникновения, способы профилактики или лечения нежелательных явлений [3, 4]. В настоящий момент, согласно литературным данным, обсуждается КВТ, возникающая на фоне терапии солидных опухолей, а также онкогематологических новообразований. Пациентам, которым показано пройти потенциально токсичную

терапию, оцениваются сердечно-сосудистые риски, а также проводится предварительная визуализация сердца. В свою очередь, факторы риска КВТ представляют собой совокупность внутренних и внешних условий, способных повышать вероятность повреждения сердечной мышцы под воздействием различных агентов — фармакологических, химических или биологических. Четкие критерии риска возникновения КВТ в данном ключе играют важную роль в вопросах профилактики, ранней диагностики и персонализированном подходе к терапии [5].

В качестве способа диагностики и мониторинга осложнений кардиоонкологами рекомендуется анализ лабораторных, инструментальных, а также генетических маркеров КВТ. Широко распространенными инструментальными методами диагностики принято считать стандартную электрокардиографию (ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ТТЭ) с прицельным анализом фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); альтернативными методами исследования могут служить магнитно-резонансная томография, а также радионуклидное сканирование [6–8]. Среди лабораторных маркеров, достоверно выявляющих КВТ, принято считать изменения уровня ряда кардиоферментов, а также N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Кроме того, активно изучаются прогностические возможности малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (микроРНК), циркулирующих эндотелиальных клеток, провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа и др.), маркеров окислительного стресса, генетических полиморфизмов, которые могут выявлять изменения задолго до клинических проявлений [9].

Перспективным направлением является также применение искусственного интеллекта и/или машинного обучения для прогнозирования КВТ на основе интеграции клинико-демографических, лабораторно-инструментальных, генетических данных. Такие модели могут повысить точность ранней диагностики и позволить персонализировать стратегию мониторинга и профилактики у каждого пациента. В работе Nguyen QTN, et al. (2024) зафиксировано, что модели, основанные на интеграции демографических данных, сопутствующих заболеваний, лекарств и лабораторных показателей, могут с высокой точностью прогнозировать риск развития КВТ у онкологических больных [10]. В рамках настоящей работы исследование КВТ осуществлялось без привлечения методов искусственного интеллекта в силу стремления к обеспечению максимальной интерпретируемости, прозрачности и воспроизводимости полученных результатов. В совокупности все эти меры направлены на достижение главной цели кардиоонкологии — продление

жизни онкологических пациентов, а также обеспечение её высокого качества за счёт минимизации сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования — поиск оптимальной комбинации маркеров КВТ для последующей оптимизации диагностики сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ).

Материал и методы

В настоящем исследовании представлена часть данных клинической апробации "Метод раннего выявления кардиотоксичности у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами", одобренной к реализации Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2021г (одобрено к реализации 07.12.2021, не предполагает наличие локального этического комитета, https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/619/original/2021-1-3_Самарский_ГМУ.pdf?1618992792). Все больные, включенные в настоящую работу, подписали информированное добровольное согласие. Отобраны результаты исследования пациентов с индолентными НХЛ, обследованных на базе Самарского медицинского университета с января 2022г по январь 2024г. Всем включенным пациентам проведено 6 курсов иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР (Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² поверхности тела в/в в 1-й день цикла; Циклофосфамид 750 мг/м² в/в в 1-й день; Доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день; Винкристин 1,4 мг/м² (максимально 2 мг) в/в в 1-й день; Преднизолон 100 мг перорально с 1-го по 5-й день цикла; лечение возобновляется на 22-й день цикла)^{1,2}. Запланированы три визита оценки полученных данных: до лечения, после 3 и после 6 курсов. Критерии включения: подтвержденный диагноз с показаниями к лечению, возраст >18 лет, отсутствие отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза. Критерии не включения: беременные женщины, пациенты с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом (включая различные варианты ишемической болезни сердца, артериальную гипертензию, признаки сердечной недостаточности и др.), терапия любыми потенциально кардиотоксическими соединениями. Критерии исключения: появление на лечение реакции гиперчувствительности и/или лекарственной токсичности 3–4 ст.

Было отобрано 116 человек, которых разделили на 2 группы сравнения методом непрозрачных запечатанных конвертов. В основную группу (А) вошли 58 больных, средний возраст 55,4±12,4 лет, мужчин n=25 (43,1%); в контрольную (В) — 58 пациентов, средний возраст 54,9±11,4 лет, мужчин n=32 (55,1%). Основная группа

¹ Ассоциация онкологов России, Национальное гематологическое общество, Российское общество онкогематологов. Клинические рекомендации "Лимфома маргинальной зоны". Год утверждения: 2023. ID: 137_2. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/137_2.

² Ассоциация онкологов России, Национальное общество детских гематологов, онкологов, Российское общество онкогематологов, Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество". Клинические рекомендации "Фолликулярная лимфома". Год утверждения: 2024. ID: 151_2. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/151_2.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группа А, n=58	Группа В, n=58	p
Возраст, лет, M±SD	55,4±12,4	54,9±11,4	0,877
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25;Q75)	22,1 (20,1;24,7)	21,8 (19,8;24,4)	0,566
Пол, м/ж, n (%)	25 (43,1)/33 (56,8)	32 (55,1)/26 (44,8)	0,353
САД, мм рт.ст., M±SD	114,0±8	116,0±6	0,840
ДАД, мм рт.ст., M±SD	73,0±4	79,0±3	0,879
Курение, n (%)	18 (31,0)	28 (48,3)	0,058
SCORE, n (%)			
Низкий	56 (96,5)	55 (94,8)	1,000
Умеренный	2 (3,5)	3 (5,2)	1,000
Высокий	0	0	—
Очень высокий	0	0	—
Риск развития КБТ, n (%)			
Низкий	57 (98,2)	58 (100)	1,000
Умеренный	1 (1,8)	0	1,000
Высокий	0	0	—
Очень высокий	0	0	—
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Холестит	3 (5,2)	1 (1,7)	0,611
ХАГ	2 (3,4)	4 (6,9)	0,676
Хроническая герпетическая инфекция	14 (24,1)	17 (29,3)	0,675
Подагра	2 (3,4)	1 (1,7)	1,000
Коксартроз	1 (1,7)	0	1,000

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, КБТ — кардиоваскулярная токсичность, ХАГ — хронический аутоиммунный тиреоидит, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation (шкала оценки 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний).

больных была обследована по расширенному диагностическому протоколу (Speckle tracking-ТТЭ, анализ лабораторных маркеров, исследование поглощающей способности кардиомиоцитов по данным сочетанной позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ)). Для пациентов контрольной группы был предусмотрен стандартный кардиомониторинг — 3D ТТЭ, регистрация ЭКГ, анализ ряда лабораторных показателей.

На втором этапе выполнено дополнительное распределение больных на подгруппы с учетом наличия (A1 и B1) или отсутствия КБТ (A2 и B2). Критериями разделения были приняты: снижение показателя ФВ ЛЖ >10% от исходного уровня или в абсолютном выражении <53% и/или снижение глобальной продольной систолической деформации левого желудочка (global longitudinal strain of left ventricle, GLS LV) >12% от исходного уровня; появление симптомов хронической сердечной недостаточности; гипертоническая болезнь, которая не поддается немедикаментозной терапии; легочная гипертензия; тромбозы различной локализации; поражения перикарда и клапанного аппарата; аритмии [11].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 26 версия (USA). Количественные переменные представлены в виде среднеарифметического и стандартного отклонения (M±SD), медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25;Q75) при распределении, отличном от нормального, качественные показатели — в виде абсолютного числа пациентов и доли — n (%). Для сравнительного анализа двух

несвязанных совокупностей использовался t-критерий Стьюдента при нормальном распределении признака, критерий U Манна-Уитни — для признаков с распределением, отличным от нормального. Оценка значимости различий качественных переменных проводилась с помощью таблиц сопряженности. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Для построения многофакторной модели применялась логистическая регрессия. Приведены коэффициенты регрессионного уравнения, их 95% доверительный интервал (ДИ), статистическая значимость, отношения шансов (odds ratio, OR) с указанием 95% ДИ. Для оценки предсказательной способности модели рассчитывался тест отношения правдоподобия (LR) и коэффициент детерминации Найджелкерка. Валидация модели проводилась методом кросс-валидации по 5 фолдам (fold — часть исходной выборки). Проводился ROC-анализ с расчетом показателя AUC (Area Under Curve, площадь под ROC-кривой). На обучающем множестве указанные параметры приведены с указанием 95% ДИ. Сравнение моделей проводилось тестом Вуонга, в качестве меры неопределенности рассчитывался информационный критерий Акаике (AIC).

Результаты

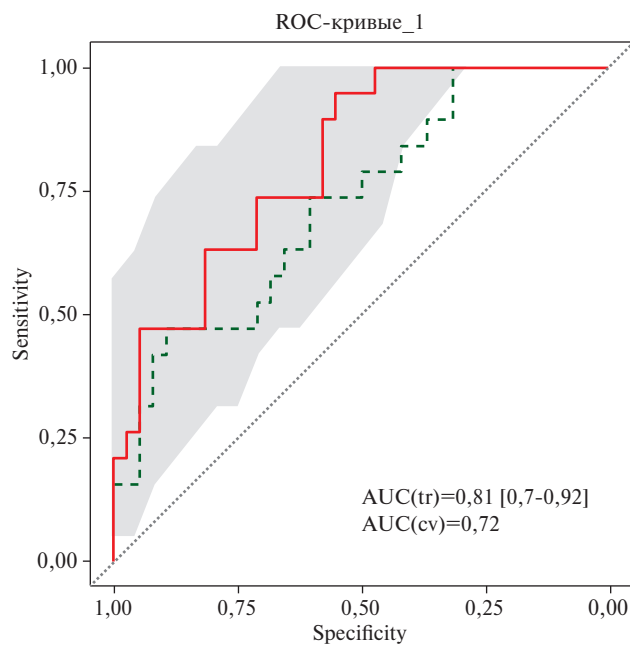
На старте исследования больные были сопоставимы по ряду ключевых параметров (таблица 1). При распределении пациентов в ходе исследования подгруппу A1 составили 21 больной, средний

Таблица 2

Характеристики включенных пациентов по подгруппам

Показатель	Группа А, n=58		Группа В, n=58		p
	A1, n=21	A2, n=37	B1, n=10	B2, n=48	
Возраст, лет, M±SD	55,90±11,17	55,16±13,12	56,75±9,11	54,24±12,18	0,877
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25;Q75)	24,4 (22,1;27,8)	21,1 (19,9;22,3)	23,1 (20,9;23,5)	21,6 (19,7;22,8)	0,566
Пол, м/ж, n (%)	15 (71,4)/6 (28,6)	13 (35,1)/24 (64,9)	6 (60,0)/4 (40,0)	28 (58,3)/20 (41,7)	0,039 p _{A1-A2} =0,008 p _{A2-B2} =0,031
САД, мм рт.ст., M±SD	138±11	122±6	134±7	121±4	0,059
ДАД, мм рт.ст., M±SD	87±7	79±4	82±3	81±4	0,072
Курение, n (%)	10 (47,6)	8 (21,6)	6 (60,0)	21 (43,7)	0,026 p _{A1-A2} =0,04 p _{A2-B2} =0,046 p _{A2-B1} =0,004
SCORE, n (%)					
Низкий	56 (96,5)		55 (94,8)		1,000
Умеренный	2 (3,5)		3 (5,2)		1,000
Высокий	0		0		—
Очень высокий	0		0		—
Риск развития КБТ, n (%)					
Низкий	57 (98,2)		58 (100)		1,000
Умеренный	1 (1,8)		0		1,000
Высокий	0		0		—
Очень высокий	0		0		—

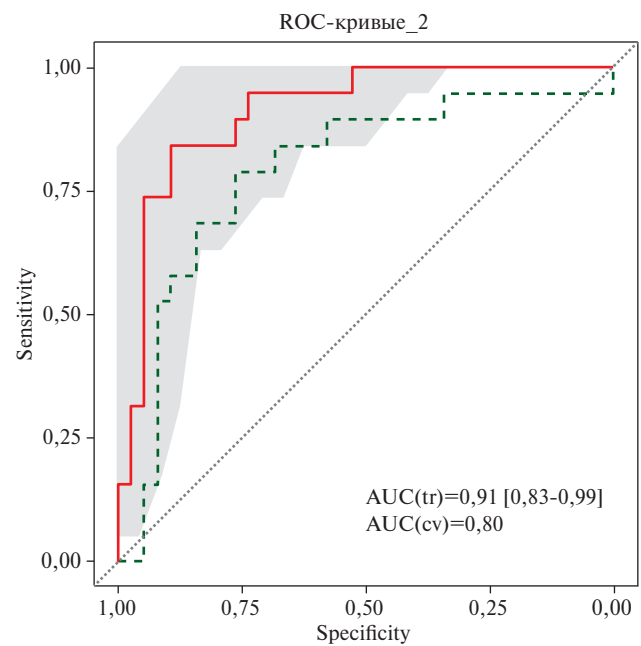
Примечание: ИМТ — индекс массы тела, КБТ — кардиоваскулярная токсичность, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation (шкала оценки 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний).



— Обучающая выборка, ROC [95% ДИ]
- - - Кросс-валидация (среднее по фолдам), ROC

Рис. 1 ROC-кривые_1.

Примечание: приведены значения AUC на обучающей выборке — AUC (tr) и оцененное в ходе кросс-валидации — AUC (cv). ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под ROC-кривой.



— Обучающая выборка, ROC [95% ДИ]
- - - Кросс-валидация (среднее по фолдам), ROC

Рис. 2 ROC-кривые_2.

Примечание: приведены значения AUC на обучающей выборке — AUC (tr) и оцененное в ходе кросс-валидации — AUC (cv). ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под ROC-кривой.

Таблица 3

Лабораторные параметры у пациентов обследованных групп

Показатель, Ме (Q25;Q75)	Группа А, n=58		Группа В, n=58		p
	A1, n=21	A2, n=37	B1, n=10	B2, n=48	
Общий ХС (V ₁), ммоль/л	4,90 (4,18;5,40)	4,50 (3,19;5,16)	5,20 (4,55;6,00)	4,40 (4,03;5,09)	0,047 p _{A1-A2} =0,071 p _{A2-B1} =0,085
Общий ХС (V ₂), ммоль/л	5,00 (4,18;5,30)	4,15 (3,60;5,18)	5,11 (4,75;5,78)	4,70 (4,11;5,25)	0,047 p _{A2-B1} =0,042
Общий ХС (V ₃), ммоль/л	5,20 (4,70;7,00)	4,40 (3,53;5,50)	5,25 (4,74;6,50)	4,70 (4,20;5,33)	0,004 p _{A2-B1} =0,036 p _{B1-B2} =0,023
Глюкоза (V ₁), ммоль/л	6,07 (5,20;6,13)	5,12 (4,53;5,84)	4,75 (4,15;5,56)	4,98 (4,36;5,80)	0,003 p _{A1-B2} =0,009 p _{B1-B2} =0,038 p _{A2-B2} =0,006
Глюкоза (V ₂), ммоль/л	6,00 (5,21;6,10)	5,60 (4,50;5,95)	5,19 (4,55;6,12)	5,12 (4,15;6,00)	0,062
Глюкоза (V ₃), ммоль/л	6,10 (5,40;6,90)	5,32 (4,85;6,10)	5,20 (4,59;5,92)	5,12 (4,50;6,06)	0,014 p _{A1-B2} =0,007
Тропонин (V ₁), пг/мл	9,81 (8,70;12,66)	11,30 (7,66;17,25)	—	—	0,544
Тропонин (V ₂), пг/мл	10,64 (6,59;16,25)	11,90 (9,43;17,31)	—	—	0,297
Тропонин (V ₃), пг/мл	10,22 (6,50;14,14)	13,50 (10,90;14,16)	—	—	0,051
NT-proBNP (V ₁), пг/мл	86,50 (68,50;113,50)	78,00 (47,00;106,50)	—	—	0,382
NT-proBNP (V ₂), пг/мл	106,50 (64,65;184,50)	60,00 (48,50;90,50)	—	—	0,028
NT-proBNP (V ₃), пг/мл	150,50 (71,00;372,50)	52,00 (37,00;93,00)	—	—	<0,001
СРБ (V ₁), мг/л	2,23 (0,99;5,25)	2,00 (0,88;3,45)	—	—	0,131
СРБ (V ₂), мг/л	1,40 (0,85;4,28)	2,90 (1,73;4,95)	—	—	0,471
СРБ (V ₃), мг/л	2,50 (0,99;5,10)	3,20 (1,10;4,45)	—	—	0,494
АЧТВ (V ₁), сек	29,0 (23,4;32,4)	30,5 (25,9;32,0)	30,7 (27,7;32,5)	27,0 (22,5;29,0)	0,028 p _{A1-A2} =0,053
АЧТВ (V ₂), сек	25,3 (19,7;27,7)	29,0 (27,0;32,0)	27,0 (24,5;31,5)	28,0 (22,0;32,0)	0,096
АЧТВ (V ₃), сек	26,0 (23,2;30,0)	29,0 (24,0;34,0)	27,0 (22,8;29,0)	28,0 (24,0;32,4)	0,437

Примечание: V₁ — значение показателя исходно, V₂ — через 3 курса лечения, V₃ — через 6 курсов терапии. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, Ме (Q25;Q75) — медиана (интерквартильный размах), СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

возраст $55,9 \pm 11,17$ лет, мужчин $n=15$ (71,4%); подгруппу А2 — 37 больных, средний возраст $55,16 \pm 13,12$ лет, мужчин $n=13$ (35,1%); подгруппу В1 — 10 пациентов, средний возраст $56,75 \pm 9,11$ лет, мужчин $n=6$ (60%), подгруппу В2 — 48 пациентов, средний возраст $54,24 \pm 12,18$ лет, мужчин $n=28$ (58,3%). При распределении на подгруппы больные были сопоставимы по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), риску возникновения КВТ, уровню систолического и диастолического артериального давления, возрасту, индексу массы тела, а также получали идентичную схему противоопухолевой терапии. При сравнении больных в подгруппах зафиксировано, что КВТ статистически значимо чаще встречалась у мужчин и курящих пациентов (таблица 2).

В ходе изучения лабораторных показателей (таблица 3) на старте исследования выявлен достоверно более высокий уровень общего холестерина (ХС) ($p=0,047$), гликемии ($p=0,003$) и более низкий

уровень активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) ($p=0,028$) у пациентов с верифицированной КВТ; при этом уровень общего ХС сохранялся в сравнении более высоким в течение всего периода наблюдения. Наряду с этим значимо более высокий уровень NT-proBNP зарегистрирован в подгруппе больных с КВТ.

Результаты инструментальных исследований отображены в таблице 4. Среди пациентов с КВТ отмечался статистически более длительный корригированный интервал QT (QTc) ($p=0,003$ и $p<0,001$). Значимых изменений значения ФВ ЛЖ в настоящем исследовании получено не было. У больных с КВТ отмечены более низкие параметры GLS LV, а также его достоверное снижение с $19,7$ ($18,3;21,1$) до $17,0$ ($14,0;20,0$)% к окончанию терапии ($p=0,026$). В группе пациентов с КВТ отмечена более высокая средняя метаболическая активность кардиомиоцитов в течение всего мониторинга, согласно данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ ($p=0,007$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Таблица 4

Инструментальные параметры у пациентов обследованных групп

Показатель, Ме (Q25; Q75)	Группа А, n=58		Группа В, n=58		p
	A1, n=21	A2, n=37	B1, n=10	B2, n=48	
QTc (V ₁), мсек	379,0 (317,0;411,0)	312,0 (212,0;393,0)	410,0 (384,0;425,0)	355,0 (290,0;407,0)	0,003 p _{A2-B1} =0,002
QTc (V ₂), мсек	471,0 (318,0;419,0)	409,0 (321,0;421,0)	379,0 (317,0;410,0)	376,5 (315,0;421,0)	<0,001 p _{A1-A2} =0,012 p _{A2-B1} <0,001 p _{B1-B2} =0,015
QTc (V ₃), мсек	411,0 (341,0;432,0)	313,0 (260,0;389,0)	415,5 (400,0;456,5)	368,0 (311,0;410,0)	<0,001 p _{A2-B1} <0,001 p _{B1-B2} =0,009
ФВ ЛЖ (V ₁), %	60,0 (53,0;63,0)	58,0 (53,0;63,0)	54,0 (52,5;60,0)	57,0 (53,0;63,0)	0,833
ФВ ЛЖ (V ₂), %	60,0 (52,0;63,0)	57,0 (53,0;61,0)	55,5 (50,0;63,5)	54,0 (53,0;60,0)	0,642
ФВ ЛЖ (V ₃), %	59,0 (53,0;62,0)	57,0 (52,0;61,0)	51,5 (49,0;60,5)	55,5 (51,0;60,0)	0,369
ЛА (V ₁), мм рт.ст.	24,0 (21,0;28,0)	19,0 (14,0;26,0)	22,0 (13,5;37,2)	18,0 (11,0;24,0)	0,085
ЛА (V ₂), мм рт.ст.	27,0 (16,0;29,0)	15,0 (11,0;22,0)	28,0 (12,5;31,0)	20,5 (14,0;27,0)	0,026
ЛА (V ₃), мм рт.ст.	26,0 (20,0;28,0)	19,0 (11,0;24,0)	25,5 (14,0;32,5)	20,5 (13,0;24,0)	0,055
GLS LV (V ₁), %	[19,7] (18,3;21,1)	[20,7] (20,0;21,3)	—	—	0,237
GLS LV (V ₂), %	[17,7] (15,1;21,0)	[21,0] (19,0;22,0)	—	—	0,008
GLS LV (V ₃), %	[17,0] (14,0;20,0)	[20,2] (19,0;21,0)	—	—	0,003
ПЭТ/КТ (V ₁), баллы	2,00 (2,00;4,00)	2,00 (1,00;2,00)	—	—	0,007
ПЭТ/КТ (V ₂), баллы	3,00 (2,00;4,00)	2,00 (1,00;2,00)	—	—	<0,001
ПЭТ/КТ (V ₃), баллы	2,50 (2,00;4,00)	2,00 (1,00;2,00)	—	—	<0,001

Примечание: V₁ — значение показателя исходно, V₂ — через 3 курса лечения, V₃ — через 6 курсов терапии. ЛА — давление в легочной артерии, QTc — скорректированный интервал QT, ПЭТ/КТ — сочетанная позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, Ме (Q25;Q75) — медиана (интерквартильный размах), GLS LV — global longitudinal strain left ventricle (глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка).

Таблица 5

Характеристика связи предикторов с КВТ в моделях

Показатель	Модели	КВТ		Однофакторный		Многофакторный	
		Нет	Да	COR [95% ДИ]	p	AOR [95% ДИ]	p
АЧТВ, сек, М±SD	Стандартные показатели	28,6±5,5	24,4±5,6	0,87 [0,77-0,97]	0,009	0,83 [0,72-0,94]	0,007
	Расширенный перечень					0,84 [0,69-0,97]	0,003
СРБ, мг/л, Ме (Q25;Q75)	Стандартные показатели	3,0 (1,7;5,0)	1,2 (0,8;4,1)	0,8 [0,59-1,01]	0,05	0,71 [0,49-0,97]	0,05
	Расширенный перечень					0,72 [0,47-0,98]	0,06
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25;Q75)	Стандартные показатели	21,1 (19,8;22,3)	24,1 (21,6;27,2)	1,14 [1,01-1,3]	0,004	—	—
	Расширенный перечень					1,23 [1,05-1,48]	0,02
GLS LV, %, М±SD	Стандартные показатели	—	—	—	—	—	—
	Расширенный перечень	20,2 ± 2,6	17,8±3,9	0,78 [0,64-0,93]	0,02	0,76 [0,58-0,95]	0,03
ПЭТ/КТ, баллы, Ме (Q25;Q75)	Стандартные показатели	—	—	—	—	—	—
	Расширенный перечень	2,0 (1,0;2,0)	3,0 (2,0;3,5)	2,98 [1,6-6,55]	<0,001	4,21 [1,90-12,6]	0,002

Примечание: COR позволяет оценить ассоциацию каждого отдельного показателя с риском развития КВТ. AOR позволяет оценить ассоциацию всех показателей, включенных в модель, с риском развития КВТ. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, КВТ — кардиоваскулярная токсичность, ПЭТ/КТ — сочетанная позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией, Ме (Q25;Q75) — медиана (интерквартильный размах), СРБ — С-реактивный белок, AOR — adjusted odds ratio (скорректированное отношение шансов), COR — crude odds ratio (нескорректированное грубое отношение шансов), GLS LV — global longitudinal strain left ventricle (глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка).

На основании полученных в ходе исследования данных, нами была построена прогностическая модель риска развития КВТ по показателям, измеренным через 3 мес. после начала терапии. Было разработано два варианта модели (рисунки 1, 2):

на основе стандартного и расширенного набора показателей. Модель со стандартными показателями включила индекс массы тела, АЧТВ и СРБ, в то время как расширенная модель, помимо вышеуказанных параметров, сочетает в себе параметры

Таблица 6

Показатели качества моделей

Метрики качества	Модели	Тренировочная выборка, OR [95% ДИ]	Усредненное значение, M±SD	Кросс-валидация				
				Fold часть исходной выборки, %				
				1	2	3	4	5
AUC	Стандартные показатели	0,81 [0,70-0,92]	0,72±0,11	0,58	0,78	0,87	0,71	0,69
	Расширенный перечень	0,91 [0,83-0,99]	0,80±0,18	0,53	1,00	0,81	0,93	0,91
Точность, %	Стандартные показатели	68 [55-80]	59±16,9	36	64	83	55	58
	Расширенный перечень	88 [76-94]	75±24,5		100	75	91	75
Чувствительность, %	Стандартные показатели	95 [78-99]	70±32,6	100	50	100	25	75
	Расширенный перечень	84 [64-95]	67±31,3	33	100	50	100	50
Специфичность, %	Стандартные показатели	55 [40-70]	56±26,4	12	71	75	71	50
	Расширенный перечень	89 [77-96]	80±24,1	38	100	88	86	88
Положительная прогностическая ценность, %	Стандартные показатели	51 [35-67]	45±14,8	30	50		33	43
	Расширенный перечень	80 [59-93]	66±30,6	17	100	67	80	67
Отрицательная прогностическая ценность, %	Стандартные показатели	95 [81-100]	83±17,1	100	71	100	62	80
	Расширенный перечень	92 [80-98]	83±17,0	60	100	78	100	78

Примечание: ДИ — доверительный интервал; M±SD — среднее арифметическое±стандартное отклонение каждой метрики качества; AUC — площадь под ROC-кривой; OR — odds ratio (отношение шансов), чувствительность — доля истинно положительных результатов среди всех действительно больных людей; специфичность — доля истинно отрицательных результатов среди всех действительно здоровых людей; положительная прогностическая ценность — доля истинно положительных результатов среди всех положительных результатов теста; отрицательная прогностическая ценность — доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов теста; точность — уровень соответствия значения какого-либо признака или показателя, который был получен вследствие статистического наблюдения, действительному его значению; кросс-валидация — метод оценки качества моделей машинного обучения, при котором данные многократно разделяются на обучающие и проверочные выборки; k-fold — данные делятся на k равных частей, модель обучается k раз, каждый раз используя одну из частей как тестовую, а остальные (k-1) — как обучающие.

визуализирующих методов (GLS LV, ПЭТ/КТ с 18-ФДГ), что определяет значимый прогноз КВТ. Однофакторный анализ позволяет оценить вклад каждого показателя независимо от других, многофакторный анализ объединяет все показатели в одной модели, учитывая вклад в стратификацию риска развития КВТ.

5-кратная перекрестная проверка (кросс-валидация) применялась для оценки качества модели машинного обучения путем разделения исходных данных на 5 равных частей. Каждая часть последовательно становилась тестовым набором, в то время как остальные части использовались для обучения модели. Этот процесс повторялся 5 раз, полученные метрики усреднялись. Таким образом, 5-кратная кросс-валидация позволила оценить устойчивость модели к переобучению и обеспечила надежность результатов, что демонстрировало преимущества такого подхода: получение стабильных оценок точности модели, использование всех имеющихся данных для обучения и тестирования, возможность выявления моделей, склонных к переобучению.

Характеристики каждого из факторов, включенных в модели, представлены в таблице 5. Показатели предполагаемой эффективности (на обучающей выборке), а также показатели эффективности, оцененные в ходе кросс-валидации, представлены в таблице 6.

Обсуждение

Исходя из полученных результатов проведенного исследования, выявлено, что КВТ при применении противоопухолевой схемы R-CHOP ассоциирована с мужским полом и курением, сопровождается ранними изменениями лабораторных маркеров (повышением уровня ХС, гликемии, снижением АЧТВ и ростом NT-proBNP) и инструментальных параметров (удлинением QTc и снижением GLS LV при сохраненной ФВ ЛЖ). В дополнение к этому, важно отметить, что метаболическая активность кардиомиоцитов по данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ может служить чувствительным индикатором субклинического кардиотоксического повреждения задолго до развития клинически значимой дисфункции ЛЖ.

Полученные в настоящей работе результаты как согласуются с современными представлениями о патогенезе антрациклин-индуцированной КВТ, так и расширяют существующие данные. Результаты предыдущих работ свидетельствуют о том, что, ведущим общепринятым фактором риска возникновения КВТ принято считать женский пол [12]. Такие противоречивые результаты (в сравнении с полученными в настоящей работе) могут быть обусловлены некоторыми причинами: ограниченными литературными данными в отношении гендерной оценки среди больных с КВТ по отдельным нозологическим формам; отсутствием кардиопро-

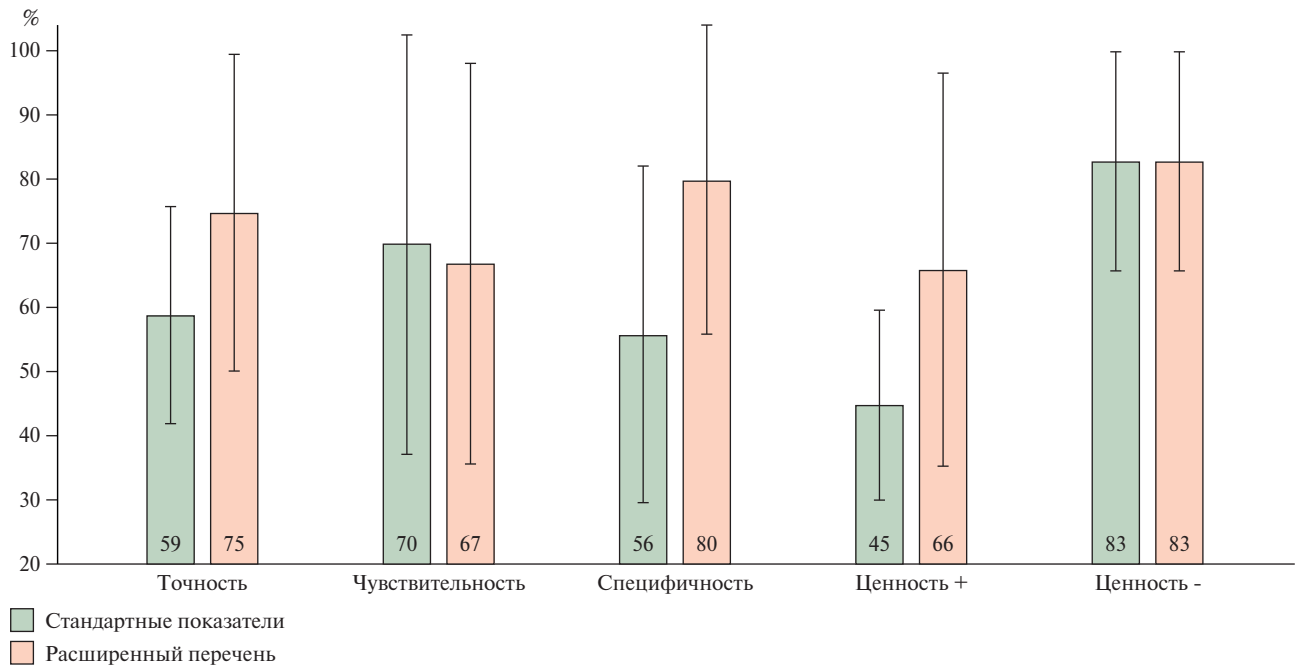


Рис. 3 Показатели качества для моделей.

Примечание: приведены значения, оцененные в ходе кросс-валидации — M(SD) по 5 фолдам.

тективного эффекта эстрогенов; высокой распространенностью факторов риска ССЗ среди мужчин.

Согласно данным литературы, рекомендовано исследовать NT-proBNP в рамках сердечной недостаточности у пациентов с одышкой на фоне терапии онкологического заболевания, при этом установлено, что пороговое значение маркера 100 пг/мл имеет высокую чувствительность (0,92), но низкую специфичность (0,5) для кардиотоксичности, поскольку существуют и другие причины его повышения [13]. В работе Sandri MT, et al. у пациентов с агрессивными злокачественными новообразованиями и высоким уровнем NT-proBNP через 12 мес. отмечалось достоверное снижение ФВ ЛЖ, а также признаки систолической и диастолической дисфункции [14]. Таким образом, результаты настоящей работы, в ходе которой также наблюдалось статистически значимое повышение уровня NT-proBNP, полностью соответствуют имеющимся литературным данным и согласуются с общепринятыми патофизиологическими представлениями о КВТ.

Удлинение QTc, согласно литературным данным, принято классифицировать на 4 степени: 1 ст. — от 450 до 480 мсек, 2 — от 481 до 500 мсек, 3 — QTc >501 мсек и отклонение от исходного уровня >60 мсек и 4 ст. — признаки/симптомы серьезной аритмии [15]. Среди пациентов настоящей работы с признаками КВТ было выявлено удлинение QTc на ЭКГ, что является одним из характерных электрофизиологических проявлений токсического повреждения миокарда, особенно при применении специ-

фических препаратов [16]. Таким образом, полученные результаты согласуются с существующими представлениями о роли удлинения QTc как прогностического маркера кардиоваскулярного риска.

В метаанализе 21 прогностического исследования, в которых участвовали пациенты, получавшие терапию антрациклинами, Oikonomou EK, et al. указали на абсолютные изменения GLS LV 2-3% и относительные изменения 10-15% как на пороговые значения, позволяющие диагностировать субклиническую КВТ с чувствительностью 80-90% и специфичностью 80% [17]. В работе Araujo-Gutierrez R, et al. снижение GLS LV является предиктором КВТ среди онкологических пациентов с нормальной исходной ФВ ЛЖ, получавших лечение антрациклинами [18]. Среди исследуемых больных с КВТ было выявлено снижение GLS LV, а ФВ ЛЖ статистически значимо не менялась. Такой результат подтверждает, что добавление методики speckle tracking к традиционной ТТЭ демонстрирует более высокую и точную оценку сократительной функции ЛЖ, в т.ч. у больных с сохранной ФВ ЛЖ.

Новым и перспективным методом диагностики КВТ, который потенциально позволяет оценить структурные, функциональные, метаболические и воспалительные изменения в миокарде на ранних этапах повреждения, считается ПЭТ/КТ. В работе 2022г на 18-ФДГ ПЭТ/КТ-сканировании мембранного потенциала сердца на животных моделях после внутрикоронового введения доксорубина экспериментально измерялась степень деполяризации митохондрий миокарда, что позволило сделать

предварительные выводы о диагностической способности метода [19]. В исследовании Seiffert AP, et al. при изучении метаболической активности кардиомиоцитов у 24 пациентов с лимфомой Ходжкина или НХЛ, ПЭТ/КТ с 18-ФДГ предлагается в качестве нового инструментального метода диагностики КВТ [20]. Среди больных с КВТ в настоящей работе также зафиксировано более высокое накопление радиофармпрепарата целевыми клетками, однако небольшая выборка способна выступать в качестве серьезного ограничения и давать ложноположительные результаты.

Для оценки вклада инструментальных параметров в прогностическую эффективность была проведена сравнительная оценка двух моделей: базовой и расширенной, дополненной функциональными характеристиками миокарда. При добавлении в модель показателей GLS LV и баллов ПЭТ/КТ точность прогноза КВТ увеличилась с 59 до 75%. Увеличение точности прогноза обусловлено значительным приростом специфичности и прогностической ценности положительного результата (рисунок 3). Добавление результатов исследований в подсчет статистически значимо улучшал объясняющую способность ($p=0,04$), уровень неопределенности снизился с $AIC=63,0$ до $AIC=50,3$, прогнозирующая способность повысилась с приемлемой до хорошей.

Ограничение исследования. К значимым ограничениям настоящего исследования можно отнести строгие критерии включения, которые не позволяют существенно расширить количество исследуемых больных (небольшой размер выборки); краткосрочность наблюдения (часть побочных эффектов мо-

гут проявиться только спустя время); относительно удовлетворительную приверженность больных к рекомендациям врача. Несмотря на это научный поиск лучших в диагностическом плане комбинаций маркеров сердечной дисфункции необходим для обеспечения безопасности пациентов онкологического профиля.

Заключение

Лекарственно-индуцированная КВТ остается одной из ключевых проблем как в разработке новых противоопухолевых препаратов, так и в повседневной клинической практике ведения онкологических пациентов. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности внедрения в диагностический алгоритм интегративной математической модели, объединяющей лабораторные параметры (АЧТВ, С-реактивный белок), показатели сократительной способности миокарда (GLS LV) и данные метаболической активности клеток (ПЭТ/КТ с 18-ФДГ). Предложенная модель продемонстрировала высокие диагностические характеристики — отличную дискриминационную способность, чувствительность и специфичность, а также прогностическую значимость. Её применение позволяет выявлять КВТ на ранних, субклинических стадиях, что создаёт предпосылки для своевременной коррекции противоопухолевой терапии и назначения кардиопротективных мероприятий с целью минимизации риска необратимого повреждения миокарда.

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

Литература/References

1. Khidirova LD, Andreeva MA, Roman GN. Cardiotoxicity of chemotherapy: current problems and challenges of modern oncology. *Creative cardiology*. 2024;18(S):64-71. (In Russ.) Хидирова Л.Д., Андреева М.А., Роман Г.Н. Кардиотоксичность химиотерапии: состояние проблемы и вызовы современной онкологии. *Креативная кардиология*. 2024;18(S):64-71. doi:10.24022/1997-3187-2024-18S-S64-S71. EDN: GTYGKF.
2. Condurache D, Raisi-Estabragh Z, Ghosh AK, et al. Ischemic Heart Disease in the Cancer Population: Trends, Outcomes, Epidemiology, and Challenges in Diagnosis and Treatment. *Cardiol Clin*. 2025;43(1):57-67. doi:10.1016/j.ccl.2024.08.001.
3. Hasanov II, Temirsultanova TH. Cardiotoxicity of anticancer chemotherapy and possible therapeutic approaches. *Medical advice*. 2025;(6):201-13. (In Russ.) Гасанов И.И., Темирсултанова Т.Х. Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии и возможные терапевтические подходы. *Медицинский совет*. 2025;(6):201-13. doi:10.21518/ms2025-141.
4. Prokofiev ME, Delyagin VM, Popa AV. Cardiotoxicity in pediatric oncology and hematology. *Effective pharmacotherapy*. 2024;20(49):10-5. (In Russ.) Прокофьев М.Е., Делягин В.М., Попа А.В. Кардиотоксичность в детской онкологии и гематологии. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(49):10-5. doi:10.33978/2307-3586-2024-20-49-10-15.
5. Vasyuk YA, Muslov SA, Vyzhigin DA, et al. Determining the risk of cardio- and vasotoxicity of antitumor therapy: to whom, when, and why? *Cardiologia*. 2025;65(1):3-10. (In Russ.) Васюк Ю.А., Муслов С.А., Выжигин Д.А. и др. Определение риска кардио- и вазотоксичности противоопухолевой терапии: кому, когда, зачем? *Кардиология*. 2025;65(1):3-10. doi:10.18087/cardio.2025.1.n2717.
6. Kolomyitseva VA, Zaripova LA, Bazhina DA, et al. Cardiotoxicity and cardiac arrhythmias in cancer therapy: a review of current evidence. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2025;17(2):17-30. (In Russ.) Коломийцева В.А., Зарипова Л.А., Бажина Д.А. и др. Кардиотоксичность и нарушения сердечного ритма при терапии онкологических заболеваний: обзор современных данных. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2025;17(2):17-30. doi:10.17816/mechnikov677295.
7. Bartosh-Zelenaya SU, Sazonova DS, Found TV, et al. Echocardiographic indicators of left ventricular myocardial dysfunction in lymphomas. *Cardiology: news, opinions, training*. 2025;13(1):31-7. (In Russ.) Бартош-Зеленая С.Ю., Сазонова Д.С., Найденов Т.В. и др. Эхокардиографические показатели дисфункции миокарда левого желудочка при лимфомах. *Кардиология*:

- новости, мнения, обучение. 2025;13(1):31-7. doi:10.33029/2309-1908-2025-13-1-31-37.
8. Ivanova ZZ, Alexandrova SA, Zeynalova PA, et al. The role of magnetic resonance imaging in cardiology. MD-Onco. 2024; 4(2):71-7. (In Russ.) Иванова З.З., Александрова С.А., Зейналова П.А. и др. Роль магнитно-резонансной томографии в кардиоонкологии. MD-Onco. 2024;4(2):71-7. doi:10.17650/2782-3202-2024-4-2-71-77.
9. Karput IA, Snezhitsky VA, Kurbat MN, et al. Association of test levels of cardiac damage and metalloproteinases with the development of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast malignancies 12 months after the end of chemotherapy. Emergency cardiology and cardiovascular risks. 2024;8(1):2151-62. (In Russ.) Карпут И.А., Снежицкий В.А., Курбат М.Н. и др. Связь уровней лабораторных показателей сердечного поражения и металлопротеиназ с развитием антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы через 12 месяцев после окончания химиотерапии. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2024;8(1):2151-62. doi:10.51922/2616-633X.2024.8.1.2151.
10. Nguyen QTN, Phan PT, Lin S, et al. Machine-Learning Based Risk Assessment for Cancer Therapy-Related Cardiac Adverse Events Among Breast Cancer Patients. Stud Health Technol Inform. 2024;310:1006-10. doi:10.3233/SHTI231116.
11. Vasyuk YA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
12. Poltavskaya MG, Novikova AI, Bezlyudsky AL. Cardiovascular diseases in the long-term after surviving malignant neoplasms: A review. Consilium Medicum. 2025;27(8):438-45. (In Russ.) Полтавская МГ, Новикова АИ, Безлюдский АЛ. Сердечно-сосудистые заболевания в отдаленные сроки после перенесенного злокачественного новообразования: обзор. Consilium Medicum. 2025;27(8):438-45. doi:10.26442/20751753.2025.8.203064.
13. Wieshammer S, Dreyhaupt J, Müller D, et al. Limitations of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Heart Disease among Cancer Patients Who Present with Cardiac or Pulmonary Symptoms. Oncology. 2016;90(3):143-50. doi:10.1159/000443505.
14. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? Clin Chem. 2005;51(8):1405-10. doi:10.1373/clinchem.2005.050153.
15. Chandrasekhar S, Fradley MG. QT Interval Prolongation Associated With Cytotoxic and Targeted Cancer Therapeutics. Curr Treat Options Oncol. 2019;20(7):55. doi:10.1007/s11864-019-0657-y.
16. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, et al. How to Diagnose and Manage QT Prolongation in Cancer Patients. JACC CardioOncol. 2021;3(1):145-9. doi:10.1016/j.jaccao.2021.01.002.
17. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2019; 4(10):1007-18. doi:10.1001/jamacardio.2019.2952.
18. Araujo-Gutierrez R, Chitturi KR, Xu J, et al. Baseline global longitudinal strain predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity. Cardiooncology. 2021;7(1):4. doi:10.1186/s40959-021-00090-2.
19. Detmer FJ, Alpert NM, Moon S, et al. PET imaging of mitochondrial function in acute doxorubicin-induced cardiotoxicity: a proof-of-principle study. Sci Rep. 2022;12(1):6122. doi:10.1038/s41598-022-10004-6.
20. Seiffert AP, Gomez-Grande A, Castro-Leal G, et al. An image processing tool for the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by evaluating the myocardial metabolic activity in [18F]FDG PET/CT. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2022;17(2):373-83. doi:10.1007/s11548-021-02508-9.

Эффективность нейросетевого прогноза фатального события при использовании общепринятых факторов риска по данным тридцатилетнего проспективного наблюдения

Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Имаева А. Э.,
Баланова Ю. А., Драпкина О. М.

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

Цель. Изучить прогностическую эффективность нейросетевых моделей для оценки вероятности фатального исхода в течение 30 лет при использовании традиционных факторов риска.

Материал и методы. Из российской части исследования Липидных клиник 1975-1982гг включены 13263 мужчины и 5691 женщина с наблюдением до 2017г. Сравнивали с находящимися в открытом доступе данными обследования в 1988-1994гг 3606 мужчин и 2199 женщин популяции США из исследования NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) с наблюдением до 2019г. Конечной точкой являлась смерть от всех причин. Анализировали пол, возраст, величины артериального давления, частоты сердечных сокращений, индекса массы тела, показатели липидов крови, статусы курения и образования, наличие артериальной гипертензии и гипотензии. Для построения многомерных моделей использовали программы-имитаторы искусственных нейронных сетей (ИНС).

Результаты. Для каждой из 4 когорт (мужчин и женщин России, мужчин и женщин США) обучали 1000 ИНС типа 3-слойный персептрон, для 500 лучших моделей строили Receiver Operator Characteristic (ROC)-кривые, в итоге получали совокупность из 500 ROC-кривых. Рассчитывали средние площади под ROC-кривыми, для когорт России и США они составили порядка 0,8 и 0,9, соответственно. Это приблизительно соответствует максимальным долям правильных предсказаний 73-77% в России и 83-85% в США. Стабильность и непротиворечивость результатов в обучающей и тестовой подвыборках в когортах как России, так и США свидетельствуют об адекватности использованного нами подхода к построению прогностических моделей.

Заключение. Нейросетевые модели прогноза вероятности фатального исхода по данным 30-летнего проспективного наблюдения продемонстрировали высокую эффективность — средние площади под ROC-кривыми в тестовых подвыборках составили 0,8-0,9.

Ключевые слова: искусственные нейронные сети, факторы риска, общая смертность, проспективное наблюдение, популяция России, популяция США, NHANES III.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания "Разработка экспертной системы оценки "успешного старения" населения РФ, с учетом психологического и физического состояния здоровья в качестве инструмента прогнозирования популяционного и индивидуального риска", регистрационный номер: 124013100888-0.

Благодарности. Сопоставление с данными о популяции США стало возможным благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному the National Center for Health Statistics (NCHS) США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах, ответственность NCHS ограничивается первичными данными.

Поступила 02/03-2026

Рецензия получена 05/03-2026

Принята к публикации 19/03-2026



Для цитирования: Вилков В. Г., Шальнова С. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Драпкина О. М. Эффективность нейросетевого прогноза фатального события при использовании общепринятых факторов риска по данным тридцатилетнего проспективного наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4826. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4826. EDN: ISYBLN

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vilkov_vladimir@list.ru

[Вилков В. Г.* — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0263-494X, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Имаева А. Э. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организационных авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.
Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.

Effectiveness of a neural network-based fatal event prediction using conventional risk factors based on thirty-year prospective follow-up

Vilkov V. G., Shalnova S. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the predictive effectiveness of neural network models for 30-year prediction of fatal outcomes using conventional risk factors.

Material and methods. A total of 13263 men and 5691 women from the Russian part of the Lipid Clinics study from 1975-1982 were included, with follow-up through 2017. A comparison was made between 3606 men and 2199 women from the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) conducted between 1988 and 1994, with follow-up through 2019. The endpoint was all-cause mortality. Sex, age, blood pressure, heart rate, body mass index, blood lipids, smoking status, education status, and the presence of hypertension and hypotension were analyzed. Artificial neural network (ANN) simulators were used to construct multivariate models.

Results. For each of the four cohorts (Russian men and women, US men and women), 1000 3-layer perceptron ANNs were trained. Receiver Operator Characteristic (ROC) curves were constructed for the 500 best models, resulting in a set of 500 ROC curves. We calculated the average areas under the ROC curves for the Russian and US cohorts; they were approximately 0,8 and 0,9, respectively. This corresponds roughly to the maximum percentages of correct predictions of 73-77% in Russia and 83-85% in the US. The stability and consistency of the results in the training and test subsamples in both the Russian and US cohorts demonstrate the adequacy of our approach to constructing predictive models.

Conclusion. Neural network models for predicting the probability of fatal outcomes based on 30-year prospective follow-up demonstrated high performance as follows: average areas under the ROC curves in the test subsamples were 0,8-0,9.

Keywords: artificial neural networks, risk factors, all-cause mortality, prospective follow-up, Russian population, US population, NHANES III.

Relationships and Activities. This work was conducted within the State Assignment "Development of an Expert System for Assessing "Successful Aging" of the Russian Population, Taking into Account Psychological and Physical Health as a Tool for Predicting Population and Individual Risk"; registration number: 124013100888-0.

Acknowledgements. Comparison with US population data was made possible through open access to NHANES data provided by the US National Center for Health Statistics (NCHS). Responsibility for the analysis results, interpretations, and conclusions lies with the authors; the responsibility of the NCHS is limited to the primary data.

Vilkov V. G.* ORCID: 0000-0003-0263-494X, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: vilkov_vladimir@list.ru

Received: 02/03-2026

Revision Received: 05/03-2026

Accepted: 19/03-2026

For citation: Vilkov V. G., Shalnova S. A., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Balanova Yu. A., Drapkina O. M. Effectiveness of a neural network-based fatal event prediction using conventional risk factors based on thirty-year prospective follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3):4826. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4826. EDN: ISYBLN

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИНС — искусственная нейронная сеть, ЛВП — липопротеины высокой плотности, РФ — Российская Федерация, САД — систолическое АД, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, AUC ROC — площадь под ROC-кривой, NHANES III — The Third National Health and Nutrition Examination Survey, ROC — Receiver Operator Characteristic.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Известно влияние на дожитие факторов риска (ФР), в т.ч. возраста, уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений, нарушений липидного спектра крови, ожирения, курения и уровня образования.
- Известные зависимости дожития от ФР в большинстве случаев исследовались с применением множественной линейной регрессии. Однако известно, что в медико-биологических исследованиях предпочтительно использование нелинейных статистических методов.

Что добавляют результаты исследования?

- Посредством применения нелинейных по своей природе искусственных нейронных сетей показана достижимая прогностическая эффективность перечисленных ФР при 30-летнем проспективном наблюдении за российской популяцией.

Key messages

What is already known about the subject?

- The influence of risk factors (RFs) on survival is known, including age, blood pressure, heart rate, blood lipid profile abnormalities, obesity, smoking, and education level.
- The known relationships between survival and RFs were in most cases examined using multiple linear regression. However, it is known that nonlinear statistical methods are preferable in biomedical research.

What might this study add?

- Using nonlinear artificial neural networks, the achievable prognostic effectiveness of the listed risk factors was demonstrated in a 30-year prospective study of the Russian population.

Введение

В течение половины века концепция факторов риска (ФР) имеет основополагающее значение для клинической эпидемиологии, профилактической медицины и их практических приложений [1, 2]. Уточнение прогноза нежелательных событий возможно как посредством обнаружения и изучения новых ФР [3, 4], так и путем совершенствования анализа дожития с использованием известных традиционных ФР. Последний подход имеет ряд преимуществ, в частности обусловленных наличием накопленной за значительное время базы знаний.

Исследовали связи общепринятых ФР с вероятностью фатального исхода по данным длительного проспективного наблюдения в крупных популяционных исследованиях: российской части исследования Липидных клиник и исследовании популяции США NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III). В серии предшествующих статей [5-7] на этом материале нами показано, что по данным об изученных ФР прогноз фатального события при сроках наблюдения до 40 лет с использованием искусственных нейронных сетей (ИНС) в принципе возможен. При этом связи ФР с исходом в значительной мере носят сложный и нелинейный характер, поскольку среди исследованных типов ИНС стабильно лучшие результаты показали многослойные перцептроны с относительно большим количеством нейронов, успешно моделирующие сложные нелинейные зависимости [5]. Значимость практически всех изученных ФР у мужчин и женщин в нейросетевых моделях прогноза возрастает при увеличении времени наблюдения от 10 до 30 лет.

Цель — изучить максимально достижимую прогностическую эффективность нейросетевых моделей для оценки вероятности фатального исхода при использовании доступных ФР при сроке проспективного наблюдения 30 лет.

Материал и методы

Российские данные получены в одномоментном популяционном исследовании 1975-1982гг в Институте профилактической кардиологии Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР, в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России (НМИЦ ТПМ) [8] с проспективным наблюдением за смертностью по состоянию на 2017г, продолжительность наблюдения до 42 лет. В анализ включены 13263 мужчины и 5691 женщина в возрасте 18-82 лет с непропущенными значениями всех изученных показателей, с общим количеством "человеко-лет" наблюдения 456269.

Для сравнения использовали общедоступные данные исследования неорганизованной популяции гражданского населения США NHANES III 1988-1994гг с проспективным наблюдением за смертностью до 2019г¹ про-

должительностью до 31 года. Описание исследования доступно на сайте The National Center for Health Statistics (NCHS)². В настоящий анализ включены результаты обследования лиц белой расы в возрасте 18-90 лет (3606 мужчин и 2199 женщин, всего 120791 "человеко-лет" наблюдения).

Анализировали пол, возраст и величины показателей, характеризующих ряд ФР хронических неинфекционных заболеваний: артериальной гипертензии и гипотензии, частоты сердечных сокращений, концентраций в сыворотке крови общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов, индекса массы тела, статусов курения и образования.

Для оценки нарушений регуляции артериального давления (АД) использовали три количественные переменные: систолическое, диастолическое АД (САД, ДАД) и рассчитанную по формуле Хикэма величину среднего динамического АД. Использовали также две номинальные переменные: 1) индикатор артериальной гипертензии (номинативная переменная с двумя значениями) — если САД и (или) ДАД в момент обследования >139 и (или) 89 мм рт.ст., соответственно; 2) индикатор артериальной гипотензии (разработанный нами ранее критерий прогностически неблагоприятной артериальной гипотензии, номинативная переменная с двумя значениями) — если величина среднего динамического АД меньше пограничной величины, которая в российской популяции составляет 70 мм рт.ст. для мужчин и 68 мм рт.ст. для женщин, в популяции США соответствующие величины 76 и 72 мм рт.ст. [9].

Характеризующая статус курения номинальная переменная имела два значения — никогда не курил или бросил курить/курит в настоящее время. Характеризующая статус образования номинальная переменная имела два значения — образование не выше среднего/выше среднего.

В предшествующей публикации [6] обоснован выбор 30-летнего срока наблюдения как наиболее информативного из имеющихся в нашем распоряжении для российской когорты. Повторение такого анализа для когорты США дало схожий результат, поэтому далее будем рассматривать именно 30-летнее наблюдение.

Смерть от всех причин при сроке наблюдения 30 лет использовали в качестве конечной точки.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Статистический анализ. Использовали свободно распространяемое программное обеспечение и пробные версии продуктов компаний IBM Corp. и StatSoft, Inc.

Строили нейросетевые модели зависимости вероятности фатального события (смерти от всех причин) от ФР, использовали полносвязные ИНС с прямым распространением сигнала [10].

Модели представляли собой ИНС-классификаторы типа 3-слойный перцептрон с одним промежуточным слоем. В качестве входных элементов ИНС использовали характеризующие ФР показатели, включавшие 12 переменных, из них 8 количественных (возраст, САД, ДАД, частота сердечных сокращений, индекса массы тела, концентрации в сыворотке крови ХС общего и ХС ЛВП,

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

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

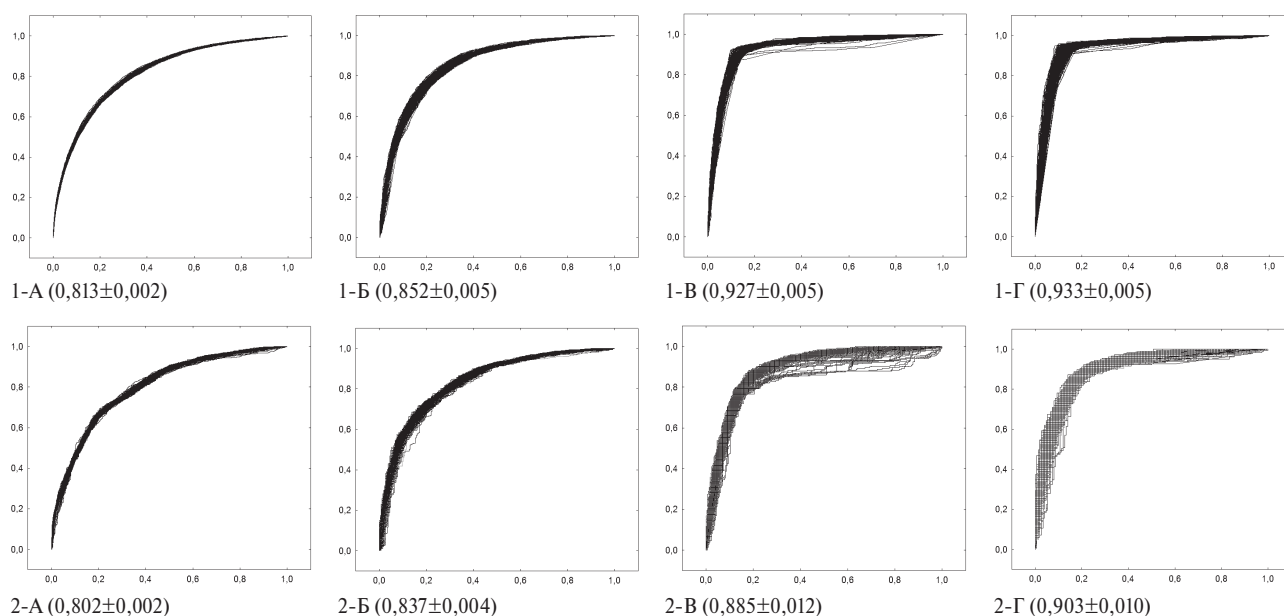


Рис. ROC-кривые в когортах мужчин и женщин РФ, мужчин и женщин США для нейросетевых моделей при проспективном наблюдении за общей смертностью в течение 30 лет: А — мужчины РФ, Б — женщины РФ, В — мужчины США, Г — женщины США.

Примечания: по оси ординат доля истинно положительных результатов, по оси абсцисс — доля ложноположительных результатов.

Строка 1 — для нейросетей, обученных на 100% наблюдений, ROC-кривые для всех наблюдений, входные переменные: возраст, систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, индекс массы тела, индикаторы курения, образования, артериальной гипертензии и гипотензии (пояснения в тексте).

Строка 2 — для нейросетей, обученных на 70% наблюдений, ROC-кривые для тестовой подвыборки из 15% наблюдений, входные переменные аналогичны строке 1.

В скобках — средняя величина площадей под ROC-кривыми $\pm$ стандартное отклонение ($AUC \pm SD$), число ROC-кривых 500.

AUC_{ROC} — площадь под ROC-кривой, ROC — Receiver Operator Characteristic.

триглицеридов) и 4 номинативных (статусы курения, образования, индикаторы артериальной гипертензии и артериальной гипотензии). Выходной элемент ИНС представлял собой псевдовероятность отнесения данного наблюдения к одному из двух классов: 1) умер от любой причины в течение 30 лет наблюдения, 2) жив либо сведения отсутствуют.

Модели зависимости вероятности фатального исхода от совокупности ФР строили отдельно для мужчин и женщин Российской Федерации (РФ), мужчин и женщин США, для срока наблюдения 30 лет, всего 4 объекта анализа. Для каждого из объектов обучали 1000 ИНС типа 3-слойный персептрон, среди которых отбирали 500 лучших ИНС.

Для каждой когорты ИНС обучали дважды. Первый раз — все доступные наблюдения включали в обучающую выборку, результаты представлены в 1 строке рисунка (1А-1Г). Второй раз обучение ИНС производилось на 70% наблюдений, 15 и 15% наблюдений использовали в качестве верифицирующей и тестовой подвыборок, для каждой ИНС разбивка на три указанные подвыборки производилась заново случайным образом. Верифицирующая подвыборка использовалась для проверки результатов обучения, тестовая в процессе обучения не участвовала, она использовалась однократно после завершения обучения для оценки экстраполирующей возможности окончательного варианта обученной ИНС (строка 2 рисунка, 2А-2Г).

Для оценки прогностической эффективности моделей и их сравнения для каждой ИНС строили ROC-

кривую (Receiver Operator Characteristic), по совокупности этих кривых для 500 лучших ИНС рассчитывали площади под ROC-кривыми (AUC_{ROC}) и стандартное отклонение средней величины AUC_{ROC} .

Результаты

Описательные статистики, характеризующие включенные в модели переменные, представлены в предшествующей публикации [11].

Прогностическую эффективность модели оценивали по ROC-кривой. Для каждого объекта анализа строили 1000 моделей с автоматическим отбором 500 лучших (с наименьшими ошибками), для каждого варианта модели строили ROC-кривую. Так получали совокупность (облако) ROC-кривых.

На рисунке представлены облака ROC-кривых при обучении моделей на всех имеющихся наблюдениях в каждой из 4-х когорт (строка 1, А-Г). ROC-кривые характеризуют модели прогноза для когорт мужчин РФ (А), женщин РФ (Б), мужчин США (В) и женщин США (Г). Модели используют, по существу, все доступные независимые (входные) переменные: возраст, САД, ДАД, частота сердечных сокращений, концентрации ХС общего и ХС ЛВП, триглицеридов, индекса массы тела, а также номинативные переменные с двумя значениями каждая, характеризующие статусы курения, образования,

наличие артериальной гипертензии и артериальной гипотензии. Вклад отдельных переменных был описан ранее [7]. Не использовались количественные переменные, которые однозначно рассчитываются из САД и ДАД, ХС общего и ХС ЛВП. Из характеризующих наличие артериальной гипертензии и артериальной гипотензии переменных с учетом результатов опубликованных ранее работ использованы описанные выше варианты индикаторов артериальной гипертензии и гипотензии [7, 9].

Помимо обучения ИНС на всех доступных наблюдениях было проведено обучение аналогичных моделей на 70% наблюдений, отобранных случайным образом. Еще 15% наблюдений использовали для верифицирующей подвыборки для контроля процесса обучения. Последние 15% наблюдений использовали для тестовой подвыборки, никак не участвовавшей в процессе обучения ИНС, облака ROC-кривых для этих наблюдений представлены в строке 2 рисунка. Из сравнения со строкой 1 видно, что средние AUC ROC несколько уменьшились, но это не носит принципиального характера.

Обсуждение

Представленные в строке 1 рисунка ROC-кривые отражают максимально достижимую прогностическую эффективность изучаемых нейросетевых моделей, поскольку модели обучали на всех доступных наблюдениях и результаты оценивали на этой же выборке. Следует отметить, что прогностическая точность моделей весьма высокая — усредненные AUC ROC для когорт РФ и США превышают 0,82 и 0,93, соответственно (максимальные доли правильных предсказаний >74 и 89%, соответственно).

При использовании нейросетевых методов важную роль приобретает эффект переобучения, когда ИНС в процессе обучения подстраивается к конкретным наблюдениям, из которых состоит обучающая выборка. В результате для других наблюдений, не участвовавших в процессе обучения, точность такой ИНС снижается, иногда катастрофически. Это явление наблюдается и при использовании обычного многомерного регрессионного анализа (чрезмерная подгонка модели к данным), но оно отчасти сглажено за счет ограниченных возможностей регрессионных техник.

Для потенциально более мощных нейросетевых моделей данная проблема становится более актуальной. Поэтому при обучении моделей, предназначенных для реальных калькуляторов риска, следует позаботиться об улучшении их экстраполяционных возможностей. Для ИНС обычно применяют случайное разделение имеющихся наблюдений (примеров) на 3 подвыборки — обучающую, верифицирующую и тестовую [10]. Результаты в последней наиболее приближены к достижимым на новых неизвестных наблюдениях, что обычно соче-

тается со снижением точности прогноза в сравнении с обучением на всех наблюдениях. Мы использовали соотношение числа наблюдений в обучающей, верифицирующей и тестовой подвыборках как 70, 15 и 15%, соответственно, при построении каждой новой ИНС перемешивание происходило заново случайным образом. Для каждой когорты ИНС обучали на подвыборке из 70% наблюдений, а ROC-кривые строили применительно к тестовой подвыборке.

ROC-кривые для таких моделей применительно к неиспользовавшейся при обучении ИНС тестовой подвыборке представлены в строке 2 рисунка. Как и следовало ожидать, в тестовой подвыборке площади под ROC-кривыми уменьшились в сравнении со строкой 1 рисунка, но не критично, результаты остаются весьма хорошими. Именно на эти показатели эффективности прогнозных моделей следует ориентироваться для новых, не участвовавших в обучении, наблюдений.

Ограничения исследования. Связи ФР с исходами могут различаться в зависимости от времени проведения и дизайна проспективного исследования. При эмуляции ИНС с использованием разного программного обеспечения вполне вероятны несколько различающиеся результаты. Максимально осторожные выводы можно сформулировать следующим образом — полученные в наших вычислительных экспериментах показатели эффективности нейросетевого прогноза рассматриваются как в принципе достижимые.

Заключение

Нейросетевые модели прогноза вероятности фатального исхода по данным 30-летнего проспективного наблюдения продемонстрировали весьма высокую прогностическую эффективность. Есть основания полагать, что достижение таких результатов в значительной степени обусловлено преимуществами ИНС, в т.ч. присущей им изначально нелинейностью.

Продемонстрированная стабильность и непротиворечивость результатов в обучающей и тестовой подвыборках в когортах как РФ, так и США, служит веским доводом в пользу адекватности использованного нами подхода к построению прогностических моделей.

Обращают на себя внимание более сильные связи ФР с вероятностью фатального исхода в когортах США в сравнении с РФ. Это приблизительно соответствует максимальным долям правильных предсказаний 83-85% в США и 73-77% в РФ.

Благодарности. Сопоставление с данными о популяции США стало возможным благодаря свободному доступу к данным исследований серии NHANES, предоставленному the National Center for

Health Statistics (NCHS) США. Ответственность за результаты анализа, интерпретации и выводы лежит на авторах, ответственность NCHS ограничивается первичными данными.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Государственного задания "Разработ-

ка экспертной системы оценки "успешного старения" населения РФ, с учетом психологического и физического состояния здоровья в качестве инструмента прогнозирования популяционного и индивидуального риска", регистрационный номер: 124013100888-0.

Литература/References

1. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology. The essentials. М.:Media Sfera, 1998:250-4. (In Russ.) Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.:Медиа Сфера, 1998:250-4. ISBN: 5-89084-011-8.
2. Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD. Assessment and management of total cardiovascular disease risk in Russian population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2004;3(4):4-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3(4):4-11.
3. Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, et al. Mortality in 55 years and older population and its relation with ischemic heart disease, traditional risk factors and inflammation markers: the results of prospective cohort study. Russian Journal of Cardiology. 2016;21(6):15-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В. и др. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления: результаты Проспективного когортного исследования. Российский кардиологический журнал. 2016;21(6):15-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-6-15-19.
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
5. Vilkov VG, Shalnova SA. Rationale for the use of non-linear statistical methods in the analysis of relationships between risk factors and fatal events according to the data of long-term prospective observation in population of Russia and the United States of America. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024;27(11):34-9. (In Russ.) Вилков В.Г., Шальнова С.А. Обоснование применения нелинейных статистических методов при анализе связей факторов риска с фатальными событиями по данным длительного проспективного наблюдения в популяциях России и Соединенных Штатов Америки. Профилактическая медицина. 2024;27(11):34-9. doi:10.17116/profmed20242711134.
6. Vilkov VG, Shalnova SA, Balanova YuA, et al. Neural network analysis of the relationships of risk factors with a fatal event depending on prospective follow-up duration. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2025;24(4):4324. (In Russ.) Вилков В.Г., Шальнова С.А., Баланова Ю.А. и др. Нейросетевой анализ связей факторов риска с фатальным событием в зависимости от продолжительности проспективного наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4324. doi:10.15829/1728-8800-2025-4324.
7. Vilkov VG, Shalnova SA, Balanova YuA, et al. Quantitative and nominative indicators of blood pressure regulation violations in the neural network fatal event prediction according to the prospective observation. Russian Journal of Preventive Medicine. 2025;28(4):39-44. (In Russ.) Вилков В.Г., Шальнова С.А., Баланова Ю.А. и др. Количественные и номинативные показатели нарушений регуляции артериального давления при нейросетевом прогнозе фатального события по данным проспективного наблюдения. Профилактическая медицина. 2025;28(4):39-44. doi:10.17116/profmed20252804139.
8. Shalnova SA, Deev AD, Shestov DB. Prognostic assessment of epidemiological characteristics of ischemic heart disease. Kardiologiia. 1997;37(9):49-54. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. Кардиология. 1997;37(9):49-54.
9. Vilkov VG, Balanova YuA, Kapustina AV, et al. Hypotension and survival: diagnostic criteria in Russian and United States population. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4365. (In Russ.) Вилков В.Г., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Артериальная гипотензия и дожитие: диагностические критерии в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4365. doi:10.15829/1560-4071-2021-4365.
10. Neural networks: STATISTICA Neural Networks. М.: Goryachaya liniya-Telekom, 2001:1-182. (In Russ.) Нейронные сети: STATISTICA Neural Networks. М.: Горячая линия-Телеком, 2001:1-182. ISBN: 5-93517-015-9.
11. Vilkov VG, Shalnova SA, Kapustina AV, et al. Comparison of thirty-year survival in the populations of Russia and the United States of America. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(5):3556. (In Russ.) Вилков В.Г., Шальнова С.А., Капустина А.В. и др. Сравнение тридцатилетнего выживания в популяциях России и Соединенных Штатов Америки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3556. doi:10.15829/1728-8800-2023-3556. EDN: YDTCDO.

Значение визуализирующих методов в реклассификации сердечно-сосудистого риска при добавлении к традиционной модели прогнозирования (SCORE2) у бессимптомных пациентов

Салахова Ю. Ф.¹, Рубаненко О. А.², Потапова И. Г.³, Таумова Г. Х.³, Дупляков Д. В.^{1,2}

¹ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова". Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара, Россия; ³ЧУЗ Клиническая больница "РЖД-Медицина". Самара, Россия

Цель. Изучить роль визуализирующих технологий в реклассификации сердечно-сосудистого риска (ССР) и выборе тактики ведения бессимптомных пациентов.

Материал и методы. Обследовано 137 бессимптомных пациентов в возрасте ≥ 40 лет (мужчины 85,4%, средний возраст $52,0 \pm 7,2$ лет). С целью определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний использовали шкалу SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation2). В дальнейшем всем пациентам проводилась оценка индекса коронарного кальция (ИКК), состояния сонных (ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий — УЗДГ БЦА) и коронарных (мультиспиральная компьютерная томография — МСКТ) артерий, а также расчет скорости клубочковой фильтрации с последующей рестратификацией ССР.

Результаты. В зависимости от уровня ИКК пациентов разделили на группы: 1 группа — 78 (56,9%) пациентов с ИКК = 0, медиана возраста 50,0 (44,0; 53,0) лет, 83,3% мужчин. Группа 2 — 59 (43,1%) пациентов с ИКК > 0, медиана 87,0 (16,5; 187,0), медиана возраста 53,0 (49,0; 59,0) лет, 88,1% мужчин. Определение ИКК, проведение УЗДГ БЦА и МСКТ КА позволило реклассифицировать риск у 28 (20,4%) пациентов: в 1 группе у 10 (12,8%), а во второй группе с ИКК > 0 у 18 (30,5%). У 2,9% пациентов расчетная скорость клубочковой фильтрации повысила класс ССР. Реклассификация риска на основании визуализирующих методов привела к коррекции медикаментозной терапии.

Заключение. Дополнение традиционной шкалы SCORE2 визуализирующими методами (ИКК, МСКТ КА, УЗДГ БЦА) повышает класс

ССР у бессимптомных пациентов, что позволяет персонализировать первичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, SCORE2, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, индекс коронарного кальция, мультиспиральная компьютерная томография-коронарография, реклассификация сердечно-сосудистого риска, первичная профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/08-2025

Рецензия получена 03/09-2025

Принята к публикации 23/09-2025



Для цитирования: Салахова Ю. Ф., Рубаненко О. А., Потапова И. Г., Таумова Г. Х., Дупляков Д. В. Значение визуализирующих методов в реклассификации сердечно-сосудистого риска при добавлении к традиционной модели прогнозирования (SCORE2) у бессимптомных пациентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4555. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4555. EDN: GENXVG

Role of imaging in reclassifying cardiovascular risk when added to the conventional prediction model (SCORE2) in asymptomatic patients

Salakhova Yu. F.¹, Rubanenko O. A.², Potapova I. G.³, Taumova G. Kh.³, Duplyakov D. V.^{1,2}

¹Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara, Russia; ²Samara State Medical University. Samara, Russia; ³Russian Railways Clinical Hospital. Samara, Russia

Aim. To study the role of imaging technologies in reclassifying cardiovascular risk (CVR) and choosing management strategies for asymptomatic patients.

Material and methods. A total of 137 asymptomatic patients aged ≥ 40 years (men, 85,4%; mean age, $52,0 \pm 7,2$ years) were examined. The Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) was used to

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: zorovavel76@mail.ru

[Салахова Ю. Ф. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0008-5777-0889, Рубаненко О. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Потапова И. Г. — врач-рентгенолог, зав. рентгеновским отделением, ORCID: 0009-0003-3180-567X, Таумова Г. Х. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-2459-7740, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, главный врач, ORCID: 0000-0002-6453-2976].

Адреса организаций авторов: ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Аэродромная улица, д. 43, Самара, Россия; ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Чапаевская ул., д. 89, Самара, 443099, Россия; ЧУЗ Клиническая больница "РЖД-Медицина", ул. Агибалова, д. 12, Самара, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Aerodromnaya Street, 43, Samara, Russia; Samara State Medical University, Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia; Russian Railways Clinical Hospital, Agibalova str., 12, Samara, Russia.

determine the risk of cardiovascular disease. All patients were assessed for coronary calcium score (CCS), the condition of the carotid (extracranial artery Doppler ultrasound) and coronary (coronary computed tomography angiography (CCTA)) arteries. In addition, glomerular filtration rate were estimated with subsequent CVR reclassification.

Results. Depending on the CCS, patients were divided into following groups: group 1 — 78 (56,9%) patients with CCS of 0 (median age, 50,0 (44,0; 53,0) years; men, 83,3%); group 2 included 59 patients (43,1%) with CCS >0, median, 87,0 (16,5; 187,0); median age, 53,0 (49,0; 59,0) years; men, 88,1%. CCS determination, extracranial artery Doppler ultrasound, CCTA allowed for risk reclassification in 28 patients (20,4%): 10 patients (12,8%) in group 1 and 18 patients (30,5%) with a CCS >0 in group 2. In 2,9% of patients, the estimated glomerular filtration rate increased the CVR class. Risk reclassification based on imaging led to pharmacotherapy adjustments.

Conclusion. Supplementing the traditional SCORE2 with imaging techniques (CCS, CCTA, extracranial artery Doppler ultrasound) improves the CVR class in asymptomatic patients, enabling personalized primary prevention of cardiovascular events.

Keywords: cardiovascular risk, SCORE2, extracranial artery Doppler ultrasound, coronary calcium score, CCTA, cardiovascular risk reclassification, primary prevention.

Relationships and Activities: none.

Salakhova Yu. F.* ORCID: 0009-0008-5777-0889, Rubanenko O.A. ORCID: 0000-0001-9351-6177, Potapova I.G. ORCID: 0009-0003-3180-567X, Taumova G.Kh. ORCID: 0000-0002-2459-7740, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:

zorovavel76@mail.ru

Received: 22/08-2025

Revision Received: 03/09-2025

Accepted: 23/09-2025

For citation: Salakhova Yu. F., Rubanenko O.A., Potapova I.G., Taumova G.Kh., Duplyakov D.V. Role of imaging in reclassifying cardiovascular risk when added to the conventional prediction model (SCORE2) in asymptomatic patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3):4555. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4555. EDN: GENXVG

АСБ — атеросклеротическая бляшка, АД — артериальное давление, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИКК — индекс коронарного кальция, КА — коронарные артерии, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ФР — фактор(-ы) риска, ХС — холестерин, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, SCORE2 — Systematic COronary Risk Evaluation2.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Оценка кардиоваскулярного риска по шкале SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation2) у бессимптомных пациентов используется для определения прогноза пациента, коррекции факторов риска для снижения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.
- Дополнение шкалы SCORE2 визуализирующими методами (оценка индекса коронарного кальция, мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий) позволяет реклассифицировать сердечно-сосудистый риск у каждого пятого пациента.

Что добавляют результаты исследования?

- Использование визуализирующих методов способствует внедрению персонализированного подхода к первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.
- Реклассификация сердечно-сосудистых рисков на основании визуализирующих методов привела к увеличению назначения статинов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антагонистов кальция.

Key messages

What is already known about the subject?

- Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) in asymptomatic patients is used to determine the patient's prognosis and to correct risk factors to reduce the cardiovascular death risk.
- Supplementing the SCORE2 with imaging methods (coronary calcium score, coronary computed tomography angiography, and extracranial artery Doppler ultrasound) allows for reclassification of cardiovascular risk in every fifth patient.

What might this study add?

- Imaging methods facilitates the implementation of a personalized approach to the primary cardiovascular prevention.
- Cardiovascular risk reclassification based on imaging methods has led to an increase in the prescription of statins, renin-angiotensin-aldosterone system blockers, and calcium channel blockers.

Введение

Определение факторов сердечно-сосудистого риска и их коррекция является одним из ведущих направлений, позволяющим использовать персона-

лизированный подход для снижения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Этиология большинства сердечно-сосудистых осложнений связана с атеросклерозом, а также хроническим

прогрессирующим воспалением, протекающим бессимптомно на протяжении многих лет. Нередко первым проявлением атеросклероза становятся острые сердечно-сосудистые катастрофы в виде инфаркта миокарда или инсульта, или же стабильные формы атеросклеротических заболеваний диагностируются уже на далеко зашедшей стадии [2]. Поэтому выявление пациентов с бессимптомным течением атеросклероза в рамках первичной профилактики и последующей стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний имеет первостепенное значение. Для оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска (ССР) предложены многочисленные шкалы, в которые добавляются различные дополнительные факторы риска (ФР) [3]. Однако степень ССР не всегда связана с реальной морфологией ангиографического поражения [4]. При этом использование методов прямой визуализации улучшает диагностику субклинического атеросклероза: эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, увеличение индекса коронарного кальция (ИКК), наличие гемодинамически незначимых стенозов крупных артерий [5, 6]. ИКК позволяет определить риск развития ишемической болезни сердца у бессимптомных пациентов, что особенно актуально для лиц, связанных с безопасностью движения поездов и маневровой работой. Оценка ИКК помогает выбрать верную тактику коррекции ФР, более точно определить показания для проведения медикаментозной терапии [7]. Согласно клиническим рекомендациям по стабильной ишемической болезни сердца Минздрава России (2024) в качестве первого неинвазивного визуализирующего теста для диагностики ишемической болезни сердца рекомендуется оценка ИКК [8].

Цель — изучение роли визуализирующих технологий (ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА), ИКК и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в реклассификации ССР и выборе тактики ведения бессимптомных пациентов.

Материал и методы

Анализ ССР был проведен в случайной выборке 137 бессимптомных пациентов в возрасте ≥ 40 лет (мужчины 85,4%, средний возраст $52,0 \pm 7,2$ лет), которые последовательно отбирались из 578 пациентов, проходящих медицинский осмотр с 01.04.2024 по 30.06.2024 в рамках диспансеризации. В исследование включались железнодорожники, проживающие на территории Самары и Самарской области, Башкортостана, Татарстана, Мордовии, а также в Пензенской, Ульяновской, Оренбургской областях. Комплексное обследование сердечно-сосудистой системы проводилось на базе ЧУЗ КБ "РЖД-Медицина" (Самара) и включало проведение биохимического исследования крови с определением уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности,

ХС, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нЛВП), уровня креатинина с последующим вычислением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле CKD-EPI (мл/мин/1,73 м^2). В исследование включали пациентов с нормогликемией натощак. Данные факта табакокурения получены по анамнезу. Показатели артериального давления (АД) учитывали по усредненным значениям АД за сутки по результатам суточного мониторинга АД. Глобальная оценка 10-летнего ССР проводилась с помощью шкалы SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation 2) для стран с высоким ССР [9].

В исследование не включали пациентов: с перенесенными в анамнезе инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, диагностированным сахарным диабетом 2 типа, уровнем общего ХС > 8 ммоль/л, аллергическими реакциями на контрастное вещество.

Вторым этапом всем пациентам оценивали ИКК, выполняли ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) БЦА, а также МСКТ коронарных артерий (КА).

Критерием атеросклеротической бляшки (АСБ) при проведении УЗДГ БЦА считали увеличение толщины интима-медиа $> 1,5$ мм [10, 11]. МСКТ КА выполняли на 160-срезовом спиральном компьютерном томографе Canon Aquilion Prime SP. Вначале проводили нативное сканирование для определения ИКК по Агат-стону, который классифицировали следующим образом: 1-10 — низкий, 11-100 — умеренный, 101-400 — высокий, > 400 — очень высокий риск [12]. Второй этап исследования проводился с кардиосинхронизацией после болюсного внутривенного введения рентгеноконтрастного вещества "Омнипак-350" в объеме 85 мл. Проходимость КА и распространенность атеросклеротического поражения исследовали с применением 3-мерных реконструкций и виртуальных проекций, анализируя локализацию, общий объем АСБ и ее структуру: объем компонентов низкой плотности (липиды), средней (фиброзная ткань) и высокой плотности (включения кальция).

В дальнейшем проводилась рестратификация риска согласно национальным клиническим рекомендациям по нарушениям липидного обмена [13].

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 25 PS for Windows 11 (IBM, USA). Соответствие нормальному закону проверяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. При подчинении закону нормального распределения количественные данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При отклонении количественных показателей от нормального распределения данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Для определения статистических различий для двух несвязанных групп применяли критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни. Критическое значение уровня значимости (p) принимали с учетом метода применяемой статистики $p < 0,05$.

Качественные показатели представлены в абсолютных величинах с указанием доли. Для расчёта статистической значимости различий качественных признаков в случае, если количество наблюдений в любой из ячеек таблицы с результирующими данными было ≥ 10 , применяли критерий χ^2 Пирсона; если количество наблюдений составляло от 5 до 9, то использовали поправку Йетса на

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	1 группа (n=78)	2 группа (n=59)	p
Возраст, лет, Ме (Q25; Q75)	50 (44; 53)	53 (49; 59)	0,001
Мужчины, n (%)	65 (83,3)	52 (88,1)	0,431
ГБ, n (%)	59 (75,6)	51 (86,4)	0,082
Стадия ГБ, n (%)			
1	2 (3,4)	2 (3,9)	0,840
2	53 (89,8)	45 (88,2)	
3	4 (6,8)	4 (7,8)	
ФП, n (%)	3 (3,8)	3 (5,1)	1,000
ЖТ, n (%)	2 (2,6)	1 (1,7)	1,000
ХС неЛВП, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	3,79 (3,27; 4,57)	4,15 (3,17; 5,18)	0,159
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (Q25; Q75)	94 (87; 102)	86 (73; 98)	0,015
Медикаментозная терапия			
Антагонисты кальция, n (%)	10 (12,8)	21 (35,9)	0,002
β-адреноблокаторы, n (%)	20 (25,6)	14 (23,7)	0,798
Блокаторы РААС, n (%)	39 (50,0)	40 (67,8)	0,037
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, n (%)	11 (14,1)	14 (23,7)	0,149
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	7 (9,0)	15 (25,4)	0,009

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктаза, ЖТ — желудочковая тахикардия неустойчивая, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

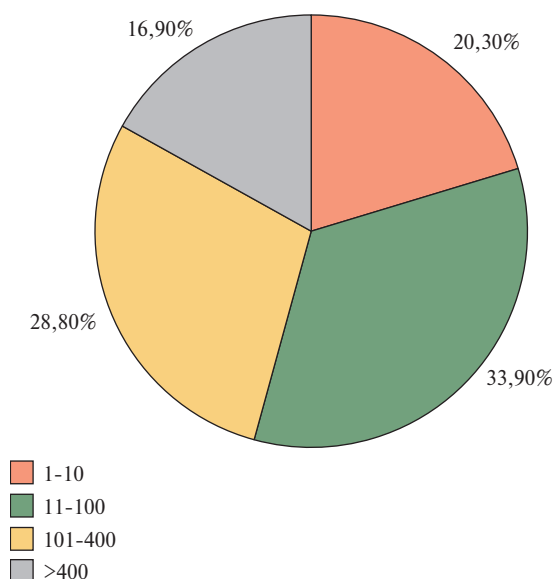


Рис. 1 Значение ИКК у пациентов 2 группы.

непрерывность; при количестве наблюдений в любой из ячеек <5 применяли точечный тест Фишера. Исследование взаимосвязей осуществляли с помощью корреляционного анализа Спирмена. Сила связи оценивалась по шкале Чеддока.

Результаты

С учетом значимости ИКК в оценке ССР [7-9] было принято решение первоначально разделить исследуемую когорту пациентов на две группы.

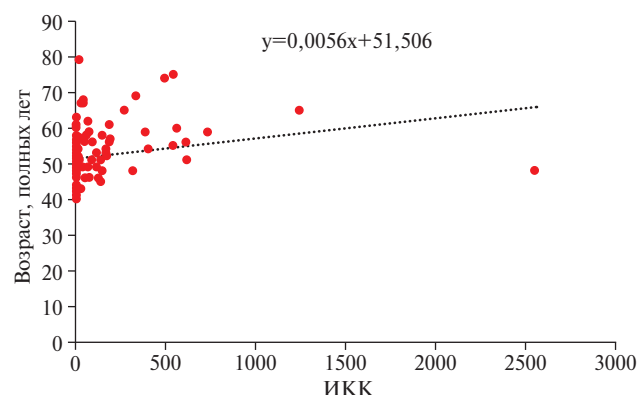
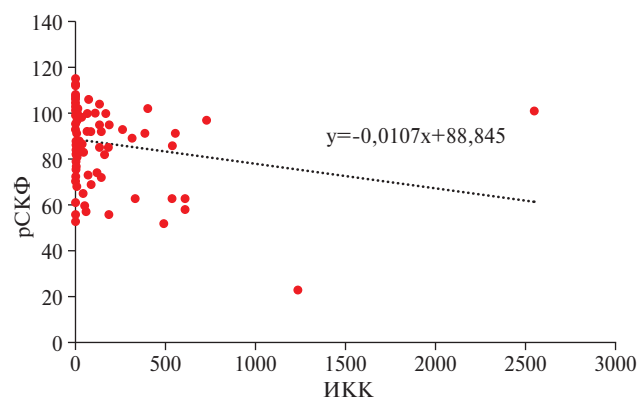


Рис. 2 Взаимосвязь возраста с ИКК.

Примечание: ИКК — индекс коронарного кальция.

Рис. 3 Взаимосвязь рСКФ (мл/мин/м²) с ИКК.

Примечание: ИКК — индекс коронарного кальция, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Выявление АСБ в КА и СА			
Показатель	1 группа (n=78)	2 группа (n=59)	p
Поражение СА, n (%)	35 (44,9)	23 (39,0)	0,063
Процент стеноза СА, %, Ме (Q25; Q75)	29 (25; 31,5)	30 (25; 34,3)	0,325
Поражение ПМЖВ, n (%)	—	20 (33,9)	<0,001
Степень стеноза ПМЖВ, %, Ме (Q25; Q75)	—	30,0 (22,5; 50,0)	—
Поражение ПКА, n (%)	1 (1,3)	11 (18,6)	<0,001
Процент стеноза ПКА, %, Ме (Q25; Q75)	36,0	80,0 (30,0; 94,0)	—
Поражение ОА, n (%)	—	4 (6,8)	0,002
Процент стеноза ОА, %, Ме (Q25; Q75)	—	30,0 (25,0; 40,0)	—

Примечание: ПКА — правая КА, ОА — огибающая артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, СА — сонные артерии, Ме (Q25; Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Таблица 3

ИКК и результаты МСКТ КА	
ИКК	Характеристика (пациент/морфология бляшки)
0	М, 56 лет, ПКА 36%, мягкая бляшка
1-10	—
11-100	М, 56 лет, ПМЖВ 20%, ОА 30%, смешанная бляшка М, 59 лет, ПМЖВ 50%, смешанная бляшка М, 46 лет, ПМЖВ 50%, смешанная бляшка М, 46 лет, ПМЖВ 30%, смешанная бляшка М, 79 лет, ПКА 20%, смешанная бляшка М, 51 год, ПМЖВ 50%, смешанная бляшка Ж, 56 лет, ПКА 15%, смешанная бляшка М, 49 лет, ПКА 20%, смешанная бляшка М, 68 лет, ПМЖВ 30%, смешанная бляшка
101-400	М, 53 года, ПМЖВ 40%, смешанная бляшка М, 57 лет, ПКА 50%, смешанная бляшка М, 54 года, ПМЖВ 50%, смешанная бляшка М, 48 лет, ПМЖВ 30%, смешанная бляшка М, 65 лет, ПМЖВ 20%, ПКА 20%, смешанные бляшки М, 46 лет, ПМЖВ 30%, смешанная бляшка М, 59 лет, ПМЖВ 30%, кальцинированная бляшка
>400	М, 51 год, ПМЖВ 80%, ПКА 95%, смешанная бляшка М, 56 лет, ПМЖВ 30%, ОА 20%, смешанная бляшка М, 51 год, ПМЖВ 70%, смешанная бляшка М, 60 лет, ПМЖВ 90%, ПКА 80%, смешанные бляшки М, 48 лет, ПМЖВ 80%, ПКА 90%, ОА 50%, смешанные бляшки М, 55 лет, ПМЖВ 20%, ПКА 30%, смешанные бляшки М, 74 года, ПМЖВ 20%, кальцинированная бляшка М, 75 лет, ПМЖВ 50%, ПКА 30%, ОА 30%, смешанная бляшка М, 65 лет, ПМЖВ 30% ПКА 70%, смешанные бляшки

Примечание: ИКК — индекс коронарного кальция, Ж — женщина, М — мужчина, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь.

Группа 1 — 78 (56,9%) пациентов с ИКК =0, медиана возраста 50,0 (44,0; 53,0) лет, 83,3% мужчин. Группа 2 — 59 (43,1%) пациентов с ИКК >0, Ме возраста 53,0 (49,0; 59,0) лет, 88,1% мужчин. Медианное значение ИКК во 2 группе составило 87,0 (16,5; 187,0), а распределение пациентов в зависимости от значения ИКК представлено на рисунке 1.

Исходная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1. Пациенты 2 группы оказались старше по возрасту, чем пациенты 1 группы ($p=0,001$) и имели меньшую рСКФ. Кроме этого, у них несколько чаще встречалась гипертоническая болезнь, потребовав-

шая приема антагонистов кальция ($p=0,002$), блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ($p=0,037$), а также ацетилсалициловой кислоты ($p=0,009$).

С целью изучения взаимосвязи между величиной ИКК и другими ФР, а также возможности рестратификации ССР, был проанализирован вклад следующих параметров: значение рСКФ, критериев АСБ по данным УЗДГ БЦА, а также значение ИКК и состояние КА.

Прямая корреляционная взаимосвязь была установлена между ИКК и возрастом ($r_{xy}=0,338$; $p<0,001$, рисунок 2) и обратная между ИКК и рСКФ

Таблица 4

Медикаментозная терапия до и после реклассификации ССР

Показатель, n (%)	1 группа (n=78)		p	2 группа (n=59)		p
	Исходно	После		Исходно	После	
Антагонисты кальция	10 (12,8)	27 (34,6)	0,001	21 (35,6)	29 (49,2)	0,136
β -адреноблокаторы	20 (25,6)	27 (34,6)	0,222	14 (23,7)	23 (39,0)	0,074
Блокаторы РААС	39 (50,0)	59 (75,6)	<0,001	40 (67,8)	54 (91,5)	<0,001
Статины	11 (14,1)	66 (84,6)	<0,001	14 (23)	54 (91,5)	<0,001
Антитромбоцитарная терапия	7 (9,0)	8 (10,3)	0,786	15 (25,4)	18 (30,5)	0,538

Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

($r_{xy}=-0,225$; $p=0,008$, рисунок 3), но не ХС неЛВП ($p=0,169$, рисунок 4).

При проведении УЗДГ БЦА у 42,3% обследуемых выявлены АСБ, преимущественно (в 95,1% случаев) стенозирующие <50%. Стенозы в сонных артериях >50% были обнаружены только у трех (2,2%) бессимптомных пациентов.

Согласно результатам МСКТ КА, пациенты обеих групп статистически значимо различались по частоте поражения КА (таблица 2). У 12,4% (17/137) пациентов было выявлено однососудистое поражение КА, двухсосудистое — у 7, а трехсосудистое — у 2 пациентов. Особенности поражения коронарного русла в зависимости от ИКК представлены в таблице 3. В группе с ИКК = 0 только у одного пациента было обнаружено 36%-ное стенозирование правой КА, вызванное мягкой АСБ. В целом у пациентов преобладали гетерогенные АСБ (90,3%). Пациенты с гемодинамическими значимыми стенозами КА были своевременно направлены на инвазивную коронарографию с последующим проведением чрескожного коронарного вмешательства.

Проведение УЗДГ БЦА и МСКТ КА позволило реклассифицировать риск у 28 (20,4%) из 137 пациентов. При этом в 1 группе пациентов с ИКК = 0 это произошло у 10 (12,8%) из 78 пациентов (рисунок 5), а во второй группе с ИКК > 0 у 18 (30,5%) из 59 пациентов (рисунок 6). Реклассификация риска на основании визуализирующих методов привела к значительному изменению медикаментозной терапии, в первую очередь — в частоте назначения статинов, а также блокаторов РААС и антагонистов кальция (таблица 4).

В настоящем исследовании между снижением рСКФ и увеличением ИКК была отмечена корреляционная связь (рисунок 3), а поскольку рСКФ используется для оценки ССР, было решено проанализировать вклад определения СКФ при использовании визуализирующих технологий. Оказалось, что у троих пациентов с высоким риском по шкале SCORE2, сохранивших неизменным свой ССР после проведения УЗДГ БЦА и МСКТ КА, отмечалось умеренное снижение рСКФ, также не повлиявшее на степень ССР.

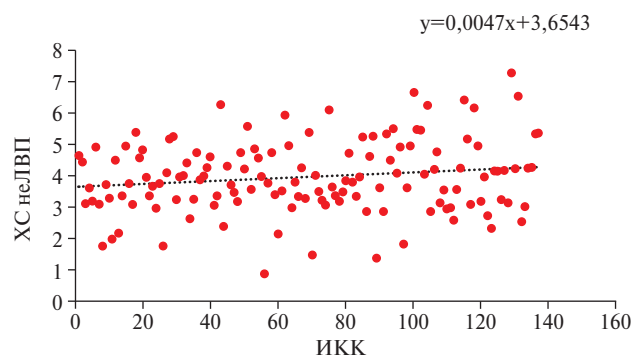


Рис. 4 Взаимосвязь ХС неЛВП с ИКК.

Примечание: ИКК — индекс коронарного кальция, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

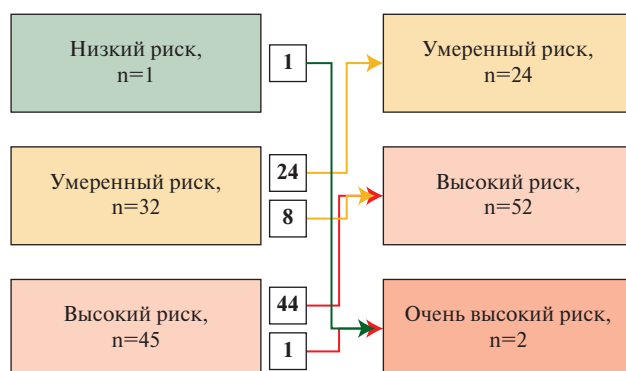


Рис. 5 Реклассификация ССР пациентов 1 группы.

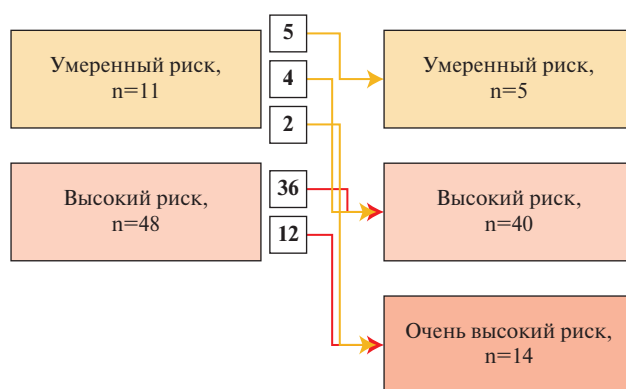


Рис. 6 Реклассификация ССР пациентов 2 группы.

Среди пациентов, у которых риск был рекласифицирован на основании визуализирующих технологий, также оказалось два пациента со снижением рСКФ. Таким образом, учет рСКФ повысил класс ССР у 2,9% пациентов, что соответствовало повышению степени риска при проведении визуализирующих методов.

Обсуждение

Не всегда традиционные шкалы оценки ССР способны оценить все многообразие ФР. На практике атеросклеротическое поражение артерий, причем, нередко гемодинамически значимое, обнаруживается у пациентов, имеющих низкую вероятность его развития. МСКТ КА позволяет неинвазивно, точно и быстро оценить значение ИКК, а также выявить атеросклеротическое поражение и оценить степень стенозирования КА [14]. Использование визуализирующих методов позволяет рекласифицировать ССР. Так, у бессимптомных лиц с умеренным риском наличие ИКК >100 по Агатстону или наличие АСБ в сонной или бедренной артерии по данным дуплексного сканирования позволяет перевести их в категорию более высокого риска [15, 16].

Многочисленные исследования указывают на низкий риск сердечно-сосудистых событий у бессимптомных пациентов с ИКК =0 [17, 18]. Однако полностью исключить наличие "мягких" АСБ, не имеющих отложения кальция, нельзя [19]. Развитие кальциноза КА (увеличение ИКК) является частью атеросклеротического процесса, свидетельствуя о более высоком риске будущих сердечно-сосудистых событий, независимо от традиционных ФР [20]. Значение ИКК, как правило, выше у мужчин и увеличивается с возрастом [21].

Кроме этого, оценка ИКК может повлиять и на выбор тактики медикаментозного лечения [22]. На основании показателей коронарного кальция разработаны алгоритмы медикаментозной терапии: для ИКК <100 — стандартная медицинская помощь; ИКК 100-399 — назначение статинов; и назначение статинов в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента для ИКК >400 [23]. ИКК лучше выявляет тех бессимптомных пациентов, которые будут иметь положительный эффект от назначения статинов, аспирина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, чем другие калькуляторы риска или биомаркеры [24]. В российских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике коронарный кальций считается модификатором ССР для лиц, у которых риски находятся в пограничных значениях для принятия терапевтических

решений (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В). Стартовая терапия статинами в умеренных или высоких дозах у пациентов высокого ССР является приоритетом для его снижения [25].

Мы провели подробный анализ клинко-лабораторных параметров 137 бессимптомных пациентов, которым исходно оценивали ССР по шкале SCORE2, а затем выполнили оценку ИКК/состояния КА с помощью МСКТ КА и УЗДГ БЦА.

В настоящем исследовании почти половина (43,1%) пациентов имели ИКК >0, что может определять дальнейший неблагоприятный прогноз. Однако следует отдельно подчеркнуть, что даже в относительно небольшой группе пациентов с ИКК =0 (n=78) у одного пациента было обнаружено гемодинамически незначимое поражение правой КА.

Проведение УЗДГ БЦА и МСКТ КА позволило рекласифицировать риск у каждого пятого пациента, при этом только у 13% пациентов с ИКК =0, а вот если ИКК был >0 — уже у каждого третьего пациента. Выполненная на основании визуализирующих методов рекласификация ССР привела к увеличению назначения статинов в 4-6 раз, а также блокаторов РААС и антагонистов кальция.

Известно, что хроническая болезнь почек является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смерти [26, 27]. Вместе с тем, в настоящем исследовании, приоритетным в рекласификации ССР оказалось использование визуализирующих методов.

Ограничения исследования. В исследование включались бессимптомные пациенты, преимущественно мужчины. У части пациентов в начале исследования выполнена оценка риска по SCORE2 на фоне приема статинов и антигипертензивной терапии, что могло привести к заниженным показателям, особенно у пациентов 2 группы, которые в дальнейшем рекласифицированы на основании результатов визуализирующих исследований, возможно, к исходному высокому уровню ССР.

Заключение

Дополнение традиционной оценки ССР по SCORE2 у бессимптомных пациентов визуализирующими методами (оценка ИКК, МСКТ КА, УЗДГ БЦА) позволяет рекласифицировать каждого пятого пациента, что способствует реальному внедрению персонализированного подхода к первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

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

Литература/References

- Di Cesare M, Perel P, Taylor S, et al. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024;19(1):11. doi:10.5334/gh.1288.
- Osipova IV, Antropova ON, Vorobyeva EN, et al. Total cardiovascular risk assessment in people with high-stress occupation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6):33-7. (In Russ.) Осипова И. В., Антропова О. Н., Воробьева Е. Н. и др. Оценка суммарного коронарного риска у лиц, чья профессия связана со стрессом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6):33-7.
- Bakulin GG, Serezhina EK, Obrezan AG. Topical issues of cardiovascular risk scales application in cardiovascular disease clinical practice. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2023;11(3(34)):43-52. (In Russ.) Бакулин Г. Г., Сержина Е. К., Обрезан А. Г. Актуальные вопросы применения в клинической практике шкал кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2023;11(3(34)):43-52. doi:10.33029/2309-1908-2023-11-3-43-52.
- Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD. Assessment and management of total cardiovascular disease risk in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2004;3(4):4-11. (In Russ.) Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3(4):4-11.
- Batsis JA, Lopez-Jimenez F. Cardiovascular risk assessment — from individual risk prediction to estimation of global risk and change in risk in the population. *BMC Med*. 2010;8:29. doi:10.1186/1741-7015-8-29.
- Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(17):1397-406. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.030.
- Safaryan AS, Vygodin VA, Nebieridze DV, et al. Comparability of cardiovascular risk assessment according to the SCORE and the coronary artery calcium score (Agatston score). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(9):3650. (In Russ.) Сафарян А. С., Выгодин В. А., Небиеридзе Д. В. и др. Сопоставимость оценки сердечно-сосудистого риска согласно шкале SCORE и по кальциевому индексу коронарных артерий (индекс Агатстона). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(9):3650. doi:10.15829/1728-8800-2023-3650. EDN: EWWUXT.
- 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. EDN: HHJJUT.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(1):5-115. doi:10.1093/eurjpc/zwab154.
- Pogorelova OA, Tripoten MI, Melnikov IS, et al. Qualitative and quantitative ultrasound characteristics of carotid plaques in patients with moderate SCORE risk: 7-year prospective follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(10):3732. (In Russ.) Погорелова О. А., Трипотень М. И., Мельников И. С. и др. Качественные и количественные ультразвуковые параметры атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE: 7-летнее проспективное наблюдение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(10):3732. doi:10.15829/1728-8800-2023-3732. EDN: RUPHYG.
- Chernyavsky MA, Irtyuga OB, Yanishevsky SN, et al. Russian consensus statement on the diagnosis and treatment of patients with carotid stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5284. (In Russ.) Чернявский М. А., Иртыга О. Б., Янишевский С. Н. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5284. doi:10.15829/1560-4071-2022-5284. EDN: DUSVKS.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN: YVZOWJ.
- Chicherina EN, Lobanova NYu. Role of coronary artery calcium scores in the diagnosis of subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with cardiovascular risk factors. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(3):101-6. (In Russ.) Чичерина Е. Н., Лобанова Н. Ю. Роль индекса коронарного кальция в диагностике субклинического атеросклероза коронарных артерий у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска. Профилактическая медицина. 2019;22(3):101-6. doi:10.17116/profmed20192203101.
- Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):1042-50. doi:10.1093/ehjci/jex239.
- Rozhkov AN, Schekochikhin DYU, Tebenkova ES, et al. Possibilities of using coronary artery MSCT to determine the risk of cardiovascular catastrophes in asymptomatic patients. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(4):108-14. (In Russ.) Рожков А. Н., Щекочихин Д. Ю., Тебенкова Е. С. и др. Возможности использования МСКТ коронарных артерий для определения риска сердечно-сосудистых катастроф у бессимптомных пациентов. Профилактическая медицина. 2020;23(4):108-14. doi:10.17116/profmed202023041108.
- Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation*. 2007;115(3):402-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181425.
- Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for

- Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380-406. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.009.
19. Kadel A, Rauniyar BK, Kharel S, et al. Coronary atherosclerosis among symptomatic patients with zero coronary artery calcium score in computed tomography coronary angiography. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2024;73(3):101741. doi:10.1016/j.ancard.2024.101741.
 20. Shekar C, Budoff M. Calcification of the heart: mechanisms and therapeutic avenues. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018; 16(7):527-36. doi:10.1080/14779072.2018.1484282.
 21. McClelland RL, Chung H, Detrano R, et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006; 113(1):30-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580696.
 22. van der Aalst CM, Denissen SJAM, Vonder M, et al. Screening for cardiovascular disease risk using traditional risk factor assessment or coronary artery calcium scoring: the ROBINSCA trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(11):1216-24. doi:10.1093/ehjci/jeaa168.
 23. Zhuravlev KN, Vasilieva EYu, Sinitsyn VE, et al. Calcium score as a screening method for cardiovascular disease diagnosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):153-61. (In Russ.) Журавлев К. Н., Васильева Е. Ю., Сеницын В. Е. и др. Кальциевый индекс как скрининговый метод диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(12):153-61. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-153-161.
 24. Susekov AV. Modern algorithms for statin therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5594. (In Russ.) Сусеков А. В. Современные алгоритмы терапии статинами. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5594. doi:10.15829/1560-4071-2023-5594. EDN: AVMAYP.
 25. Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, et al. Kidney function is inversely associated with coronary artery calcification in men and women free of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Kidney Int*. 2004;66(5):2017-21. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00973.x.
 26. Mok Y, Wang F, Ballew SH, et al. Kidney function, bone-mineral metabolism markers, and calcification of coronary arteries, aorta, and cardiac valves in older adults. *Atherosclerosis*. 2023;368:35-43. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.01.007.
 27. Parums DV. Editorial: The 2021 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on the Real-World Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD). *Med Sci Monit*. 2021;27:e935172. doi:10.12659/MSM.935172.

Кардиометаболический профиль и особенности гиполипидемической терапии у реципиентов печени в практике врача-кардиолога

Кучеров А. А.¹, Ершова А. И.¹, Новохатская Е. А.¹, Сюткин В. Е.^{2,3}, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия; ²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России. Москва, Россия; ³ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ". Москва, Россия

Цель. Охарактеризовать кардиометаболический профиль, частоту приема и эффективность гиполипидемической терапии (ГЛТ) у реципиентов печени.

Материал и методы. Проведено одномоментное наблюдательное исследование, основанное на анализе ретроспективных и текущих клинических данных пациентов, перенесших трансплантацию печени и направленных гепатологом на консультацию к кардиологу. Включено 74 чел., возраст 61 (56-65) лет, 60,8% мужчины. Время после трансплантации печени — 2,8 (1,1-7,6) лет. Проанализированы кардиометаболические факторы риска развития атеросклероза, данные лабораторных и инструментальных исследований и получаемая лекарственная терапия.

Результаты. Выявлена высокая частота кардиометаболических факторов риска: атерогенная дислипидемия — 91,9%, артериальная гипертензия — 87,8%, нарушение углеводного обмена — 58,1%, в т.ч. сахарный диабет 2 типа — 50,0%, абдоминальное ожирение — 78,4%. В структуре нарушений липидного обмена преобладала смешанная гиперлипидемия (48,6%), реже встречались чистая гиперхолестеринемия (31,1%) и чистая гипертриглицеридемия (8,1%), гипохолестеринемия выявлена у 4,1%. У каждого пятого пациента с гиперлипидемией (21,5%) регистрировалась выраженная гиперхолестеринемия (уровень холестерина липопротеинов низкой плотности >4,9 ммоль/л). Несмотря на то, что 95,9% пациентов имели высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР), лишь 9,5% получали ГЛТ, ассоциированную со снижением ССР. Целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности достигли только 2 (2,7%) пациента.

Заключение. У реципиентов печени, направляемых к кардиологу, наблюдается высокая распространенность кардиометаболических

факторов риска, структура дислипидемии характеризуется преобладанием смешанной гиперлипидемии. Выявлено несоответствие между высоким ССР и крайне низкой долей лиц, принимающих патогенетически обоснованную ГЛТ, что диктует необходимость оптимизации междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск, трансплантация печени, иммуносупрессивная терапия, дислипидемия, гиполипидемическая терапия.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Создание генетических моделей коморбидности хронических неинфекционных заболеваний с помощью полногеномных исследований ассоциаций".

Поступила 02/02-2026

Рецензия получена 11/02-2026

Принята к публикации 05/03-2026



Для цитирования: Кучеров А. А., Ершова А. И., Новохатская Е. А., Сюткин В. Е., Драпкина О. М. Кардиометаболический профиль и особенности гиполипидемической терапии у реципиентов печени в практике врача-кардиолога. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4776. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4776. EDN: IWNNUU

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kucherovalexey@yandex.ru

[Кучеров А. А. — лаборант-исследователь лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-9256-6674, Ершова А. И. — д.м.н., руководитель лаборатории клиномики, зам. директора по фундаментальной науке, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Новохатская Е. А. — лаборант-исследователь лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0002-9354-3383, Сюткин В. Е. — д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО, в.н.с. отделения трансплантации печени, ORCID: 0000-0001-8391-5211, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, зав. кафедрой терапии и профилактической медицины, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адрес организации авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия; ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ", Большая Сухаревская площадь, д. 3, стр. 22, Москва, 129090, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center, Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russia; Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, bld. 1, Moscow, 129090, Russia.

Cardiometabolic profile and characteristics of lipid-lowering therapy in liver transplant recipients in the practice of a cardiologist

Kucherov A. A.¹, Ershova A. I.¹, Novokhatskaya E. A.¹, Syutkin V. E.^{2,3}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia; ²Burnazyan Federal Medical and Biophysical Center. Moscow, Russia; ³Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Moscow, Russia

Aim. To characterize the cardiometabolic profile, intake rate and effectiveness of lipid-lowering therapy (LLT) in liver transplant recipients.

Material and methods. This cross-sectional observational study was conducted, analyzing retrospective and current clinical data from patients who had undergone liver transplantation and were referred by a hepatologist for cardiologist consultation. The study included 74 subjects aged 61 (56-65) years (men, 60,8%). The period after liver transplantation was 2,8 (1,1-7,6) years. Cardiometabolic risk factors for atherosclerosis, laboratory and imaging data, and medications were analyzed.

Results. A high prevalence of following cardiometabolic risk factors was identified: atherogenic dyslipidemia (91,9%), hypertension (87,8%), carbohydrate metabolism disorders (58,1%), including type 2 diabetes (50,0%), and abdominal obesity (78,4%). Mixed hyperlipidemia was the predominant lipid metabolism disorder (48,6%), followed by pure hypercholesterolemia (31,1%) and pure hypertriglyceridemia (8,1%). Hypoalphacholesterolemia was detected in 4,1%. One in five patients with hyperlipidemia (21,5%) had severe hypercholesterolemia (low-density lipoprotein cholesterol >4,9 mmol/L). Despite the fact that 95,9% of patients had high or very high cardiovascular risk (CVR), only 9,5% received LLT associated with a reduction in CVR. Only 2 patients (2,7%) achieved target LDL cholesterol levels.

Conclusion. Liver transplant recipients referred to a cardiologist have a high prevalence of cardiometabolic risk factors, and the dyslipidemia pattern is characterized by a predominance of mixed hyperlipidemia. A discrepancy was identified between high CVR and the extremely low proportion of individuals taking pathogenetic hormonal therapy, neces-

sitating an optimized interdisciplinary approach to the management of these patients.

Keywords: cardiovascular disease, cardiovascular risk, liver transplantation, immunosuppressive therapy, dyslipidemia, lipid-lowering therapy.

Relationships and Activities. State Assignment "Creation of Genetic Models of Comorbidity in Non-Communicable Diseases Using Phenome-Wide Association Studies".

Kucherov A. A.* ORCID: 0000-0001-9256-6674, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Novokhatskaya E. A. ORCID: 0000-0002-9354-3383, Syutkin V. E. ORCID: 0000-0001-8391-5211, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
kucherovalexey@yandex.ru

Received: 02/02-2026

Revision Received: 11/02-2026

Accepted: 05/03-2026

For citation: Kucherov A. A., Ershova A. I., Novokhatskaya E. A., Syutkin V. E., Drapkina O. M. Cardiometabolic profile and characteristics of lipid-lowering therapy in liver transplant recipients in the practice of a cardiologist. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3): 4776. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4776. EDN: IWNNUU

АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинминотрансфераза, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — γ-глутамилтрансфераза, ГЛП — гиполипидемическая терапия, ГЛП — гиперлипидемия, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ДЛП — дислипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ИКК — индекс коронарного кальция, КК — коронарный кальций, КФК — креатинфосфокиназа, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РП — реципиенты печени, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТП — трансплантация печени, ХС — холестерин, ЩФ — щелочная фосфатаза, EAS — European Atherosclerosis Society (Европейское общество по изучению атеросклероза), HR — hazard ratio, отношение рисков, mTOR — mechanistic Target Of Rapamycin (механическая мишень рапамицина), OR — odds ratio, отношение шансов.

Введение

Трансплантация печени (ТП) является радикальным методом лечения терминальной стадии заболеваний печени и обеспечивает высокую долгосрочную выживаемость; по данным Европейского регистра 2018г — 83 и 61% через 1 и 10 лет после операции, соответственно [1]. По мере увеличения продолжительности жизни реципиентов печени (РП) на первый план выходят отдаленные осложнения, среди которых ведущее место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [2]. Согласно данным метаанализа 12 наблюдательных исследований (n=4792), риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов после ТП на ~64% выше, чем в общей популяции [3]. По данным систематического обзора, частота развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет после ТП составляет ~12% [4], причём до 39% всех событий происходит уже в течение первого года по-

сле операции [2]. ССЗ занимают третье место в общей структуре смертности пациентов после ТП, обуславливая, по данным различных исследований [5-7], от 8 до 20% летальных исходов в сроки от 5 до 10 лет после ТП [5].

Высокий сердечно-сосудистый риск (ССР) у данной категории пациентов формируется преимущественно в связи с развитием кардиометаболических нарушений, включающих артериальную гипертензию (АГ), ожирение, дислипидемию (ДЛП) и инсулинорезистентность [8, 9]. При этом у РП с развившимся после ТП кардиометаболическими нарушениями вероятность сердечно-сосудистых событий возрастает в ~4 раза [3].

Важнейшим модифицируемым фактором риска развития ССЗ и их осложнений у РП выступает атерогенная ДЛП [10]. У пациентов с терминальной стадией заболевания печени уровень холестерина (ХС) до ТП нередко бывает снижен вследствие

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

- Для реципиентов печени характерен высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.
- Данные о кардиометаболическом профиле и клинической практике ведения пациентов с дислипидемиями у данной категории пациентов в России ограничены.

Что добавляют результаты исследования?

- В когорте реципиентов печени продемонстрирована высокая распространенность кардиометаболических факторов риска: атерогенная дислипидемия — 91,9%, артериальная гипертензия — 87,8%, нарушение углеводного обмена — 58,1%, в т.ч. сахарный диабет 2 типа — 50,0%, абдоминальное ожирение — 78,4%.
- Исследована структура нарушений липидного обмена у реципиентов печени и выявлена высокая частота смешанной гиперлипидемии.
- Продemonстрировано значимое несоответствие между высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (95,9% пациентов) у реципиентов печени и крайне низкой долей лиц, принимающих ГЛТ.

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

- Liver transplant recipients are at high risk of atherosclerotic cardiovascular disease.
- Data on the cardiometabolic profile and clinical practice of managing patients with dyslipidemia in this patient population in Russia are limited.

What might this study add?

- A high prevalence of following cardiometabolic risk factors was demonstrated in the liver transplant cohort: atherogenic dyslipidemia (91,9%), hypertension (87,8%), carbohydrate metabolism disorders (58,1%), including type 2 diabetes (50,0%), and abdominal obesity (78,4%).
- The structure of lipid metabolism disorders in liver transplant recipients was studied, revealing a high frequency of mixed hyperlipidemia.
- A significant discrepancy was demonstrated between high and very high cardiovascular risk (95,9%) in liver transplant recipients and the extremely low proportion of individuals taking LLT.

утраты синтетической функции органа [11]. Однако после успешной ТП, на фоне восстановления функции, часто развиваются или усугубляются метаболические нарушения. По данным литературы, после ТП у 51,4% пациентов развивается гиперхолестеринемия (ГХС), а у 40,5% — гипертриглицеридемия (ГТГ) [12]. Её развитие в значительной степени связано с приемом иммуносупрессивной терапии (ИСТ), в особенности ингибиторов кальциневрина и мишени рапамицина (mechanistic Target Of Rapamycin, mTOR) [13, 14].

Коррекция ДЛП у РП представляет собой сложную клиническую задачу. Назначение современной гиполипидемической терапии (ГЛТ), доказано снижающей ССР (статины, эзетимиб, бемпедоевая кислота, ингибиторы PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 9) зачастую ограничено (не всегда объективными) опасениями потенциальных лекарственных взаимодействий и гепатотоксичности [15, 16]. Комплексные данные о реальной клинической практике ведения таких пациентов остаются крайне скудными. Актуальным является изучение типичного кардиометаболического профиля РП в российской популяции и поиск ответа на вопрос, насколько часто они получают патогенетически обосно-

ванную ГЛТ, соответствующую их ССР. Получение этих данных необходимо для формирования научно-обоснованных и эффективных междисциплинарных подходов к ведению данной категории пациентов.

Цель — охарактеризовать кардиометаболический профиль и оценить долю лиц, принимающих ГЛТ, и ее эффективность у пациентов, перенесших ТП и направленных на консультацию к кардиологу.

Материал и методы

Проведено одномоментное наблюдательное исследование, основанное на ретроспективном анализе и оценке текущих клинических данных пациентов, перенесших ТП.

Этические аспекты. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Все участники подписывали информированное согласие.

Формирование исследуемой когорты. В исследование включали РП, оперированных и находившихся под динамическим наблюдением у гепатолога в ГБУЗ "НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ" (n=611). Пациенты направлялись на консультацию к кардиологу — сотруднику лаборатории клинической ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России — в соответствии с критериями включения (n=138).

Пришли на консультацию в "НМИЦ ТПМ" и вошли в исследование 74 чел., соответствовавшие следующим критериям включения:

- возраст >18 лет;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- наличие в анамнезе ТП по любой причине;
- ИСТ;
- наличие гиперлипидемии (ГЛП) (уровень общего ХС >6,0 ммоль/л), и/или текущей ГЛТ, и/или подтвержденного ССЗ атеросклеротического генеза.

Протокол обследования. Консультация кардиолога проводилась в рамках как минимум двух визитов. Пациентов просили предоставить имеющуюся медицинскую документацию (результаты обследований и лечения за предыдущие годы).

В ходе визитов проводились:

- сбор жалоб и анамнеза;
- регистрация основного заболевания, послужившего причиной ТП, и даты операции;
- регистрация данных о текущей ИСТ;
- регистрация заболеваний трансплантата по данным медицинской документации;
- регистрация текущей и ранее проводившейся ГЛТ и данных о её переносимости;
- регистрация на момент включения в исследование приема лекарственных препаратов, потенциально индуцирующих развитие ГЛП (повышение ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ));
- диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) (с учетом данных осмотра, медицинской документации и дообследования в соответствии с действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями [17]);
- регистрация наличия в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения;
- оценка наличия АГ: устанавливали при наличии медицинских документов, подтверждающих диагноз АГ, либо по данным осмотра и имеющихся результатов обследования в соответствии с действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями [18];
- оценка наличия нарушений углеводного обмена (нарушения толерантности к глюкозе, сахарный диабет (СД) 2 типа): проводили в соответствии с действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями [19];
- оценка наличия заболеваний, способствующих развитию вторичной ГЛП;
- оценка статуса курения (текущий/в анамнезе);
- сбор анамнеза о количестве употребляемого алкоголя, фиксация случаев чрезмерного употребления;
- измерение артериального давления, антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии); индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле $\text{масса}/\text{рост}^2$ ($\text{кг}/\text{м}^2$). Общее ожирение диагностировали при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, абдоминальное ожирение — при окружности талии у мужчин $\geq 94 \text{ см}$, у женщин $\geq 80 \text{ см}$ [20].

Лабораторные исследования. Всем пациентам рекомендовали проведение исследования следующих показателей: уровни общего ХС, ХС ЛНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ТГ, липопротеина(а), активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратами-

нотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровни общего билирубина, креатинина, глюкозы, креатинфосфокиназы (КФК), гликированного гемоглобина, тиреотропного гормона, С-реактивного белка (СРБ). У пациентов без ранее диагностированного СД 2 типа и не получающих метформин выполняли пероральный глюкозотолерантный тест.

Дополнительно проводились катamnестическая оценка имеющихся липидных спектров: в анализ включали результаты исследований липидного профиля с наибольшими значениями ХС ЛНП среди исследований, выполненных до и после ТП. У 9 (12,2%) пациентов липидный спектр после ТП с наибольшим значением ХС ЛНП был получен на фоне приема ГЛТ: у 5 на фоне фенофибрата, у 1 — правастатина 20 мг, у 1 — флувастатина 80 мг, у 1 — флувастатина 40 мг и эзетимиба 10 мг, у 1 — эзетимиба 10 мг. Для оценки исходного уровня ХС ЛНП у пациентов, получавших статины $\pm$ эзетимиб ($n=4$), был проведен перерасчет уровня ХС ЛНП с учетом ожидаемого эффекта терапии на основе данных литературы [21]. Для пациентов на фоне фенофибрата перерасчет не проводился.

ГЛП диагностировали при уровне общего ХС ≥ 5 ммоль/л, и/или ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л, и/или ТГ $>1,7$ ммоль/л, выраженную ГХС — при ХС ЛНП $>4,9$ ммоль/л, выраженную ГГТ — при ТГ $>5,5$ ммоль/л, гипохолестеринемию — при ХС ЛВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин.

Инструментальные методы обследования. С целью оценки наличия субклинического атеросклероза и ССР пациентам рекомендовали проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) коронарных артерий с определением индекса коронарного кальция (ИКК).

Значимым коронарным атеросклерозом считали наличие стеноза как минимум одной коронарной артерии $\geq 50\%$ и/или ИКК >300 Ед. [21].

Под периферическим атеросклерозом понимали наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) в сонных артериях и/или артериях нижних конечностей. АСБ определяли в соответствии с международным консенсусом [22]. Значимым периферическим атеросклерозом считали наличие стеноза $\geq 50\%$ в одной из сонных артерий или артерий нижних конечностей.

Оценка ССР и целевых уровней ХС ЛНП. Стратификация ССР и определение целевого уровня ХС ЛНП осуществлялись в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества по изучению атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) 2019г [23].

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica v.8.0 (StatSoft Inc., США). Проверку количественных показателей на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Большинство показателей имели распределение, отличное от нормального, поэтому количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25-Q75], категориальные показатели — в виде абсолютных значений (n) и процентов. Для анализа взаимосвязей между количественными показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Общая характеристика исследуемой когорты

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Возраст, лет, Ме (Q25-Q75)	61 (56-65)	Цирроз в исходе вирусного гепатита В	6 (8,1)
Мужской пол, n (%)	45 (60,8)	Цирроз в исходе вирусного гепатита С	18 (24,3)
Текущее курение, n (%)	22 (29,7)	Цирроз в исходе вирусного гепатита В и С	1 (1,4)
Курение в анамнезе, n (%)	13 (17,6)	Цирроз в исходе вирусного гепатита D	5 (6,8)
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25-Q75)	26,7 (23,8-29,6)	Первичный билиарный цирроз	5 (6,8)
Окружность талии, см, Ме (Q25-Q75)	99 (89-106)	Цирроз в исходе аутоиммунного склерозирующего холангита	4 (5,4)
Общее ожирение, n (%)	24 (32,4)	Цирроз криптогенный	6 (8,1)
Абдоминальное ожирение, n (%)	58 (78,4)	ГЦК на фоне цирроза в исходе вирусного гепатита В	8 (10,8)
АГ, n (%)	65 (87,8)	ГЦК на фоне цирроза в исходе вирусного гепатита С	1 (1,4)
Общий ХС, ммоль/л, Ме (Q25-Q75)	5,98 (4,90-6,90)	ГЦК на фоне цирроза в исходе вирусного гепатита D	5 (6,8)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (Q25-Q75)	3,60 (2,94-4,50)	ГЦК в исходе аутоиммунного склерозирующего холангита	1 (1,4)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (Q25-Q75)	1,37 (1,16-1,70)	ГЦК на фоне алкогольного цирроза	1 (1,4)
ТГ, ммоль/л, Ме (Q25-Q75)	1,71 (1,19-2,76)	ГЦК на фоне стеатогепатита	2 (2,7)
Липопротеин(а), мг/дл, Ме (Q25-Q75)	18 (10-28)	Поликистоз печени	1 (1,4)
Глюкоза, ммоль/л, Ме (Q25-Q75)	5,95 (5,20-7,10)	Болезнь Бадда-Киари	1 (1,4)
Гликированный гемоглобин, %, Ме (Q25-Q75)	5,7 (5,3-6,3)	Заболевания трансплантата, n (%)	
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	6 (8,1)	Жировой гепатоз	8 (10,8)
СД 2 типа, n (%)	37 (50)	Стеатогепатит	3 (4,1)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	0	Вирусный гепатит В	1 (1,4)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ² , Ме (Q25-Q75)	71 (56-84)	Вирусный гепатит С	1 (1,4)
Хроническая болезнь почек, 3 ст., n (%)	16 (21,6)	Аутоиммунный гепатит <i>de novo</i>	1 (1,4)
СРБ, мг/л, Ме (Q25-Q75)	4,8 (2,0-7,3)	ИСТ, n (%)	
АЛТ, Ед./л, Ме (Q25-Q75)	24 (17-32)	Такролимус	64 (86,5)
АСТ, Ед./л, Ме (Q25-Q75)	23 (19-30)	Эверолимус	44 (59,5)
ГГТ, Ед./л, Ме (Q25-Q75)	36 (27-83)	Микофеноловая кислота	6 (8,1)
ЩФ, Ед./л, Ме (Q25-Q75)	93 (75-119)	Преднизолон	6 (8,1)
Общий билирубин, мкмоль/л, Ме (Q25-Q75)	10 (8,5-13,0)	Циклоспорин	5 (6,8)
Время после ТП, годы, Ме (Q25-Q75)	2,8 (1,1-7,6)	Азатиоприн	1 (1,4)
Основное заболевание печени, n (%)			
Цирроз алкогольный	6 (8,1)		
Цирроз в исходе стеатогепатита	2 (2,7)		
Цирроз алиментарно-токсический	1 (1,4)		

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ГТГ — гипертриглицеридемия, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ИМТ — индекс массы тела, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТП — трансплантация печени, ЩФ — щелочная фосфатаза, Ме (Q25-Q75) — медиана (интерквартильный размах).

Результаты

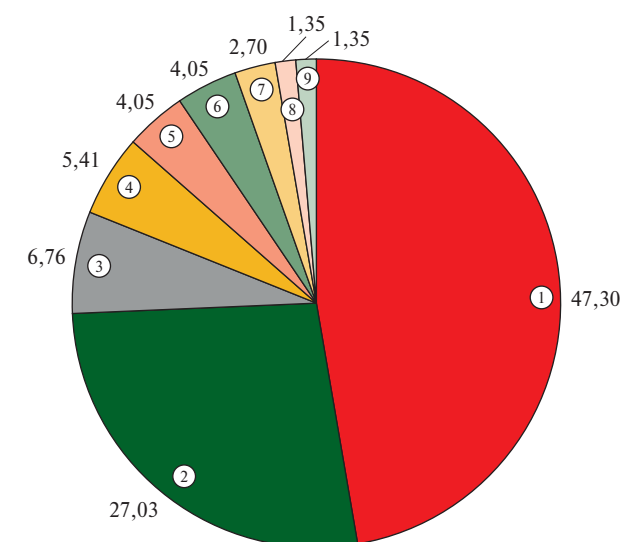
Характеристика исследуемой когорты

В исследование были включены 74 пациента, перенесших ТП. Основные демографические, антропометрические и клинико-лабораторные характеристики выборки на момент включения в исследование представлены в таблице 1.

В исследование включены лица в возрасте 61 (56-65) лет, время после ТП у которых составило 2,8 (1,1-7,6) лет. У 18,9% пациентов было диагностировано заболевание трансплантата. Большинство (63,5%) пациентов получали комбинированную ИСТ, наиболее частой схемой была комбинация такролимуса с эверолимусом (47,3% пациентов) (рисун

ок 1). Повышение активности печеночных трансаминаз наблюдалось у 48,6%: АЛТ у 18,9% (максимально до 2,6 норм), АСТ у 18,9% (максимально до 2,9 норм), повышение АЛТ или АСТ у 24,3%, ГГТ — у 29,7% (максимально 6 норм), ЩФ — у 18,9% (максимально до 2,6 норм).

Распространённость кардиометаболических нарушений была высокой: АГ у 87,8%, нарушения углеводного обмена у 58,1%, общее ожирение у 32,4%, абдоминальное ожирение у 30 (66,7%) из 45 мужчин и у 28 (96,6%) из 29 женщин; у всех больных с абдоминальным ожирением было общее ожирение. Минимальная скорость клубочковой фильтрации — 32 мл/мин/1,73 м² (таблица 1). Уро-



- ① Такролимус + Эверолимус
 ② Такролимус + Эверолимус
 ③ Такролимус + Микофеноловая кислота
 ④ Эверолимус
 ⑤ Такролимус + Преднизолон
 ⑥ Циклоспорин
 ⑦ Такролимус + Эверолимус + Преднизолон
 ⑧ Циклоспорин + Азатиоприн
 ⑨ Циклоспорин + Эверолимус + Преднизолон

Рис. 1 Распределение группы исследования по видам ИСТ (%).

вень СРБ был оценен только у 37 (50,0%) человек, при этом его повышение (>2 мг/л) было выявлено у 73,0% из них.

Распространенность атеросклеротических ССЗ (АССЗ) и выраженность атеросклероза

Оценена распространенность АССЗ и субклинического атеросклероза (таблица 2). Троим (4,1%) исследуемым без ИБС была проведена МСКТ коронарных артерий с введением контрастного вещества, при этом у 1 был выявлен гемодинамически значимый стеноз — 56%. ИБС была выявлена у 3 (4,1%) человек, из них двое в анамнезе перенесли реваскуляризацию миокарда.

68 (91,9%) участникам исследования была проведена оценка коронарного кальция (КК). То есть среди лиц без ИБС и значимого атеросклероза по данным МСКТ коронарных артерий. КК был выявлен у 76,5% обследованных, Ме уровня составила 33,5 (1,2–201,0) Ед. (рисунок 2). Уровень КК, соответствующий очень высокому ССР, согласно российским клиническим рекомендациям [24] (>400 Ед.), зарегистрирован у 11,8% лиц, высокому ССР (101–400 Ед.) — у 20,6%. КК >300 Ед. выявлен у 14,7% обследованных, что соответствует очень высокому ССР согласно дополнению 2025г к европейским рекомендациям 2019г по лечению пациентов с нарушениями липидного обмена [21].

Таблица 2

Распространенность АССЗ в группе исследования

Показатель, n (%)	Значение
ИБС	3 (4,1)
Инфаркт миокарда	1 (1,4)
Реваскуляризация коронарных артерий	2 (2,7)
Значимый коронарный атеросклероз	14 (18,9)
Аортальный стеноз	5 (6,8)
Ишемический инсульт	4 (5,4)
Наличие АСБ в сонных артериях	53 (71,6)
Наличие АСБ в артериях нижних конечностей	49 (66,2)
Значимый атеросклероз в сонных артериях	7 (9,5)
Значимый атеросклероз в бедренных артериях	7 (9,5)
Значимый периферический атеросклероз	12 (16,2)
Значимый атеросклероз в одном из бассейнов	22 (29,7)

Примечание: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

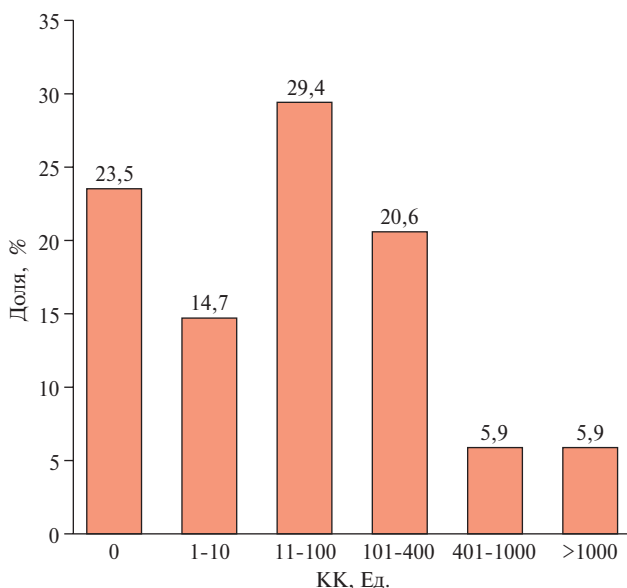


Рис. 2 Распределение исследуемых лиц, перенесших ТП, по уровню КК.

Примечание: КК — коронарный кальций.

Выявлена слабая обратная корреляция между уровнем КК и сроком, прошедшим после ТП ($r=-0,26$, $p=0,032$). Корреляция между уровнем КК и возрастом пациентов была статистически незначимой ($r=0,18$, $p=0,148$).

Среди лиц с АСБ в сонных артериях у 13,2% выявлены АСБ со стенозом $\geq 50\%$, среди лиц с АСБ в артериях нижних конечностей — также 13,2%. Ме максимального стеноза составила 25 (0–35)% как для сонных, так и для бедренных артерий.

Статистически значимой связи между степенью стеноза в периферических артериях и временем после ТП выявлено не было (для сонных артерий: $r=-0,09$, $p=0,436$; для артерий нижних конечностей: $r=-0,15$, $p=0,201$).

Оценка ССР

К категориям высокого или очень высокого ССР были отнесены 95,9% пациентов (рисунок 3). Корреляция между временем, прошедшим после ТП и ССР, не выявлена ($r=-0,02$, $p=0,849$).

Нарушения липидного обмена**Нарушения липидного обмена до ТП**

Данные липидного спектра до ТП были доступны для 17 пациентов. ГЛП была выявлена у 35,3%, при этом выраженная ГХС была зарегистрирована у 1 пациента.

Выраженность и структура нарушений липидного обмена после ТП

Для оценки нарушений липидного обмена максимальной выраженности в течение всего периода после ТП у 14 (18,9%) человек в анализ включили архивные данные, у 60 (81,1%) человек — липидные показатели, зарегистрированные на момент включения в исследование, ввиду наибольшего уровня ХС ЛНП на момент обследования в рамках исследования. Ме липидных показателей после ТП представлены в таблице 3, а распределение пациентов по уровням ХС ЛНП и ТГ — на рисунках 4 и 5, соответственно.

ДЛП после ТП была диагностирована у 91,9% пациентов, из них: чистая ГХС согласно международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) (ГЛП 2а типа согласно классификации Фредриксона) у 31,1%, смешанная ГЛП (ГЛП 2b типа) у 48,6%, чистая ГТГ у 8,1%, гипоальфахолестеринемия у 4,1%. Среди пациентов с ГЛП это соотношение составило 35,4, 55,4 и 9,2%, соответственно. У 75,7% пациентов уровень ХС ЛНП

Таблица 3**Максимальные показатели липидов крови после ТП (n=74)**

Показатель, Ме (Q25-Q75)	Значения, медиана (25-75 процентиля)
Общий ХС, ммоль/л	6,10 (5,16-7,20)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,80 (3,00-4,80)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,37 (1,16-1,72)
ТГ, ммоль/л	1,84 (1,30-3,10)

Примечание: ЛНП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, Ме (Q25-Q75) — медиана (интерквартильный размах).

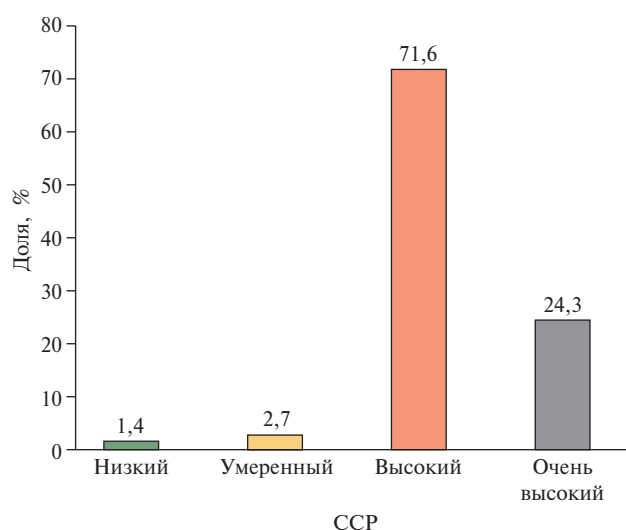


Рис. 3 Распределение больных, перенесших ТП, по ССР.
Примечание: ССР — сердечно-сосудистый риск.

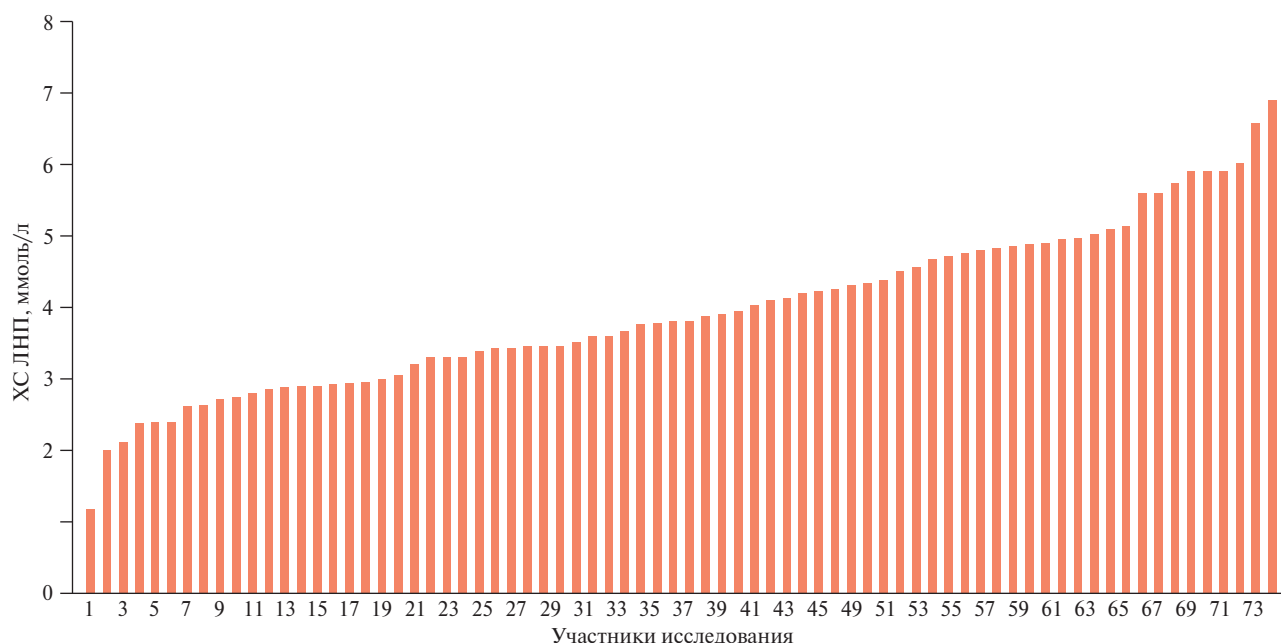


Рис. 4 Распределение участников исследования по максимальному уровню ХС ЛНП после ТП.
Примечание: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

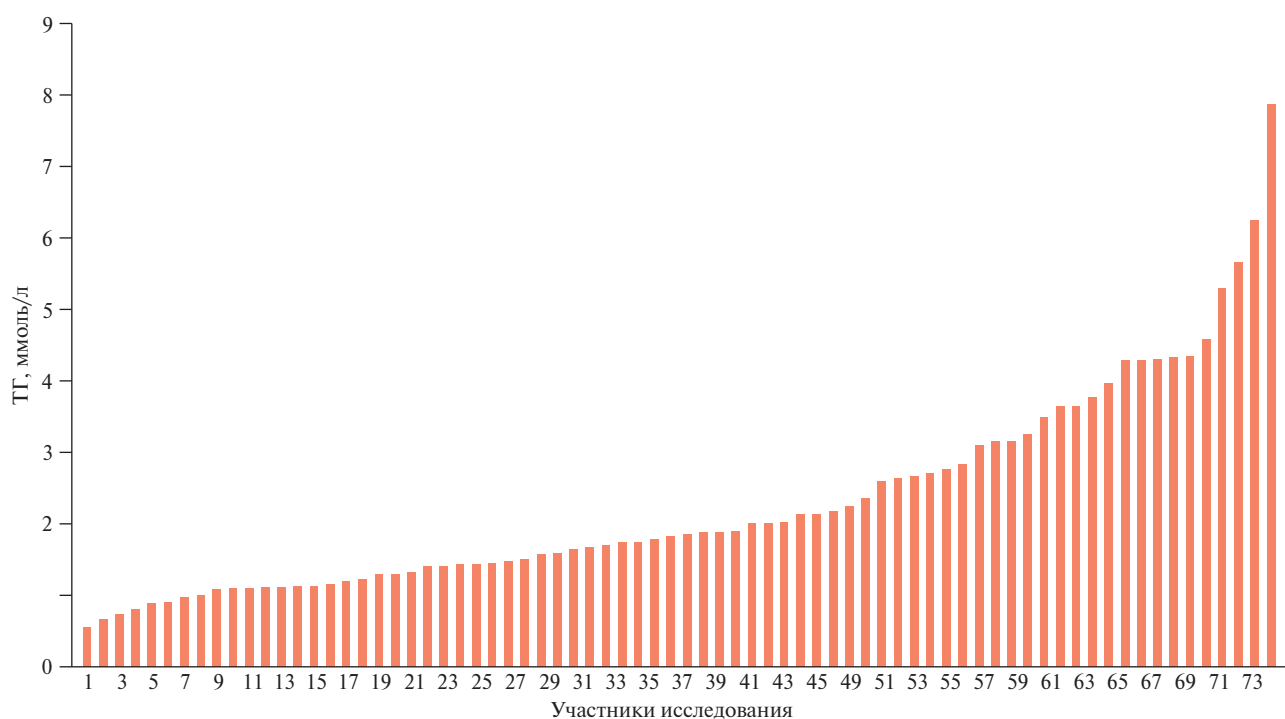


Рис. 5 Распределение участников исследования по уровню ТГ после ТП.

Примечание: ТГ — триглицериды.

Таблица 4

Назначение ГЛТ (n=74)

Препарат, n (%)	ГЛТ в течение всего периода после ТП	ГЛТ на момент включения в исследование
Правастатин 10/20 мг	2 (2,7)	2 (2,7)
Флувастатин 40/80 мг	1 (1,4)	1 (1,4)
Розувастатин 10 мг	1 (1,4)	1 (1,4)
Эзетимиб 10 мг	1 (1,4)	1 (1,4)
Розувастатин 10 мг + Эзетимиб 10 мг	1 (1,4)	1 (1,4)
Алирокумаб 150 мг	1 (1,4)	1 (1,4)
Фенофибрат	9 (12,2)	6 (8,1)
Флувастатин 40 мг + Эзетимиб 10 мг	1 (1,4)	—
Всего лиц, получавших ГЛТ	16 (21,6)	13 (17,6)

Примечание: ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ТП — трансплантация печени.

>3,0 ммоль/л. Выраженная ГХС наблюдалась у 18,9% пациентов от всей когорты, что соответствует 21,5% среди лиц с ГЛП. Доля лиц с ТГ >1,7 ммоль/л составила 55,4%, с выраженной ГТГ — 4,1% (4,6% среди лиц с ГЛП). Доля пациентов с ХС ЛНП >4,9 ммоль/л в сочетании с ТГ >1,7 ммоль/л составила 14,9%.

На момент включения в исследование ГЛП сохранялась у 91,9% исследуемых, однако соотношение фенотипов незначительно отличалось: чистая ГХС — 36,5%, смешанная ГЛП — 40,5%, чистая ГТГ — 10,8%,

гипоальфахолестеринемия — у 4,1%. Гиперлипидотеинемия(а) (уровень >30 мг/дл) была выявлена у 9,5% пациентов, из них у 1 липопропротеин(а) был >180 мг/дл (320 мг/дл). Ни у одного из участников исследования не были зарегистрированы такие вторичные причины ГЛП, как гипотиреоз, синдром Кушинга, нефротический синдром, парапротеинемия, синдром поликистозных яичников. Хроническая болезнь почек 3 стадии отмечалась у 21,6%, синдром холестаза у 1,4%. Прием лекарственных препаратов, потенциально вызывающих нарушения липидного обмена (без учета ИСТ), был зарегистрирован у 7 (9,5%) пациентов.

ГЛТ после ТП

Несмотря на высокую распространённость ГЛП, ГЛТ когда-либо после ТП получали лишь 21,6% пациентов (таблица 4). Наиболее часто назначаемым препаратом был фенофибрат: его в анамнезе получали 9 пациентов (12,2% от всей выборки), что составляло 56,3% от всех когда-либо получавших ГЛТ (рисунок 6). Терапию, ассоциированную со снижением ССР (статины, эзетимиб или ингибитор PCSK9), когда-либо получали только 7 (9,5%) пациентов. Только 6,8% лиц из группы исследования получали статины ± эзетимиб, 1,4% — эзетимиб, 1,4% — ингибитор PCSK9 (алирокумаб).

На момент включения в исследование ГЛТ принимали 17,6%, а ГЛТ, направленную на снижение ССР (статины, эзетимиб, ингибитор PCSK9), — только 7 чел. (9,5%). Целевых уровней ХС ЛНП, соответ-

ствующих индивидуальному ССР, на момент обследования достигли только 2 пациента (2,7% от всей когорты и 25,0% из числа лиц, получающих ГЛТ).

Среди 16 пациентов, когда-либо получавших ГЛТ, нежелательное явление (миалгия) были зарегистрированы у 2 (12,5%): на фоне розувастатина 10 мг и флувастатина 40 мг. Пациент, принимавший розувастатин 10 мг, продолжал его принимать на момент включения в исследование, несмотря на миалгию (миалгия имела умеренную интенсивность, активность КФК составляла 126 Ед./л).

На момент включения в исследование у 3 (23,1%) из 13 пациентов, получавших ГЛТ, отмечалось бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз (у 2 на фоне фенофибрата (АЛТ до 1,6 и 1,2 норм, АСТ до 1,6 норм) и у 1 на фоне эзетимиба (АЛТ до 1,9 норм, АСТ до 1,8 норм, ГГТ до 2,8 норм, ЩФ до 2,2 норм)), которое, вероятно, было связано с сопутствующим заболеванием трансплантата. Активность КФК у всех лиц, получавших ГЛТ на момент включения в исследование, была в норме.

Обсуждение

Проведенный анализ когорты РП, направленных на консультацию к кардиологу, выявил ряд ключевых аспектов. Прежде всего была подтверждена высокая распространенность кардиометаболических факторов риска у РП. Важной находкой стало преобладание смешанного фенотипа ГЛП (48,6%). Несмотря на низкую частоту клинически манифестной ИБС (4,1%), применение инструментальных методов позволило выявить широкую распространенность субклинического, в т.ч. значимого атеросклероза, что в совокупности обусловило отнесение 95,9% пациентов к категориям высокого или очень высокого ССР. В работе выявлено значимое несоответствие между высоким уровнем ССР у РП и частотой приема и объемом ГЛТ, направленной на его снижение: патогенетически обоснованную ГЛТ получали лишь 9,5%, а целевых уровней ХС ЛНП достигали только 2,7%.

Полученные данные демонстрируют общую тенденцию, характерную для РП, у которых частота кардиометаболических факторов риска значительно превышает общепопуляционную [25]. Частота нарушений углеводного обмена и ожирения в нашем исследовании соответствовала ранее описанным диапазонам: 13-61% [26, 27] и 24-40% [26, 28], соответственно. При этом значения по ряду параметров в нашей когорте оказались вышеописанных диапазонов для общей популяции РП: 87,8 vs 40-85% для АГ [29, 30] и 91,9 vs 40-85% для ДЛП [31]. Высокая распространенность кардиометаболических нарушений в данном исследовании частично обусловлена спецификой формирования выборки, состоящей из пациентов, направленных на консультацию кар-

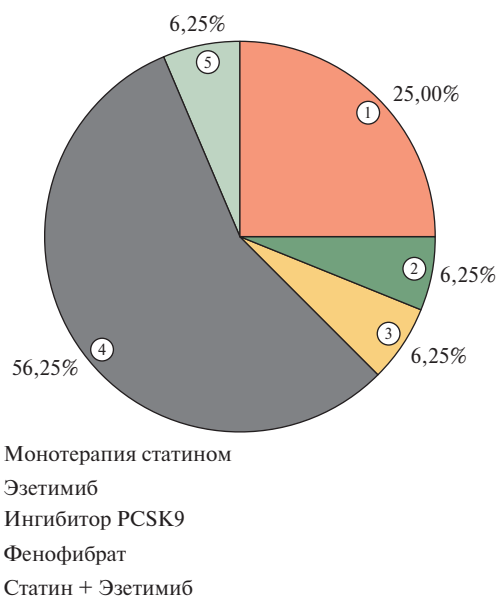


Рис. 6 Распределение лиц с ГЛТ в течение всего периода после ТП по видам терапии.

диолога в связи с имеющимися нарушениями, однако прежде всего может быть объяснена сочетанием претрансплантационных кардиометаболических факторов и влиянием ИСТ. К значимым претрансплантационным факторам, описанным в литературе, относятся пожилой возраст, мужской пол, ожирение и СД, а также заболевания печени, которые могут быть ассоциированы с развитием инсулинорезистентности и ожирения (например, вирусный гепатит С, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени). Эти факторы создают предпосылки для развития посттрансплантационного метаболического синдрома, который манифестирует после трансплантации на фоне ИСТ и восстановления нутритивного статуса [31, 32].

Основные классы ИСТ оказывают прямое влияние на развитие кардиометаболических нарушений. Развитие нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности формируется вследствие дозозависимого снижения секреции инсулина β -клетками и периферической чувствительности к инсулину под действием кортикостероидов [31, 32]. Ингибиторы кальциневрина, особенно такролимус, нарушают выработку и секрецию инсулина, а также снижают поглощение глюкозы периферическими тканями, причем такролимус ассоциирован с более высоким риском развития СД *de novo* по сравнению с циклоспорином [29]. mTOR-ингибиторы также способствуют инсулинорезистентности, ингибируя сигнальный путь PI3K/Akt [32]. Патогенез развития АГ связан, в первую очередь, с вазоконстрикцией и задержкой натрия, индуцированными ингибиторами кальциневрина, а также с эффектом кортикостероидов [31, 32]. Развитие абдоминального ожире-

ния является результатом сложного взаимодействия ИСТ (в т.ч. стимуляции аппетита кортикостероидами) с малоподвижным образом жизни [28]. Согласно данным литературы, висцеральное ожирение является ключевым источником хронического системного воспаления [31, 32], что, видимо, частично объясняет высокую частоту повышения уровня СРБ в нашей когорте. Согласно современным данным, висцеральный жир при ожирении характеризуется инфильтрацией провоспалительными макрофагами М1, которые активируются насыщенными жирными кислотами и секретируют цитокины (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины-6 и -1 β), напрямую опосредующие инсулинорезистентность [33]. Это провоспалительное состояние жировой ткани приводит к хроническому системному воспалению, одним из маркеров которого является СРБ. Данные популяционных исследований подтверждают, что повышение уровня СРБ независимо ассоциировано с повышенным риском развития метаболического синдрома (отношение шансов, odds ratio, OR 1,23), ГТГ и СД [34]. Это объясняет высокую частоту повышения уровня СРБ (>2 мг/л) в нашей когорте (73,0% среди обследованных), где абдоминальное ожирение отмечалось у 78,4% пациентов.

В исследуемой когорте доминировали схемы на основе ингибиторов кальциневрина (такролимус у 86,5%) и mTOR-ингибиторов (эверолимус у 59,5%), причём 47,3% пациентов получали их комбинацию. Согласно данным литературы, эти классы препаратов по-разному влияют на липидный обмен. Ингибиторы кальциневрина (особенно циклоспорин) повышают уровень ХС ЛНП, ингибируя митохондриальную 27-гидроксилазу (CYP27A1), увеличивая активность ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы), связываясь с рецептором ЛНП и снижая активность липопротеинлипазы [35, 36]. При этом влияние такролимуса на липидный профиль менее выражено: на фоне его приёма описано увеличение ХС ЛНП на 3-40% и ТГ на 44%, в то время как для циклоспорина эти показатели составляют 12-57 и 9-69%, соответственно [10]. В свою очередь, mTOR-ингибиторы (сиролимус, эверолимус) оказывают основное влияние на метаболизм ТГ, вызывая дозозависимую ГТГ за счет снижения активности печеночной липазы, угнетения липолиза в адипоцитах через путь PPAR- γ 2 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma 2, рецепторы активируемые пролифераторами пероксисом, регулирующие экспрессию генов) и, как следствие, нарушения клиренса липопротеинов, богатых ТГ [37]. Таким образом, преобладание комбинированных режимов иммуносупрессии закономерно обуславливает развитие ДЛП преимущественно в виде смешанной ГЛП. Помимо ДЛП, ингибиторы кальциневрина и глюкокортикоиды способствуют разви-

тию АГ, СД и хронической болезни почек, создавая порочный круг кардиометаболических нарушений [8, 10, 38].

Наиболее тревожным видится выявленный разрыв между уровнем ССР у РП и долей лиц, принимающих патогенетически обоснованную ГЛТ (9,5%). При этом наиболее часто назначаемым препаратом оказался фенофибрат (8,1%), что может отражать фокус на коррекции ГТГ или предпочтении стратегии, воспринимаемой (часто безосновательно) как более безопасная. Возможными причинами такого выбора являются опасения лекарственных взаимодействий и гепатотоксичности, а также недостаточная интеграция кардиологических подходов в наблюдении за РП. При этом в нашей выборке развитие миалгий отмечено лишь у 12,5% из числа когда-либо получавших ГЛТ, а повышение активности трансаминаз у части пациентов на терапии, вероятно, было связано с заболеванием трансплантата, что находит отражение в результатах других исследований [8, 39]. Следует отметить, что частота приема статинов в нашей когорте (6,8%) оказалась кратно ниже, чем объединенный показатель 32% (95% доверительный интервал (ДИ): 15-52%), полученный в недавнем систематическом обзоре, включившем данные 11 наблюдательных исследований с участием 697 РП, получавших статины [40]. При этом в данном метаанализе терапия статинами у РП была не только ассоциирована со значимым снижением риска смерти от всех причин (отношение рисков, hazard ratio, HR=0,282) и риска отторжения трансплантата (OR=0,33), но и характеризовалась приемлемым профилем безопасности с общей частотой нежелательных явлений 14% и частотой миалгий 5% [40]. Полученные данные подчеркивают проблему недостаточного, в ряде случаев необоснованного, назначения ГЛТ, доказано снижающий ССР у данной категории пациентов.

Ограничения исследования. Ключевым ограничением является дизайн исследования (одномоментный анализ), который не позволил установить причинно-следственные связи. Формирование когорты среди пациентов, направленных к кардиологу по определённым критериям, могло приводить к включению лиц с изначально более высоким ССР, что ограничивает экстраполяцию результатов на общую популяцию, однако отражает характеристику целевой группы для оптимизации терапии. Для ряда показателей данные были неполными (например, СРБ определён у 50% пациентов, липидный спектр до ТП был доступен у 17 пациентов). Оценка "максимальных" липидных значений после ТП у небольшой части пациентов включала расчётную коррекцию уровня ХС ЛНП на фоне терапии, что является приближением и может вносить дополнительную неточность в оценку истинной выраженности ДЛП.

Заключение

Полученные в настоящей работе данные о высокой распространенности кардиометаболических факторов риска и преобладании лиц высокого или очень высокого ССР среди больных, перенесших ТП и направленных к кардиологу, подчёркивают необходимость междисциплинарного ведения РП, направленного на оценку ССР, коррекцию факторов, его определяющих, и подбор ГЛТ в соот-

ветствии с особенностями ДЛП, а также важность разработки чётких национальных клинических алгоритмов и образовательных программ для врачей.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Создание генетических моделей коморбидности хронических неинфекционных заболеваний с помощью полнофеномных исследований ассоциаций".

Литература/References

- Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) — 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-317. doi:10.1111/tri.13358.
- D'Avola D, Cuervas-Mons V, Martí J, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transpl*. 2017;23(4):498-509. doi:10.1002/lt.24738.
- Madhwal S, Atreja A, Albeldawi M, et al. Is liver transplantation a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of observational studies. *Liver Transpl*. 2012;18(10):1140-6. doi:10.1002/lt.23508.
- Konerman MA, Fritze D, Sonnenday CJ, et al. Incidence of and Risk Assessment for Adverse Cardiovascular Outcomes After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Transplantation*. 2017;101(7):1645-57. doi:10.1097/TP.0000000000001710.
- Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant*. 2010;10(6):1420-7. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x.
- Gelson W, Hoare M, Dawwas MF, et al. The pattern of late mortality in liver transplant recipients in the United Kingdom. *Transplantation*. 2011;91(11):1240-4. doi:10.1097/TP.0b013e31821841ba.
- Vogt DP, Henderson JM, Carey WD, et al. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery*. 2002;132(4):775-80. doi:10.1067/msy.2002.128343.
- Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, et al. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2020;26(18):2138-54. doi:10.3748/wjg.v26.i18.2138.
- Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl*. 2008;14(11):1648-54. doi:10.1002/lt.21588.
- Voskanyan SE, Syutkin VE, Sushkov AI, et al. Extrahepatic causes of morbidity and mortality of liver recipients in the long-term posttransplantation period. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2023;13(4):134-44. (In Russ.) Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И. и др. Внепечёночные причины заболеваемости и смертности реципиентов печени в отдалённом посттрансплантационном периоде. *Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2023;13(4):134-44. doi:10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.1.
- Boemeke L, Bassani L, Marroni CA, et al. Lipid profile in cirrhotic patients and its relation to clinical outcome. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(2):132-5. doi:10.1590/S0102-67202015000200012.
- Gojowy D, Urbaniec-Stompór J, Adamusik J, et al. Lipid disorders before and after successful liver transplantation. *Acta Biochim Pol*. 2023;70(4):823-8. doi:10.18388/abp.2020_6629.
- Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol*. 2013;191(12):5785-91. doi:10.4049/jimmunol.1390055.
- Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1):23-46. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.012.
- Klein K, Klimatcheva M, Hall R, et al. Safety of Concomitant Use of Tacrolimus and High-Intensity Statins in Liver and Kidney Transplant Recipients. *Prog Transplant*. 2025;35(3):178-82. doi:10.1177/15269248251349768.
- Shabunin AV, Loginov SP, Drozdov PA, et al. A case of rhabdomyolysis after atorvastatin therapy of a liver transplant recipient receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine. *Transplantologiya*. 2021;13(2):158-64. (In Russ.) Шабунин А.В., Логинов С.П., Дроздов П.А. и др. Случай рабдомиолиза после назначения аторвастатина реципиенту печеночного трансплантата, находящемуся на иммуносупрессивной терапии циклоспорином. *Трансплантология*. 2021;13(2):158-64. doi:10.23873/2074-0506-2021-13-2-158-164.
- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом". Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1S):1-148. doi:10.14341/DM12802. EDN: ISOZCM.
- Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. *Clinical guidelines*. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25. (In Russ.) Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832.
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al. ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and

- the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359-78. doi:10.1093/eurheartj/ehae190.
22. Balakhonova TV, Ershova AI, Ezhov MV, et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(7):3333. (In Russ.) Балахонова Т. В., Ершова А. И., Ежов М. В. и др. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3333. doi:10.15829/1728-8800-2022-3333.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. (In Russ.) Mach F, Baigent C, Catapano AL и др. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.
24. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
25. Laish I, Braun M, Mor E, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2011;17(1):15-22. doi:10.1002/lt.22198.
26. Stegall MD, Everson G, Schroter G, et al. Metabolic complications after liver transplantation. Diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and obesity. *Transplantation*. 1995;60(1):1057-60.
27. Laryea M, Watt KD, Molinari M, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1109-14. doi:10.1002/lt.21126.
28. Richards J, Gunson B, Johnson J, et al. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005;18(4):461-6. doi:10.1111/j.1432-2277.2004.00067.x.
29. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: a comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg*. 1997;3(1):1-9. doi:10.1002/lt.500030101.
30. Chang AL, Cortez AR, Bondoc A, et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: A preoperative and postoperative concern. *Surgery*. 2016;160:1111-7. doi:10.1016/j.surg.2016.06.015.
31. Chan SY, Lee J, Karki P, et al. Metabolic syndrome after liver transplantation: A silent threat to long-term success. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2025;16(4):111073. doi:10.4292/wjgpt.v16.i4.111073.
32. Azhie A, Sheth P, Hammad A, et al. Metabolic Complications in Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival. *Liver Transpl*. 2021;27(10):1468-78. doi:10.1002/lt.26219.
33. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, et al. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7898. doi:10.3390/ijms24097898.
34. Jeong H, Baek SY, Kim SW, et al. C reactive protein level as a marker for dyslipidaemia, diabetes and metabolic syndrome: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open*. 2019;9(8):e029861. doi:10.1136/bmjopen-2019-029861.
35. Kockx M, Glaros E, Leung B, et al. Low-Density Lipoprotein Receptor-Dependent and Low-Density Lipoprotein Receptor-Independent Mechanisms of Cyclosporin A-Induced Dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(7):1338-49. doi:10.1161/ATVBAHA.115.307030.
36. Gueguen Y, Ferrari L, Souidi M, et al. Compared effect of immunosuppressive drugs cyclosporine A and rapamycin on cholesterol homeostasis key enzymes CYP27A1 and HMG-CoA reductase. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;100(6):392-7. doi:10.1111/j.1742-7843.2007.00066.x.
37. Houde V, Brûlé S, Festuccia W, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes*. 2010;59(6):1338-48. doi:10.2337/db09-1324.
38. Montero N, Pascual J. Immunosuppression and Post-transplant Hyperglycemia. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11(3):144-54. doi:10.2174/1573399811666150331160846.
39. Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L, et al. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin Transplant*. 2008;22(1):113-9. doi:10.1111/j.1399-0012.2007.00780.x.
40. Ho YJ, Koh ASM, Ong ZH, et al. The Underutilization, Adverse Reactions and Efficacy of Statins after Liver Transplant: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Transplantology*. 2021;2(3):264-73. doi:10.3390/transplantology2030025.

Оценка муниципальной инфраструктуры, связанной с образом жизни населения, в Псковской области

Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К., Иванова Е. С., Пустеленин Н. А., Драпкина О. М.

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

Цель. Представить результаты пилотного исследования с использованием цифровой платформы "МАР инфраструктура" по оценке фактического состояния муниципальной инфраструктуры, связанной с образом жизни населения в Псковской области.

Материал и методы. На территории Псковской области (г. Псков и г. Печоры) реализовано пилотное исследование по оценке муниципальной инфраструктуры, связанной с образом жизни и здоровьем населения. Для оценки муниципальной инфраструктуры использована цифровая платформа "МАР инфраструктура", разработанная ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Полевые исследования проходили с ноября по декабрь 2024 г.

Результаты. По итогам работы сформирована база данных, которая включила 863 объекта инфраструктуры, из них в Пскове — 787, Печорах — 76. В Пскове плотность объектов инфраструктуры на 1 км² выше, чем в Печорах, наибольшие различия наблюдаются в части доступности точек продажи алкогольной продукции (г. Псков — 2,1 объекта/1 км² и г. Печоры — 0,7 объекта/1 км²) и точек продажи табачной продукции и электронных систем доставки никотина (г. Псков — 1,5 объекта/1 км² и г. Печоры — 0,6 объекта/1 км²). Самыми доступными элементами инфраструктуры являлись точки продажи алкогольной продукции, которые в Пскове превышали доступность объектов для физической активности в 5 раз. В Пскове в радиусе 100 м от образовательных учреждений располагались 17 из 146 (11,6%) точек продажи табака и табачной продукции. В Пскове в радиусе 100 м от образовательных учреждений располагались 19 из 203 (9,4%) точек продажи алкоголя и алкогольной продукции, в Печорах — 2 из 14 (14,3%), соответственно.

Заключение. Выявленные различия между исследуемыми территориями Псковской области дают представление о вариатив-

ности инфраструктуры в российских городах, особенно в городах с разной численностью населения в т.ч. в пределах одного региона. По итогам пилотного исследования можно заключить о необходимости усиления контроля соблюдения существующего законодательства в части расположения объектов, в которых осуществляется продажа табачной и алкогольной продукции.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, инфраструктура города, факторы риска, профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Благодарим студентов-волонтеров ГБПОУ ПО "Псковский медицинский колледж" за помощь в проведении исследования.

Поступила 18/12-2025

Рецензия получена 29/12-2025

Принята к публикации 26/01-2026



Для цитирования: Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К., Иванова Е. С., Пустеленин Н. А., Драпкина О. М. Оценка муниципальной инфраструктуры, связанной с образом жизни населения, в Псковской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4732. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4732. EDN: PQVMCV

Assessment of municipal infrastructure related to population lifestyle in the Pskov region

Antsiferova A. A., Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Ivanova E. S., Pustelenin N. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To present the results of a pilot study using the "MAR Infrastructure" digital platform to assess the actual state of municipal infrastructure related to population lifestyle in the Pskov Region.

Material and methods. This pilot study to assess municipal infrastructure related to population lifestyle and health was conducted in the Pskov Region (Pskov and Pechory). The "MAR Infrastructure" di-

gital platform, developed by the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, was used to assess municipal infrastructure. Field research was conducted from November to December 2024.

Results. Based on the study results, a database was compiled that included 863 infrastructure facilities, including 787 in Pskov and 76 in

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: antsiferovaaleksandra@mail.ru

[Анциферова А. А. — н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2337-2723, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Муканеева Д. К. — к.м.н., с.н.с. отдела укрепления общественного здоровья, ORCID: 0000-0003-2682-7914, Иванова Е. С. — к.м.н. руководитель отдела координации профилактики и укрепления общественного здоровья в регионах, ORCID: 0000-0001-5379-7170, Пустеленин Н. А. — технический владелец продукта, ORCID: 0009-0003-1879-5681, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адрес организации авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.

Pechory. In Pskov, the density of infrastructure facilities per 1 km² is higher than in Pechory. The largest differences are observed in accessibility of liquor stores (Pskov — 2,1 facilities/1 km² and Pechory — 0,7 facilities/1 km²) and tobacco and electronic nicotine delivery system sales outlets (Pskov — 1,5 facilities/1 km² and Pechory — 0,6 facilities/1 km²). The most accessible infrastructure elements were alcohol sales outlets, which in Pskov exceeded the accessibility of physical activity facilities by 5 times. In Pskov, 17 of 146 (11,6%) tobacco product sales outlets were located within a 100 m radius of educational institutions. In Pskov, 19 of 203 (9,4%) liquor stores were located within a 100-meter radius of educational institutions, while in Pechory, this was 2 of 14 (14,3%).

Conclusion. The identified differences between the studied areas of the Pskov Region provide insight into the variability of infrastructure in Russian cities, especially in cities with different population sizes, including within the same region. According to the pilot study results, there is a need to strengthen enforcement of existing legislation regarding the location of facilities where tobacco and alcohol products are sold.

Keywords: healthy lifestyle, urban infrastructure, risk factors, prevention.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. We would like to thank the volunteer students of the Pskov Medical College for their help in conducting the study.

Antsiferova A. A.* ORCID: 0000-0003-2337-2723, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Mukaneeva D. K. ORCID: 0000-0003-2682-7914, Ivanova E. S. ORCID: 0000-0001-5379-7170, Pustelenin N. A. ORCID: 0009-0003-1879-5681, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
antsiferovaaleksandra@mail.ru

Received: 18/12-2025

Revision Received: 29/12-2025

Accepted: 26/01-2026

For citation: Antsiferova A. A., Kontsevaya A. V., Mukaneeva D. K., Ivanova E. S., Pustelenin N. A., Drapkina O. M. Assessment of municipal infrastructure related to population lifestyle in the Pskov region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3):4732. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4732. EDN: PQVMCV

ЭСДН — электронная система доставки никотина.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Характеристики места проживания в городе существенно влияют на образ жизни и здоровье населения, определяя доступность услуг, условий для физической активности и социальной интеграции. Оценка городской инфраструктуры важна для выявления факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и разработки мер по их профилактике.

Что добавляют результаты исследования?

- Выявлена высокая физическая доступность табака и алкоголя в Псковской области, особенно в г. Псков в радиусе 100 м от образовательных учреждений располагалось 17 из 146 (11,6%) точек продажи табака и табачной продукции, 19 (9,4%) из 203 точек продажи алкоголя и алкогольной продукции, в г. Печоры — 2 (14,3%) из 14, соответственно.
- Самыми доступными элементами инфраструктуры являлись точки продажи алкогольной продукции, которые в г. Пскове превышали доступность объектов для физической активности в 5 раз.

Key messages

What is already known about the subject?

- Urban residential characteristics significantly influence the lifestyle and health of the population, determining the availability of services, conditions for physical activity, and social integration. Assessing urban infrastructure is important for identifying risk factors for noncommunicable diseases and developing measures to prevent them.

What might this study add?

- High physical availability of tobacco and alcohol was found in the Pskov region, particularly in the city of Pskov as follows: 17 of 146 (11,6%) tobacco product sales outlets, 19 (9,4%) of 203 alcohol sales outlets, and 2 (14,3%) of 14 in Pechory were located within a 100-meter radius of educational institutions.
- The most accessible infrastructure elements were alcohol sales outlets, which in Pskov exceeded the availability of physical activity facilities by 5 times.

Введение

Концепция формирования среды, способствующей сохранению здоровья, была сформирована в 1997г Всемирной организацией здравоохранения, которая констатировала, что *"арена" борьбы за здоровье должна располагаться там, где люди проводят большую часть своего времени, в т.ч. в общественных простран-*

*ствах городов*¹. Такой подход следует рассматривать как основной для продвижения здорового образа жизни.

¹ Здоровая построенная среда. Резервные возможности укрепления здоровья и экономического роста. Спецвыпуск Института междисциплинарной медицины. М.: Издательство "Перо", 2018. 40 с. [https://idm.institute/upload/pdf/selection\(1\).pdf](https://idm.institute/upload/pdf/selection(1).pdf).

Дизайн современных городов создает предпосылки развития факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, например, способствует гиподинамии, нарушению циркадных ритмов, формированию вредных привычек, повышает уровень стресса [1-3]. Исследование влияния городской застройки является актуальным направлением для исследователей в разных странах [4-6], в последнее время отмечен интерес российских исследователей в данной области [7-10]. В Российской Федерации формирование здоровьесберегающей среды внедряется в рамках государственной политики, в т.ч. в рамках Национальных проектов, включая Федеральный проект "Здоровье для каждого" Национального проекта "Продолжительная и активная жизнь" (2025-2030гг), что подчеркивает его приоритетный статус в государственной политике в области общественного здоровья в России. Тем не менее, имеются ограничения в части методических подходов и инструментария для объективной оценки инфраструктуры. В Российской Федерации экспертами ФГБУ "Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины" Минздрава России (ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России) разработан первый в стране цифровой инструмент для оценки фактической инфраструктуры городских территорий — цифровая платформа "МАР инфраструктура" [11]. Впервые анализ по влиянию городской среды на здоровья населения при помощи цифровой платформы "МАР инфраструктура" проведен в Архангельской, Свердловской и Тверской областях в части питания [12], физической активности [13], курения [14, 15] и потребления алкоголя [16].

Цель публикации — представление результатов пилотного исследования с использованием цифровой платформы "МАР инфраструктура" по оценке фактического состояния муниципальной инфраструктуры, связанной с образом жизни населения в Псковской области.

Материал и методы

ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России на территории Псковской области реализовано пилотное исследование по оценке муниципальной инфраструктуры, связанной с образом жизни и здоровьем населения. Координатором исследования выступает ГБУЗ Псковской области "Центр общественного здоровья и медицинской профилактики", в состав исследовательской команды вошли студенты-волонтеры ГБПОУ ПО "Псковский медицинский колледж" и ФГБОУ ВО "Псковский государственный университет".

В соответствии с поставленной целью по дизайну данное исследование является наблюдательным. Для проведения оценки муниципальной инфраструктуры использована цифровая платформа "МАР инфраструктура" (<https://mar.gnicrpt.ru/>) — специальное программное обеспечение, основанное на использовании карт Open Street Map. Цифровая платформа позволяет в режиме реального времени фиксировать изучаемые инфраструктурные

объекты с целью последующего создания актуальных интерактивных карт муниципалитетов с обозначенными на них объектами и проведения анализа. Методология исследования детально описана ранее [11].

Объектами исследования стали элементы городской инфраструктуры следующих категорий: медицинские организации, объекты для занятия спортом и физической активностью, точки продажи свежих овощей и фруктов, предприятия общественного питания, точки продажи алкогольной продукции, точки продажи табачной продукции и электронных систем доставки никотина (ЭСДН), промышленные предприятия, точки сбора мусора, остановки общественного транспорта.

Для точек продажи табачной продукции и ЭСДН и точек продажи алкогольной продукции анализировались их подгруппы: 1) продуктовые магазины или супермаркеты, на кассовой зоне которых осуществляется продажа табака, точки продажи вейпов и электронных сигарет, "табачные острова" в торговом центре, 2) отделы алкогольной продукции в продуктовых магазинах или супермаркетах, точки продажи алкоголя в торговых центрах, отдельные магазины, специализирующиеся на продаже алкоголя, соответственно.

Расстояние между образовательными учреждениями и точками продажи алкогольной и табачной продукции было измерено путем геокодирования (преобразования адреса в координаты широты и долготы). К образовательным учреждениям отнесены детские сады, школы, лицеи, гимназии, колледжи, институты и университеты.

Сбор данных путем проведения "полевых работ" проводился с октября по декабрь 2024г на территории выбранных для пилотной части исследования муниципалитетах — г. Псков и г. Печоры.

Статистическая обработка данных и расчеты проводились в программе Microsoft Excel (Microsoft, США). Применены стандартные методы описательной статистики: номинальные качественные показатели представлены в абсолютных значениях и процентных отношениях.

Результаты

В ходе исследования оценена фактическая инфраструктура городских территорий Пскова и Печор. Псков по площади и численности населения превосходит Печоры в 4,6 и 19,8 раз, соответственно (по данным на 2024г, площадь Пскова составляет 95,6 км², численность населения — 187129 человек, площадь Печор — 20,5 км², численность населения — 9405 человек).

По итогам работы по сбору первичных данных сформирована база данных объектов инфраструктуры, которая включала 863 объекта инфраструктуры (таблица 1), из которых в Пскове — 787, Печорах — 76. В Пскове чаще встречались точки продажи алкогольной продукции (n=203), медицинские организации (n=139) и точки продажи свежих овощей и фруктов (n=131), а в Печорах — точки продажи алкогольной продукции (n=14), точки продажи свежих овощей и фруктов (n=14) и объекты для занятий спортом и физической активности (n=14).

Таблица 1

Доступность объектов инфраструктуры,
зарегистрированных в муниципальных образованиях Псковской области

№	Тип объекта	г. Псков			г. Печоры		
		Всего объектов	На 1 км ²	На 1 тыс. населения	Всего объектов	На 1 км ²	На 1 тыс. населения
1	Медицинские организации	139	1,5	0,74	12	0,6	1,28
2	Объекты для занятия спортом и физической активностью	40	0,4	0,21	13	0,6	1,38
3	Точки продажи свежих овощей и фруктов	131	1,4	0,70	13	0,6	1,40
4	Предприятия общественного питания	128	1,3	0,68	12	0,6	1,28
5	Точки продажи алкогольной продукции	203	2,1	1,08	14	0,7	1,49
6	Точки продажи табачной продукции и ЭСДН	146	1,5	0,78	12	0,6	1,28

Примечание: ЭСДН — электронная системы доставки никотина.

Таблица 2

Элементы инфраструктуры, осуществляющие продажу табака и табачных изделий
в радиусе 100 м от образовательных учреждений в г. Пскове

№	Тип объекта	Тип образовательного учреждения	Расстояние, м
1	Продуктовые магазины или супермаркеты, на кассовой зоне которых осуществляется продажа табака	Школа	30
2		Школа	43
3		Детский сад	51
4		Школа	65
5		Школа	67
6		Детский сад	72
7		Школа	72
8		Детский сад	75
9		Школа	77
10		Лицей	78
11		Детский сад	88
12		Детский сад	93
13	Точка продажи вейпов и ЭСДН	Детский сад	23
14		Детский сад	77
15	"Табачный остров" в торговом центре	Школа	81
16		Школа	59
17		Детский сад	89

Примечание: ЭСДН — электронная системы доставки никотина.

С учётом различий в изучаемых муниципальных образованиях была отдельно проанализирована доступность исследуемых объектов для Пскова и Печор (таблица 1). В Пскове плотность объектов инфраструктуры/1 км² выше, чем в Печорах, наибольшие различия наблюдаются в части доступности точек продажи алкогольной и табачной продукции и ЭСДН и медицинских объектов. При анализе доступности изучаемых объектов для проживающего на территории населения, выявлено, что в Печорах на 1 тыс. населения приходится больше объектов инфраструктуры по всем категориям, чем в Пскове. Наибольшие различия выявлены для объектов для занятия спортом и физической активностью. Самыми доступными элементами инфраструктуры оказались точки продажи алкогольной продукции, которые в Пскове превышали доступность объектов для физической активности в 5 раз.

При изучении расстояния от образовательных учреждений до точек продажи табачной продукции и ЭСДН и точек продажи алкогольной продукции на изучаемых городских территориях было показано, что в Печорах не зарегистрированы точки продажи табака, расположенные в радиусе <100 м от образовательных учреждений

В таблице 2 представлен список элементов инфраструктуры, осуществляющих продажу табачной продукции, в радиусе <100 м от образовательных учреждений в Пскове. Выявлено, что продажа табака и табачной продукции осуществляется на расстоянии 30 м от школы до кассовой зоны в продуктовом магазине или супермаркете и 59 м от школ до торгового центра. Продажа вейпов и электронных сигарет осуществляется на минимальном расстоянии 23 м от детского сада. В радиусе 100 м от образовательных учреждений располагались 17 из

Таблица 3

Элементы инфраструктуры, осуществляющие продажу алкоголя и алкогольной продукции в радиусе 100 м от образовательных учреждений в г. Пскове

№	Тип объекта	Тип образовательного учреждения	Расстояние, м
1	Отдел алкогольной продукции в продуктовом магазине/супермаркете	Школа	30
2		Школа	43
3		Детский сад	51
4		Школа	65
5		Школа	67
6		Детский сад	72
7		Школа	72
8		Детский сад	75
9		Школа	77
10		Лицей	78
11		Школа	81
12		Детский сад	87
13		Детский сад	88
14		Детский сад	93
15	Точки продажи алкоголя в торговом центре	Школа	59
16		Детский сад	78
17		Детский сад	86
18		Детский сад	89
19	Отдельные магазины, специализирующиеся на продаже алкоголя	Школа	53

146 точек продажи табака и табачной продукции, что составило 11,6%.

В Пскове в радиусе 100 м от образовательных учреждений располагались 19 (9,4%) из 203 точек продажи алкоголя и алкогольной продукции (таблица 3), в Печорах — 2 (14,3%) из 14, соответственно. В Пскове выявлена возможность купить алкогольную продукцию в продуктовом магазине на минимальном расстоянии 30 м, в специализированном магазине по продаже алкоголя на расстоянии 53 м и в торговом центре на расстоянии 59 м от школы. В Печорах выявлена возможность купить алкогольную продукцию в продуктовом магазине на расстоянии 51 м от гимназии и 98 м от школы. Таким образом, сравнительный анализ выявил различия в расположении точек продажи табачной и алкогольной продукции относительно образовательных учреждений в двух разных муниципалитетах. Необходимо дополнительное внимание со стороны органов местного самоуправления и общественных организаций для принятия мер по снижению рисков, связанных с доступностью табачной и алкогольной продукции среди молодежи.

Обсуждение

В Псковской области реализовано пилотное исследование, в рамках которого изучалась фактическая оценка муниципальной инфраструктуры, связанная с образом жизни и здоровьем населения, с применением разработанного для данных целей цифровой платформы "МАР инфраструктура". Ра-

нее оценка инфраструктуры при помощи указанного инструмента проводилась на некоторых городских территориях в Свердловской, Архангельской, Тверской областях [12-16], а в Тульской области реализован проект "Карта здоровья", в рамках которого все муниципалитеты региона были оценены по единым критериям формирования здоровьесберегающей среды. По итогам такой оценки был составлен рейтинг муниципалитетов для разработки целевых управленческих решений, направленных на создание условий для ведения населением здорового образа жизни и увеличение продолжительности здоровой жизни.

Для проведения пилотного исследования были выбраны два города Псковской области, которые располагаются на расстоянии ~50 км друг от друга — Псков и Печоры. Псков, являясь столицей области, значительно превосходит Печоры по территории и численности населения и обладает более развитой инфраструктурой и экономическим потенциалом. Согласно полученным в исследовании результатам, в Пскове плотность объектов инфраструктуры/1 км² выше, что может свидетельствовать о более развитой городской среде. Хотя плотность объектов инфраструктуры/1 км² в Печорах ниже, в расчете на 1 тыс. населения этот показатель выше, что может указывать на более равномерное распределение инфраструктуры по городской территории.

Полученные результаты свидетельствуют о низком уровне доступности объектов для занятий спортом и физической активностью — действительно,

в Пскове их количество в 5 раз уступает числу точек продаж алкогольной продукции, что вызывает опасения, т.к. существуют убедительные доказательства влияния городской застройки на детское ожирение [17, 18] и развитие сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Плотность расположения точек продажи алкогольной и табачной продукции ранее изучалась в 4-х муниципальных образованиях Свердловской области [18, 19]. Екатеринбург значительно больше Пскова как по площади, так и по численности населения, вероятно этим обусловлена высокая плотность точек продажи алкогольной (3,4 объекта/1 км²) и табачной продукции (2,3 объекта/1 км²) по сравнению с Псковом (2,1 и 1,5 объекта/1 км², соответственно).

Согласно действующему Федеральному закону № 15 от 23.02.2013 розничная продажа табачных изделий в радиусе <100 м от образовательных учреждений запрещена. На территориях, прилегающих к образовательным организациям, согласно Федеральному закону № 171 от 22.11.1995, запрещена и розничная продажа алкогольной продукции. В рамках настоящей работы как для точек продажи табачной продукции и ЭСДН, так и для точек продажи алкогольной продукции изучалось расстояние <100 м от образовательных учреждений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в г. Печоры соблюдаются требования в части расположения точек продажи табачной продукции и ЭСДН в радиусе <100 м от образовательных учреждений, тогда как в г. Пскове данные требования нарушаются. Схожая ситуация по частичному соблюдению законодательства выявлена в других регионах, где ранее проведена оценка фактической инфраструктуры с использованием цифровой платформы "МАР инфраструктура" [20]. Полученные результаты указывают на необходимость проведения изменений, в т.ч. пересмотра порядка лицензирования объектов, занимающихся продажей алкогольной и табачной продукции.

Ограничения исследования. Важно отметить, что объекты инфраструктуры могут быть многофункциональными, объединяя в себе различные категории товаров. Например, один и тот же продуктовый магазин или супермаркет может одновременно предлагать как свежие овощи и фрукты, так и алкогольную продукцию, что в данном исследовании рассматри-

валось отдельно как точка продажи свежих овощей и фруктов и точка продажи алкогольной продукции.

К ограничениям исследования можно отнести и то, что расстояния между изучаемыми объектами инфраструктуры и образовательными учреждениями измерены путем геокодирования, данный метод не предусматривал учет искусственных и естественных преград (забор, закрытая территория, ров, речка, расположение объектов на разных этажах зданий), которые могли бы повлиять на измеренное расстояние.

Заключение

Выявленные различия между исследуемыми территориями Псковской области (г. Псков и г. Печоры) дают представление о вариативности инфраструктуры в российских городах, особенно в городах с разной численностью населения, в т.ч. в пределах одного региона.

Итоги пилотного исследования на городских территориях Псковской области свидетельствуют о необходимости усиления контроля соблюдения существующего законодательства в части расположения объектов, в которых осуществляется продажа табачной и алкогольной продукции.

Использованный метод сбора и анализа данных о состоянии городской инфраструктуры может быть рекомендован для изучения всех муниципальных объектов Псковской области и разработки рейтинга муниципальных образований в части здоровьесберегающей среды. Помимо этого, согласно постановлению протокола заседания Совета Правительства Российской Федерации по вопросам попечительства в социальной сфере от 10 октября 2025г постановило, что в 2026г необходимо провести пилотные проекты по оценке здоровьесберегающей среды в 5 субъектах Российской Федерации ("Карта здоровья") и по их окончании представить предложения о целесообразности масштабирования "Карты здоровья" на все субъекты Российской Федерации.

Благодарности. Благодарим студентов-волонтеров ГБПОУ ПО "Псковский медицинский колледж" за помощь в проведении исследования.

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

Литература/References

- Nazif-Munoz JI, Cedeno Laurent JG, Browning M, et al. Green, Brown, and Gray: Associations between Different Measurements of Land Patterns and Depression among Nursing Students in El Paso, Texas. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8146. doi:10.3390/ijerph17218146.
- Wang K, Lombard J, Rundek T, et al. Relationship of Neighborhood Greenness to Heart Disease in 249405 US Medicare Beneficiaries. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(6):e010258. doi:10.1161/JAHA.118.010258.
- Liang J, Deng S, Yang H, et al. Spatiotemporal effects of urban micro-scale built environment on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2025;15(1):17193. doi:10.1038/s41598-025-02603-w.
- Münzel T, Sørensen M, Lelieveld J, et al. Heart healthy cities: genetics loads the gun but the environment pulls the trigger. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2422-38. doi:10.1093/eurheartj/ehab235.
- Brown SC, Aitken WW, Lombard J, et al. Longitudinal Impacts of Precision Greenness on Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2024;11(3):710-20. doi:10.14283/jpad.2024.38.

6. Brown ST, Perrino T, Lombard J, et al. Health Disparities in the Relationship of Neighborhood Greenness to Mental Health Outcomes in 249,405 U.S. Medicare Beneficiaries. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(3):430. doi:10.3390/ijerph15030430.
7. Maksimov SA, Artamonova GV. Urban planning, housing infrastructure and physical activity: statement of the problem and methodological approaches (message 1). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(1):135-41. (In Russ.) Максимов С. А., Артамонова Г. В. Городское планирование, инфраструктура проживания и физическая активность: постановка проблемы и методические подходы (сообщение 1). *Профилактическая медицина*. 2020;23(1):135-41. doi:10.17116/profmed202023011135.
8. Mukaneeva DK, Kontsevaya AV, Antsiferova AA, et al. Role of human environment factors in formation of food habits. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(11):126-31. (In Russ.) Муканеева Д. К., Концевая А. В., Анциферова А. А. и др. Влияние факторов среды обитания человека на формирование пищевых привычек. *Профилактическая медицина*. 2021;24(11):126-31. doi:10.17116/profmed202124111126.
9. Maksimov SA, Artamonova GV. Urban planning, housing infrastructure and physical activity: primary effects (message 2). *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(2):117-23. (In Russ.) Максимов С. А., Артамонова Г. В. Городское планирование, инфраструктура проживания и физическая активность: основные эффекты (сообщение 2). *Профилактическая медицина*. 2020;23(2):117-23. doi:10.17116/profmed202023021117.
10. Maksimov SA, Artamonova GV. Urban planning, housing infrastructure and physical activity. Message 3: in-depth studies of the main effects. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3):35-41. (In Russ.) Максимов С. А., Артамонова Г. В. Городское планирование, инфраструктура проживания и физическая активность. Сообщение 3: углубленные исследования основных эффектов. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):35-41. doi:10.17116/profmed20202303135.
11. Popovich MV, Kontsevaya AV, Zinovieva VA, et al. Development and approbation of a tool for assessing municipal infrastructure affecting behavioral risk factors for cardiovascular and other non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3268. (In Russ.) Попович М. В., Концевая А. В., Зинovieва В. А. и др. Разработка и апробирование инструмента оценки муниципальной инфраструктуры, влияющей на поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):3268. doi:10.15829/1728-8800-2022-3268. EDN: PJNITQ.
12. Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, Antsiferova AA, et al. Food-related urban infrastructure in three constituent entities of the Russian Federation and its impact on consumption of vegetables and fruit. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(12):34-40. (In Russ.) Концевая А. В., Муканеева Д. К., Анциферова А. А. и др. Связанная с питанием городская инфраструктура в трех субъектах Российской Федерации и ее влияние на потребление овощей и фруктов. *Профилактическая медицина*. 2023;26(12):34-40. doi:10.17116/profmed20232612134.
13. Popovich MV, Kontsevaya AV, Lopatina MV, et al. Analysis of the infrastructure for physical activity of the population and its association with obesity. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(3):46-52. (In Russ.) Попович М. В., Концевая А. В., Лопатина М. В. и др. Анализ инфраструктуры для физической активности населения и ее ассоциации с ожирением. *Профилактическая медицина*. 2025;28(3):46-52. doi:10.17116/profmed20252803146.
14. Gambaryan MG, Kontsevaya AV, Antsiferova AA, et al. Associations of the density and proximity of the outlets of tobacco and other nicotine-containing products with increased levels of depression, anxiety and stress among the population of 3 Russian regions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3842. (In Russ.) Гамбарян М. Г., Концевая А. В., Анциферова А. А. и др. Ассоциации плотности и близости точек продаж табачной и иной никотинсодержащей продукции с повышенным уровнем депрессии, тревоги и стресса среди населения в 3 муниципалитетах Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3842. doi:10.15829/1728-8800-2023-3842. EDN: HHHRQC.
15. Kontsevaya AV, Antsiferova AA, Mukaneeva DK, et al. Physical availability and affordability of tobacco and tobacco products in three constituent entities of the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;45(4):42-51. (In Russ.) Концевая А. В., Анциферова А. А., Муканеева Д. К. и др. Анализ физической и ценовой доступности табака и табачной продукции в трех субъектах Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;45(4):42-51. doi:10.17116/medtech20234504142.
16. Kontsevaya AV, Antsiferova AA, Mukaneeva DK, et al. Alcohol availability and affordability in three constituent entities of the Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3743. (In Russ.) Концевая А. В., Анциферова А. А., Муканеева Д. К. и др. Анализ физической и ценовой доступности алкогольной продукции в трех субъектах Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3743. doi:10.15829/1728-8800-2023-3743. EDN: NQGOXZ.
17. Malacarne D, Handakas E, Robinson O, et al. The built environment as determinant of childhood obesity: A systematic literature review. *Obes Rev*. 2022;23(Suppl 1):e13385. doi:10.1111/obr.13385.
18. Sridhar GR, Gumpeny L. Built environment and childhood obesity. *World J Clin Pediatr*. 2024;13(3):93729. doi:10.5409/wjcp.v13.i3.93729.
19. Brown JRG, Baptiste PJ, Hajmohammadi H, et al. Impact of neighbourhood and environmental factors on the risk of incident cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2025;32(18):1903-12. doi:10.1093/eurjpc/zwaf165.
20. Antsiferova AA, Kontsevaya AV, Mukaneeva DK, et al. Availability and affordability of alcohol and tobacco products for the population: results of a pilot study in the Sverdlovsk Oblast. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(10):3395. (In Russ.) Анциферова А. А., Концевая А. В., Муканеева Д. К. и др. Физическая и ценовая доступность алкогольной и табачной продукции для населения: результаты пилотного исследования в Свердловской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(10):3395. doi:10.15829/1728-8800-2022-3395. EDN: RBRJXD.

Программированная гибель клеток и ее место в патогенезе атеросклероза: роль ингибитора каспазо-активируемой дезоксирибонуклеазы при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях: обзор

Мольс А.А.А., Гуманова Н.Г., Восканян Л.В., Богданова Н.Л., Шаноян А.С., Киселев А.Р.

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

Апоптоз — это программируемая гибель клетки, ключевую роль в финальной стадии которого — фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) — играет комплекс каспазо-активируемой дезоксирибонуклеазы (ДНКазы) (Caspase-activated DNase) и его ингибитора (Inhibitor of Caspase-activated DNase), (CAD/ICAD или DFF40/DFF45). В норме ICAD выполняет двойную функцию: обеспечивает фолдинг фермента CAD и блокирует его активность. При запуске апоптоза каспаза-3 расщепляет комплекс ICAD/CAD, высвобождая активированный фермент CAD, катализирующий фрагментацию ДНК. При атеросклерозе из-за нарушения утилизации погибших клеток активация CAD превращает "молчаливый" апоптоз в воспалительный некроз, дестабилизирующий бляшку. В онкологии, напротив, снижение активности CAD, например, за счёт упрочения взаимосвязи с ингибитором ICAD, может вызывать резистентность опухоли к химио- и лучевой терапии. Таким образом, комплекс ICAD/CAD — важная молекулярная мишень: его избыточная активация опасна при атеросклерозе, а недостаточная — при лечении рака.

Ключевые слова: ICAD, DFF-45, ингибитор каспазо-активируемой ДНКазы, апоптоз, атеросклероз, воспаление, макрофаги, онкология.

Отношения и деятельность. Государственное задание: "Создание базы протеомных профилей сыворотки крови основных хронических неинфекционных заболеваний как платформы для рационального выбора биомаркеров и разработки специфических диагностических систем" № 124013100889-7.

Поступила 02/03-2026

Рецензия получена 10/03-2026

Принята к публикации 19/03-2026



Для цитирования: Мольс А.А.А., Гуманова Н.Г., Восканян Л.В., Богданова Н.Л., Шаноян А.С., Киселев А.Р. Программированная гибель клеток и ее место в патогенезе атеросклероза: роль ингибитора каспазо-активируемой дезоксирибонуклеазы при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях: обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(3):4823. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4823. EDN: FQPZEP

Programmed cell death and its role in the atherosclerosis pathogenesis: the role of inhibitor of caspase-activated DNase in cardiovascular diseases and oncology

Mols A. A. A., Gumanova N. G., Voskanyan L. V., Bogdanova N. L., Shanoyan A. S., Kiselev A. R.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Apoptosis is a programmed cell death, the final stage of which (deoxyribonucleic acid (DNA) fragmentation) is keyly catalyzed by the complex of caspase-activated DNase (CAD/DFF40) and its inhibitor (ICAD/DFF45). Normally, ICAD performs a dual function as follows: it facilitates the CAD enzyme folding and blocks its activity. When apoptosis is triggered, caspase-3 cleaves the ICAD/CAD complex, releasing activated CAD, which catalyzes DNA fragmentation. In atherosclerosis, due to impaired cell recycling, CAD activation transforms silent apoptosis into inflammatory necrosis, destabilizing the plaque. In oncology, by contrast, decreased CAD activity, for

example, by strengthening relationship with an ICAD inhibitor, can cause tumor resistance to chemotherapy and radiation therapy. Thus, the ICAD/CAD complex is an important molecular target. Its excessive activation is dangerous in atherosclerosis, and its insufficient activation is dangerous in cancer treatment.

Keywords: ICAD, DFF-45, inhibitor of caspase-activated DNase, apoptosis, atherosclerosis, inflammation, macrophages, oncology.

Relationships and Activities. State Assignment: "Creation of a Database of Serum Proteomic Profiles for Major Non-Communicable Di-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gumanova@mail.ru

[Мольс А.А.А. — аспирант, лаборант-исследователь центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0002-6108-3538, Восканян Л.В. — стажер центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0009-0006-9923-1109, Богданова Н.Л. — м.н.с. центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0002-3124-5655, Шаноян А.С. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-3119-6758, Киселев А.Р. — д.м.н., профессор, руководитель центра координации фундаментальной научной деятельности, ORCID: 0000-0003-3967-3950].

Адреса организационных авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.
Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.

seases as a Platform for Rational Selection of Biomarkers and Development of Specific Diagnostic Systems" № 124013100889-7.

Mols A. A. ORCID: 0000-0002-6795-7654, Gumanova N. G.* ORCID: 0000-0002-6108-3538, Voskanyan L. V. ORCID: 0009-0006-9923-1109, Bogdanova N. L. ORCID: 0000-0002-3124-5655, Shanoyan A. S. ORCID: 0000-0003-3119-6758, Kiselev A. R. ORCID: 0000-0003-3967-3950.

*Corresponding author: gumanova@mail.ru

Received: 02/03-2026

Revision Received: 10/03-2026

Accepted: 19/03-2026

For citation: Mols A. A., Gumanova N. G., Voskanyan L. V., Bogdanova N. L., Shanoyan A. S., Kiselev A. R. Programmed cell death and its role in the atherosclerosis pathogenesis: the role of inhibitor of caspase-activated DNase in cardiovascular diseases and oncology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(3):4823. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4823. EDN: FQPZEP

АСБ — атеросклеротическая бляшка, АФК — активные формы кислорода, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИЛ — интерлейкин, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, АР0-1 или АРТ — апоптотический антиген 1, CAD — Caspase-activated deoxyribonuclease (каспазо-активируемая дезоксирибонуклеаза), DFF40 — DNA fragmentation factor 40 (фактор фрагментации ДНК), DNA — Deoxyribonucleic acid, ICAD — Inhibitor of Caspase-activated DNase (ингибитор каспазо-активируемой ДНКазы), NO — оксид азота.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В контексте сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза, дисрегуляция апоптоза рассматривается как возможный фактор патогенеза.
- Регулятор апоптоза, комплекс ICAD/CAD, находится на пересечении патогенетических механизмов двух социально-значимых заболеваний — сердечно-сосудистых и онкологических.

Что добавляют результаты исследования?

- Согласно собственным исследованиям, субъединица комплекса ICAD обнаружена в составе протеомного профиля сыворотки крови пациентов с выраженным поражением коронарных артерий.
- Изучение регуляции связанного с апоптозом развития атеросклероза открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на прецизионность терапии и стабилизацию атеросклеротической бляшки.

Key messages

What is already known about the subject?

- In the context of cardiovascular diseases, particularly atherosclerosis, apoptosis dysregulation is considered a possible factor in pathogenesis.
- The apoptosis regulator, the ICAD/CAD complex, is at the pathogenesis intersection in two socially significant diseases — cardiovascular diseases and cancer.

What might this study add?

- According to our own research, an ICAD complex subunit was detected in the proteomic profile of the blood serum of patients with severe coronary artery disease.
- Studying the regulation of apoptosis-associated atherosclerosis opens new prospects for therapeutic strategies aimed at precision therapy and plaque stabilization.

Введение

Апоптоз — это запрограммированная и регулируемая гибель клетки, в ходе которой клетка распадается на фрагменты, ограниченные мембраной, или апоптотические тельца. В норме эти фрагменты быстро поглощаются соседними клетками или макрофагами, не вызывая воспаления. Обычно весь процесс занимает от 1 до 3 ч. Его основная функция — удаление повреждённых, инфицированных или мутировавших клеток [1, 2]. В сложных организмах апоптоз играет важную роль в развитии и формировании органов, поддержании постоянства внутренней среды и работе иммунной системы. Этот процесс характерен для всех эукариот — от простейших до высших форм жизни. Гибель клетки в результате апоптоза сопровождается сморщиванием и фрагментацией как самих клеток, так

и их ядер, потерей микроворсинок и обширной деградацией хромосомной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [3]. Характерным признаком апоптоза является распад ядерной ДНК на нуклеосомы [4], который происходит на заключительной стадии апоптоза. За процесс распада ядерной ДНК отвечает фермент — каспазо-активируемая дезоксирибонуклеаза (ДНКаза) (Caspase-activated DNase, CAD,) или β-субъединица фактора фрагментации ДНК (DNA fragmentation factor 40, DFF40). Его активность регулируется ингибитором — белком ICAD (Inhibitor of Caspase-activated DNase) или DFF45. При активации каспазо-активируемой ДНКазы — CAD, происходит расщепление комплекса субъединиц CAD/ICAD (DFF40 и DFF45), каспазами (ферментами апоптоза). Освобождение CAD, или DFF40, от ингибитора ICAD, или DFF45, позво-

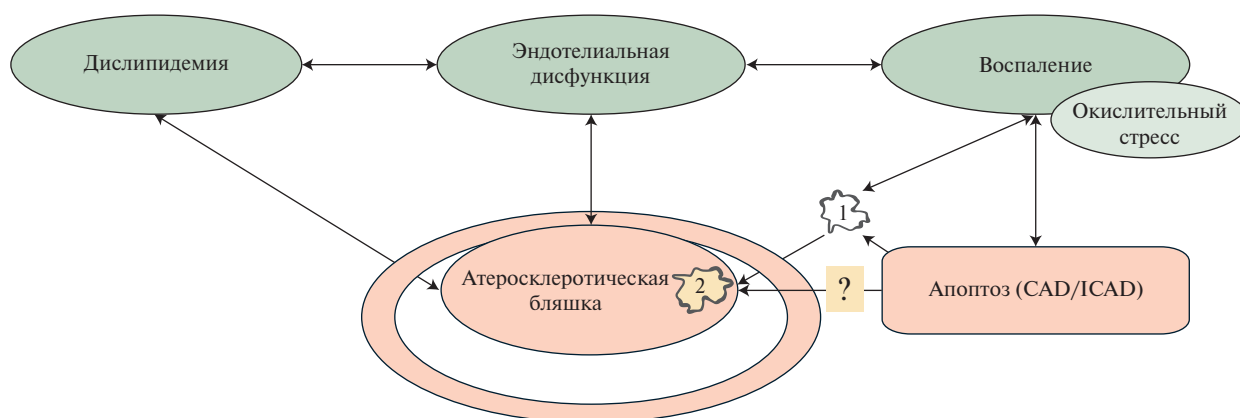


Рис. 1 Триггеры атеросклероза: место апоптоза в развитии атеросклероза.

Примечание: 1 — макрофаг, 2 — пенная клетка; CAD — Caspase-activated deoxyribonuclease (каспазо-активируемая дезоксирибонуклеаза), ICAD — Inhibitor of Caspase-activated deoxyribonuclease (ингибитор каспазо-активируемой дезоксирибонуклеазы, ДНКазы).

ляет этой субъединице фрагментировать ядерную ДНК [5, 6]. Комплекс ICAD/CAD играет важную роль в апоптозе, регулируя баланс между развитием, дифференцировкой и гибелью клетки.

Кардиомиоциты подвергаются апоптозу при инфаркте миокарда, при ишемии/реперфузии и при сердечной недостаточности (СН) [7]. Место апоптоза в патогенезе других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, атеросклероза, пока малоизучено. При этом, за период с 1990 по 2019гг число зарегистрированных случаев атеросклероза возросло практически вдвое, а ССЗ являются основной причиной смерти в мире (32% всех ежегодных случаев смерти в Восточной Европе, Центральной Азии и Центральной Европе) [8]. С учетом того, что взаимосвязь между ICAD и выраженным стенозом коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца впервые была показана ранее [9], цель обзорной статьи заключалась в определении места апоптоза в патогенезе атеросклероза с акцентом на роль комплекса CAD/ICAD.

Методология исследования

С целью анализа современных данных о роли комплекса CAD/ICAD в патогенезе атеросклероза, вклада апоптоза и воспаления в этот процесс, и определения перспективных направлений для дальнейших исследований в этой области, было проведено исследование баз данных PubMed, eLibrary (Science Index), по ключевым словам: апоптоз, ингибитор каспазо-активируемой дезоксирибонуклеазы, CAD, ICAD, атеросклероз, воспаление, стерильное воспаление, макрофаги, каспазы, провоспалительные каспазы, онкология, apoptosis, inhibitor of caspase-activated DNase, CAD, ICAD, atherosclerosis, inflammation, sterile inflammation, macrophages, caspases, pro-inflammatory caspases, oncology с глубиной поискового запроса с 1980 по

2024гг. В итоге, в обзор было включено 45 источников литературы.

Результаты

Триггеры атеросклероза

Атеросклероз, хроническое воспалительное заболевание артерий, является ведущей причиной ССЗ в развитых странах, в результате которого формируется субстрат таких заболеваний как ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, тромбоз — атеросклеротические бляшки (АСБ) [10].

Холестериновая теория развития атеросклероза, разработанная Н. Н. Аничковым и С. С. Халатовым, остается основополагающей в современном понимании атеросклероза. Согласно этой теории, нарушение липидного обмена [10, 11] приводит к формированию АСБ в сосудистой стенке. Согласно современным данным, наряду с генетической предрасположенностью, к патологии сердечно-сосудистой системы [12] приводят дисфункция эндотелия [13] и окислительный стресс, характеризующийся избыточным образованием активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов. Эти соединения инициируют перекисное окисление липидов [14], вызывают повреждение клеточных структур, включая ДНК и белки. Роль дислипидемии, свободно-радикального окисления и воспаления как ключевых факторов развития атеросклероза была продемонстрирована в ряде исследований [15, 16], проспективные исследования выявили надежную взаимосвязь между воспалением и риском возникновения сердечно-сосудистых событий (рисунок 1) [17].

Эндотелиальная дисфункция и вызывающие ее механизмы

Патогенетический каскад атеросклероза запускается с момента механического нарушения целостности сосудистого эндотелия, происходящего вследствие турбулентного течения крови в местах

разветвления артерий, особенно, при повышенном артериальном давлении. Прямое действие повреждающего фактора вызывает выброс цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), матриксных металлопротеиназ, прокоагулянтного тканевого фактора роста, которые инициируют хемотаксис иммунных клеток в очаг повреждения. Циркулирующие моноциты прилипают к поврежденному участку артериальной стенки и проникают внутрь, дифференцируются в макрофаги, которые активно участвуют в поглощении липидов посредством фагоцитоза и дают начало пенистым клеткам, которые в большом количестве присутствуют в АСБ. Согласно этой концепции, повреждение эндотелия приводит к агрегации тромбоцитов и высвобождению тромбоцитарных факторов, которые вызвали пролиферацию гладкомышечных клеток в интима артерий. Затем эти клетки генерируют внеклеточный матрикс, который удерживает липопротеины, образуя очаг АСБ. Помимо гладкомышечных клеток, в атероме были выявлены иммунные клетки, что подтверждает участие воспалительного процесса в развитии этого заболевания.

Сосудистый эндотелий контролирует тонус сосудистой стенки, секретируя вазоактивные агенты — вазодилататоры (оксид азота, NO), простагландин и вазоконстрикторы (эндотелин-1, ангиотензин II), которые регулируют сосудистый рост, процессы тромбообразования, воспаления и окислительные реакции. Ключевым звеном развития эндотелиальной дисфункции становится окислительный стресс, при котором снижение биодоступности NO сочетается с повышенной генерацией АФК. АФК, основным источником которых является восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидаза типа NOX2, угнетают активность эндотелиальной NO-синтазы, основного фермента, синтезирующего NO в сосудистом эндотелии [18].

Стерильное воспаление и воспаление, индуцированное патогеном

Стерильное воспаление — это воспалительная реакция, ассоциированная с повреждением АТФ или ДНК и др. высвобождаемыми компонентами, вследствие нарушения целостности клетки, при отсутствии патогенов. Стерильное воспаление возникает после повреждения тканей, например, ишемии, травмы или воздействия токсинов с целью удаления обломков клеток и инициации реакций восстановления тканей [19].

Воспаление, индуцированное патогеном (или инфекционное), ассоциировано с патогенами, такими как эндотоксин и другие липополисахариды бактерий, вирусная рибонуклеиновая кислота (РНК) и др., характеризуется иммунным ответом на инфекцию, направленным на устранение вторгшихся микроорганизмов и зараженных клеток.

Оба типа воспаления часто характеризуются схожей сигнальной регуляцией, связанной, например, с активацией инфламасом и каспазы-1, что приводит к созреванию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β [20].

Роль макрофагов и аутофагии в атеросклерозе

Макрофаги играют центральную роль в патофизиологии атеросклероза и их функции тесно связаны с клеточным процессом аутофагии. Аутофагия представляет собой защитный механизм, обеспечивающий переработку и утилизацию поврежденных клеточных компонентов. Исследования показывают, что нарушение регуляции аутофагии в макрофагах способствует развитию атеросклероза за счет следующих механизмов: во-первых, аутофагия регулирует процессы апоптоза и некроптоза макрофагов в АСБ, влияя на стабильность ее фиброзной покрышки. Во-вторых, аутофагия модулирует воспалительную активность макрофагов, контролируя секрецию провоспалительных цитокинов. В-третьих, аутофагия участвует в метаболизме холестерина и формировании пенистых клеток — ключевого элемента атеросклеротических поражений. Дисфункция аутофагических процессов в макрофагах приводит к накоплению апоптотических клеток, усилению воспаления и нестабильности АСБ, что повышает риск ее разрыва и развития сердечно-сосудистых осложнений [21].

Показано, что атеросклероз тесно связан с различными формами запрограммированной клеточной гибели помимо апоптоза: пироптозом и аутофагией. Пироптоз — это форма запрограммированной клеточной гибели, опосредованная инфламасомами, которая усугубляет местные воспалительные реакции, высвобождая провоспалительные факторы (например, ИЛ-18 и ИЛ-1 β) и способствуя нестабильности бляшек и тромбозу. Аутофагия — это процесс, который помогает поддерживать здоровье клеток, разрушая поврежденные клеточные структуры и аномальные белки. Митофагия, специализированная форма аутофагии, имеет важное значение для окислительно-восстановительного гомеостаза и регуляции воспаления. Нарушение регуляции аутофагии может оказывать негативное воздействие на клеточный гомеостаз, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование атеросклероза. В экспериментах показано, что при ингибировании NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3) одноименной инфламасомы под воздействием полидатина — противовоспалительного средства, производного ресвератрола — наблюдается активация аутофагии и снижение пироптоза, оказывающее антиатеросклеротическое действие [22]. В свою очередь, воспалительные медиаторы, высвобождающиеся во время пироптоза, могут вызывать нарушение аутофагии, что усугубляет гибель клеток и воспалительную реакцию. Нарушение

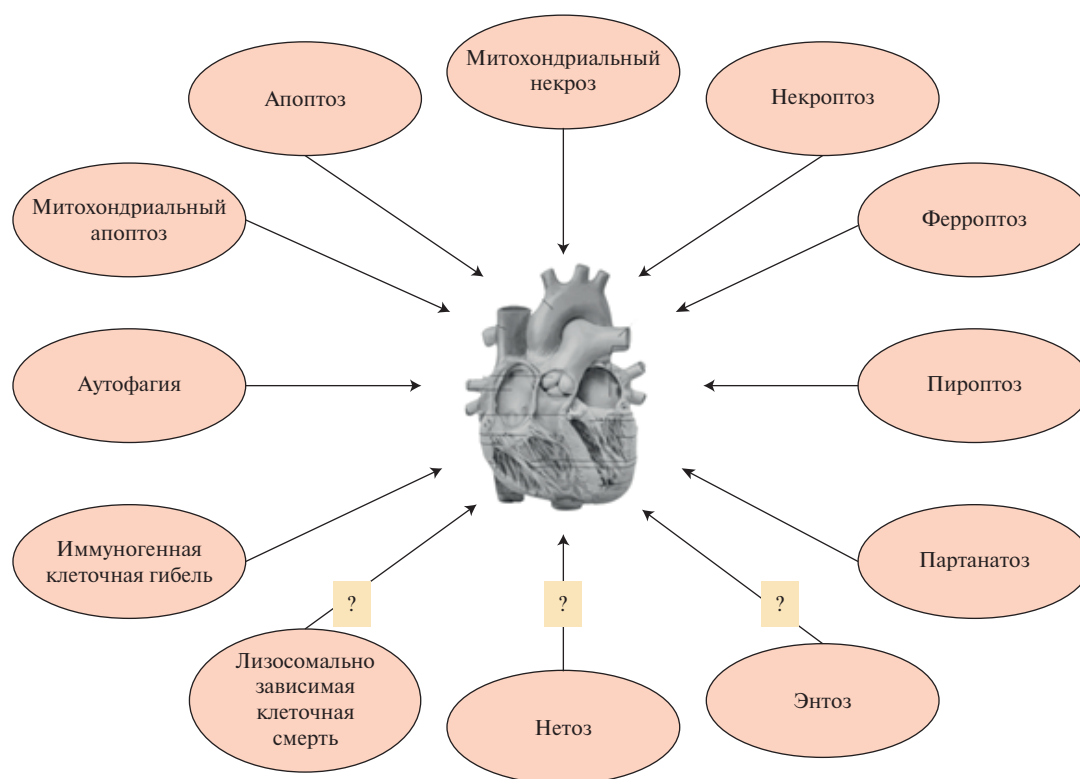


Рис. 2 Пути утилизации клеток при сердечно-сосудистых заболеваниях [7]. Знаком "вопрос" отмечены пути, исследование которых актуализируется при сердечно-сосудистых заболеваниях (адаптирован из [7]).

аутофагии также способствует возникновению и прогрессированию пироптоза. Оба процесса играют важную роль в развитии атеросклероза (рисунок 2) [22]. Апоптоз далеко не единственный механизм программируемой гибели клеток при сердечно-сосудистой патологии (рисунок 2).

В последние 20 лет интерес научных исследований простирается далеко за пределы взаимосвязи уровня холестерина с атерогенезом и фокусируется на изучении деталей воспалительного процесса, апоптоза в патогенезе различных заболеваний, в т.ч. аутофагии в развитии атеросклероза [21]. Тем не менее, роль апоптоза в патогенезе атеросклероза остается малоизученной.

Механизмы апоптоза

Уже известно о множестве разных механизмов клеточной гибели и их роли в процессе смерти кардиомиоцитов, которые представлены на рисунке 2, однако в данном обзоре в основном речь пойдет об апоптозе.

Апоптоз играет ключевую роль в эмбриогенезе, поддержании тканевого гомеостаза и устранении поврежденных клеток. В отличие от некроза, апоптоз протекает без развития воспалительной реакции и характеризуется специфическими морфологическими изменениями. Маргинализация хроматина, конденсация и фрагментация ядра — одни из самых характерных визуальных морфологических маркеров апоптоза — основа его гистологическо-

го определения [23]. Фрагментация ДНК настолько специфична для апоптоза, что легла в основу широко используемого гистохимического метода TUNEL (TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling), позволяющего выявлять апоптотические клетки *in situ* по наличию свободных 3'-ОН концов фрагментированной ДНК [24]. Независимо от происхождения апоптотического стимула, апоптоз активируется семейством каспаз, присутствующих в развивающихся клетках в виде неактивных предшественников [25]. В исследовании Liu X, et al. предполагается, что протеолиз ключевого регулятора апоптотического пути — гетеродимерного комплекса CAD/ICAD может быть одним из фундаментальных событий в запуске апоптоза, ведущего к формированию АСБ [6]. Активация каспаз запускает протеолитический каскад, который необратимо разрушает ключевые клеточные структуры [26].

Апоптоз инициируется двумя основными путями: внешним и внутренним (рисунок 3). Внешний путь активируется сигналами, которые опосредуют рецепторы, стимулирующие гибель клетки, или так называемые рецепторы смерти (Death Receptors, DR), располагающиеся на клеточной поверхности и запускающие каскад реакций, инициирующим звеном которого служит каспаза-8. Классическим примером стимулятора внешнего пути апоптоза служит член суперсемейства рецепторов ФНО-6 (TNFRSF6) — Fas-рецептор (FasR), также извест-

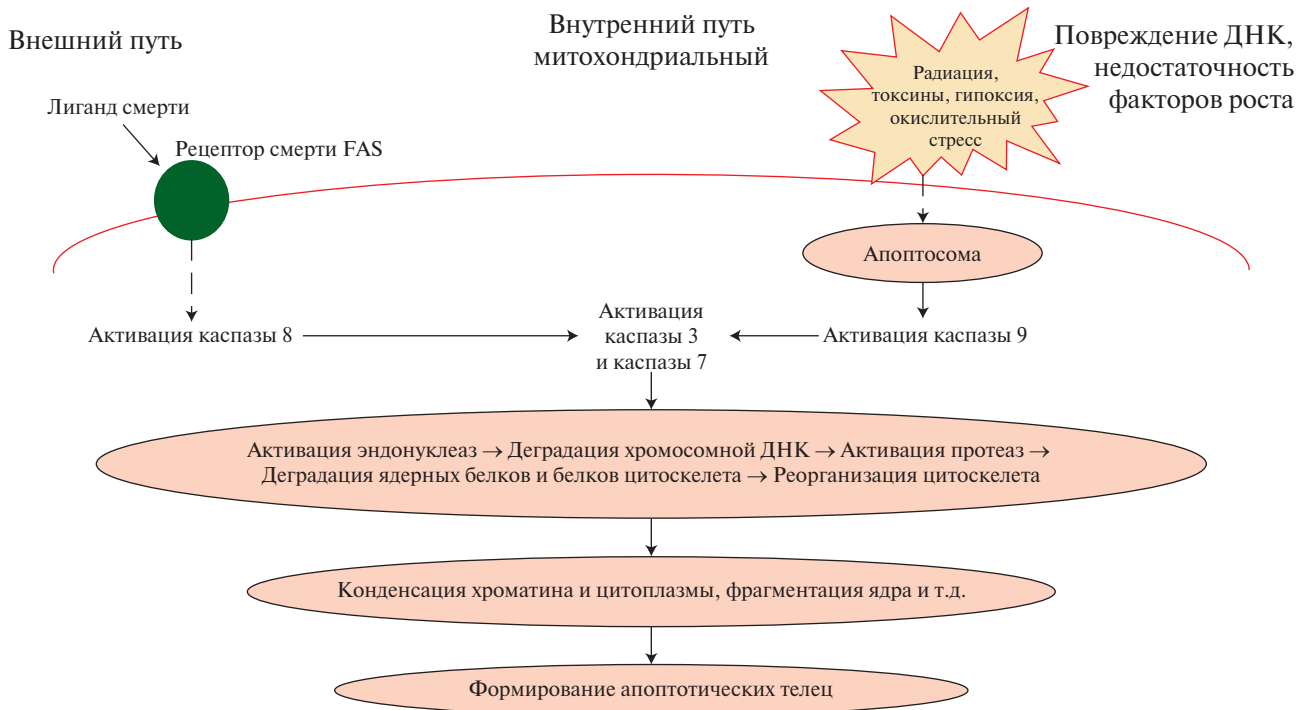


Рис. 3 Схематическое изображение путей внешнего (рецептор-опосредованного) и внутреннего (митохондриального) путей активации апоптоза. Оба сигнальных каскада апоптоза сходятся на общих финальных этапах разрушения клетки.
Примечание: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

ный как апоптозный антиген 1 (APO-1 или APT), кластер дифференцировки 95 (CD95) [27-29]. Лигандом рецептора Fas (FasL) может быть белок семейства ФНО. Экспрессия FasR строго регулируется и повышается в активированных Т-лимфоцитах, NK (Natural killer-клетках) (цитотоксических лимфоцитах), а также в клетках иммунопrivилегированных тканей, таких как глаза и семенники, где этот рецептор участвует в поддержании иммунной толерантности [24, 30].

Важную роль в интеграции различных апоптотических сигналов играют митохондрии. Внутренний (митохондриальный) путь (рисунок 3) активируется в ответ на повреждение ДНК, окислительный стресс или недостаточность факторов роста, что приводит к увеличению проницаемости митохондриальной мембраны, высвобождению цитохрома С и формированию апоптосомы, активирующей каспазу-9 [31].

Оба пути активируют эффекторные каспазы-3 и -7, что приводит к фрагментации ядра и белков цитоскелета, а также деградации сотни других клеточных белков, включая ламины. Этот процесс имеет характерные морфологические признаки, свойственные апоптозу [26, 32].

Функция каспаз в процессе апоптоза

Каспазы представляют собой семейство цистеиновых протеаз, которые осуществляют специфичный гидролиз пептидных связей по цистеину.

На основании места в сигнальных каскадах и функций и каспазы делятся на три группы. Инициаторные каспазы (например, каспаза-8, -9) содержат длинные N-концевые эффекторные домены (DED (death-effector domain) или CARD (caspase activation and recruitment domain) — "домен активации и рекрутирования каспазы"), которые участвуют в образовании крупных комплексов, таких как апоптосома или DISC (death-inducing signaling complex), что приводит к их самоактивации [33].

Эффекторные каспазы (например, каспаза-3, -7), активируясь под действием инициаторных каспаз, осуществляют расщепление клеточных структур и ферментов репарации ДНК [34]. Критическая роль в апоптотической фрагментации ДНК отводится эффекторной каспазе-3, которая является основным активатором CAD за счет расщепления его ингибитора ICAD [35, 36]. Воспалительные каспазы (например, каспаза-1, -4, -5) регулируют не апоптоз, а процесс пироптоза, представляющего собой воспалительную литическую форму гибели клетки, преимущественно за счет активации цитокинов [37, 38]. Такие каспазы, как каспаза-1, ответственны за процессинг и активацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18, что является важным звеном врожденного иммунного ответа [39].

Структурно неактивные предшественники каспаз, прокаспазы, состоят из трех доменов: N-концевого пропептида, большой (p20) и малой (p10)

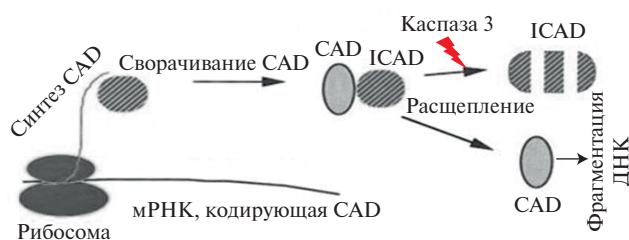


Рис. 4 CAD-опосредованная фрагментация ДНК при апоптозе. Примечания: на схеме представлена модель CAD-опосредованной фрагментации ДНК во время апоптоза. Белок CAD синтезируется на рибосоме. ICAD-L (long), связываясь с формирующейся полипептидной цепью CAD, способствует её правильному сворачиванию (фолдингу). По завершении синтеза CAD, ICAD остается в составе комплекса с CAD (CAD/ICAD или DFF). Когда апоптотические стимулы активируют каспазы, каспаза-3, расщепляет ICAD. Высвобожденный белок CAD фрагментирует хромосомную ДНК. (Адаптирован из [40]).

мРНК — матричная РНК (рибонуклеиновая кислота), ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ICAD (long) — ингибитор каспазо-активируемой ДНКазы, CAD — каспазо-активируемая ДНКазы.

субъединиц. Их активация происходит путем протеолитического расщепления консервативных участков, располагающихся между этими доменами. В результате формируется активный фермент, представляющий собой тетрамер, состоящий из двух димеров p20/p10, в активном центре которого находится остаток цистеина [40].

ICAD: строение и функция

Существует две основных изоформы ICAD: длинная (полноразмерная) (ICAD-L, long, DFF45) и короткая (ICAD-S, short, DFF35). Полноразмерная форма ICAD-L представляет собой белок с молекулярной массой 45 кДа, состоящий из 331 аминокислотного остатка. Короткая форма ICAD-S синтезируется путем альтернативного сплайсинга ICAD-L, в результате которого последовательность из первых 256 аминокислотных остатков одинакова для обеих форм [5]. ICAD-L состоит из 3 структурных доменов: N-концевой внутренний домен (NID), ингибиторный домен и C-концевой внутренний домен (CID). NID необходим для правильного фолдинга и димеризации с CAD. CID, встроенный в активный центр CAD, стерически блокирует его ДНКазную активность [41, 42]. Молекула ICAD конформационно вытянута, что позволяет ей обволакивать CAD, удерживая эту субъединицу в неактивном состоянии до момента активации путем протеолиза каспазами [42]. Подобное строение ICAD-L обеспечивает правильный фолдинг CAD в процессе синтеза этой субъединицы [6, 38]. Гетеродимерный комплекс в ядре клетки, состоящий из CAD (DFF40) и ICAD (DFF45), не проявляет активности вне апоптотического каскада. Однако на завершающей стадии апоптотического каскада ICAD подвергается расщеплению, что приводит к высвобождению CAD из гетеродимерного

комплекса CAD/ICAD (рисунок 4) [5]. В результате диссоциации комплекса CAD/ICAD, CAD приступает к расщеплению ДНК хромосом [5].

Роль регуляции CAD/ICAD в онкологических заболеваниях и терапевтической резистентности

Основным механизмом, лежащим в основе лучевой и химиотерапии онкологических заболеваний, является целенаправленное повреждение ДНК, включающее двунитевые разрывы, алкилирование оснований и сшивки. Накопление таких повреждений распознается клеткой как критический проапоптотический сигнал, активирующий внутренний (митохондриальный) апоптотический путь, кульминацией которого является протеолитическая активация эффекторных каспаз. При этом, каспазы-3 и -7 катализируют расщепление субъединиц CAD/ICAD [43], что является необходимым звеном в активации CAD и фрагментации ДНК [5, 44].

Установлено, что в клетках, лишенных нормального гена *ICAD*, например, в клетках, экспрессирующих мутантный *ICAD*, устойчивый к действию каспаз, фрагментации ДНК во время апоптоза не происходит, хотя и наблюдаются некоторые другие признаки апоптоза [31]. Это указывает на то, что регуляция CAD/ICAD является доминирующей в фрагментации ДНК вследствие апоптоза. Важность системы регуляции CAD/ICAD была отмечена при изучении острого миелоидного лейкоза — распространенного злокачественного заболевания, для которого на практике регистрировались случаи первичной химиорезистентности и высокие показатели рецидивов заболевания [43]. Было обнаружено, что индукция апоптоза многими химиотерапевтическими агентами напрямую зависит от каспазо-зависимого расщепления ICAD с последующей активации CAD [5, 44]. Нарушение этого пути (например, снижение экспрессии ICAD, мутации) может быть одним из молекулярных механизмов резистентности к химиотерапии. Кроме того, нарушение регуляции ICAD/CAD может быть связано с резистентностью к терапии не только в случае острого миелоидного лейкоза, но и других видов рака [43].

Регуляция CAD/ICAD при сердечно-сосудистой патологии

Было показано, что гипоксия активирует апоптоз даже в кардиомиоцитах нормальной ткани. Роль регуляции CAD/ICAD при сердечно-сосудистой патологии пока малоизучена. Предполагается, что наблюдаемое при СН снижение гемодинамических возможностей сердца может быть обусловлено нарушенной регуляцией апоптоза, в результате чего происходит избыточная утилизация жизнеспособных кардиомиоцитов. Согласно Todor, et al. (2002), возникающие при СН отклонения на молекулярном уровне понижают порог резистентности клеток к различным стрессовым факторам, спо-

собным провоцировать апоптоз (рисунок 3). Для подтверждения этой гипотезы из 18 человеческих сердец, эксплантационных во время трансплантации сердца по поводу ишемической кардиомиопатии (n=9) или идиопатической дилатационной кардиомиопатии (n=9), были выделены кардиомиоциты. В качестве контроля использовалась ткань пяти нормальных донорских сердец, для которых не было подходящего реципиента. Кардиомиоциты инкубировали в течение 3 ч в нормоксических (95% воздуха-5% CO₂) или гипоксических (95% N₂-5% CO₂) условиях. Экспрессию каспазы-3 и ICAD анализировали методом вестерн-блота. В кардиомиоцитах нормальных донорских сердец 3-часовая гипоксия не повлияла на экспрессию этих белков (каспазы-3 и ICAD). Напротив, гипоксия привела к появлению активных форм каспазы-3 и ICAD как при ишемической кардиомиопатии, так и при идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Таким образом, было показано, что кардиомиоциты при СН восприимчивы к индуцированному гипоксией апоптозу. Полученные результаты указывают на активацию CAD/ICAD при гипоксии в патологически измененном миокарде [44].

Выявленная взаимосвязь ICAD с выраженными атеросклеротическими поражениями коронарных артерий [9], указывает на определённую роль белка ICAD в атерогенезе, которая может быть связана с его ключевой функцией — контролем апоптоза и предотвращением вторичного некроза клеток внутри АСБ. В основе этого механизма лежит следующая патогенетическая цепь событий: в АСБ макрофаги и гладкомышечные клетки подвергают-

ся активному апоптозу и на ранних стадиях этого процесса ICAD, ингибируя CAD, блокирует фрагментацию ядерной ДНК [45]. Однако при нарушении своевременной утилизации апоптотических клеток, известной как эффероцитоз, характерной для атеросклеротического микроокружения, клетки переходят в стадию вторичного некроза. На этой стадии активированные каспазы расщепляют комплекс ICAD/CAD, высвобождая CAD. Активированная субъединица CAD катализирует фрагментацию ДНК. Процесс завершается разрывом клеточной мембраны и высвобождением провоспалительного и тромбогенного содержимого, включающего фрагменты ДНК.

Заключение

Таким образом, протеолиз комплекса CAD/ICAD с последующей активацией CAD, представляет собой критический молекулярный переключатель, преобразующий контролируемый "тихий" апоптоз в провоспалительный и дестабилизирующий некроз, способствующий прогрессированию и осложнениям атеросклероза. Исследование этих процессов открывает новые перспективы для поиска терапевтических мишеней, направленных на стабилизацию АСБ.

Отношения и деятельность. Государственное задание: "Создание базы протеомных профилей сыворотки крови основных хронических неинфекционных заболеваний как платформы для рационального выбора биомаркеров и разработки специфических диагностических систем" № 124013100889-7.

Литература/References

- Vaux DL, Korsmeyer SJ. Cell death in development. *Cell*. 1999;96(2):245-54. doi:10.1016/s0092-8674(00)80564-4.
- Jacobson MD, Weil M, Raff MC. Programmed cell death in animal development. *Cell*. 1997;88(3):347-54. doi:10.1016/s0092-8674(00)81873-5.
- Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol*. 1980;68:251-306. doi:10.1016/s0074-7696(08)62312-8.
- Wyllie AH. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*. 1980;284(5756):555-6. doi:10.1038/284555a0.
- Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, et al. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature*. 1998;391(6662):43-50. doi:10.1038/34112.
- Liu X, Zou H, Slaughter C, et al. DFF, a heterodimeric protein that functions downstream of caspase-3 to trigger DNA fragmentation during apoptosis. *Cell*. 1997;89(2):175-84. doi:10.1016/s0092-8674(00)80197-x
- Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1765-817. doi:10.1152/physrev.00022.2018.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Gumanova NG, Gorshkov AU, Klimushina MV, et al. Associations of endothelial biomarkers, nitric oxide metabolites and endothelin, with blood pressure and coronary lesions depend on cardiovascular risk and sex to mark endothelial dysfunction on the SCORE scale. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;41(4). doi:10.1515/hmbci-2020-0024.
- Rognoni A, Cavallino C, Veia A, et al. Pathophysiology of atherosclerotic plaque development. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;13(1):10-3. doi:10.2174/1871525713666141218163425.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25. doi:10.1038/nature10146.
- van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease. *Circ Res*. 2018;122(3):433-43. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.312086.
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III27-32. doi:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
- Gliozzi M, Scicchitano M, Bosco F, et al. Modulation of Nitric Oxide Synthases by Oxidized LDLs: Role in Vascular Inflammation.

- mation and Atherosclerosis Development. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(13):3294. doi:10.3390/ijms20133294.
15. Singh R, Devi S, Gollen R. Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipidaemia: larger-than-life. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015;31(2):113-26. doi:10.1002/dmrr.2558.
16. Xu L, Porter NA. Free radical oxidation of cholesterol and its precursors: Implications in cholesterol biosynthesis disorders. *Free Radic Res.* 2015;49(7):835-49. doi:10.3109/10715762.2014.985219.
17. Ridker PM, Moorthy MV, Cook NR, et al. Inflammation, Cholesterol, Lipoprotein(a), and 30-Year Cardiovascular Outcomes in Women. *N Engl J Med.* 2024;391(22):2087-97. doi:10.1056/NEJMoa2405182.
18. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120(4):713-35. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.
19. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):826-37. doi:10.1038/nri2873.
20. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805-20. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022.
21. Shao BZ, Han BZ, Zeng YX, et al. The roles of macrophage autophagy in atherosclerosis. *Acta Pharmacol Sin.* 2016;37(2):150-6. doi:10.1038/aps.2015.87.
22. Gan YM, Qin NS, Ouyang J, et al. Cross-regulation of autophagy and pyroptosis: a new perspective on the inflammatory micro-environment of atherosclerosis. *Apoptosis.* 2026;31(1):18. doi:10.1007/s10495-025-02221-x.
23. Earnshaw WC. Nuclear changes in apoptosis. *Curr Opin Cell Biol.* 1995;7(3):337-43. doi:10.1016/0955-0674(95)80088-3.
24. Suda T, Okazaki T, Naito Y, et al. Expression of the Fas ligand in cells of T cell lineage. *J Immunol.* 1995;154(8):3806-13.
25. Jänicke RU, Sprengart ML, Wati MR, et al. Caspase-3 is required for DNA fragmentation and morphological changes associated with apoptosis. *J Biol Chem.* 1998;273(16):9357-60. doi:10.1074/jbc.273.16.9357.
26. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495-516. doi:10.1080/01926230701320337.
27. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell.* 1997;88(3):355-65. doi:10.1016/s0092-8674(00)81874-7.
28. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, et al. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science.* 1995; 270(5239):1189-92. doi:10.1126/science.270.5239.1189.
29. Ryazantseva NV, Kaygorodova EV, Belkina MV, et al. Receptor superfamily of tumor necrosis factor α , and HSP90 heat shock protein: a molecular basis for interactions. *Medical Immunology (Russia).* 2011;13(2-3):247-52. (In Russ.) Рязанцева Н.В., Кайгородова Е.В., Белкина М.В. и др. Марошкина А.Н., Чечина О.Е., Зима А.П., Новицкий В.В. Суперсемейство рецептора фактора некроза опухоли α и белок теплового шока HSP90: молекулярные основы взаимоотношения. *Медицинская иммунология.* 2011;13(2-3):247-52. doi:10.15789/1563-0625-2011-2-3-247-252.
30. Suda T, Takahashi T, Golstein P, et al. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell.* 1993;75(6):1169-78. doi:10.1016/0092-8674(93)90326-I.
31. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science.* 1998;281(5381):1309-12. doi:10.1126/science.281.5381.1309.
32. Wolf BB, Schuler M, Echeverri F, et al. Caspase-3 is the primary activator of apoptotic DNA fragmentation via DNA fragmentation factor-45/inhibitor of caspase-activated DNase inactivation. *J Biol Chem.* 1999;274(43):30651-6. doi:10.1074/jbc.274.43.30651.
33. Boldin MP, Goncharov TM, Goltsev YV, et al. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1- and TNF receptor-induced cell death. *Cell.* 1996;85(6):803-15. doi:10.1016/s0092-8674(00)81265-9.
34. Fernandes-Alnemri T, Litwack G, Alnemri ES. CPP32, a novel human apoptotic protein with homology to *Caenorhabditis elegans* cell death protein Ced-3 and mammalian interleukin-1 β -converting enzyme. *J Biol Chem.* 1994;269(49):30761-4. doi:10.1016/S0021-9258(18)47344-9.
35. Zhang J, Liu X, Scherer DC, et al. Resistance to DNA fragmentation and chromatin condensation in mice lacking the DNA fragmentation factor 45. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(21): 12480-5. doi:10.1073/pnas.95.21.12480.
36. Sakahira H, Iwamatsu A, Nagata S. Specific chaperone-like activity of inhibitor of caspase-activated DNase for caspase-activated DNase. *J Biol Chem.* 2000;275(11):8091-6. doi:10.1074/jbc.275.11.8091.
37. Cerretti DP, Kozlosky CJ, Mosley B, et al. Molecular Cloning of the Interleukin-1 β Converting Enzyme. *Science.* 1992;256(5053):97-100. doi:10.1126/science.1373520.
38. Raff M. Cell suicide for beginners. *Nature.* 1998;396(6707):119-22. doi:10.1038/24055.
39. Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 β processing in monocytes. *Nature.* 1992;356(6372):768-74. doi:10.1038/356768a0.
40. Walker NP, Talanian RV, Brady KD, et al. Crystal structure of the cysteine protease interleukin-1 β -converting enzyme: a (p20/p10) $_2$ homodimer. *Cell.* 1994;78(2):343-52. doi:10.1016/0092-8674(94)90303-4.
41. Nagata S. Apoptotic DNA fragmentation. *Exp Cell Res.* 2000; 256(1):12-8. doi:10.1006/excr.2000.4834.
42. Uegaki K, Otomo T, Sakahira H, et al. Structure of the CAD domain of caspase-activated DNase and interaction with the CAD domain of its inhibitor. *J Mol Biol.* 2000;297(5):1121-8. doi:10.1006/jmbi.2000.3643.
43. Samejima K, Earnshaw WC. Trashing the genome: the role of nucleases during apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6(9): 677-88. doi:10.1038/nrm1715.
44. Sakahira H, Enari M, Nagata S. Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature.* 1998;391(6662):96-9. doi:10.1038/34214.
45. Todor A, Sharov VG, Tanhehco EJ, et al. Hypoxia-induced cleavage of caspase-3 and DFF45/ICAD in human failed cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(3):H990-5. doi:10.1152/ajpheart.01003.2001.

