

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



РОПНИЗ

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 4, 2026

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 30.11.2001 (Свидетельство ПИ № 77-11335), новое свидетельство: ПИ № ФС 77-79891 от 18.12.2020

Журнал с открытым доступом

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

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

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

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

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

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

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

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

Ответственный переводчик Клешеногов А. С.

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

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

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 12.05.2026

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 25 4'2026

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)
Явелов И. С. (Москва, Россия)

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

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

Профессиональное образование

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

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

Кузнецова О. Ю. (Санкт-Петербург, Россия)
Мазуров В. И. (Санкт-Петербург, Россия)
Ниязов Л. Н. (Бухара, Узбекистан)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

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

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

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

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001,
new number: ПИ № 77-79891 dated 18.12.2020

Open Access

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

**The Journal is included in Scopus, DOAJ,
Russian Science Citation Index (RSCI)**

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

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

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

Subscription:
www.roscardio.ru/ru/subscription

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

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

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

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

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

Translator
Kleschenogov A. S.

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

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

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.25 4'2026

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)

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

Content Editors

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

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

Professional education

Deputy Chief Editor

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

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

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekyrgina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

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

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

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

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Сердечная недостаточность

Соловьева А. Е., Беграмбекова Ю. Л., Новицкий Н. И., Кузалева Е. А., Багликов А. Н., Мареев Ю. В., Шендрюгина 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., Мареев В. Ю.

Варианты и роль гипотонии при сердечной недостаточности: обоснование и дизайн дополнительного исследования ОРТО-ГИПО в рамках программы КАРМЕН-ХСН

Панов С. А., Чарая К. В., Эрдниева Т. Н., Гогберидзе Н. А., Советова С. А., Богданова А. А., Шечекочихин Д. Ю., Андреев Д. А.

Динамика фракции выброса левого желудочка после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности: трёхлетнее наблюдение

Давидович И. М., Корнеева Н. В., Ковалева Г. А.

Состояние микроциркуляции в сосудах бульбарной конъюнктивы у пациентов с гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью I стадии с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Ишемический инсульт

Уланова Н. Д., Починка И. Г.

Роль системного воспаления в развитии венозных тромбозов у больных ишемическим инсультом

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Власова В. П., Мышкина Н. А., Сеськина А. А. Ассоциации биомаркеров сердечно-сосудистого риска с показателями клинического статуса у пациентов с коморбидным течением артериальной гипертензии

Рожков А. Н., Шечекочихин Д. Ю., Безлюдский А. Л., Ершова Н. А., Копылов Ф. Ю., Сыркин А. Л. Ассоциации уровней циркулирующих miR-145-5p, -181b-5p и -195-5p с кальцинозом коронарных артерий

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В., Тюрина А. В., Афанасьева М. И., Клесарева Е. А., Разова О. А., Покровский С. Н.

Гиперлипопротеидемия(а) и низкомолекулярный фенотип апобелка(а) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями

Contents

Address to the readers

Original articles

Heart failure

6 Solovyova A. E., Begrambekova Yu. L., Novitsky N. I., Kuzheleva E. A., Baglikov A. N., 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., Mareev V. Yu.

Variants and role of hypotension in heart failure: rationale and design of an additional study of ORTHO-HYPO within the CARMEN-CHF program

13 Panov S. A., Charaya K. V., Erdniev T. N., Gogiberidze N. A., Sovetova S. A., Bogdanova A. A., Shchekochikhin D. Yu., Andreev D. A.

Left ventricular ejection fraction changes after an episode of decompensated acute heart failure: a three-year follow-up

22 Davidovich I. M., Korneeva N. V., Kovaleva G. A. Bulbar conjunctival microcirculation in patients with hypertension and stage 1 heart failure with preserved ejection fraction

Ischemic stroke

30 Ulanova N. D., Pochinka I. G. Role of systemic inflammation in the development of venous thromboembolism in patients with ischemic stroke

Risk factors for cardiovascular diseases

41 Vlasova V. P., Myshkina N. A., Seskina A. A. Associations of cardiovascular risk biomarkers with clinical status parameters in patients with comorbid hypertension

49 Rozhkov A. N., Shchekochikhin D. Yu., Bezlyudsky A. L., Ershova N. A., Kopylov F. Yu., Syrkin A. L. Associations of circulating miR-145-5p, -181b-5p, and -195-5p levels with coronary artery calcification

58 Tmoyan N. A., Afanasyeva O. I., Yezhov M. V., Tyurina A. V., Afanasyeva M. I., Klesareva E. A., Razova O. A., Pokrovsky S. N. Hyperlipoprotein(a) and the low-molecular-weight apoprotein(a) phenotype in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases and their complications

Иванова О. А., Куклин С. Г., Половьян А. Л.
Частота выявления факторов риска
сердечно-сосудистых заболеваний у студентов
по данным анкетирования

Эндоваскулярные вмешательства

Майнгарт С. В., Лашевич К. А., Юсупова М. А.,
Лазебный П. А., Федорченко А. Н., Порханов В. А.,
Ломиворотов В. В., Баранов А. А., Крестьянинов О. В.
Перипроцедурное повреждение миокарда
при транскатетерной имплантации аортального
клапана

Цифровые технологии и телемедицина

Гогниева Д. Г., Валетов Д. К., Суворов А. Ю.,
Ершова Н. А., Дуржинская М. Х., Воробьева И. В.,
Фашафша Заки З. А., Гаджихмедова А. Н.,
Абашева А. А., Сидамонидзе А., Балкар С. Ш.,
Юсеф Ю., Будзинская М. В., Сычев Д. А.,
Мошетова Л. К., Василевский Ю. В., Сыркин А. Л.,
Копылов Ф. Ю.
Применение сверточной нейронной сети,
обученной на сверхмалой выборке,
для определения немодифицируемых факторов
риска сердечно-сосудистых заболеваний
(пола и возраста) по цифровым фотографиям
глазного дна

Мнение по проблеме

Баранова Е. И., Ионин В. А., Ротарь О. П.,
Шишкова В. Н.
Влияние неконтролируемой
артериальной гипертензии на органы-
мишени — развитие сердечной недостаточности
и когнитивных нарушений. Мнение по проблеме:
место агонистов имидазолиновых рецепторов

67 *Ivanova O. A., Kuklin S. G., Polovyan A. L.*
Cardiovascular risk factor detection rate in students
based on survey data

Endovascular interventions

73 *Maingart S. V., Lashevich K. A., Yusupova M. A.,
Lazebny P. A., Fedorchenko A. N., Porkhanov V. A.,
Lomivorotov V. V., Baranov A. A., Krestyaninov O. V.*
Periprocedural myocardial injury during transcatheter
aortic valve implantation

Digital technologies and telemedicine

83 *Gognieva D. G., Valetov D. K., Suvorov A. Yu.,
Ershova N. A., Durzhinskaya M. Kh., Vorobyeva I. V.,
Fashafsha Zaki Z. A., Gadziakhmedova A. N.,
Abasheva A. A., Sidamonidze A., Balkar S. Sh.,
Yusef Yu., Budzinskaya M. V., Sychev D. A.,
Moshetova L. K., Vasilevsky Yu. V., Syrkin A. L.,
Kopylov F. Yu.*
Convolutional neural network trained on an ultra-small
sample to identify non-modifiable cardiovascular risk
factors (sex and age) by digital fundus photographs

Opinion on a problem

94 *Baranova E. I., Ionin V. A., Rotar O. P., Shishkova V. N.*
Impact of uncontrolled hypertension on target organs —
development of heart failure and cognitive impairment.
Opinion on the problem: the role of imidazoline
receptor agonists

Уважаемые читатели,

сердечная недостаточность (СН) ассоциирована с высокой нагрузкой на систему здравоохранения. Это объясняется тем, что больные часто обращаются в амбулатории с жалобами о декомпенсации, многократно госпитализируются. Отмечается высокая смертность в этой группе пациентов, которая может быть снижена своевременным проведением рекомендованной болезньюмодифицирующей терапии. Ортостатическая гипотония при подборе целевых доз такой терапии может ухудшать качество жизни у трети пациентов и влиять на стратегию лечения. Вашему вниманию представлен дизайн дополнительного поискового исследования ОРТО-ГИПО в когорте пациентов большого исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН (Проспективное Наблюдательное Многоцентровое Регистровое Исследование Пациентов с Хронической Сердечной Недостаточностью в Российской Федерации), которое будет проведено с целью оценки частоты и вариантов ортостатической гипотонии и ортостатической гипертонии и их ассоциаций с клинико-демографическими характеристиками, коморбидностью, тяжестью клинических проявлений СН и исходами (Соловьева А. Е. и соавт.).

Два других исследования в разделе "Сердечная недостаточность" посвящены динамике фракции выброса левого желудочка после эпизода острой декомпенсации СН (трёхлетнее наблюдение) и состоянию микроциркуляции в сосудах бульбарной конъюнктивы у пациентов с гипертонической болезнью и СН I стадии с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Стоит также обратить внимание на результаты исследования Тмоян Н. А. и соавт., полученные на когорте >800 пациентов старше 18 лет, в котором гиперлипотеидемия(а) и низкомолекулярный фенотип апо(а) ассоциированы с выраженным атеросклерозом коронарных, сонных артерий и артерий нижних конечностей, с наличием изолирован-



ного и мультифокального атеросклероза и перенесенным инфарктом миокарда независимо ни от классических факторов риска, ни друг от друга.

Возможности цифровых технологий активно использованы в статье Гогниевой Д. Г. и соавт. Авторы сделали успешную попытку применения сверточной нейронной сети, обученной на сверхмалой выборке, для определения немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (пола и возраста) по цифровым фотографиям глазного дна. Полученные результаты продемонстрировали высокую точность определения пола и умеренную точность определения возраста, что свидетельствует о возможности создания диагностической модели и перспективности дальнейших исследований.

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

Варианты и роль гипотонии при сердечной недостаточности: обоснование и дизайн дополнительного исследования ОРТО-ГИПО в рамках программы КАРМЕН-ХСН

Соловьева А. Е.¹, Беграмбекова Ю. А.², Новицкий Н. И.³, Кужелева Е. А.⁴, Багликов А. Н.³, Мареев Ю. В.⁵, Щендрыгина А. А.¹, 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.⁴, Чесникова А. И.⁶, Агеев Ф. Т.¹¹, Драпкина О. М.⁹, Мареев В. Ю.²

¹ФГАУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России" (Сеченовский Университет). Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО "Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского". Калуга, Россия; ⁴Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". Томск, Россия; ⁵Робертсонский центр биостатистики, Университет Глазго, Великобритания; ⁶ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия; ⁷ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Краснодар, Россия; ⁸ФГАУ 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

В рамках наблюдательного многоцентрового проспективного исследования КАРМЕН-ХСН (Кардио-Рено-гепато-Метаболическая болезнь при Хронической Сердечной Недостаточности) для детального изучения гипотонии специально спланировано дополнительное поисковое исследование вариантов и роли гипотонии при хронической сердечной недостаточности (ОРТО-ГИПО). Цель исследования — оценка частоты и вариантов ортостатической гипотонии и ортостатической гипертензии и их ассоциаций с клинико-демографическими характеристиками, коморбидностью, тяжестью клинических проявлений сердечной недостаточности и исходами. В данном исследовании дополнительно к рутинному обследованию планируется выполнение активной ортостатической пробы "лежа-стоя" и суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, гипотония, ортостатическая гипотония, постпрандиальная гипотония, прогноз, КАРМЕН-ХСН.

Отношения и деятельность. Секция "Междисциплинарные проблемы кардиологии" Российского научного медицинского обще-

ства терапевтов, Ассоциация по изучению междисциплинарных проблем кардиологии.

Поступила 11/12-2025

Рецензия получена 29/12-2025

Принята к публикации 16/01-2026



Для цитирования: Соловьева А. Е., Беграмбекова Ю. Л., Новицкий Н. И., Кужелева Е. А., Багликов А. Н., 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., Мареев В. Ю. Варианты и роль гипотонии при сердечной недостаточности: обоснование и дизайн дополнительного исследования ОРТО-ГИПО в рамках программы КАРМЕН-ХСН. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4729. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4729. EDN: TQTHNC

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: anzhela.soloveva@yahoo.com

[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, Новицкий Н. И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней медицинского института, ORCID: 0000-0002-6787-1367, 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, Мареев Ю. В. — к.м.н., исследователь, ORCID: 0000-0002-1939-7189, Щендрыгина А. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2, 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, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Мареев В. Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с. Медицинского научно-образовательного института, ORCID: 0000-0002-7285-2048].

Адреса организаций авторов: ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Большая Пироговская ул., 2, стр. 4, Москва, 119435, Россия; ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия; ФГБОУ ВО "Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского", ул. Степана Разина, д. 26, Калуга, 248023, Россия; Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Киевская ул., д. 111а, Томск, 634009, Россия; Робертсонский центр биостатистики, Университет Глазго, Byres Road, 90, 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; ФГАУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы", ул. Миклуко-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия; ФБГУ "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. Высоковольная, 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: Sechenov First Moscow State Medical University, Bolshaya Pirogovskaya str., 2-4, Moscow, 119435, Russia; Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991, Russia; Tsiolkovskiy Kaluga State University, Stepan Razin str., 26, Kaluga, 248023, Russia; Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Kievskaya str., 111a, Tomsk, 634012, Russia; Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, Byres Road, 90, Glasgow G12 8TB, United Kingdom; Rostov State Medical University, Suvorova 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, Petrovergskiy Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Pavlov Ryazan State Medical University, Vysokovolny Lane, 9, Ryazan, 390026, Russia; Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Akademika Chazova str., 15a, Moscow, 121552, Russia.

Variants and role of hypotension in heart failure: rationale and design of an additional study of ORTHO-HYPO within the CARMEN-CHF program

Solovyova A. E.¹, Begrambekova Yu. L.², Novitsky N. I.³, Kuzheleva E. A.⁴, Baglikov A. N.³, Mareev Yu. V.⁵, Shchendrygina A. A.¹, 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.⁴, Chesnikova A. I.⁶, Ageev F. T.¹¹, Drapkina O. M.⁹, Mareev V. Yu.²

¹Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia; ³Tsiolkovsky Kaluga State University. Kaluga, Russia; ⁴Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, 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

As part of the observational, multicenter prospective study Cardio-Reno-Hepato-Metabolic Disease in Chronic Heart Failure (CARMEN-CHF), an additional exploratory study of the types and role of hypotension in heart failure (ORTHO-HYPO) was specifically designed to thoroughly examine hypotension. The study aim is to assess the frequency and types of orthostatic hypotension and orthostatic hypertension and their associations with clinical and demographic characteristics, comorbidity, severity of clinical manifestations of heart failure, and outcomes. In this sub-study, in addition to the routine examination, an active "supine-standing" orthostatic test and 24-h blood pressure and ECG monitoring will be performed.

Keywords: heart failure, hypotension, orthostatic hypotension, post-prandial hypotension, prognosis, CARMEN-CHF.

Relationships and Activities. Interdisciplinary Problems of Cardiology Section of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine; Association for the Study of Interdisciplinary Problems of Cardiology.

Solovyova A. E.* ORCID: 0000-0002-0013-0660, Begrambekova Yu. L. ORCID: 0000-0001-7992-6081, Novitsky N. I. ORCID: 0000-0002-6787-1367, Kuzheleva E. A. ORCID: 0000-0002-8070-2234, Baglikov A. N. ORCID: 0009-0009-4667-4071, 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, Mareev V. Yu. ORCID: 0000-0002-7285-2048.

*Corresponding author:

anzhela.soloveva@yahoo.com

Received: 11/12-2025

Revision Received: 29/12-2025

Accepted: 16/01-2026

For citation: Solovyova A. E., Begrambekova Yu. L., Novitsky N. I., Kuzheleva E. A., Baglikov A. N., 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., Mareev V. Yu. Variants and role of hypotension in heart failure: rationale and design of an additional study of ORTHO-HYPO within the CARMEN-CHF program. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4):4729. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4729. EDN: TQTHNC

АД — артериальное давление, КАРМЕН-ХСН — Кардио-Рено-гепато-Метаболическая болезнь при Хронической Сердечной Недостаточности, ЛЖ — левый желудочек, ОРТО-ГИПО — дополнительное проспективное многоцентровое поисковое исследование вариантов и роли гипотонии при хронической сердечной недостаточности, РБМТ — рекомендованная болезнь-модифицирующая терапия, СМАД — суточное мониторирование АД, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) широко распространена и ассоциирована с высокой нагрузкой на систему здравоохранения — частыми амбулаторными обращениями за медицинской помощью, многократными госпитализациями с декомпенсацией, высокой смертностью [1-3]. Существенное улучшение прогноза пациентов с СН возможно при своевременном начале рекомендованной болезнь-модифицирующей терапии (РБМТ), которая доказано снижает риск смерти и повторных госпитализаций [4, 5]. Тем не менее, частота использования и достижения целевых доз РБМТ в реальной клинической практике далека от оптимальной. В исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН (Перспективное Наблюдательное Многоцентровое Регистровое Исследование Пациентов с Хронической Сердечной Недостаточностью в Российской Федерации), несмотря на отсутствие противопоказаний, квадрате-

рапия за время наблюдения была назначена только половине пациентов с СН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и только 1,2% пациентов получали квадротерапию в целевых дозах [6].

Данные международного опроса свидетельствуют о том, что основной сложностью для инициации и увеличения дозы РБМТ при СН для большинства (как минимум 70%) врачей является гипотония [7]. В то же время исследования реальной клинической практики свидетельствуют о крайне небольшой частоте снижения уровня систолического артериального давления (АД) <90 мм рт.ст. у пациентов с СН, не превышающей 2% [8, 9]. Потенциально такое расхождение может объясняться тем, что измеренное однократно на приеме у врача АД в положении сидя является лишь частичной характеристикой профиля гемодинамики у конкретного пациента с хронической СН. Действи-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- У пациентов с сердечной недостаточностью (СН) исследования ортостатических реакций и суточного профиля артериального давления (АД) немногочисленны.

Что добавляют результаты исследования?

- ОРТО-ГИПО — специально спланированное в рамках программы КАРМЕН-ХСН (Кардио-Рено-гепато-МЕтаболическая болезнь при Хронической Сердечной Недостаточности) дополнительное проспективное многоцентровое поисковое исследование вариантов гипотонии у пациентов с СН по данным офисного АД, ортостатической пробы и суточного мониторинга АД.
- Результаты исследования позволят определить ключевые стратегии, необходимые для преодоления гипотонии как значимого барьера к назначению рекомендованной терапии СН в реальной клинической практике.

Key messages

What is already known about the subject?

- Studies of orthostatic reactions and ambulatory blood pressure (BP) profiles in patients with heart failure (HF) are scarce.

What might this study add?

- ORTHO-HYPO is a specially designed, prospective, multicenter exploratory study within the Cardio-Reno-Hepato-Metabolic Disease in Chronic Heart Failure (CARMEN-CHF) program to examine hypotension patterns in patients with HF based on office BP, orthostatic testing, and 24-hour BP monitoring.
- The study results will help identify key strategies needed to overcome hypotension as a significant barrier to the administration of recommended heart failure therapy in real-world clinical practice.

тельно, устойчиво низкое клиническое АД более характерно для тяжелой СН [10]. На уровень АД, измеренного на приеме у врача, влияют психоэмоциональное состояние пациента, предшествующая физическая активность и присутствие медицинского персонала. В то же время у пациентов с СН даже при нормальном офисном АД могут наблюдаться эпизоды снижения АД и симптомы гипотонии во время повседневной активности — на фоне физической нагрузки, вставания с постели, приема пищи или других факторов [11-13]. Кроме того, симптомы гипотонии, такие как слабость, головокружение и утомляемость, могут быть проявлениями самой СН или других сопутствующих заболеваний. В совокупности это определяет гетерогенность проявлений гипотонии и необходимость тщательного обследования пациента — опроса, оценки временных характеристик и условий развития гипотонии с проведением динамических тестов с ортостазом, физической нагрузкой, и суточного мониторинга АД (СМАД).

Ранее выполненные специально спланированные исследования суточного профиля АД и ортостатических реакций при СН немногочисленны [10, 12-14]. В многоцентровом российском исследовании классическая ортостатическая гипотония наблюдалась у 11-22% пациентов с СН и достигала 33% при неоднократном выполнении ортостатической пробы [14]. У части пациентов с СН отмечалась ортостатическая гипертония — относительно малоизученный вариант гемодинамического от-

вета в ортостазе, который, однако, как и гипотония, может сопровождаться симптомами и нарушать качество жизни пациентов [14]. Небольшое когортное исследование с использованием СМАД продемонстрировало, что у каждого второго амбулаторного пациента с СН с низкой ФВ ЛЖ отмечается постпрандиальная гипотония [13]. В другом исследовании у пациентов с СН с ФВ ЛЖ <50% гипотония и низкая вариабельность АД по данным СМАД ассоциировались с существенным увеличением риска неблагоприятных событий [10]. Дополнительно увеличивать риск автономной дисфункции и предрасположенность к гипотонии при СН могут пожилой возраст и сопутствующие заболевания, такие как хроническая болезнь почек и сахарный диабет 2 типа [11]. В последние годы в качестве отдельного фактора, потенциально ассоциированного с ортостатической непереносимостью, рассматривается метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени [15, 16]. Предполагается, что увеличение перисинуоидального давления увеличенными в размере, содержащими жировые включения (баллонирующими) гепатоцитами сопровождается обструкцией транспеченочного кровотока, и, как следствие, — недостаточной нагрузкой на сердце и невозможностью увеличения сердечного выброса в ответ на физическую нагрузку [16].

Изучение профилей гипотонии и их ассоциаций с тяжестью СН, коморбидностью, проводимым лечением и исходами, а также анализ такти-

Методы и критерии выявления анализируемых изменений гемодинамики

Вариант	Анализируемый параметр	Критерии
Офисная гипотония	САД, измеренное на приеме у врача	<100 мм рт.ст. <90 мм рт.ст. <80 мм рт.ст.
Ортостатическая гипотония	САД и ДАД в положении лежа и стоя	↓САД ≥ 20 мм рт.ст. (≥ 30 мм рт.ст. при САД ≥ 140 в положении лежа) и/или ↓ДАД ≥ 10 мм рт.ст. и/или САД <90 мм рт.ст. в положении стоя, если САД в положении лежа было <110 мм рт.ст.
Ортостатическая гипертензия	САД в положении лежа и стоя	↑САД на ≥ 20 мм рт.ст. при переходе в положение стоя и значение САД стоя ≥ 140 мм рт.ст.
Постприандиальная гипотония	САД по данным СМАД	↓САД на ≥ 20 мм рт.ст. по сравнению со средним САД за 1 ч до еды или ↓САД со среднего значения ≥ 100 мм рт.ст. за 1 ч до еды до значения <90 мм рт.ст. в течение 2 ч после еды
Гипотония, индуцированная физической нагрузкой	САД по данным СМАД	↓САД во время физической нагрузки ниже уровня САД в покое (стойко ниже >10 мм рт.ст.) или ↓САД на ≥ 20 мм рт.ст. после первоначального повышения на пике физической нагрузки или невозможность повысить САД во время пробы с физической нагрузкой
Дневная гипотония	САД по данным СМАД	<100 мм рт.ст. <90 мм рт.ст. <80 мм рт.ст.

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

ки врачей в ситуации низких цифр АД в крупной когорте пациентов с СН в реальной клинической практике имеет важное клиническое значение для преодоления барьеров в назначении РБМТ и улучшения исходов при СН. С данной целью в рамках наблюдательного многоцентрового проспективного исследования КАРМЕН-ХСН (КАрдио-Рено-гепато-МЕтаболическая болезнь при Хронической Сердечной Недостаточности) [17] запланировано дополнительное поисковое исследование вариантов и роли гипотонии при хронической сердечной недостаточности (ОРТО-ГИПО).

Цель дополнительного исследования ОРТО-ГИПО — оценка частоты и вариантов ортостатической гипотонии и ортостатической гипертензии и их ассоциаций с клинико-демографическими характеристиками, коморбидностью, тяжестью клинических проявлений СН и исходами.

Материал и методы

Дизайн. Дизайн основного исследования КАРМЕН-ХСН опубликован отдельно [17]. Дополнительное исследование ОРТО-ГИПО — опциональное проспективное когортное исследование, предполагающее дополнительно к рутинному обследованию пациентов с СН выполнение активной ортостатической пробы "лежа-стоя", СМАД и суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ).

Наряду с анализом гемодинамики во время активной ортостатической пробы дополнительно запланировано изучение частоты различных профилей гипотонии

при СН, их сочетаний, ассоциаций и прогностического значения, а также особенностей терапии в зависимости от наличия и выраженности гипотонии.

Анализ будет выполняться в т.ч. в зависимости от фенотипа СН и наличия компонентов кардио-рено-гепато-метаболической болезни и их количества.

Критерии включения и исключения. В дополнительном исследовании ОРТО-ГИПО будут участвовать пациенты, включенные в КАРМЕН-ХСН [17] и не имеющие значимых когнитивных нарушений или расстройств опорно-двигательного аппарата, которые по мнению врача-исследователя не позволят пациенту выполнить активную ортостатическую пробу. Критерием исключения является болезнь Паркинсона и другие заболевания центральной нервной системы, ассоциированные с автономной дисфункцией.

Сбор и анализ данных. Перед началом СМАД и ЭКГ пациенты будут проинструктированы о необходимости заполнения дневника с регистрацией в нём времени приемов пищи, физической активности, времени дневного сна (при наличии), отхода к ночному сну, утреннего пробуждения, а также любых изменений в самочувствии и времени их возникновения.

Сбор данных в исследовании КАРМЕН-ХСН будет осуществляться в специально разработанную электронную индивидуальную регистрационную карту. Помимо цифр АД и частоты сердечных сокращений на визитах будут регистрироваться симптомы и результаты активной ортостатической пробы. Полные протоколы СМАД и суточного мониторирования ЭКГ, а также дневники пациентов будут загружаться в электронную карту в зашлепленном виде. Результаты будут в дальнейшем оцифрованы таким образом, чтобы не только усредненные по-

казатели суточного СМАД были использованы при анализе, но и каждое конкретное изменение.

Критерии различных вариантов изменений гемодинамики, которые будут учитываться при анализе, представлены в таблице 1 [18–20]. При оценке ортостатической гипотонии наряду с классическими критериями будет учитываться снижение систолического АД до уровня <90 мм рт.ст. в положении стоя при условии, что значение в положении лежа было <110 мм рт.ст. Точные критерии постпрандиальной гипотонии по данным СМАД не определены. В исследовании будет учитываться критерий, ранее использованный у пациентов с СН [13], а также анализироваться влияние других критериев на частоту постпрандиальной гипотонии и её ассоциации с качеством жизни и прогнозом.

Статистические методы. Полученные в исследовании данные будут проанализированы при помощи сертифицированного программного обеспечения (R, Stata) с использованием методов описательной статистики, анализа подгрупп, анализа выживаемости и регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение

В большинстве ранее выполненных исследований АД при СН изучалось по данным измерений на приеме у врача. Поскольку измеренные в положении сидя дискретные значения офисного АД не позволяют получить полную характеристику гемодинамики в повседневной жизни пациента с СН, актуальны исследования ортостатических реакций и суточного профиля по данным амбулаторного мониторинга АД. ОРТО-ГИПО — это специально спланированное проспективное многоцентровое исследование гипотонии при СН, предусматривающее оценку не только офисного АД, но и выполнение активной ортостатической пробы и СМАД со стандартизированным дневником пациента.

Снижение сердечного выброса — одна из определяющих характеристик СН, а с точки зрения физиологии значение АД эквивалентно произведению сердечного выброса на общее периферическое сосудистое сопротивление [21]. Прямая зависимость АД от сердечного выброса объясняет тот факт, что пациенты с СН могут быть особенно подвержены гипотонии или тенденции к низкому АД. В частности, снижение АД часто наблюдается у пациентов с артериальной гипертензией после резкой утраты насосной функции сердца при инфаркте миокарда ("обезглавленная" гипертензия). У пациентов с СН по мере прогрессирования заболевания до тяжелой стадии также наблюдается стойкая гипотония и зачастую — непереносимость ранее принимаемых доз РБМТ или потребность в их снижении или отмене. Вероятно, не только тяжесть сердечной дисфункции, но и не назначение РБМТ ввиду истинной непереносимости или опасений нежелательных явлений определяют негативное прогностическое значение гипотонии при СН, продемонстриро-

ванное во многих исследованиях вне зависимости от ФВ ЛЖ и статуса компенсации. В то же время субанализы рандомизированных исследований в подгруппах в зависимости от исходного уровня АД демонстрируют разнонаправленную динамику АД после инициации РБМТ. Так, у пациентов с СН и исходно высоким АД наблюдалось его снижение, тогда как у пациентов с исходно низким АД — тенденция к росту уровня АД [22]. Кроме того, по данным ряда исследований гипотония не ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных событий, если она развивается на фоне инициации и увеличения доз препаратов для лечения СН или уже оптимальной терапии [10, 23]. Учет в исследовании всех случаев госпитализаций (в т.ч. вследствие острого повреждения почек, падений, обмороков, черепно-мозговых травм), позволит подтвердить или опровергнуть потенциальную безопасность низких цифр АД у пациентов на фоне оптимальной терапии СН. Это имеет принципиальное значение для более широкого охвата пациентов РБМТ, в т.ч. классами с потенциальным АД-снижающим эффектом. Дополнительная к терапии комплексная оценка симптомов застоя в исследовании КАРМЕН-ХСН позволит выявить возможную гипотонию вследствие гиповолемии в рамках избыточно высоких доз диуретиков и её прогностическое значение.

Наряду со снижением сердечного выброса для СН характерны выраженный нейрогуморальный и вегетативный дисбаланс. Подобные нарушения определяют неустойчивость ("хрупкость") контроля гемодинамики в стрессовых ситуациях, в т.ч. при изменении положения тела, что определяет потенциально более высокий риск ортостатической непереносимости при СН. Пожилой возраст, синдром старческой астении, множественные сопутствующие состояния, в особенности сахарный диабет, хроническая болезнь почек и метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, ассоциируются с увеличением риска ортостатической и постпрандиальной гипотонии и могут дополнительно увеличивать риски у пациентов с СН [11, 16].

Тактику ведения пациента с СН и низкими цифрами АД определяет наличие симптомов. Так, при бессимптомной гипотонии необходимо только обучение пациента, а коррекции дозы РБМТ не требуется. В случае симптомной гипотонии необходимы оценка её стойкости и клинической тяжести, исключение гиповолемии, пересмотр целесообразности приема лекарств, вызывающих гипотонию, но не улучшающих исходы при СН (нитратов, блокаторов кальциевых каналов, α -блокаторов). При симптомной гипотонии вместо отмены или снижения дозы РБМТ можно разделить время приема лекарств в течение суток. С клинической точки зрения открытым остается вопрос прогностической

значимости гипотонии в зависимости от наличия симптомов. Кроме того, изучение различий в характеристиках и частоте симптомов у пациентов с разными вариантами гипотонии и корреляции симптомов с качеством жизни позволит дополнительно оценить, насколько гипотония сама по себе может влиять на самочувствие и повседневную активность пациента.

Заключение

ОРТО-ГИПО — это специально спланированное проспективное многоцентровое исследование гипотонии у пациентов с СН по данным офисного

АД, ортостатической пробы и СМАД. Понимание распространенности гипотонии, факторов риска её развития и ассоциаций с качеством жизни и прогнозом в крупной когорте пациентов с СН позволит определить ключевые стратегии, необходимые для преодоления данного барьера в реальной клинической практике.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О. М., Бойцов С. А., Омеляновский В. В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
2. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. 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.
4. Vaduganathan M, Claggett BL, Chatur S, et al. Lifetime Benefits of Comprehensive Medical Therapy in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Nat Med*. 2026;32:325-31. doi:10.1038/s41591-025-04037-3.
5. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396(10244):121-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
6. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Use of guideline-directed medical therapy in outpatients with heart failure in real-world practice: a subanalysis of PRIORITY-HF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(11S):6517. (In Russ.) Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А. и др. Применение рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике: субанализ исследования ПРИОРИТЕТ-ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2025; 30(11S):6517. doi:10.15829/1560-4071-2025-6517. EDN: WFHVQR.
7. Savarese G, Lindberg F, Christodorescu RM, et al. Physician perceptions, attitudes, and strategies towards implementing guideline-directed medical therapy in heart failure with reduced ejection fraction. A survey of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Council for Cardiology Practice. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(6):1408-18. doi:10.1002/ejhf.3214.
8. 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.
9. Musella F, Rosano GMC, Hage C, et al. Patient profiles in heart failure with reduced ejection fraction: Prevalence, characteristics, treatments and outcomes in a real-world heart failure population. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(8):1246-53. doi:10.1002/ejhf.2892.
10. Mareev VYu, Kapanadze LG, Kheimets GI, et al. Effect of 24-hour blood pressure and heart rate on the prognosis of patients with reduced and midrange LVEF. *Kardiologiya*. 2021;61(7):4-13. (In Russ.) Мареев В. Ю., Капанадзе Л. Г., Хеймец Г. И. др. Влияние суточных показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений на прогноз больных ХСН с низкой и промежуточной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2021;61(7):4-13. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1684.
11. Soloveva A, Fedorova D, Villevalde S, et al. Addressing Orthostatic Hypotension in Heart Failure: Pathophysiology, Clinical Implications and Perspectives. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020; 13(4):549-69. doi:10.1007/s12265-020-10044-1.
12. Skvortsov A, Mareev V, Nasonova S, et al. Triple combination may provoke hypotension which is associated with RAAS and SAS reactivation in CHF patients. *European Journal of Heart Failure*. 2007;6(1):123.
13. Soloveva A, Fedorova D, Kuchinskaia S, et al. Profiling hypotension in heart failure based on office, orthostatic and ambulatory blood pressure measurements. *European Journal of Heart Failure*. 2025;27(9):1695-6. doi:10.1002/ejhf.3715.
14. Soloveva A, Fedorova D, Fudim M, et al. Blood Pressure Response and Symptoms During Active Standing Test Among Hospitalized and Outpatients With Heart Failure: Results From the GRAVITY-HF Prospective Observational Cohort Study. *J Card Fail*. 2024;30(7):890-903. doi:10.1016/j.cardfail.2023.12.017.

15. Newton JL, Pairman J, Wilton K, et al. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Auton Res.* 2009;19(6):319-26. doi:10.1007/s10286-009-0031-4.
16. Fudim M, Sobotka PA, Dunlap ME. Extracardiac Abnormalities of Preload Reserve: Mechanisms Underlying Exercise Limitation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Autonomic Dysfunction, and Liver Disease. *Circ Heart Fail.* 2021;14(1):e007308. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007308.
17. Mareev VYu, Soloveva AE, Begrambekova YuL, et al. 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. (In Russ.) Мареев В. Ю., Соловьева А. Е., Беграмбекова Ю. Л. и др. 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.
18. Sharman JE, LaGerche A. Exercise blood pressure: clinical relevance and correct measurement. *J Hum Hypertens.* 2015;29(6):351-8. doi:10.1038/jhh.2014.84.
19. Jordan J, Biaggioni I, Kotsis V, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypertension endorsed by the American Autonomic Society and the Japanese Society of Hypertension. *Clin Auton Res.* 2023;33(1):69-73. doi:10.1007/s10286-022-00897-8.
20. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5.
21. Magder S. The meaning of blood pressure. *Crit Care.* 2018; 22(1):257. doi:10.1186/s13054-018-2171-1.
22. Böhm M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(13):1337-48. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.049.
23. Girerd N, Coiro S, Benson L, et al. Hypotension in heart failure is less harmful if associated with high or increasing doses of heart failure medication: Insights from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail.* 2024;26:359-69. doi:10.1002/ejhf.3066.

Динамика фракции выброса левого желудочка после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности: трёхлетнее наблюдение

Панов С. А.^{1,2}, Чарая К. В.¹, Эрдниев Т. Н.¹, Гогиберидзе Н. А.¹, Советова С. А.^{1,2}, Богданова А. А.¹, Щекочихин Д. Ю.^{1,3}, Андреев Д. А.¹

¹ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России" (Сеченовский Университет). Москва, Россия; ²ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы". Москва, Россия; ³ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова". Москва, Россия

Цель. Изучить частоту и клинико-прогностическое значение изменений фенотипа хронической сердечной недостаточности (ХСН) на основе динамики фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в течение 3 лет.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включено 157 пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН). Оценивали результаты исходной ЭхоКГ и повторных исследований через 3, 6, 12, 24 и 36 мес. Пациентов разделили по исходной ФВ ЛЖ на подгруппы: ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) (<40%), ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ХСНунФВ) (40-49%) и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСнсФВ) (≥50%).

Результаты. Среди пациентов с исходной ХСНнФВ переход в подгруппу ХСнсФВ наблюдался у 14%, в ХСНунФВ у 20%, прирост ФВ ЛЖ >10% отмечен у 31% пациентов. В подгруппе ХСНунФВ у 48% пациентов ФВ ЛЖ нормализовалась, а у 22% снизилась <40%. В подгруппе ХСнсФВ снижение ФВ ЛЖ <40% зафиксировано в 10% случаев. Согласно модели Кокса, переход из подгруппы ХСНнФВ в подгруппу ХСН с улучшенной ФВ ассоциировался с более высокой общей выживаемостью (HR (hazard ratio) 4,57; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,039-20,177; p=0,04). Риск летального исхода по сердечно-сосудистой причине у пациентов, перешедших из подгруппы ХСНнФВ в любую другую подгруппу (ХСНунФВ, ХСнсФВ), также был ассоциирован с лучшей выживаемостью (HR 8,852; 95% ДИ: 1,139-68,805, p=0,04). А в подгруппе ХСнсФВ снижение ФВ <40% было ассоциировано с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых причин (HR 4,906; 95% ДИ: 1,086-22,153; p=0,039).

Заключение. Клинически значимое улучшение сократительной функции сердца наблюдается почти у половины пациентов с исходно сниженной ФВ и ассоциировано с лучшим прогнозом. Снижение ФВ ЛЖ в подгруппе ХСнсФВ является предиктором неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острая декомпенсация, эхокардиография, фракция выброса левого желудочка, амбулаторное наблюдение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/01-2026

Рецензия получена 02/02-2026

Принята к публикации 25/02-2026



Для цитирования: Панов С. А., Чарая К. В., Эрдниев Т. Н., Гогиберидзе Н. А., Советова С. А., Богданова А. А., Щекочихин Д. Ю., Андреев Д. А. Динамика фракции выброса левого желудочка после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности: трёхлетнее наблюдение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4764. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4764. EDN: CQGLYZ

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: panov0908@yandex.ru

[Панов С. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Сеченовский Университет, ORCID: 0009-0006-8422-9452, Чарая К. В. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Сеченовский Университет, ORCID: 0000-0002-7071-5752, Эрдниев Т. Н. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Сеченовский Университет, ORCID: 0000-0003-4253-1646, Гогиберидзе Н. А. — ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Сеченовский Университет, ORCID: 0000-0003-0243-6724, Советова С. А. — врач анестезиолог реаниматолог ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С. С. Юдина", ORCID: 0000-0001-6311-1996, Богданова А. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Сеченовский Университет, ORCID: 0000-0001-5509-8023, Щекочихин Д. Ю. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Сеченовский Университет, ORCID: 0000-0002-8209-2791, Андреев Д. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Сеченовский Университет, ORCID: 0000-0002-0276-7374].

Адреса организаций авторов: ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России" (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия; ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы", Коломенский проезд, д. 4, Москва, 115446 Россия; ГБУЗ города Москвы "Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова", Ленинский проспект, д. 8, Москва, 119049, Россия.

Addresses of the authors' institutions: I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119048, Russia; S. S. Yudin City Clinical Hospital, Kolomensky Proyezd, 4, Moscow, 115446, Russia; Pirogov City Clinical Hospital № 1, Leninsky Prospekt, 8, Moscow, 119049, Russia.

Left ventricular ejection fraction changes after an episode of decompensated acute heart failure: a three-year follow-up

Panov S. A.^{1,2}, Charaya K. V.¹, Erdniev T. N.¹, Gogiberidze N. A.¹, Sovetova S. A.^{1,2}, Bogdanova A. A.¹, Shchekochikhin D. Yu.^{1,3}, Andreev D. A.¹¹Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ²S. S. Yudin City Clinical Hospital. Moscow, Russia; ³Pirogov City Clinical Hospital № 1. Moscow, Russia

Aim. To study the incidence and clinical prognostic significance of changes in heart failure (HF) phenotype based on left ventricular ejection fraction (LVEF) changes over 3 years.

Material and methods. This retrospective study included 157 patients hospitalized with acute decompensated heart failure (ADHF). The results of baseline echocardiography and repeat examinations at 3, 6, 12, 24, and 36 months were assessed. Patients were divided into subgroups based on baseline LVEF as follows: HF with reduced LVEF (HFrEF) (<40%), HF with mildly reduced LVEF (HFmrEF) (40-49%), and HF with preserved LVEF (HFpEF) (≥50%).

Results. Among patients with baseline HFrEF, transition to the HFpEF subgroup was observed in 14%, and transition to the HFmrEF in 20%, while an increase in LVEF >10% was noted in 31% of patients. In the HFmrEF subgroup, LVEF normalized in 48% of patients, and decreased to <40% in 22%. In the HFpEF subgroup, a decrease in LVEF <40% was recorded in 10% of cases. According to the Cox model, the transition from the HFrEF subgroup to the HF with improved EF subgroup was associated with higher overall survival (HR (hazard ratio) 4,57; 95% confidence interval (CI): 1,039-20,177; p=0,04). The risk of cardiovascular death in patients who transitioned from the HFrEF subgroup to any other subgroup (HFmrEF, HFpEF) was also associated with improved survival (HR 8,852; 95% CI: 1,139-68,805, p=0,04). In the HFpEF subgroup, a decrease in LVEF <40% was associated with an increased risk of cardiovascular mortality (HR 4,906; 95% CI: 1,086-22,153; p=0,039).

Conclusion. Clinically significant improvement in cardiac function is observed in almost half of patients with a baseline reduced LVEF and

is associated with a better prognosis. A decrease in LVEF in the HFpEF subgroup is a predictor of unfavorable outcome.

Keywords: heart failure, acute decompensation, echocardiography, left ventricular ejection fraction, outpatient follow-up.

Relationships and Activities: none.

Panov S. A.* ORCID: 0009-0006-8422-9452, Charaya K. V. ORCID: 0000-0002-7071-5752, Erdniev T. N. ORCID: 0000-0003-4253-1646, Gogiberidze N. A. ORCID: 0000-0003-0243-6724, Sovetova S. A. ORCID: 0000-0001-6311-1996, Bogdanova A. A. ORCID: 0000-0001-5509-8023, Shchekochikhin D. Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, Andreev D. A. ORCID: 0000-0002-0276-7374.

*Corresponding author:
panov0908@yandex.ru

Received: 25/01-2026

Revision Received: 02/02-2026

Accepted: 25/02-2026

For citation: Panov S. A., Charaya K. V., Erdniev T. N., Gogiberidze N. A., Sovetova S. A., Bogdanova A. A., Shchekochikhin D. Yu., Andreev D. A. Left ventricular ejection fraction changes after an episode of decompensated acute heart failure: a three-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4):4764. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4764. EDN: CQGLYZ

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ ЛЖ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, ХСНунФВ — ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, ЭхоКГ — эхокардиография, HR — hazard ratio (отношение рисков).

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — клинический синдром, характеризующийся типичными симптомами (одышка, утомляемость, отёки) и объективными признаками (набухание шейных вен, ритм галопа, крепитация в лёгких), обусловленными структурными и/или функциональными нарушениями сердца [1]. Заболевание имеет прогрессирующее течение с чередованием периодов относительной стабильности и эпизодов ухудшения — острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН). Каждый эпизод ОДСН ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, включая рост риска повторных госпитализаций и смерти, несмотря на достижения современной терапии [2].

Оценка функции левого желудочка (ЛЖ) является ключевым компонентом диагностики, стратификации риска и выбора лечебной тактики. В повседневной практике наиболее доступным методом остаётся эхокардиография (ЭхоКГ), а фракция выброса (ФВ) ЛЖ, рассчитанная по биплановому

методу Симпсона, — основной количественный показатель систолической функции [3]. На основании ФВ ЛЖ выделяют фенотипы ХСН: с низкой ФВ (ХСНнФВ), умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) и сохранённой ФВ (ХСНсФВ) [1], что имеет прямые терапевтические последствия.

В последние годы внимание смещается от единовременной оценки ФВ ЛЖ к анализу её траектории во времени. Переходы между фенотипами ХСН на фоне лечения отражают гетерогенность заболевания и потенциальную обратимость систолической дисфункции у части пациентов [4, 5]. В рекомендациях подчёркнута клиническая значимость фенотипа ХСН с улучшенной ФВ ЛЖ [6]. Вместе с тем, данные о долгосрочной динамике ФВ ЛЖ, особенно после эпизода ОДСН, остаются ограниченными [7].

Цель исследования — изучить частоту и клинико-прогностическое значение изменений фенотипа, основанного на ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН в ходе 3-летнего наблюдения.

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

- Оценка фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографического исследования — наиболее распространенный и доступный метод оценки сократимости ЛЖ, положенный в основу классификации пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
- Со временем на фоне проведения оптимальной медикаментозной терапии или повторного сердечно-сосудистого события возможно как улучшение, так и ухудшение сократительной функции миокарда, что отражает изменение ФВ ЛЖ.

Что добавляют результаты исследования?

- У части пациентов с ХСН отмечается увеличение и даже нормализация ФВ ЛЖ при исходном снижении. У небольшой части пациентов с ХСН и исходно сохранной ФВ ЛЖ отмечается ее снижение при наблюдении в течение 3 лет.
- Динамическое изменение ФВ ЛЖ при длительном наблюдении является важным и доступным маркером прогноза при ХСН.

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

- Left ventricular ejection fraction (LVEF) assessment using echocardiography is the most common and accessible method for assessing LV contractility and forms the basis for classifying patients with heart failure (HF).
- Over time, with optimal pharmacotherapy or a recurrent cardiovascular event, myocardial contractility can either improve or worsen, reflecting LVEF changes.

What might this study add?

- Some patients with HF experience an increase or even normalization of LVEF after a baseline decrease. A small proportion of patients with HF and initially preserved LVEF experience a decrease during 3-year follow-up.
- Changes in LVEF during long-term follow-up are an important and accessible marker of prognosis in HF.

Материал и методы

Дизайн исследования и популяция. Выполнено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. В анализ включали пациентов, госпитализированных с ОДСН в период с декабря 2020г по ноябрь 2023г и ранее включённых в опубликованные регистры госпитального прогноза при ОДСН [8, 9]. Скрининг и включение пациентов в данный регистр проводились в первые 24 ч госпитализации. Для настоящего анализа отбирали пациентов, выписанных после индексной госпитализации и имеющих релевантные данные в электронной медицинской карте.

Критерии включения:

1. Выписка после индексной госпитализации по поводу ОДСН;
2. Наличие данных в электронной медицинской карте;
3. Наличие минимум двух ЭхоКГ: при выписке и как минимум одного исследования после выписки (амбулаторно и/или при повторной госпитализации).

Критерии невключения:

1. Смерть во время индексной госпитализации;
2. Отсутствие возможности оценить динамику ФВ ЛЖ в ходе наблюдения (отсутствие повторной ЭхоКГ и/или недостаточное качество визуализации).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России (выписка № 29-24).

ЭхоКГ выполняли в соответствии с рекомендациями [1, 3]. ФВ ЛЖ рассчитывали по биплановому методу Симпсона из апикальных 2-х и 4-камерных позиций. Анализировали все доступные ЭхоКГ после выписки (амбулаторные и выполненные при повторных госпита-

лизациях). Сроки повторных исследований не регламентировались и определялись лечащим врачом.

Данные группировали по временным точкам: 3, 6, 12, 24 и 36 мес. после индексной госпитализации. Средний срок наблюдения за пациентами составил 25 [15; 35] мес. Оценивалось влияние динамики изменений ФВ ЛЖ на риск смерти от всех причин, а также отдельно на риск смерти от сердечно-сосудистой причины.

Пациентов распределяли на подгруппы по исходной ФВ ЛЖ:

- ХСНнФВ: <40%;
- ХСНунФВ: 40-49%;
- ХСНсФВ: ≥50% [4].

Статистический анализ. Нормальность распределения оценивали тестом Колмогорова-Смирнова. Данные с нормальным распределением представлены как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD), при распределении, отличном от нормального, — как медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Межгрупповые сравнения выполняли t критерием Стьюдента или критерием Манна-Уитни. Категориальные переменные представлены как n (%); сравнение проводили χ^2 критерием или точным критерием Фишера при ожидаемых частотах <5.

Для оценки ассоциаций с риском события использовали модель пропорциональных рисков Кокса с расчётом отношения рисков (HR, hazard ratio) и 95% доверительного интервала (ДИ). Уровень значимости: $p < 0,05$. Анализ выполнен в SPSS Statistics 22.0.

Результаты

В исходную базу включено 235 пациентов, госпитализированных с ОДСН. После исключе-

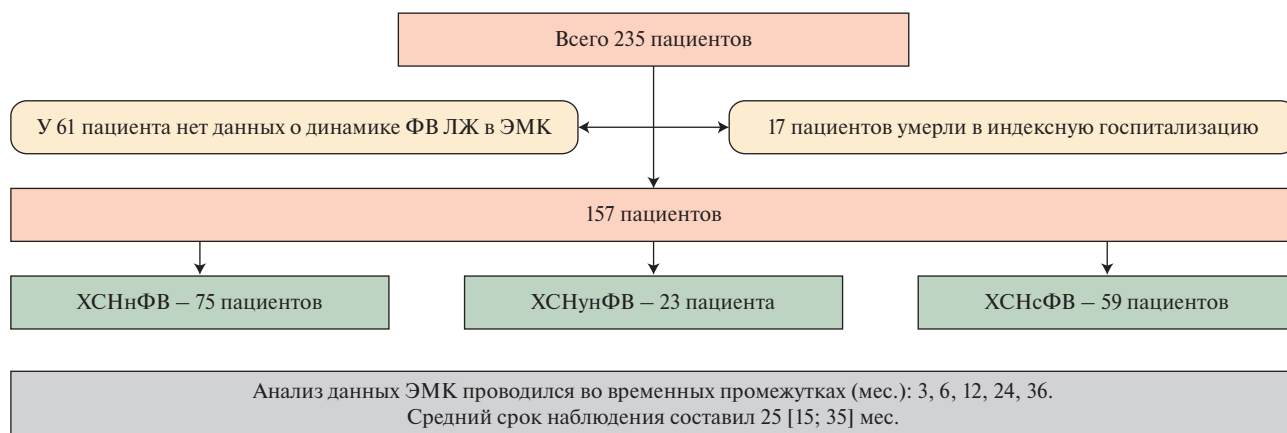


Рис. 1 Дизайн исследования.

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ; ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, ЭМК — электронная медицинская карта.

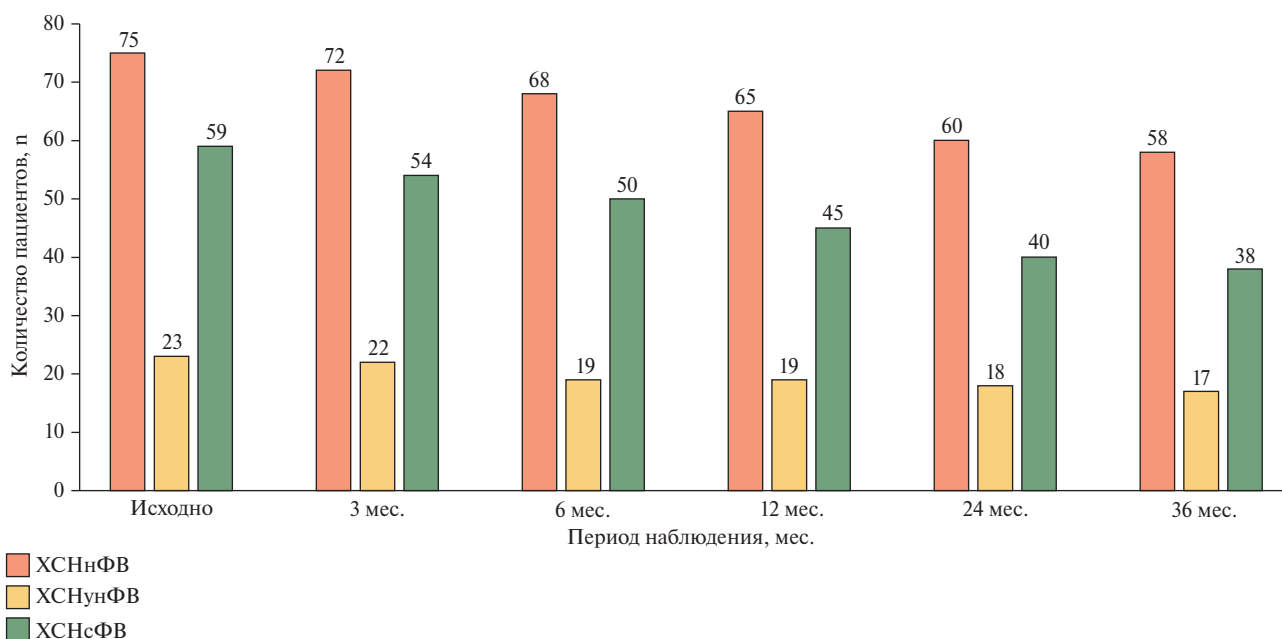


Рис. 2 Количество пациентов по каждому периоду наблюдения.

Примечание: ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

ния умерших во время индексной госпитализации (n=17) и пациентов без возможности достоверной оценки динамики ФВ ЛЖ (n=61) в финальный анализ включены 157 пациентов — общая группа (рисунок 1).

Средний возраст пациентов в общей группе составил $70,4 \pm 12,7$ лет, мужчины составили 56% (n=89). В связи с тяжестью клинического состояния 53 (34%) пациента потребовали госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, остальные пациенты проходили лечение

в профильном кардиологическом отделении (таблица 1).

Пациенты характеризовались высокой сердечно-сосудистой коморбидностью. Более чем у половины пациентов (n=82; 52%) в анамнезе имелся перенесённый инфаркт миокарда. Фибрилляция предсердий ранее регистрировалась у 110 (70%) пациентов, при этом у 102 (65%) пациентов она была зафиксирована на момент поступления.

Среди внесердечных сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались сахарный диабет

2 типа (n=47; 30%) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (n=38; 24%). Расчётная скорость клубочковой фильтрации при поступлении составила 50 [38; 66] мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕРІ). По данным ЭхоКГ среднее значение ФВ ЛЖ составило 41 [29; 56]%.
 На момент поступления пациенты имели выраженные признаки застойной сердечной недостаточности: гидроторакс выявлялся у 91 (58%) пациента, асцит — у 23 (15%) пациентов. Средний уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида составил 5220 [2356,00; 9800,00] пг/мл. Средняя начальная доза внутривенного фуросемида в общей группе составила 80 [60,00; 120,00] мг.

Анализ терапии при выписке показал высокую частоту назначения основных классов препаратов, рекомендованных для лечения ХСН. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина или ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина были назначены 139 (88%) пациентам, β-адреноблокаторы — 118 (75%) пациентам, антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 122 (77%) пациентам. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа были назначены 68 (43%) пациентам. Средний процент от целевой дозы на момент выписки составил 25 [25,00; 50,00]% для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина/ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, 25 [12,50; 36,45]% для β-адреноблокаторов.

В соответствии с исходной ФВ ЛЖ пациенты распределены на подгруппы: ХСНнФВ — 75 человек (47%), ХСНунФВ — 23 человека (15%), ХСНсФВ — 59 человек (37%). Средние значения ФВ ЛЖ составили 28±7% в подгруппе ХСНнФВ, 45±2% в подгруппе ХСНунФВ и 58 [55; 63]% в подгруппе ХСНсФВ.

Количество пациентов в каждой подгруппе по временным отрезкам представлено на рисунке 2.

При анализе подгрупп отмечены различающиеся траектории: в группе ХСНунФВ выявлено достоверное увеличение ФВ ЛЖ, в группе ХСНнФВ — тенденция к повышению (рисунок 3).

Среди пациентов с исходной ХСНнФВ (n=75) у 11 (14%) пациентов произошло полное восстановление ФВ ЛЖ с переходом в подгруппу ХСНсФВ. У 15 (20%) пациентов значение ФВ ЛЖ увеличилось до диапазона 40-49%, что соответствовало переходу в подгруппу ХСНунФВ. Прирост ФВ ЛЖ ≥10% по сравнению с исходным уровнем наблюдался у 23 (31%) пациентов. У 49 (65%) пациентов значение ФВ ЛЖ оставалось <40%. Таким образом, улучшение сократительной функции ЛЖ было зафиксировано у 45% пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов	
Показатель	Значение
Возраст, лет, М±SD	70,4±12,7
Мужчины, n (%)	89 (56)
Смерть, n (%)	44 (28)
Срок до смерти, мес., Ме [Q25; Q75]	25 [14,00; 35,00]
Смерть по сердечно-сосудистой причине, n (%)	24 (15)
Повторные госпитализации с ОДСН, n (%)	96 (61)
Госпитализация в течение 1-го мес., n (%)	24 (15)
Госпитализация в течение 3-х мес., n (%)	51 (32)
Госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, n (%)	51 (32)
Поступление в ОРИТ, n (%)	53 (34)
ЧКВ/АКШ в анамнезе, n (%)	30 (19)
ИМ в анамнезе, n (%)	82 (52)
СД, n (%)	47 (30)
ХОБЛ, n (%)	38 (24)
ГБ в анамнезе, n (%)	133 (84)
ФП, n (%)	110 (70)
Асцит, n (%)	23 (15)
Гидроторакс, n (%)	91 (58)
Инотропы, n (%)	4 (3)
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	41 [29,00; 56,00]
ФВ ЛЖ >50%, n (%)	59 (37)
ФВ ЛЖ 40-49%, n (%)	23 (15)
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	75 (47)
NT-проBNP пг/мл, Ме [Q25; Q75]	5220 [2356,00; 9800,00]
Петлевые диуретики амбулаторно, n (%)	84 (53)
ИАПФ/БРА/АРНИ при выписке, Ме [Q25; Q75]	25 [25,00; 50,00]
% от целевой дозы, Ме [Q25; Q75]	25 [25,00; 50,00]
ББ (0-нет, 1-да) при выписке, n (%)	118 (75)
% от целевой дозы, Ме [Q25; Q75]	25 [12,50; 36,45]
Спиринолактон при выписке, n (%)	122 (77)
% от целевой дозы, Ме [Q25; Q75]	50 [50,00; 50,00]
иНГЛТ-2 при выписке, n (%)	68 (43)
Начальная доза фуросемида в стационаре, мг, Ме [Q25; Q75]	80 [60,00; 120,00]
Доза фуросемида при выписке, мг, Ме [Q25; Q75]	40 [20,00; 40,00]
Комбинация диуретиков, n (%)	23 (15)

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АРНИ — ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина, ББ — β-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ГБ — гипертоническая болезнь, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа, ИМ — инфаркт миокарда, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, М±SD — среднее±стандартное отклонение, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

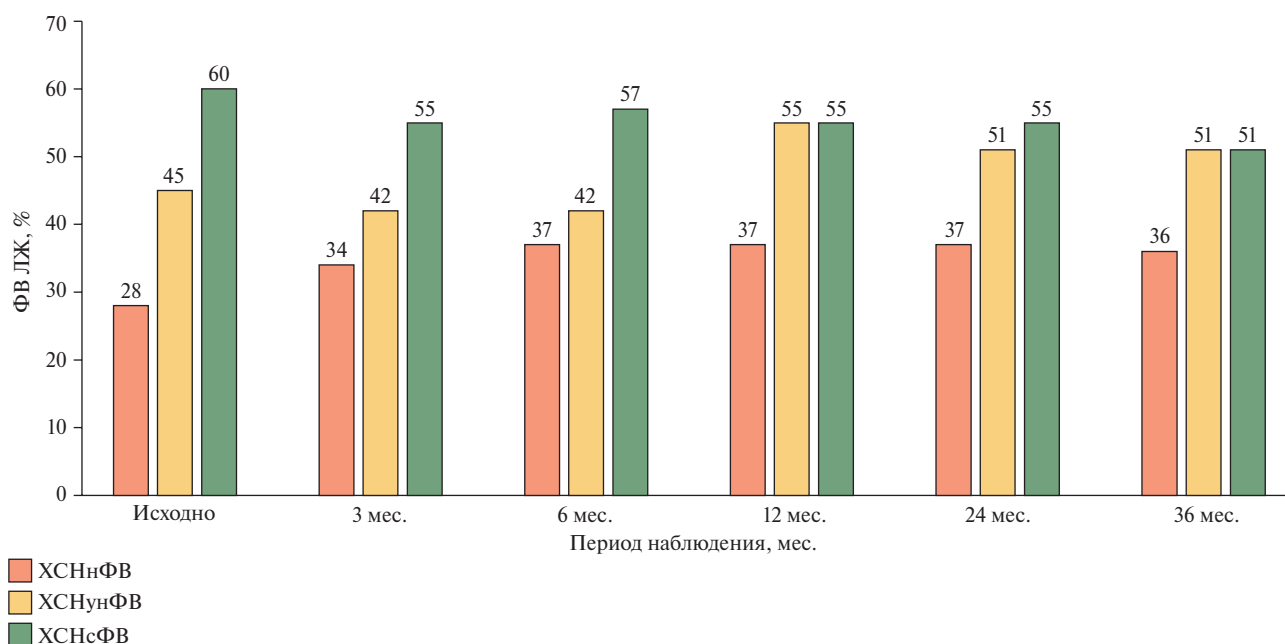


Рис. 3 Динамика изменений ФВ ЛЖ в подгруппах ХСНнФВ, ХСНунФВ, ХСНсФВ в течение 36 мес.

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ ЛЖ.

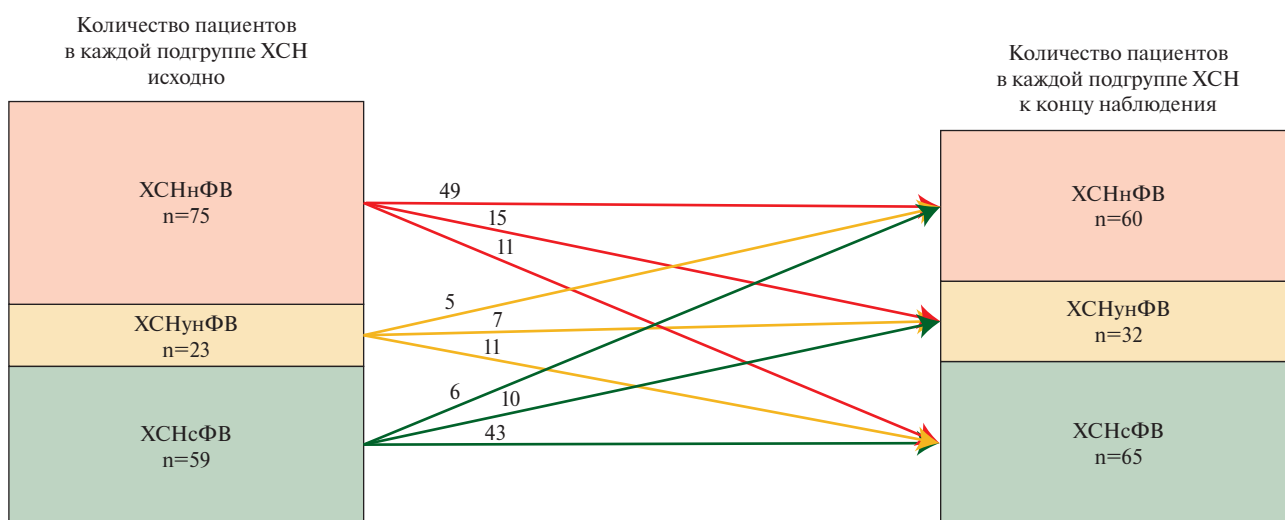


Рис. 4 Количество пациентов, перешедших в другую подгруппу ХСН по ФВ ЛЖ.

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ ЛЖ, ХСНсФВ — ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, ХСНунФВ — ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ.

В подгруппе пациентов с ХСНунФВ (n=23) у 11 (48%) пациентов ФВ ЛЖ увеличилась до $\geq 50\%$ с переходом в подгруппу ХСНсФВ. У 5 (22%) пациентов в ходе наблюдения отмечалось снижение ФВ ЛЖ $< 40\%$ с переходом в подгруппу ХСНнФВ, тогда как у 7 (30%) пациентов ФВ ЛЖ оставалась в диапазоне 40-49% (рисунок 4).

Среди пациентов с исходной ХСНсФВ (n=59) у 6 (10%) пациентов за период наблюдения произошло значимое снижение ФВ ЛЖ $< 40\%$ с переходом в подгруппу ХСНнФВ. У 10 (17%) пациентов отме-

чалось умеренное снижение ФВ ЛЖ до диапазона 40-49%, соответствующее переходу в подгруппу ХСНунФВ. У большинства пациентов (n=43; 73%) ФВ ЛЖ оставалась стабильной и сохранялась $\geq 50\%$ на протяжении всего периода наблюдения.

В модели Кокса риск летального исхода по любой причине у пациентов, перешедших из подгруппы ХСНнФВ в подгруппу ХСН с улучшенной ФВ ЛЖ ассоциировался с более высокой выживаемостью (HR 4,57; 95% ДИ: 1,039-20,177, p=0,04) (рисунок 5).

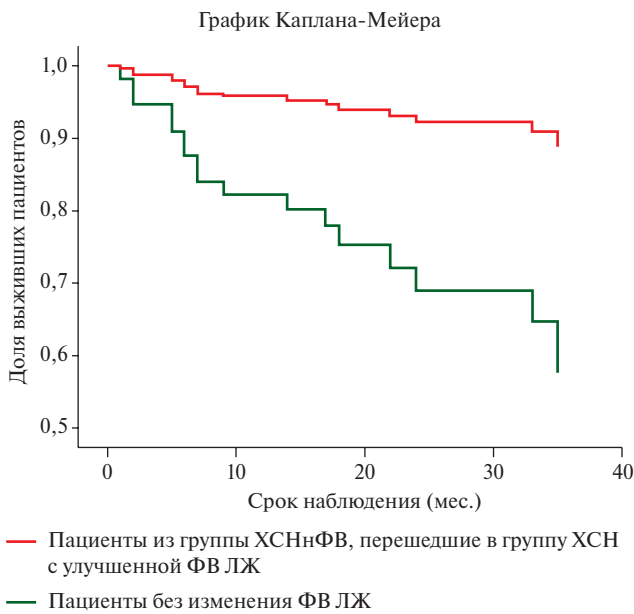


Рис. 5 Анализ выживаемости пациентов в подгруппе ХСНнФВ, перешедших в группу ХСН с улучшенной ФВ ЛЖ.

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — ХСН с низкой ФВ ЛЖ.

Также по данным регрессионного анализа Кокса риск летального исхода по сердечно-сосудистой причине у пациентов, перешедших из подгруппы ХСНнФВ в любую другую подгруппу (ХСНунФВ, ХСНсФВ), был ассоциирован с лучшей выживаемостью (HR 8,852; 95% ДИ: 1,139-68,805, $p=0,04$) (рисунок 6).

По результатам регрессионного анализа Кокса, изменения ФВ ЛЖ у пациентов с ХСНунФВ не имели статистически значимого влияния на летальные исходы.

В подгруппе ХСНсФВ при однофакторном регрессионном анализе Кокса снижение ФВ $<40\%$ с момента включения было ассоциировано с более высокой смертностью от сердечно-сосудистых причин (HR 4,906; 95% ДИ: 1,086-22,153; $p=0,039$) (рисунок 7).

Обсуждение

ФВ ЛЖ, измеренная по биплановому методу Симпсона, остаётся наиболее распространённым параметром оценки систолической функции, риска и тактики ведения пациентов с ХСН, включая перенёсших ОДСН [1, 3]. В то же время клиническая ценность ФВ ЛЖ возрастает при её динамической оценке, поскольку траектория изменения отражает ответ на терапию и неоднородность течения заболевания [10].

В настоящем одноцентровом ретроспективном исследовании была проанализирована динамика ФВ ЛЖ в течение трёхлетнего периода наблюдения у пациентов, перенёсших эпизод ОДСН. Получен-

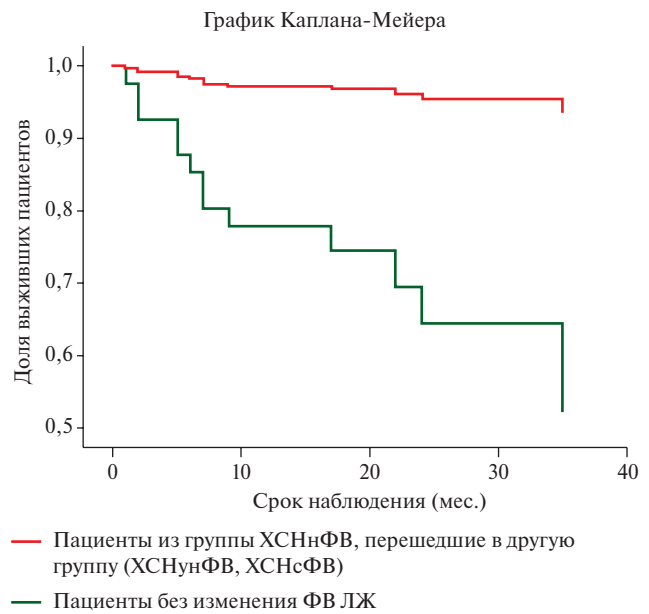


Рис. 6 Анализ выживаемости пациентов в подгруппе ХСНнФВ при переходе в другую группу (ХСНунФВ, ХСНсФВ).

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранённой ФВ ЛЖ, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ ЛЖ.

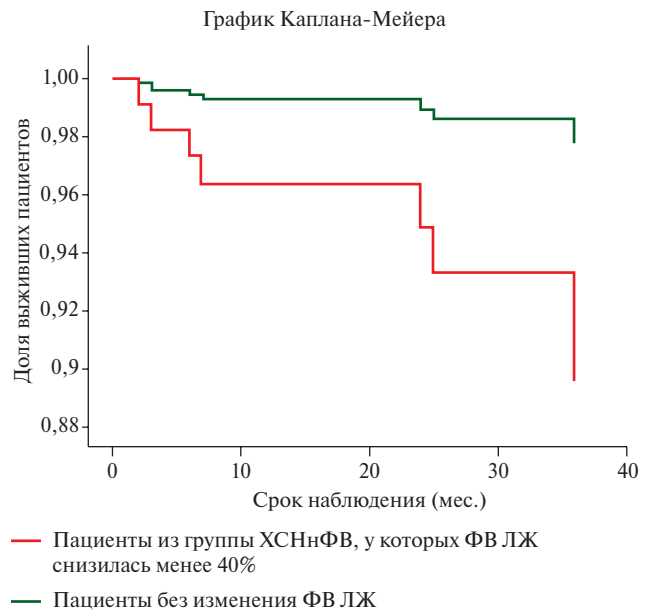


Рис. 7 Анализ выживаемости пациентов в подгруппе ХСНсФВ при снижении ФВ ЛЖ $<40\%$.

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСНсФВ — ХСН с сохранённой ФВ ЛЖ.

ные данные свидетельствуют о том, что в общей когорте пациентов статистически значимых изменений ФВ ЛЖ выявлено не было. Однако анализ подгрупп, сформированных в зависимости от исходного значения ФВ ЛЖ, продемонстрировал

принципиально различающиеся траектории изменения сократительной функции миокарда, что подчёркивает ограниченность использования однократного измерения ФВ ЛЖ для оценки долгосрочного прогноза.

В нашей когорте доля пациентов с ХСНнФВ составила 47%, с ХСНунФВ — 15%, а с ХСНсФВ — 37%. Полученное распределение отличается от данных популяционных и амбулаторных исследований, в которых доля пациентов с сохранённой ФВ ЛЖ достигает 50-60%, что было показано, в частности, в исследованиях Framingham Heart Study, Strong Heart Study и Cardiovascular Health Study [11-13]. Вероятной причиной выявленных различий является характер исследуемой популяции: в настоящее исследование включались исключительно пациенты, госпитализированные с ОДСН, что отражает более тяжёлое клиническое состояние и, соответственно, большую представленность пациентов с выраженной систолической дисфункцией. Сопоставимые результаты были ранее продемонстрированы и в отечественных исследованиях, выполненных в условиях стационарной помощи пациентам с ОДСН [14].

Несмотря на отсутствие значимой динамики ФВ ЛЖ в общей группе, у пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ было выявлено клинически значимое улучшение сократительной функции миокарда. Так, у 45% пациентов с ХСНнФВ отмечалось повышение ФВ ЛЖ, а у 30% пациентов были достигнуты критерии ХСН с улучшенной ФВ, включая полное восстановление ФВ ЛЖ у части больных. Эти данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [15], в которых доля пациентов с улучшенной или восстановленной ФВ ЛЖ варьировала в широких пределах и, как правило, составляла ~20-40% в зависимости от характеристик популяции и длительности наблюдения.

В современных рекомендациях Российского кардиологического общества подчёркивается значение фенотипа ХСН с улучшенной ФВ ЛЖ, который определяется как наличие исходной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ с последующим увеличением не менее чем на 10 процентных пунктов и достижением значения ФВ ЛЖ $> 40\%$ [1]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов данной категории клинические исходы, включая смерть и частоту госпитализаций, более благоприятны по сравнению с пациентами с персистирующей сниженной ФВ ЛЖ [16]. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают клиническую значимость выделения данной группы и подчёркивают необходимость регулярной оценки динамики ФВ ЛЖ в процессе лечения. При этом важно отметить, что улучшение или даже нормализация ФВ ЛЖ не означает полного выздоровления от сердечной недостаточности. Ранее

было показано, что прекращение или снижение интенсивности базисной терапии у пациентов с улучшенной ФВ ЛЖ ассоциировано с высоким риском повторного ухудшения систолической функции и клинического состояния.

Отсутствие выраженной положительной динамики ФВ ЛЖ в общей группе пациентов может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, в реальной клинической практике сохраняется недостаточная интенсивность титрации базисной терапии ХСН на амбулаторном этапе, что ранее отмечалось в ряде исследований, включая анализ причин недостижения целевых доз препаратов с доказанной эффективностью [17]. Во-вторых, существенную роль играют факторы, связанные с пациентом, включая пожилой возраст, наличие множественных сопутствующих заболеваний, социально-экономические ограничения и низкую приверженность терапии [18]. В-третьих, значительная часть пациентов имела тяжёлое исходное состояние, сопровождавшееся артериальной гипотензией, хронической болезнью почек и другими состояниями, ограничивающими возможность агрессивной титрации терапии.

Интересным представляется и тот факт, что у пациентов с исходно сохранённой ФВ ЛЖ в ходе наблюдения была зафиксирована неблагоприятная динамика: у 27% пациентов произошло снижение ФВ ЛЖ с переходом пациентов в категорию ХСНунФВ или ХСНнФВ. Это наблюдение подчёркивает динамический характер фенотипов ХСН и указывает на необходимость регулярного мониторинга ЭхоКГ даже у пациентов с исходно сохранённой систолической функцией.

При анализе влияния динамических изменений ФВ ЛЖ на 3-летний прогноз пациентов выявлено, что как переход из подгруппы ХСНнФВ в подгруппу ХСН с улучшенной ФВ ЛЖ, так и сам факт перехода в любую другую подгруппу (ХСНунФВ, ХСНсФВ) ассоциировался с более высокой выживаемостью. А в подгруппе ХСНсФВ снижение ФВ ЛЖ $< 40\%$ связано с неблагоприятным отдалённым прогнозом. Это подтверждается результатами нескольких ранее проведенных зарубежных исследований [19-21].

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ряд ограничений. К ним относятся ретроспективный одноцентровый дизайн, отсутствие стандартизованных сроков выполнения ЭхоКГ-исследований после выписки, а также возможное влияние межоператорской вариабельности при измерении ФВ ЛЖ. Кроме того, не проводился анализ приверженности пациентов терапии и динамики доз препаратов в ходе наблюдения, что могло повлиять на выявленные изменения ФВ ЛЖ.

Заключение

У пациентов после эпизода ОДСН динамика ФВ ЛЖ в течение 3 лет гетерогенна и зависит от

исходного фенотипа ХСН. В общей когорте статистически значимой динамики не выявлено, однако почти у половины пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ наблюдается клинически значимое улучшение сократительной функции, ассоциированное с более благоприятным прогнозом, а в группе ХСНсФВ факт снижения ФВ ЛЖ <40% связан с неблагоприятным отдаленным прогнозом. Получен-

ные результаты подтверждают необходимость регулярной динамической оценки ФВ ЛЖ после ОДСН для оптимизации стратификации риска и тактики ведения.

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

Литература/References

- 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.
- Panov S, Charaya K, Sovetova S, et al. Prognostic Value of Early Rehospitalization in Heart Failure Patients. J Clin Med. 2025;14(21):7720. doi:10.3390/jcm14217720.
- Matskeplishvili ST, Saidova MA, Mironenko MYu, et al. Standard transthoracic echocardiography. Guidelines 2024. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(2):6271. (In Russ.) Мацкешлишвили С. Т., Саидова М. А., Мироненко М. Ю. и др. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(2):6271. doi:10.15829/1560-4071-2025-6271.
- Ding Z, Si J, Zhang X, et al. Prognostic implications of left ventricular ejection fraction trajectory changes in heart failure. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1232404. doi:10.3389/fcvm.2023.1232404.
- Gu J, Yin ZF, Zhang HL, et al. Characteristics and outcomes of transitions among heart failure categories: a prospective observational cohort study. ESC Heart Fail. 2020;7(2):616-25. doi:10.1002/ehf2.12619.
- Writing Committee Members; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Card Fail. 2022;28(5):e1-167. doi:10.1016/j.cardfail.2022.02.010.
- Nakamaru R, Shiraiishi Y, Kohno T, et al. Treatment patterns and trajectories in patients after acute heart failure hospitalization. ESC Heart Fail. 2024;11(2):692-701. doi:10.1002/ehf2.14635.
- Sovetova S, Charaya K, Erdniev T, et al. Venous Excess Ultrasound Score Is Associated with Worsening Renal Function and Reduced Natriuretic Response in Patients with Acute Heart Failure. J Clin Med. 2024;13(20):6272. doi:10.3390/jcm13206272.
- Charaya K, Shchekochikhin D, Andreev D, et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use in acute heart failure: a pilot study. Open Heart. 2022;9:e001936. doi:10.1136/openhrt-2021-001936.
- Breathett K, Allen LA, Udelson J, et al. Changes in Left Ventricular Ejection Fraction Predict Survival and Hospitalization in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2016;9(10):e002962. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002962.
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol. 1999;33(7):1948-55. doi:10.1016/s0735-1097(99)00118-7.
- Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. Am J Cardiol. 2000;86(10):1090-6. doi:10.1016/s0002-9149(00)01165-6.
- Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol. 2001;87(4):413-9. doi:10.1016/s0002-9149(00)01393-x.
- Koziołova NA, Mironova SV, Ulybina EV. Acute decompensated heart failure in patients with prediabetes: relationship with risk factors and comorbidities. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(3):5373. (In Russ.) Козиолова Н. А., Миронова С. В., Улыбина Е. В. Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: связь с факторами риска и коморбидной патологией. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3):5373. doi:10.15829/1560-4071-2023-5373.
- Wybraniec MT, Orszulak M, Мęcka K, et al. Heart Failure with Improved Ejection Fraction: Insight into the Variable Nature of Left Ventricular Systolic Function. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(21):14400. doi:10.3390/ijerph192114400.
- Cao TH, Tay WT, Jones DJL, et al. Heart failure with improved versus persistently reduced left ventricular ejection fraction: A comparison of the BIOSAT-CHF (European) study with the ASIAN-HF registry. Eur J Heart Fail. 2024;26(12):2518-28. doi:10.1002/ehf.3378.
- Larina VN, Zamyatin KA, Sheregova EN, et al. Adherence to treatment as an integral component of the management of patients with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(1):5690. (In Russ.) Ларина В. Н., Замятин К. А., Шерегова Е. Н. и др. Приверженность лечению как неотъемлемый компонент тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2024;29(1):5690. doi:10.15829/1560-4071-2024-5690.
- Jarrah M, Khader Y, Alkouri O, et al. Medication Adherence and Its Influencing Factors among Patients with Heart Failure: A Cross Sectional Study. Medicina (Kaunas). 2023;59(5):960. doi:10.3390/medicina59050960.
- Zhang X, Sun Y, Zhang Y, et al. Characteristics and outcomes of heart failure with recovered left ventricular ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021;8:5383-91. doi:10.1002/ehf2.13630.
- Sun Y, Chen X, Zhang Y, et al. Reverse atrial remodeling in heart failure with recovered ejection fraction. J Am Heart Assoc. 2023;12:e026891. doi:10.1161/JAHA.122.026891.
- Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulou V, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. JAMA Cardiol. 2016;1:510-8. doi:10.1001/jamacardio.2016.1325.

Состояние микроциркуляции в сосудах бульбарной конъюнктивы у пациентов с гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью 1 стадии с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Давидович И. М., Корнеева Н. В., Ковалева Г. А.

ФГБОУ ВО "Дальневосточный государственный медицинский университет" Минздрава России. Хабаровск, Россия

Цель. Проведение сравнительного анализа состояния микроциркуляторного русла в сосудах бульбарной конъюнктивы у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-III стадий и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 1 стадии с сохранённой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) с аналогичными группами больных ГБ с предстадией ХСН и ГБ без ХСН.

Материал и методы. 139 пациентов с ГБ I-III стадий с сохранённой ФВ ЛЖ, обследованных по клиническим рекомендациям по "Хронической сердечной недостаточности (2024)", распределили в 3 группы: 1 — пациенты с ГБ без ХСН (n=31), 2 — пациенты с ГБ и предстадией ХСН (n=19), 3 — пациенты с ГБ и 1 стадией ХСН (n=89).

Результаты. Средний диаметр артериол, капилляров, артериоло-венулярное соотношение и число капилляров/1 мм² поверхности конъюнктивы среди пациентов с ГБ и ХСН 1 стадии были значительно меньшими в сравнении с 1 и 2 группами пациентов. Между пациентами 1 и 2 групп различий по представленным показателям установлено не было.

Заключение. У пациентов с ГБ с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ значимые изменения в микроциркуляции отмечаются только при наличии ХСН 1 стадии в сравнении с пациентами только с ГБ и с ГБ и предстадией ХСН. Они характеризуются меньшим средним диаметром артери-

ол, капилляров, артериоло-венулярного коэффициентом и количеством капилляров/1 мм² поверхности конъюнктивы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, микроциркуляция, микроциркуляторное русло, сохранённая фракция выброса.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 15/10-2025

Рецензия получена 29/10-2025

Принята к публикации 04/12-2025



Для цитирования: Давидович И. М., Корнеева Н. В., Ковалева Г. А. Состояние микроциркуляции в сосудах бульбарной конъюнктивы у пациентов с гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью 1 стадии с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4647. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4647. EDN: XNJCXQ

Bulbar conjunctival microcirculation in patients with hypertension and stage 1 heart failure with preserved ejection fraction

Davidovich I. M., Korneeva N. V., Kovaleva G. A.

Far Eastern State Medical University. Khabarovsk, Russia

Aim. To analyze microcirculation in the bulbar conjunctival vessels of patients with stage I-III hypertension and stage 1 heart failure (HF) with preserved ejection fraction (EF) with similar groups of patients with hypertension and pre-HF and hypertension without HF.

Material and methods. One hundred thirty-nine patients with stage I-III hypertension and preserved EF, examined according to the 2024 Heart Failure clinical guidelines, were divided into three following groups: group 1 — patients with hypertension without HF (n=31), group 2 — patients with hypertension and pre-HF (n=19), and group 3 — patients with hypertension and stage I HF (n=89).

Results. The mean arteriolar and capillary diameters, arteriole-to-venule ratio, and number of capillaries per mm² of conjunctival surface

were significantly lower among patients with hypertension and stage I HF compared to groups 1 and 2. No differences in these parameters were found between patients in groups 1 and 2.

Conclusion. In patients with hypertension and an EF $\geq 50\%$, significant changes in microcirculation are observed only in stage 1 HF, compared to patients with hypertension alone and with hypertension and pre-CHF. These changes are characterized by a smaller mean arteriolar and capillary diameter, arteriole-venule ratio, and capillaries per mm² of conjunctival surface.

Keywords: heart failure, hypertension, microcirculation, microcirculatory bed, preserved ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: Gladkova1982@mail.ru

[Давидович И. М. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-7271-4094, Корнеева Н. В.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9878-180X, Ковалева Г. А. — ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-6222-0488].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Дальневосточный государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Муравьева-Амурского, д. 35, Хабаровск, 680000, Россия.
Addresses of the authors' institutions: Far Eastern State Medical University, Muravyova-Amurskogo str., 35, Khabarovsk, 680000, Russia.

Davidovich I. M. ORCID: 0000-0001-7271-4094, Korneeva N. V.* ORCID: 0000-0001-9878-180X, Kovaleva G. A. ORCID: 0000-0001-6222-0488.

*Corresponding author: Gladkova1982@mail.ru

Received: 15/10-2025

Revision Received: 29/10-2025

Accepted: 04/12-2025

For citation: Davidovich I. M., Korneeva N. V., Kovaleva G. A. Bulbar conjunctival microcirculation in patients with hypertension and stage 1 heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4):4647. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4647. EDN: XNJXCQ

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ГБ — гипертоническая болезнь, ЛЖ — левый желудочек сердца, МЦ — микроциркуляция, МЦР — микроциркуляторное русло, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — ХСН с сохранённой ФВ, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- При хронической сердечной недостаточности (ХСН) сведения об изменении в микроциркуляции были получены среди пациентов с далеко зашедшей сердечной недостаточностью с низкой или реже, с умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка.
- Изменения характеризовались функциональным разрежением капилляров на единицу площади с увеличением их длины и диаметров.

Что добавляют результаты исследования?

- Изменившиеся в последние годы подходы к классификации ХСН (разделение на ФВ, стадии) и её диагностике, позволили на модели пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-III стадий с сохранённой ФВ левого желудочка определить наличие статистически значимых изменений в микроциркуляции только при ХСН I стадии в сравнении с пациентами только с ГБ и с ГБ и предстадией ХСН.

Key messages

What is already known about the subject?

- In heart failure (HF), changes in microcirculation were observed in patients with advanced heart failure with reduced or, less commonly, mildly reduced ejection fraction (EF).
- The changes were characterized by a functional rarefaction of capillaries per unit area with an increase in their length and diameter.

What might this study add?

- Approaches to HF classification (division into EF, stages) and its diagnosis that have changed in recent years have made it possible, using a model of patients with stage I-III hypertension with preserved EF, to determine significant changes in microcirculation only in stage I HF in comparison with patients with only HTN and with HTN and preCHF.

Введение

Изменившаяся в последние годы парадигма хронической сердечной недостаточности (ХСН) с выделением фенотипов на основании фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), заставила обратить особое внимание на фенотип с сохранённой ФВ (ХСНсФВ) ($\geq 50\%$), имеющий широкую распространенность и не менее серьезный прогноз, чем хорошо известный фенотип со сниженной ФВ ($< 40\%$) [1]. На сегодняшний день в научном сообществе обсуждаются два принципиальных взгляда на патогенез ХСНсФВ [2]. В связи с выходом в 2024г новых клинических рекомендаций по ХСН с четкими критериями диагностики этого фенотипа [3], изучение различных аспектов функционирования сердечно-сосудистой системы у таких пациентов представляет безусловный интерес. Микроциркуляция (МЦ), являясь начальным и конечным звеном функционирования сердечно-сосудистой системы, вовлекается в патологический

процесс и при ХСН. Опубликованные на эту тему результаты исследований были получены до принятия новой классификации и содержат информацию об изменениях в микроциркуляторном русле (МЦР) в основном у больных с ХСН II-III стадий с низкой или, реже, с умеренно сниженной ФВ ЛЖ [4, 5]. Они проявлялись в основном преобладанием стазического и спастического гемодинамических типов МЦ [5] и функциональным разрежением капилляров на единицу площади, сопровождающимся увеличением их длины и диаметров [6]. Имеется единственная работа, в которой было оценено состояние МЦ помощью компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с ХСН с ФВ выше и ниже 52% в сравнении со здоровыми лицами [7]. На сегодняшний день произошли изменения как в классификации ХСН (разделение на ФВ, стадии), так и её диагностике и тактике лечения. С учетом изложенного возникает настоящий интерес и к оценке состояния МЦР у пациентов

с различными фенотипами ХСН, особенно с сохранённой ФВ ЛЖ.

Цель исследования состояла в проведении сравнительного анализа состояния МЦР в сосудах бульбарной конъюнктивы у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) I-III стадий и ХСН 1 стадии с сохранённой ФВ ЛЖ с аналогичными группами больных ГБ с предстадией ХСН и ГБ без ХСН.

Материал и методы

Отбор пациентов в исследование проходил с 12.2023г по 07.2025г: всего включено 139 пациентов с ГБ I-III стадий с сохранённой ($\geq 50\%$) ФВ ЛЖ, подписавших информированное добровольное согласие на участие (протокол одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России № 2 от 20.11.2023). С целью диагностики ХСН всем пациентам проведено обследование в соответствии с клиническими рекомендациями [3]. На основании полученных результатов всех больных ГБ распределили в 3 группы: 1 группа — пациенты с ГБ без ХСН ($n=31$, без симптомов и признаков в настоящем и/или прошлом и отсутствии по данным обследования признаков нарушения структуры и/или функции сердца); 2 группа — пациенты с ГБ и предстадией ХСН ($n=19$, не имеющие в настоящем и/или прошлом симптомов и признаков, но имеющие по результатам обследования наличие структурных и/или функциональных изменений в сердце по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или увеличение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови); 3 группа — пациенты с ГБ и 1 стадией ХСН ($n=89$, у которых имелись в настоящем и/или прошлом симптомы и признаки ХСН и наличие лабораторно-инструментальных критериев нарушения структуры и/или функции сердца).

МЦ изучали методом биомикроскопии бульбарной конъюнктивы с помощью установки, состоящей из щелевой лампы, жёстко фиксированной к одному из её окуляров цифровой видеокамеры SONY HDR-CX530E, и персонального компьютера, дающей возможность получать видео-, а затем фото фрагментов МЦР конъюнктивы с увеличением $\times 96$ [8]. Исследование проводили до получения полного перечня результатов обследования, позволяющих отнести пациента к одной из трех групп, чтобы исключить возможное субъективное влияние на результат. Морфометрию микрососудов осуществляли по микрофотографиям с экрана компьютера с помощью предварительно откалиброванной под нужный масштаб экранной микролинейки, результаты получали в микрометрах (мкм). Количество капилляров/1 мм² поверхности конъюнктивы оценивали, используя пропорцию: количество капилляров в поле зрения делили на площадь анализируемого участка в мм, рассчитанную с помощью экранной линейки. Кроме того, анализировали качественные признаки, позволяющие судить о сосудистой проницаемости: наличие общей и участков локальной отёчности конъюнктивы в виде "вуалей", липоидоза.

Критерии не включения: ФВ ЛЖ $< 50\%$, вторичные формы артериальной гипертонии, наличие нестабильных форм ишемической болезни сердца (ИБС), фибрилляции предсердий, частых экстрасистол, синоатриальной и атриовентрикулярных блокад с выпадением комплексов QRS на электрокардиограмме, гипертрофической

или инфильтративной кардиомиопатии, гемодинамически значимых одно- или двусторонних стенозов сонных артерий, хронической болезни почек (ХБП) ≥ 3 б стадий, онкологии любой локализации и стадии, заболеваний крови, в т.ч. анемии, заболеваний щитовидной железы, энцефалопатии, не позволяющей выполнить команды оператора при проведении биомикроскопии бульбарной конъюнктивы, заболеваний и/или травм глаз, применение глазных и/или назальных спреев, отказ пациентов от участия в исследовании.

Результаты оценивали, сравнивая параметры групп без ХСН (1 и 2) с группой пациентов с ХСН 1 стадии (3 группа). Учитывая отсутствие в группах 1 и 2 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и наличие таковых в группе 3, для исключения влияния на МЦ-параметры этого заболевания дополнительно проведён субанализ сравнения 1 и 2 групп с 3 группой пациентов, из которой исключили тех, кто страдал СД 2 типа ($n=72$).

Статистическая обработка данных исследования выполнялась с использованием программ статистического анализа R версии 4.4.0 (R Core Team (2024). <https://www.R-project.org/>) и IMB SPSS версии 20.

Нормальность распределений проверялась критерием Шапиро-Уилка. Подавляющее большинство выборок не являлись нормально распределёнными, поэтому данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха — Me [Q25; Q75]. Количественные показатели в 2 группах сравнивались с помощью критерия U Манна-Уитни. При сравнении ≥ 3 групп в качестве omnibus-теста использовался критерий Краскела-Уоллиса с последующими апостериорными тестами Данна (сравнения "все-со-всеми"). При сравнении нескольких групп с одной контрольной группой (сравнения "многие-с-одним") применялся тест Коновера. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные признаки в группах сравнивались с использованием точного 2-стороннего критерия Фишера. При сравнении ≥ 3 групп применялся точный критерий Фишера для таблиц $m \times n$ и последующими попарными сравнениями групп. Множественные сравнения групп проводились с поправкой p значений методом Холма-Бонферрони. Уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

Результаты

Сравнительная характеристика трёх групп пациентов с ГБ представлена в таблице 1, данные которой показывают, что пациенты с ГБ без ХСН и предстадией ХСН (1 и 2 группы) были значительно моложе больных ГБ и ХСН 1 стадии. В 1 и 2 группах преобладали мужчины, в 3 группе — женщины со статистической разницей. Такое формирование групп из общей когорты включённых в наше исследование пациентов повторяет закономерности, показанные в крупных исследованиях об увеличении частоты ХСН в старшей возрастной группе с преобладанием среди лиц с ХСНсФВ женщин [9, 10] и позволяет считать полученные результаты по другим признакам — корректными, наиболее вероятно отражающими также популяционные за-

Таблица 1

Половозрастные характеристики пациентов с ГБ сравниваемых групп

Показатель	Группа 1 АГ без ХСН (n=31)	Группа 2 Предстадия ХСН (n=19)	Группа 3 ХСН 1 стадии (n=89)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	48 [42; 54]	47 [44; 50]	62 [54; 65]	p ₁₋₂ =0,86 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Пол, М:Ж, n (%)	23:8 (74/26)	15:4 (79/21)	35:54 (39/61)	p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,004
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	27,5 [25,9; 30,6]	31,0 [26,1; 33,9]	29,0 [26,0; 33,7]	p=0,39
САД, мм рт.ст., М±SD	133±20	132±15	132±23	p=0,81
ДАД, мм рт.ст., М±SD	78±12	81±10	80±12	p=0,71
Пульс, уд./мин, Ме [Q25; Q75]	66 [62; 78]	67 [66; 73]	68 [63; 76]	p=0,98
Стадия ГБ I/II/III, n, I/II/III, %	7/17/7 23/54/23	3/12/4 16/63/21	1/22/66 1/25/74	p ₁₋₂ =0,45 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Риск ССО 2/3/4, n, 2/3/4, %	3/11/17 10/35/55	0/12/7 0/63/37	0/9/80 0/10/90	p ₁₋₂ =0,11 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Длительность ГБ, (годы), Ме [Q25; Q75]	5,0 [4,0; 10,0]	7,0 [4,5; 11,5]	10,0 [7,0; 20,0]	p ₁₋₂ =0,5 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,044
Контроль АД, n (%)	13 (42)	3 (16)	29 (33)	p=0,16
СД 2 типа, n (%)	0 (0)	0 (0)	17 (19)	p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ =0,018 p ₂₋₃ =0,078
ИБС, n (%)	7 (23)	4 (21)	55 (62)	p ₁₋₂ =1 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,004

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность; p₁₋₂ — значения статистической значимости p при сравнении 1 и 2 групп, p₁₋₃ — значения статистической значимости p при сравнении 1 и 3 групп, p₂₋₃ — значения статистической значимости p при сравнении 2 и 3 групп; М±SD — среднее стандартное отклонение, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

кономерности. Пациенты всех групп получали гипотензивную терапию основными классами препаратов: блокаторами ренин-ангиотензиновой системы, блокаторами медленных кальциевых каналов, тиазидоподобными диуретиками, β-адреноблокаторами, кроме того: статинами и эзетимибом, ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и аллопуринолом, частота назначения которых была сопоставима, терапия ацетилсалициловой кислотой назначалась значимо чаще пациентам 3 группы (70%) vs 23% в первой (p<0,05) и 21% во второй (p<0,05) группах, что связано с наличием сопутствующей ИБС у 62% пациентов в 3 группе. Величины систолического и диастолического артериального давления, пульса и процент контроля артериального давления, измеренные перед проведением конъюнктивальной биомикроскопии в трёх группах были сопоставимы.

Среди пациентов с ГБ основным ассоциированным клиническим состоянием была стабильная ИБС, представленная стенокардией напряжения, постинфарктным кардиосклерозом, бессимптом-

ным поражением коронарного русла атеросклерозом, выявленным при проведении мультиспиральной компьютерной томографии или коронарной ангиографии, а также СД 2 типа. Наличие этих заболеваний позволяло классифицировать ГБ III стадии, которая достоверно чаще встречалась у пациентов 3 группы в сравнении со 2 и 1. СД 2 типа регистрировали только среди пациентов с ГБ и ХСН 1 стадии. Это послужило основанием при анализе данных МЦ провести отдельно сравнение пациентов 3 группы с 1 и 2, после исключения из нее больных с сопутствующим СД 2 типа, чтобы оценить влияние СД 2 типа на полученные МЦ-результаты.

Данные обследования, позволившие распределить пациентов в одну из трёх групп, представлены в таблице 2.

Учитывая время начала настоящего исследования (декабрь 2023г), когда ещё не были чётко сформулированы ЭхоКГ-критерии оценки диастолической функции ЛЖ, ряд критериев, обозначенных в клинических рекомендациях 2024г (доплеровское соотношение E/e' и индекс объёма левого

Таблица 2

Результаты ЭхоКГ и уровня NT-проBNP в исследуемых группах пациентов с ГБ

Показатель	Группа 1 АГ без ХСН (n=31)	Группа 2 Предстадия ХСН (n=19)	Группа 3 ХСН 1 стадии (n=89)	p
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	63,0 [60,0; 65,0]	63,0 [60,5; 65,0]	62,0 [59,0; 66,0]	p=0,98
Е/А, Ме [Q25; Q75]	1,20 [0,98; 1,30]	0,90 [0,77; 1,10]	0,78 [0,68; 0,90]	p ₁₋₂ =0,024 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,1
Наличие ГМЛЖ, n (%)	11 (35)	12 (63)	57 (64)	p ₁₋₂ =0,16 p ₁₋₃ =0,02 p ₂₋₃ =1
Наличие ДД, n (%)	0 (0)	7 (37)	42 (47)	p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,45
ИММ ЛЖ, г/м ² , М±SD	94±11	118±13	115±22	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,36
Наличие концентрической ГМЛЖ, n (%)	0 (0)	17 (89)	62 (70)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,092
СДЛА, мм рт.ст., Ме [Q25; Q75]	24 [23; 25]	23 [22; 24]	25 [23; 28]	p=0,069
Значение NT-проBNP, пг/мл, Ме [Q25; Q75]	43,2 [12,8; 51,0]	50,0 [25,6; 63,6]	76,0 [50,0; 132,0]	p ₁₋₂ =0,71 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001

Примечание: ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ДД — диастолическая дисфункция, Е/А — соотношение скорости трансмитрального потока Е к скорости трансмитрального потока А, ИММ ЛЖ — индекс миокарда левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид; p₁₋₂ — значения статистической значимости p при сравнении 1 и 2 групп, p₁₋₃ — значения статистической значимости p при сравнении 1 и 3 групп, p₂₋₃ — значения статистической значимости p при сравнении 2 и 3 групп; М±SD — среднее стандартное отклонение, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

Таблица 3

Результаты сравнения параметров МЦР в группах наблюдения

Показатель	Группа 1 АГ без ХСН (n=31)	Группа 2 Предстадия ХСН (n=19)	Группа 3 ХСН 1 стадии (n=89)	p
Средний диаметр венул (мкм), М±SD	38,44±3,30	39,19±4,21	39,89±5,00	p=0,26
Средний диаметр артериол (мкм), Ме [Q25; Q75]	20,7 [20,0; 21,8]	21,1 [19,8; 22,4]	19,7 [17,6; 21,2]	p ₁₋₂ =0,91 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,005
АВК, М±SD	0,55±0,03	0,54±0,03	0,49±0,07	p ₁₋₂ =0,57 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Средний диаметр капилляров (мкм), М±SD	9,47±1,36	9,04±2,06	7,73±1,78	p ₁₋₂ =0,43 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,011
Среднее число капилляров, ед/мм ² , Ме [Q25; Q75]	6,6 [5,9; 7,8]	5,9 [5,7; 6,8]	4,2 [3,3; 5,1]	p ₁₋₂ =0,44 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Общая отечность конъюнктивы, n (%)	7 (23)	6 (32)	30 (34)	p=0,53
Локальная отечность конъюнктивы, n (%)	17 (55)	10 (53)	44 (49)	p=0,91
Липоидоз, n (%)	17 (55)	14 (74)	55 (62)	p=0,44

Примечание: АВК — артериоло-венулярный коэффициент, АГ — артериальная гипертония, ХСН — хроническая сердечная недостаточность; p₁₋₂ — значения статистической значимости p при сравнении 1 и 2 групп, p₁₋₃ — значения статистической значимости p при сравнении 1 и 3 групп, p₂₋₃ — значения статистической значимости p при сравнении 2 и 3 групп; М±SD — среднее стандартное отклонение, Ме [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

предсердия), среди наших пациентов определялись не всегда, что не позволило представить статистический анализ этих критериев. Однако другие при-

знаки, подтверждающие структурные и/или функциональные изменения в сердце, представленные в таблице 2, показывают закономерное статисти-

Таблица 4

Результаты сравнения параметров МЦР в группах пациентов без ХСН с пациентами, страдающими ХСН без СД 2 типа

Показатель	Группа 1 АГ без ХСН (n=31)	Группа 2 Предстадия ХСН (n=19)	Группа 3 ХСН 1 стадии без СД 2 типа (n=72)	p
Средний диаметр венул (мкм), M±SD	38,44±3,30	39,19±4,21	39,99±5,04	p=0,22
Средний диаметр артериол (мкм), Me [Q25; Q75]	20,7 [20,0; 21,8]	21,1 [19,8; 22,4]	19,8 [17,8; 21,4]	p ₃₋₁ =0,002 p ₃₋₂ =0,004
ABK, M±SD	0,55±0,03	0,54±0,03	0,49±0,07	p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001
Средний диаметр капилляров (мкм), M±SD	9,47±1,36	9,04±2,06	7,71±1,85	p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ =0,003
Среднее число капилляров, ед./мм ² , Me [Q25; Q75]	6,6 [5,9; 7,8]	5,9 [5,7; 6,8]	4,2 [3,2; 4,9]	p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001
Общая отечность конъюнктивы, n (%)	7 (23)	6 (32)	21 (29)	p=0,78
Локальная отечность конъюнктивы, n (%)	17 (55)	10 (53)	39 (54)	p=0,99
Липоидоз, n (%)	17 (55)	14 (74)	45 (62)	p=0,42

Примечание: ABK — артериоло-венулярный коэффициент, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

В данном случае в качестве апостериорного использован критерий Коновера (многие-к-одному). Статистическая значимость представлена так: p₃₋₁ — сравнение 3 группы пациентов без ХСН и СД 2 типа с 1 группой; p₃₋₂ — сравнение 3 группы пациентов без ХСН и СД 2 типа со 2 группой. M±SD — среднее стандартное отклонение, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах].

чески значимое их увеличение в группах пациентов с предстадией ХСН и ХСН 1 стадии в сравнении с 1 группой. Повышенный уровень NT-proBNP регистрировали только в 3 группе, его значения не превышали 698,0 пг/мл.

Анализ параметров МЦР в группах исследования приведен в таблице 3, данные которой показывают, что средний диаметр венул во всех группах был одинаковым. Средний диаметр артериол, капилляров, артериоло-венулярное соотношение и число капилляров/1 мм² поверхности конъюнктивы в 3 группе пациентов с ГБ и ХСН 1 стадии были статистически значимо меньшими в сравнении с 1 и 2 группами пациентов с ГБ без ХСН и предстадией ХСН. Между пациентами 1 и 2 групп различий по представленным показателям установлено не было. Признаки, характеризующие сосудистую проницаемость, общая и участки локальной отёчности конъюнктивы, липоидоз, были сопоставимы во всех группах больных ГБ.

Сравнительный субанализ показателей МЦ между пациентами 1 и 2 групп с больными 3 группы с ГБ и ХСН 1 стадии, после исключения из неё лиц с СД 2 типа представлен в таблице 4. Необходимо подчеркнуть, что Me возраста в данной подгруппе пациентов с ГБ и ХСН 1 стадии без СД 2 типа не отличалась в целом от 3 группы (62 [54; 65] лет), это же касалось и распределения по полу (мужчины:женщины=28:44 (39/61%).

Проведенный субанализ выявил аналогичные закономерности со стороны размерных параметров микрососудов бульбарной конъюнктивы, как и в це-

лом по всей 3 группе (таблица 4). Полученные результаты были идентичны, представленным в таблице 3 и не снижали их статистической значимости.

Обсуждение

Растущая распространенность ХСНсФВ, по мнению экспертов, обусловлена нарастающим вкладом таких заболеваний как артериальная гипертензия, ожирение, ХБП и уменьшением вклада ИБС и инфаркта миокарда [2]. В настоящее исследование были включены пациенты, страдающие ГБ с ФВ ЛЖ ≥50%. В качестве сопутствующих состояний и заболеваний пациенты могли иметь бессимптомный атеросклероз коронарных артерий, стабильную ИБС, в т.ч. перенесенный ранее (более года назад) инфаркт миокарда, гемодинамически не значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий и восходящего отдела аорты, гиперурикемию и подагру вне обострения, ХБП до 3а стадии включительно, хронический бронхит, ассоциированный с курением. После проведения обследования согласно клиническим рекомендациям по ХСН, пациенты были распределены в 3 группы в зависимости от наличия симптомов и признаков и критериев, позволяющих подтвердить структурные и/или функциональные изменения в сердце. Следует отметить, что первоначально, до включения в исследование, ни у одного пациента, страдающего исключительно ГБ, не была диагностирована ХСН 1 стадии. С увеличением продолжительности жизни, закономерно присоединяются ассоциированные клинические состояния, которые, вероятно яв-

ляются ключевыми в формировании ХСН при ГБ. Наша выборка и распределение пациентов в группах повторили данные эпидемиологических исследований о преобладании ХСН среди лиц более старшего возраста, а среди фенотипа ХСНсФВ — женщин [9, 10]. В группе пациентов с ХСН 1 стадии длительность ГБ была статистически значимо большей (10,0 [7,0; 20,0] лет) в сравнении с группами без ХСН (5,0 [4,0; 10,0] лет для 1 группы, $p_{1-3} < 0,001$, и 7,0 [4,5; 11,5] лет для 2 группы $p_{3-2} = 0,044$). Чаше в группе пациентов с ХСН 1 стадии выявляли ГБ III стадии с наличием сопутствующих ИБС и/или СД.

О возможности сравнения МЦ-параметров в таких неравнозначных по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям группах, следует сказать как о неизбежной необходимости, понимая дизайн исследования и задачу, которую мы поставили перед собой: определить, какие пациенты составляют выделенные нами группы и в какой из них начинают появляться значимые изменения в МЦ.

Интересны полученные нами результаты о сопоставимых параметрах МЦ в 1 и 2 группах пациентов с ГБ. Принципиальное различие этих групп заключается при отсутствии симптоматики в настоящем и/или прошлом, появление при предстадии (во 2 группе) в отличие от 1 группы структурных и/или функциональных изменений в сердце (в нашем исследовании — это ЭхоКГ критерии). Полагаем, что у пациентов с ГБ и ФВ $\geq 50\%$, при наличии предстadium ХСН, функциональные возможности организма (систем, участвующих в формировании ХСН) полностью компенсируют гемодинамические потребности организма, не подключая значимых изменений в системе МЦ. Возможно, это может быть одним из объяснений, почему в современных клинических рекомендациях предстadium ХСН выносится в рубрику основного заболевания, и не считается осложнением.

Имеющиеся исследования с использованием конъюнктивной биомикроскопии по вовлечению МЦР среди пациентов с ХСН выполнены крупными российскими учеными, занимающимися этой проблемой (Малой Л. Т., 1977, Волковым В. С., 1977, Тепляковым А. Т., 2001) задолго до принятия новой классификации с выделением фенотипа ХСНсФВ, поэтому их результаты в основном касаются далеко зашедшей ХСН, которая сегодня интерпретируется как ХСН с низкой ФВ. В этих и других работах было показано значительное уменьшение плотности микрососудов с усугублением функционального класса ХСН [11, 12].

Полученные нами результаты об уменьшении диаметров резистивных сосудов — артериол и капилляров — основного обменного звена МЦР, со значимым уменьшением их количества на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы, интересны тем, что они возникают у пациентов при сохранной ФВ, при которой все кардиомиоциты, являясь "живыми", не

нуждаются в симпатoadренальной и/или ренин-ангиотензин-альдостероновой стимуляции, в отличие от ХСН с низкой ФВ [2], при которой были показаны изменения, аналогичные, выявленным нами при ХСНсФВ. Полученные нами данные можно в определённой мере трактовать с позиций малоинтенсивного хронического воспаления в патогенезе ХСНсФВ, лежащего в основе эндотелиальной дисфункции [2, 13], что ведёт к распространённому вазоспазму, в т.ч. на уровне МЦР и капиллярной rareфикации. По данным литературы, СД 2 тип вносит существенный вклад в формирование субклинического низкоинтенсивного воспаления и запуску эндотелиальной дисфункции при ХСНсФВ. В настоящем исследовании, исключение из группы пациентов с ГБ и ХСН тех, кто страдал СД, не повлияло на МЦ-результат, что возможно потребует дальнейших, более углубленных исследований.

Принимая во внимание существование двух современных концепций формирования ХСНсФВ, одна из которых рассматривает её как одну из стадий ХСН как одномодального заболевания с вектором от сохраненной ФВ до сниженной, а другая — как отдельное заболевание, принципиально отличающееся по патогенезу от ХСН со сниженной ФВ [2], полученные нами сведения о состоянии МЦР у пациентов с ГБ и ХСНсФВ 1 стадии и при первом и при втором вариантах формирования данного патологического состояния, добавляют новые знания.

Незначительным ограничением настоящей работы может служить отсутствие у ряда пациентов ЭхоКГ-классификационных критериев, введенных в клинические рекомендации 2024г: доплеровское соотношение пиковых диастолических скоростей наполнения ЛЖ E/e' и индекс объема левого предсердия, с помощью которых можно более точно характеризовать структурные и/или функциональные нарушения в сердце, что могло отразиться на распределении в одну из трёх групп. Однако наличие у каждого пациента с ХСН в нашем исследовании, как правило, нескольких ЭхоКГ-критериев, позволяет даже при отсутствии упомянутых считать формирование групп корректным.

Заключение

У пациентов с ГБ с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ статистически значимые изменения в МЦ выявлены только при наличии ХСН 1 стадии в сравнении с пациентами только с ГБ и с ГБ и предстadium ХСН. Различия характеризуются меньшими значениями среднего диаметра артериол, капилляров, артериоло-венулярного коэффициента и количества капилляров на 1 мм^2 поверхности конъюнктивы.

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

Литература/References

- Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on management of heart failure with preserved ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1835-1878. doi:10.1016/j.jacc.2023.03.393.
- Ageev FT, Ovchinnikov AG. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiia.* 2023;63(3):3-12. (In Russ.) Ageev F. T., Ovchinnikov A. G. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ. *Кардиология.* 2023;63(3):3-12. doi:10.18087/cardio.2023.3.n2376.
- 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.
- Davidovich IM, Korneeva NV, Kovaleva GA, Fedorchenko Yu L. Microcirculation in heart failure: state of the art (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4122. (In Russ.) Давидович И. М., Корнеева Н. В., Ковалева Г. А., Федорченко Ю. Л. Микроциркуляция при сердечной недостаточности: состояние проблемы (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(12):4122. doi:10.15829/1728-8800-2024-4122.
- Zadionchenko VS, Shechyan GG, Yalymov AA, et al. Microcirculation and clinico-functional status of chronic heart failure patients treated with trimetazidine. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2004;3(5):74-80. (In Russ.) Задионченко В. С., Шехян Г. Г., Ялымов А. А. и др. Микроциркуляция и клинко-функциональный статус у больных с хронической сердечной недостаточностью при лечении триметазидином. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2004;3(5):74-80.
- Belenkov IuN, Privalova EV, Danilogorskaia IuA, Sh'endrigina AA. Structural and functional changes in capillary microcirculation in patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure) observed during computer videocapillaroscopy. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2012;5(2):49-56. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Данилогорская Ю. А., Щендрыгина А. А. Структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла на уровне капилляров у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), которые можно наблюдать в ходе компьютерной видеокапилляроскопии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012;5(2):49-56.
- Gurfinkel Yul, Kudutkina MI, Parfenova LM, Orlov VA. Microcirculation in chronic heart failure patients treated with ace inhibitors and diuretics. *Russian Journal of Cardiology.* 2011;(2):43-8. (In Russ.) Гурфинкель Ю. И., Кудуткина М. И., Парфенова Л. М., Орлов В. А. Особенности микроциркуляции у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения ингибиторами АПФ и диуретиками. *Российский кардиологический журнал.* 2011;(2):43-8.
- Sirotnin BZ, Korneeva NV, Yavnaya IK. Vascular effects of "acute" smoking: the role of videobiomicroscopy of the bulbar conjunctiva in studying microcirculation reactions. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2019;18(2):41-8. (In Russ.) Сиротин Б. З., Корнеева Н. В., Явная И. К. Сосудистые эффекты "острого" курения: роль видеобиомикроскопии конъюнктивы в изучении реакций микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2019;18(2):41-8. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-41-48.
- Rogozhkina EA, Vedenikin Tyu, Timofeev YuS, et al. Comparative assessment of venous congestion severity and hospitalization outcomes in patients with acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(7):5977. (In Russ.) Рогожкина Е. А., Веденикин Т. Ю., Тимофеев Ю. С. и др. Сравнительная оценка выраженности венозного застоя и исходов госпитализации у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(7):5977. doi:10.15829/1560-4071-2024-5977.
- Ullah R, Shiraz A, Bahadur S, et al. Frequency of Atrial Fibrillation in Patients Presenting With Decompensated Heart Failure. *Cureus.* 2021;13(12):e20594. doi:10.7759/cureus.20594.
- Houben AJ, Beljaars JH, Hofstra L, et al. Microvascular abnormalities in chronic heart failure: a cross-sectional analysis. *Microcirculation.* 2003;10(6):471-8. doi:10.1038/sj.mn.7800211.
- Tepljakov AT, Garganeeva AA. Microcirculation disorders in ischemic heart disease. Tomsk: Tomsk University Publishing House. 2001. p. 344. (In Russ.) Тепляков А. Т., Гарганеева А. А. Расстройства микроциркуляции при ишемической болезни сердца. Томск: Изд-во Томского ун-та, 2001. с. 344. ISBN: 5-7511-1394-2. EDN: VXGEXH.
- De Luca M, Crisci G, Armentaro G, et al. Endothelial Dysfunction and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction — An Updated Review of the Literature. *Life (Basel).* 2023;14(1):30. doi:10.3390/life14010030.

Роль системного воспаления в развитии венозных тромбозов у больных ишемическим инсультом

Уланова Н.Д., Починка И.Г.

ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России. Нижний Новгород, Россия

Цель. Определить значение системного воспаления в развитии венозных тромбозомболических осложнений у пациентов с ишемическим инсультом.

Материал и методы. В рамках одноцентрового проспективного исследования обследовано 94 пациента с подтвержденным ИИ и выраженным снижением мобильности (индекс Rivermead ≤ 3 баллов). ВТЭО диагностировали на основании парного ультразвукового исследования вен нижних конечностей на 3 ± 1 и 10 ± 1 сут. госпитализации и КТ-ангиопульмонографии, выполняемой у больных с выявленным тромбозом глубоких вен (ТГВ). В качестве лабораторных маркеров системного воспаления исследовали уровень лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов, относительное количество средних клеток в общем анализе крови на момент поступления, лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс и уровень С-реактивного белка.

Результаты. У 46 (49%) пациентов диагностированы ВТЭО, из них в 26 случаях ТГВ выявлен при ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей на 3 ± 1 сут. госпитализации ("ранние" ТГВ), в 20 случаях тромбоз выявлен на 10 ± 1 сут. ("поздние" ТГВ). У всех больных на 3 сут. ИИ уровень С-реактивного белка превышал референсные значения. Установлена ассоциация между концентрацией в крови воспалительных маркеров и показателями тяжести инсульта, снижением скорости венозного кровотока и уровнем D-димера. Не обнаружено связи между системным воспалением, выявляемым при ИИ, и наличием фоновых хронических воспалительных заболеваний или присоединением острых инфекционных осложнений госпитализации. Пациенты с ВТЭО характеризовались достоверно более выраженными изменениями биомаркеров воспаления. Повышение лейкоцитов $>12 \times 10^9/\text{л}$ (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,677, $p=0,012$), лейкоцитарно-лимфоцитарного индекса $>6,5$ (AUC 0,694, $p=0,006$) и снижение относительного содержания лимфоцитов $<15\%$ (AUC 0,690, $p=0,007$) на момент поступления больного в стационар являлись предикторами развития "ранних" тромбозов.

Заключение. ИИ индуцирует системную воспалительную реакцию, выраженность которой определяется как тяжестью повреждения головного мозга, так и индивидуальными особенностями воспалительного ответа пациента. Системное воспаление оказывает модулирующее влияние на патогенез ВТЭО у больных ИИ. Высокая воспалительная активность способствует более раннему (3 ± 1 сут.) формированию ВТЭО. У больных с умеренным воспалением развитию ВТЭО предшествует более длительная экспозиция основных факторов риска, тромбозы развиваются позже (10 ± 1 сут.). Выявление выраженной воспалительной реакции у больных ИИ со значительными нарушениями мобильности может рассматриваться как дополнительный критерий для раннего назначения антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромбоз глубоких вен, тромбозомболия лёгочной артерии, системное воспаление, С-реактивный белок, лейкоцитоз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/08-2025

Рецензия получена 01/09-2025

Принята к публикации 22/12-2025



Для цитирования: Уланова Н.Д., Починка И.Г. Роль системного воспаления в развитии венозных тромбозов у больных ишемическим инсультом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4560. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4560. EDN: ULTGON

Role of systemic inflammation in the development of venous thromboembolism in patients with ischemic stroke

Ulanova N. D., Pochinka I. G.

Privolzhsky Research Medical University. Nizhny Novgorod, Russia

Aim. To determine the role of systemic inflammation in the development of venous thromboembolism (VTE) in patients with ischemic stroke.

Material and methods. This single-center prospective study included 94 patients with confirmed ischemic stroke and significant mobility

impairment (Rivermead Mobility Index ≤ 3). VTE was diagnosed based on paired ultrasound examinations of the lower extremity veins at 3 ± 1 and 10 ± 1 days of hospitalization and CT pulmonary angiography performed in patients with deep vein thrombosis (DVT). Laboratory markers of systemic inflammation included white blood cell (WBC)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ulanova.nina.96@yandex.ru

[Уланова Н.Д.* — ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5107-6051, Починка И.Г. — д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5709-0703.]

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, 603950, Россия.
Addresses of the authors' institutions: Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia.

count, relative lymphocyte count, relative mid cell count in the complete blood count at admission, leukocyte-lymphocyte ratio, and C-reactive protein levels.

Results. Forty-six (49%) patients were diagnosed with venous thromboembolism (VTE). In 26 cases, DVT was detected by lower extremity vein ultrasound on day 3±1 of hospitalization (early DVT), and in 20 cases, thrombosis was detected on day 10±1 (late DVT). All patients had C-reactive protein levels above reference values on day 3 of hospitalization. An association was established between blood concentrations of inflammatory markers and stroke severity indicators, decreased venous flow velocity, and D-dimer levels. No association was found between systemic inflammation detected during ischemic stroke and underlying chronic inflammatory diseases or acute in-hospital infectious complications. Patients with VTE were characterized by significantly more pronounced changes in inflammatory biomarkers. An increase in WBC $>12 \times 10^9/L$ (area under the receiver operating characteristic curve (AUC) 0,677, $p=0,012$), a leukocyte-lymphocyte ratio $>6,5$ (AUC 0,694, $p=0,006$), and a decrease in the relative lymphocyte content $<15\%$ (AUC 0,690, $p=0,007$) at the time of hospital admission were predictors of early thrombosis.

Conclusion. Ischemic stroke induces a systemic inflammatory response, the severity of which is determined by both the severity of brain injury and the individual characteristics of the patient's inflammatory response. Systemic inflammation has a modulating effect on the pathogenesis of venous thromboembolism (VTE) in patients with ischemic

stroke. High inflammatory activity contributes to an earlier (3 ± 1 day) onset of VTE. In patients with moderate inflammation, VTE is preceded by a longer exposure to the main risk factors, and thrombosis develops later (10 ± 1 day). Pronounced inflammatory response in patients with ischemic stroke and significant mobility impairments can be considered as an additional criterion for the early administration of anticoagulants for VTE prevention.

Keywords: ischemic stroke, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, systemic inflammation, C-reactive protein, leukocytosis.

Relationships and Activities: none.

Ulanova N. D.* ORCID: 0000-0002-5107-6051, Pochinka I. G. ORCID: 0000-0001-5709-0703.

*Corresponding author: ulanova.nina.96@yandex.ru

Received: 27/08-2025

Revision Received: 01/09-2025

Accepted: 22/12-2025

For citation: Ulanova N. D., Pochinka I. G. Role of systemic inflammation in the development of venous thromboembolism in patients with ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4): 4560. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4560. EDN: ULTGON

ВНК — вены нижних конечностей, ВТЭО — венозные тромбозэмболические осложнения, Г1 — группа 1 (без ВТЭО), Г2 — группа 2 (с ВТЭО), ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, КТ-АПГ — КТ-ангиопульмонография, ЛЛИ — лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс, СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз эмболия лёгочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование, mRS — модифицированная шкала функциональной зависимости по Rankin, NIHSS — шкала тяжести инсульта National Institutes of Health Stroke Scale, OR — odds ratio (отношение шансов), RMI — индекс мобильности пациента Rivermead Mobility Index.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Инсульт характеризуется высокой частотой венозных тромбозов.
- Рутинное раннее назначение антикоагулянтов при ишемическом инсульте ограничено необходимостью баланса между пользой от профилактики венозных тромбозов и риском геморрагических осложнений.

Что добавляют результаты исследования?

- Системное воспаление, выявляемое при инсульте, оказывает модулирующее влияние на патогенез венозных тромбозов. Высокая воспалительная активность способствует развитию "ранних" тромбозов (3 ± 1 сут.). При менее выраженном воспалении тромбозу предшествует более длительная экспозиция основных факторов риска.
- Выявление маркеров воспаления при ишемическом инсульте может рассматриваться как дополнительное обоснование раннего назначения антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов.

Key messages

What is already known about the subject?

- Stroke is characterized by a high incidence of venous thrombosis.
- Routine early administration of anticoagulants in ischemic stroke is limited by the need to balance the benefits of venous thromboembolism prevention with the bleeding risk.

What might this study add?

- Systemic inflammation, which is detected in stroke, has a modulating effect on venous thrombosis pathogenesis. High inflammatory activity promotes the development of "early" thromboses (3 ± 1 days). With less severe inflammation, thrombosis is preceded by a longer exposure to the main risk factors.
- The identification of inflammatory markers in ischemic stroke can be considered as an additional justification for the early administration of anticoagulants for the prevention of venous thrombosis.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является распространенным заболеванием и остается одной из веду-

щих причин смерти. В Российской Федерации заболеваемость инсультом среди населения >18 лет в настоящее время составляет 21/100 тыс. человек [1].

Несмотря на существенный прогресс в лечебных мероприятиях и повышении доступности реперфузионных технологий, летальность при ИИ остается высокой, достигая в России, по данным 2024г, 15,1% [1], а доля умерших в течение года вследствие ИИ составляет 24,3% [2].

Исход госпитализации при ИИ определяется не только выраженностью поражения головного мозга, но и экстрацеребральными осложнениями. Среди осложнений ИИ особое значение имеют венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), такие как тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА). Исследования показывают, что при активном поиске ТГВ выявляется у ~60% больных ИИ, а ТЭЛА примерно у каждого четвертого пациента [3]. ВТЭО существенно увеличивают риск летальных исходов при ИИ, по некоторым данным при развитии ТЭЛА 75% госпитализаций по поводу ИИ завершается смертью [4].

Наиболее очевидным механизмом развития ВТЭО при ИИ является снижение скорости кровотока в венах нижних конечностей (ВНК) за счет выпадения мышечной помпы в результате пареза конечностей и обездвиживания. Неслучайно в соответствующих исследованиях риск развития ТГВ при ИИ определялся тяжестью инсульта, индексом мобильности пациента Rivermead Mobility Index (RMI) и силой нижней конечности со стороны поражения [5]. Но вопрос, можно ли свести повышенный риск ВТЭО у больных ИИ только к замедлению кровотока, остается неясным.

Не один год внимание исследователей приковано к роли системного воспаления в патогенезе ВТЭО. Предполагается, что система воспаления и коагуляционный каскад связаны общим путем активации. Показана связь между ВТЭО и маркерами воспаления, такими как С-реактивный белок (СРБ) [6], эпидермальный фактор роста, интерлейкины 6 и 8 [7], фактор некроза опухоли-альфа [8]. Триггером образования тромба, вероятно, является активация эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов с инициированием воспаления и образованием цитокинов, которые запускают внешний путь коагуляции через индукцию тканевого фактора [9]. Кроме того, выявлено, что воспалительные медиаторы, такие как полифосфаты, выделяемые тромбоцитами, могут напрямую активировать контактную систему (фактор FXII, фактор Хагемана) и инициировать внутренний путь коагуляции [10]. Таким образом, ключевым событием в инициировании формирования ВТЭО, скорее всего, является воспаление венозной стенки. Роль системного воспаления в развитии ВТЭО показана у больных со злокачественными новообразованиями [11] и аутоиммунными ревматическими заболеваниями [12].

Наряду с этим, в последнее время накапливаются данные о том, что к индукции системного воспаления приводит и ИИ. Существует представление о стадийности воспалительного ответа при ИИ. На первом этапе в результате ишемического повреждения мозга в течение нескольких часов образуются иммуноактивные молекулы, так называемые молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (амфотерин, пероксиредоксины, аденозинтрифосфат, дезоксирибонуклеиновая кислота и рибонуклеиновая кислота), которые не только вызывают локальную активацию микроглии и астроцитов, но и активируют иммунокомпетентные клетки циркулирующей крови, приводя к экспрессии и повышенной выработке провоспалительных цитокинов и мобилизации лейкоцитов костного мозга [13]. На втором этапе, продолжающемся в течение нескольких дней, острая воспалительная реакция, вызванная повреждением мозга, постепенно приводит к лимфопении, нарушению дифференцировки моноцитов и дисбалансу между T1- и T2-хелперами, что выражается в иммуносупрессии и характерной для больных ИИ повышенной восприимчивости к инфекционным осложнениям [14]. На третьем этапе в течение длительного времени у больных, перенесших ИИ, регистрируется повышенный уровень молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением, и провоспалительных цитокинов, обуславливая хроническое системное воспаление [15].

Таким образом, с одной стороны имеется представление о роли системного воспаления в развитии тромбозов, а с другой — имеются данные о системном воспалении, индуцируемом ИИ. В то же время значение системного воспаления в патогенезе ВТЭО у больных ИИ остается недостаточно изученным вопросом. Можно предположить, что подтверждение роли воспаления в развитии ВТЭО позволит выявить новые терапевтические цели для профилактики и лечения ТГВ и ТЭЛА у больных ИИ.

Цель исследования — определить значение системного воспаления в развитии ВТЭО у больных ИИ.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. Больные ИИ, госпитализированные в Региональный сосудистый центр на базе ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода, включались с ноября 2022г по февраль 2024г. Использовались следующие критерии включения: 1) наличие ИИ, подтвержденного данными нейровизуализации — компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансная томографии головного мозга); 2) длительность госпитализации на момент включения ≤ 72 ч, 3) индекс мобильности RMI ≤ 3 баллов, 4) подписание информированного согласия (у пациентов, неспособных подписать форму, но выражающих свое согласие иным

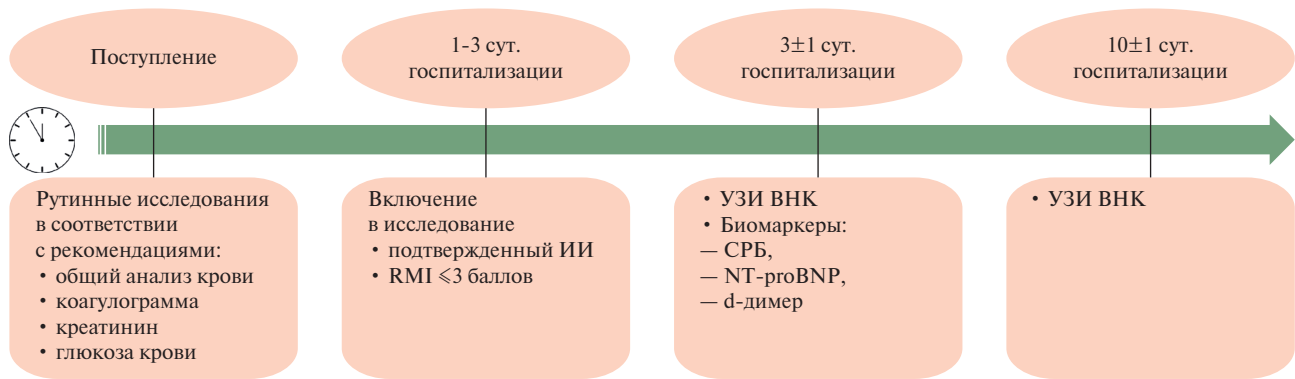


Рис. 1 Временные интервалы процедур в исследовании.

Примечание: ИИ — ишемический инсульт, УЗИ ВНК — ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, СРБ — С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RMI — Rivermead Mobility Index (индекс мобильности пациента).

способом, согласие удостоверялось подписями двух врачей). Критерии невключения: 1) другие виды инсульта, 2) инсульт, не подтвержденный данными нейровизуализации, 3) RMI > 3 баллов. Исследуемую когорту составили 94 больных ИИ.

Больным проводились стандартные лечебно-диагностические мероприятия в рамках текущих клинических рекомендаций по лечению больных ИИ¹. Для профилактики ВТЭО использовались антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины) в профилактических дозах в тех случаях, когда по оценке лечащего врача польза от снижения риска венозной тромбоэмболии превосходила потенциальный риск развития внутрисерепных и внемозговых кровотечений. Больным с диагностированными ВТЭО назначались антикоагулянты в лечебных дозах. Тяжесть ИИ оценивали по шкале тяжести инсульта NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), функциональную зависимость — по модифицированной шкале Rankin (mRS), мобильность пациента — по RMI.

Диагностика ВТЭО осуществлялась на основании 2-кратного ультразвукового (УЗИ) триплексного сканирования ВНК с помощью аппарата "Samsung Medison HS30" на 3±1 и 10±1 сут. госпитализации. В случае выявления ТГВ пациентам, не имеющим противопоказаний, проводилась КТ-ангиопульмонография (КТ-АПГ). Противопоказаниями к проведению КТ-АПГ считали непереносимость йодсодержащих контрастных препаратов и расчетную скорость фильтрации < 20 мл/мин. Для оценки системы гемостаза исследовали международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время (анализатор гемостаза "АПГ2-02-П", Россия), а также уровень D-димера на 3±1 сут. госпитализации (иммунохроматографический анализатор "Ramp Clinical Reader").

В качестве лабораторных маркеров системного воспаления исследовали уровень лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов, относительное количество средних клеток (моноциты, эозинофилы, базофилы и их предшественники) в общем анализе крови при посту-

плении пациента. Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс рассчитывался как отношение уровня тромбоцитов к уровню лейкоцитов, лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс (ЛЛИ) рассчитывался как отношение уровня лейкоцитов к абсолютному уровню лимфоцитов. Уровень СРБ определяли с помощью набора реагентов Beckman Coulter и биохимического анализатора Olympus AU 680 на 3±1 сут. госпитализации. Временные интервалы процедур в исследовании представлены на рисунке 1.

Под фоновой воспалительной патологией понимали наличие одного или нескольких из следующих хронических заболеваний: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания соединительной ткани, суставов и кожи, хронический вирусный гепатит, злокачественные новообразования в активной стадии. Также фиксировалось развитие острых инфекционных осложнений в период госпитализации, включая пневмонию, инфицированные пролежни, инфекции мочевыводящих путей и острые респираторные вирусные инфекции.

Статистический анализ данных проведен с помощью программы StatTech 4.8.7 (ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий χ^2 Пирсона. При попарном сравнении 3 групп использовали поправку Сидака. Для количественной оценки связи между параметрами применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО "Приволжского исследовательского медицинского

¹ Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России. Дата размещения: 20.11.2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/814_1.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия ВТЭО и сроков их выявления

Показатель	Г1 (нет ВТЭО), n=48	Г2 (есть ВТЭО), n=46	p* (Г1-Г2)	ПГ2/Р ("ранний" ТГВ), n=26	ПГ2/П ("поздний" ТГВ), n=20	p для попарного сравнения*		
						p (Г1-ПГ2/Р)	p (Г1-ПГ2/П)	p (ПГ2/Р- ПГ2/П)
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	73 [63; 84]	76 [66; 84]	0,279	77 [70; 84]	74 [64; 84]	0,559	0,987	0,817
Пациенты мужского пола, n (%)	13 (27)	13 (28)	0,898	8 (31)	5 (25)	0,982	0,997	0,963
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	27 [25; 31]	26 [25; 30]	0,795	26 [24; 29]	26 [24; 32]	0,919	0,988	0,998
Больные, госпитализированные в пределах 4,5 ч от начала симптомов, n (%)	8 (17)	7 (15)	0,848	4 (15)	3 (15)	0,999	0,998	1,000
ИИ в бассейне средне- мозговой артерии, n (%)	37 (77)	36 (78)	0,891	20 (77)	16 (80)	1,000	0,991	0,992
Максимальный линейный размер очага по данным нейровизуализации, мм, Me [Q25; Q75]	49 [25; 73]	51 [30; 82]	0,326	47 [26; 78]	55 [32; 90]	0,998	0,755	0,939
NIHSS, баллы, Me [Q25; Q75]	14 [9; 21]	18 [13; 22]	0,020	18 [13; 25]	18 [13; 21]	0,134	0,297	0,963
RMI, баллы, Me [Q25; Q75]	1 [0; 2]	0 [0; 1]	0,023	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,050	0,698	0,622
mRS, баллы, Me [Q25; Q75]	4 [4; 5]	5 [4; 5]	0,007	5 [5; 5]	5 [4; 5]	0,018	0,811	0,328
Шкала комы Glasgow, баллы, Me [Q25; Q75]	14 [13; 15]	13 [11; 14]	0,015	13 [11; 15]	14 [11; 14]	0,203	0,090	0,997
Уровень лейкоцитов при поступлении, ×10 ⁹ /л, Me [Q25; Q75]	9,1 [7,6; 11,2]	10,8 [7,3; 14,3]	0,135	12,4 [8,9; 15,1]	7,9 [6,7; 14,0]	0,038	0,793	0,159
Лимфоциты, %, Me [Q25; Q75]	20,3 [14,8; 28,0]	15,1 [10,6; 22,4]	0,124	11,9 [10,1; 21,3]	17,4 [13,4; 28,1]	0,021	0,984	0,067
MID, %, Me [Q25; Q75]	9,2 [7,2; 11,1]	7,9 [6,7; 9,8]	0,290	7,5 [6,6; 10,8]	8,0 [7,7; 10,4]	0,407	0,918	0,536
Уровень тромбоцитов, ×10 ⁹ /л, Me [Q25; Q75]	215 [181; 272]	213 [151; 279]	0,455	216 [141; 279]	213 [171; 280]	0,793	1,000	0,970
ТЛИ, Me [Q25; Q75]	110 [84; 185]	133 [80; 202]	0,529	136 [74; 216]	131 [80; 193]	0,877	0,951	1,000
ЛЛИ, Me [Q25; Q75]	4,9 [3,4; 7,0]	6,6 [4,3; 8,9]	0,044	8,4 [4,7; 9,9]	5,5 [3,6; 6,6]	0,016	0,792	0,050
СРБ 3±1 сут., мг/л, Me [Q25; Q75]	35,7 [12,2; 77,5]	87,5 [51,0; 129,9]	0,010	100,0 [74,0; 126,2]	66,0 [30,8; 134,2]	0,001	0,164	0,496
МНО, Me [Q25; Q75]	1,00 [0,94; 1,09]	1,07 [0,94; 1,14]	0,309	1,08 [0,93; 1,14]	1,05 [0,95; 1,14]	0,436	0,509	0,995
Фибриноген, г/л, Me [Q25; Q75]	2,9 [2,4; 3,2]	2,8 [2,2; 3,1]	0,610	2,9 [2,1; 3,1]	2,6 [2,3; 3,3]	0,738	0,992	0,957
АЧТВ, сек, Me [Q25; Q75]	31 [26; 35]	33 [28; 39]	0,223	33 [26; 41]	32 [29; 37]	0,581	0,720	0,994
D-димер, мкг/мл, Me [Q25; Q75]	1,04 [0,47; 2,36]	5,00 [2,48; 6,34]	<0,001	5,00 [4,13; 7,04]	2,63 [1,76; 5,00]	<0,001	<0,001	0,129
Глюкоза при поступлении, ммоль/л, Me [Q25; Q75]	7,1 [6,3; 8,0]	7,7 [6,3; 11,2]	0,216	7,7 [6,2; 10,0]	7,1 [6,3; 11,9]	0,622	0,961	0,991
pСКФ, мл/мин, Me [Q25; Q75]	62 [49; 79]	64 [46; 81]	0,757	64 [36; 80]	65 [52; 86]	0,862	0,800	0,829
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q25; Q75]	258 [35; 762]	433 [149; 781]	0,416	399 [150; 671]	501 [142; 890]	0,633	0,407	0,896

Таблица 1. Продолжение

Показатель	Г1 (нет ВТЭО), n=48	Г2 (есть ВТЭО), n=46	p* (Г1-Г2)	ПГ2/Р ("ранний" ТГВ), n=26	ПГ2/П ("поздний" ТГВ), n=20	p для попарного сравнения*		
						p (Г1-ПГ2/Р)	p (Г1-ПГ2/П)	p (ПГ2/Р- ПГ2/П)
Отношение скоростей кровотока на ПББВ при УЗИ ВНК на 3±1 сут. (сторона поражения к здоровой стороне), Me [Q25; Q75]	0,94 [0,84; 0,97]	0,74 [0,00; 0,89]	<0,001	0,00 [0,00; 0,87]	0,84 [0,69; 0,91]	<0,001	0,015	0,018
Наличие ФП/ТП, n (%)	19 (40)	19 (41)	0,865	7 (27)	12 (60)	0,620	0,328	0,070
Наличие тромба ЛЖ, n (%)	0	2 (4)	0,533	0	2 (10)	—	0,249	0,547
Фоновая воспалительная патология, n (%)	6 (13)	7 (15)	0,703	5 (19)	2 (10)	0,822	0,988	0,771
Острые инфекционные осложнения госпитализации, n (%)	6 (13)	20 (43)	<0,001	11 (42)	9 (45)	0,012	0,009	0,997
Количество случаев ТЛТ ИИ, n (%)	3 (6)	3 (7)	0,957	1 (4)	2 (10)	0,961	0,931	0,786
Применение ОАК до ИИ, n (%)	6 (13)	5 (11)	0,806	2 (8)	3 (15)	0,892	0,990	0,815
Начало профилактического применения антикоагулянтов с 1 сут. госпитализации, n (%)	2 (4)	4 (9)	0,369	4 (15)	0 (0)	0,251	0,871	0,471
Начало профилактического применения антикоагулянтов с 3 по 9 сут. госпитализации, n (%)	11 (23)	нп	нп	НП	6 (30)	нп	0,761	нп
Начало профилактического применения антикоагулянтов позднее 9 сут. госпитализации, n (%)	6 (13)	нп	нп	нп	нп	нп	нп	нп

Примечание: * — при сравнении количественных переменных использовался тест Mann-Whitney, при сравнении долей — χ^2 Пирсона, при попарном сравнении использовалась поправка Sidak. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, Г1 — группа-1, Г2 — группа-2, ИИ — индекс массы тела, ИИ — ишемический инсульт, ЛЖ — левый желудочек, ЛЛИ — лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс, МНО — международное нормализованное отношение, нп — неприменимо (всем больным с ВТЭ антикоагулянты назначались с лечебной целью, в этих случаях профилактическое применение антикоагулянтов неприменимо), ОАК — оральные антикоагулянты, ПББВ — передняя большеберцовая вена, ПГ2/П — подгруппа "поздних" тромбозов, ПГ2/Р — подгруппа "ранних" тромбозов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ТЛТ — тромболитическая терапия, УЗИ ВНК — ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, ФП/ТП — фибрилляция/трепетание предсердий, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], MID — средние (middle) клетки: моноциты, эозинофилы, базофилы и их предшественники, mRS — модифицированная шкала функциональной зависимости по Rankin, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RMI — Rivermead Mobility Index (индекс мобильности пациента).

университета" Минздрава России. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование выполнено без привлечения внешнего финансирования.

Результаты

Из 94 больных ИИ, включенных в исследование, ТГВ по данным 2-кратного УЗИ ВНК диагностирован у 46 (49%) пациентов, из них в 40 случаях выполнена КТ-АПГ. ТЭЛА выявлена у 31 пациен-

та — 78% от числа обследованных больных с ТГВ. Среди 48 больных без ВТЭО смертельный исход в стационаре произошел в 3 случаях. Зарегистрировано 23 смертельных исхода среди больных, имеющих ВТЭО.

На основании результатов УЗИ ВНК пациенты распределились на две группы. Группу 1 (Г1) составили 48 пациентов, у которых по данным 2-кратного УЗИ ВНК тромбоз не обнаружен. Группу 2 (Г2)

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа между маркерами воспаления, тромбоза, скоростью кровотока в венах и параметрами, отражающими тяжесть ИИ

Показатель	Максимальный линейный размер очага по данным нейровизуализации	NIHSS	RMI	mRS	Отношение скоростей кровотока на ПББВ при УЗИ ВНК на 3±1 сут. (сторона поражения к здоровой стороне)	D-димер
СРБ на 3±1 сут.	r=0,20 p=0,030	r=0,28 p=0,002	r=-0,33 p<0,001	r=0,23 p=0,011	r=-0,27 p=0,005	r=0,29 p=0,002
Уровень лейкоцитов при поступлении	r=0,08 p=0,393	r=0,11 p=0,238	r=-0,18 p=0,039	r=0,14 p=0,127	r=-0,14 p=0,124	r=0,08 p=0,332
Лимфоциты, %	r=-0,08 p=0,386	r=-0,18 p=0,192	r=0,07 p=0,449	r=-0,12 p=0,179	r=0,20 p=0,033	r=-0,23 p=0,012
Отношение скоростей кровотока на ПББВ при УЗИ ВНК на 3±1 сут. (сторона поражения к здоровой стороне)	r=-0,07 p=0,489	r=-0,22 p=0,017	r=0,23 p=0,011	r=-0,09 p=0,338	–	r=-0,39 p<0,001
D-димер, мкг/мл	r=0,02 p=0,787	r=0,22 p=0,014	r=-0,29 p=0,001	r=0,20 p=0,029	r=-0,39 p<0,001	–

Примечание: использовался тест ранговой корреляции Spearman. ПББВ — передняя большеберцовая вена, СРБ — с-реактивный белок, УЗИ ВНК — ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта), RMI — Rivermead Mobility Index (индекс мобильности пациента), mRS — модифицированная шкала функциональной зависимости по Rankin.

Таблица 3

ROC-анализ дискриминантной способности параметров тяжести ИИ и воспалительных маркеров, оцененных при поступлении, прогнозировать "ранние" ВТЭО

Показатель	AUC	95% ДИ	p	Значение параметра в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена
NIHSS, баллы	0,641	0,505-0,777	0,046	17
Уровень лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	0,677	0,545-0,810	0,012	12,0
Лимфоциты, %	0,690	0,568-0,811	0,007	15
ЛЛИ	0,694	0,564-0,825	0,006	6,5

Примечание: ВТЭО — венозные тромбозомболические осложнения, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ЛЛИ — лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс, AUC — Area Under the Curve (площадь под кривой), NIHSS — шкала тяжести инсульта National Institutes of Health Stroke Scale.

составили 46 пациентов с ВТЭО. Из их числа подгруппу 2/Р составили 26 больных с ТГВ, выявленным при УЗИ ВНК на 3±1 сут. госпитализации, такие ВТЭО именовали "ранними". В подгруппу 2/П вошли 20 пациентов, у которых на 3±1 сут. госпитализации тромбоз отсутствовал, но ТГВ был диагностирован по данным повторного УЗИ ВНК на 10±1 сут., такие тромбозы назвали "поздними". Характеристика больных в исследовании представлена в таблице 1.

Пациенты с ВТЭО отличались от больных без ВТЭО по параметрам тяжести ИИ, уровням D-димера, СРБ и лейкоцитов, относительному содержанию лимфоцитов периферической крови и отношению скоростей венозного кровотока. Результаты корреляционного анализа маркеров воспаления и тромбоза, скорости кровотока в венах и параметров, отражающих тяжесть ИИ, представлены в та-

блице 2. Проведен ROC-анализ дискриминантной способности параметров тяжести ИИ и воспалительных маркеров, оцененных при поступлении, прогнозировать "ранние" ВТЭО; результаты представлены в таблице 3. Для оценки вклада воспаления в риск развития "ранних" ТГВ необходимо было уравнивать пациентов по тяжести ИИ, с этой целью выделили больных с ИИ, оцененных по NIHSS >17 баллов (значение NIHSS в точке cut-off, таблица 3). Пациенты с "ранним" ТГВ и больные без ВТЭО статистически значимо различались по уровню лейкоцитов, относительному содержанию лимфоцитов и ЛЛИ, в то время как по уровню NIHSS различий между подгруппами не было (таблица 4).

Пациенты с ВТЭО не отличались по частоте фоновых хронических воспалительных заболеваний от больных, не имеющих ВТЭО. У больных с фоновыми заболеваниями уровень СРБ составил

Таблица 4

Сравнительная характеристика пациентов с NIHSS >17 баллов, n=41

Показатель, Me [Q25; Q75]	Без ВТЭО к 3±1 сут., n=27	"Ранний" ТГВ, n=14	p
NIHSS, баллы	22 [19; 25]	25 [20; 30]	0,257
Уровень лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	8,4 [6,6; 11,8]	13,6 [11,1; 16,9]	0,003
Лимфоциты, %	18,4 [14,8; 28,6]	11,0 [9,4; 13,0]	0,002
ЛЛИ	5,1 [3,5; 6,7]	8,9 [7,7; 10,7]	0,001

Примечание: ВТЭО — венозные тромбозы, осложняющие течение инсульта, ЛЛИ — лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс, ТГВ — тромбоз глубоких вен, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта).

Таблица 5

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия острых инфекционных осложнений госпитализации

Показатель, Me [Q25; Q75]	Пациенты, имеющие острые инфекционные осложнения госпитализации, n=26	Пациенты без острых инфекционных осложнений госпитализации, n=68	p
Максимальный линейный размер очага по данным нейровизуализации, мм	46,0 [30,2; 60,0]	52,0 [24,5; 80,5]	0,856
NIHSS, баллы	21 [17; 25]	14 [9; 20]	<0,001
RMI, баллы	0 [0; 0]	1 [0; 2]	<0,001
mRS, баллы	5 [5; 5]	4 [4; 5]	0,008
Шкала комы Glasgow, баллы	13 [10; 14]	14 [13; 15]	0,001
Скорость кровотока на ПББВ при УЗИ ВНК на 3±1 сут. (сторона поражения), см/с	2,8 [2,1; 3,3]	2,9 [2,1; 3,3]	0,997
Уровень лейкоцитов при поступлении, ×10 ⁹	10,9 [7,3; 14,3]	9,3 [7,7; 12,3]	0,407
Лимфоциты, %	16,0 [10,5; 25,5]	17,6 [11,6; 27,3]	0,255
СРБ 3±1 сут., мг/л	87,5 [44,5; 118,1]	51,0 [18,9; 104,0]	0,073
D-димер, мкг/мл	5,1 [2,6; 5,6]	1,8 [0,6; 4,6]	0,001

Примечание: ПББВ — передняя большеберцовая вена, СРБ — с-реактивный белок, УЗИ ВНК — ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, Me [Q25; Q75] — медиана [интерквартильный размах], NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала тяжести инсульта), RMI — Rivermead Mobility Index (индекс мобильности пациента), mRS — модифицированная шкала функциональной зависимости по Rankin.

75,0 [37,3; 141,6] мг/л, без хронических воспалительных заболеваний — 55,7 [20,4; 114,5] мг/л, p=0,470. А вот острые инфекционные осложнения у больных с ВТЭО встречались достоверно чаще и были зарегистрированы у 26 пациентов (таблица 1). В числе осложнений имелось 13 случаев пневмонии, 2 случая острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей, 1 случай мочевого инфекции, 13 случаев пролежней (соответственно, встречались случаи сочетания нескольких осложнений). Данные по пациентам, имеющим острые инфекционные осложнения госпитализации представлены в таблице 5. Можно заметить, что острые инфекционные осложнения ассоциированы со всеми шкалами, отражающими тяжесть ИИ.

В многофакторную модель прогнозирования "ранних" тромбозов включены параметры, доступные на момент госпитализации — тяжесть ИИ, оцененная по NIHSS, и уровень лейкоцитов. Уровень СРБ, D-димера и отношения скоростей венозного кровотока в модель не включены, т.к. определялись на 3±1 сут. и отражали уже произошедший тромбоз у части пациентов. Также в модель не включены

острые инфекционные осложнения госпитализации, т.к. априори предполагалось, что эти осложнения отсутствуют на момент госпитализации и это предположение подтверждается отсутствием статистически значимых различий уровня лейкоцитов и лимфоцитов в общем анализе крови при поступлении у больных с острыми воспалительными заболеваниями и без таких осложнений (таблица 5). По результатам многофакторного логистического анализа установлено, что уровень лейкоцитов является независимым предиктором развития "ранних" ТГВ — отношение рисков (odds ratio, OR) 1,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02-1,28; p=0,019). Тяжесть ИИ, оцененная по шкале NIHSS, в многофакторной модели статистически значимого влияния на риск "раннего" ТГВ не продемонстрировала (OR 1,05; 95% ДИ 0,99-1,12; p=0,107).

Обсуждение

Анализируя полученные в настоящей работе результаты, обратим внимание, что уровень СРБ у всех включенных в исследование пациентов превышал верхнюю границу референсного интервала.

По данным, полученным Vucsi T, et al. на большей когорте больных ИИ без селекции по уровню RMI, в более чем 60% случаев уровень СРБ также превышал референсные значения [16]. Если рассматривать СРБ универсальным биомаркером воспаления, можно констатировать наличие воспалительного процесса при ИИ. При этом больные с ВТЭО имели статистически значимо более высокий уровень СРБ по сравнению с больными без ВТЭО. Таким образом, можно допустить, что пациенты с ВТЭО характеризуются более выраженным воспалением. Но каков генез воспалительного процесса?

Априори можно предполагать наличие следующих механизмов воспаления, выявляемого у больных ИИ: 1) наличие фоновых хронических воспалительных заболеваний, 2) присоединение острых инфекционных заболеваний во время госпитализации и 3) системное воспаление, непосредственно вызванное ИИ. Фоновые хронические заболевания зарегистрированы только в 13 случаях; при этом их наличие не сопровождалось статистически значимым превышением уровня СРБ по сравнению с больными без хронических воспалительных заболеваний. Также не выявлено связи между фоновыми воспалительными заболеваниями и развитием ВТЭО.

В отличие от хронических воспалительных заболеваний острые инфекционные осложнения встречались чаще у больных с ВТЭО. Но при этом можно заметить, что больные с острыми инфекционными осложнениями имели статистически значимые отличия по шкалам NIHSS, RMI, mRS и шкале комы Glasgow. А вот по уровням биомаркеров воспаления (лейкоциты, лимфоциты, СРБ), исследованных на ранних этапах госпитализации, пациенты с наличием и отсутствием острых инфекционных осложнений статистически значимо не различались. Таким образом, системное воспаление, выявляемое при ИИ, обуславливается не инфекционными осложнениями. Острые инфекции, развивающиеся в ходе госпитализации, детерминированы, в первую очередь, тяжестью самого ИИ и именно этим объясняется повышенная частота острых инфекционных осложнений у больных с ВТЭО.

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают наличие системного воспаления, непосредственно вызванного ИИ. В пользу такого утверждения свидетельствуют следующие факты. Во-первых, превышение верхней границы референсного интервала уровня СРБ у всех включенных в исследования пациентов. Во-вторых, наличие достоверных корреляций между уровнем СРБ и параметрами, отражающими тяжесть ИИ, что подтверждается публикациями последних лет, также демонстрирующими связь биомаркеров воспаления с тяжестью ИИ [13-15].

Каково же направление причинно-следственной связи между воспалением у больных ИИ и ве-

нозным тромботическим процессом? Рассмотрим оба варианта — 1) развитие ВТЭО приводит к системному воспалению и 2) системное воспаление, вызванное ИИ, является одним из механизмов развития ВТЭО.

С одной стороны, подтверждается связь ВТЭО с тяжестью ИИ и снижением скорости венозного кровотока. Нельзя исключить, что выявляемый на 3 ± 1 сут. более высокий уровень СРБ у больных ВТЭО обусловлен наличием воспаления вследствие явного текущего тромботического процесса у больных с "ранним" ТГВ. Что же касается "поздних" ТГВ, то несмотря на отсутствие визуализированного тромбоза по данным УЗИ ВНК на 3 ± 1 сут. госпитализации, доклиническая стадия развития тромбоза все же может присутствовать у таких пациентов уже на 3 ± 1 сут., т.к. уровень D-димера у них выше, а отношение скоростей венозного кровотока ниже, чем у пациентов без ВТЭО. Развивающийся тромботический процесс даже на доклинической стадии может вызывать воспаление, что объясняет тенденцию к более высокому уровню СРБ при "поздних" тромбозах по сравнению с больными без ВТЭО.

А теперь посмотрим на поставленный выше вопрос с противоположной стороны. Для начала обратимся к "ранним" тромбозам. NIHSS является статистически значимым предиктором "ранних" ТГВ, но после уравнивания выборки по тяжести ИИ больные с "ранними" ТГВ уже не отличаются от больных без ВТЭО по NIHSS, но продолжают статистически значимо отличаться по уровням лейкоцитов, лимфоцитов и ЛЛИ. Иными словами, уже при поступлении (предположительно, еще до развития ВТЭО) больные, у которых на 3 ± 1 сут. будут выявлены "ранние" тромбозы, характеризуются более высокими уровнями лейкоцитов и ЛЛИ. Это заключение подтверждается результатами многофакторного анализа.

Пациенты с "поздними" тромбозами не отличались от больных с "ранним" ТГВ по тяжести ИИ и срокам госпитализации от начала симптомов. В отличие от "ранних" ТГВ больные с "поздними" тромбозами не имели склонности к лейкоцитозу и лимфоцитопении на момент поступления, различие в уровне СРБ у больных с "поздними" тромбозами по сравнению с пациентами без ВТЭО также не достигло статистической значимости.

Таким образом, наиболее правдоподобно выглядит следующее представление о роли воспаления в патогенезе ВТЭО при ИИ. Детерминирующим фактором развития ВТЭО является тяжесть инсульта: ИИ приводит к парезам, нарушениям сознания и снижению мобильности, что сопровождается снижением скоростей венозного кровотока. В то же время, ИИ вызывает системное воспаление, выраженность которого определяется не только степенью повреждения головного мозга и тяже-

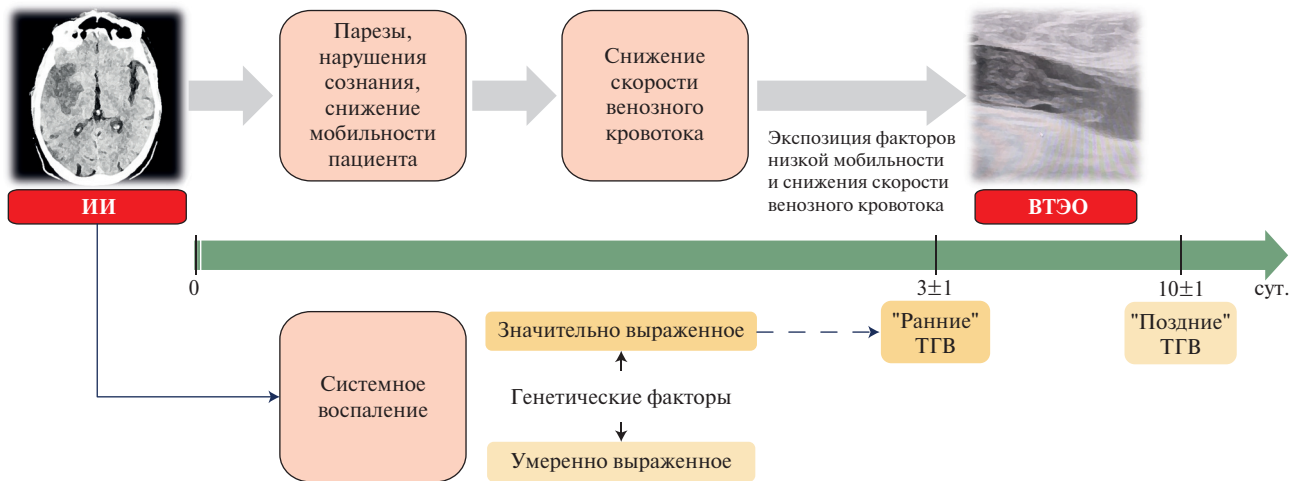


Рис. 2 Патогенез VTЭО и модулирующая роль системного воспаления у больных ИИ.

Примечание: VTЭО — венозные тромбозэмболические осложнения, ИИ — ишемический инсульт, ТГВ — тромбоз глубоких вен.

стью инсульта, но и индивидуальными (вероятно, генетически обусловленными) особенностями воспалительного ответа. Системное воспаление оказывает модулирующее влияние на развитие венозного тромбоза. При равной тяжести ИИ у пациентов с более выраженным воспалением VTЭО реализуются в виде "ранних" тромбозов, при умеренно выраженном воспалении VTЭО развиваются позднее. Иными словами, при высоком уровне воспаления венозный тромбоз протекает более агрессивно, а при умеренном воспалении для развития тромбоза требуется более длительная экспозиция факторов, вызывающих тромбоз (рисунок 2).

В клиническом аспекте, представление о выраженности системного воспаления, обусловленного ИИ, можно получить уже на входе пациента в стационар на основании общего анализа крови. Лейкоцитоз $>12,0 \times 10^9$, снижение лимфоцитов $<15\%$ и повышение ЛЛИ $>6,5$ (пороговые значения в точке cut-off в ROC-анализе дискриминантной способности параметров общего анализа крови прогнозировать "ранние" VTЭО) могут считаться маркерами выраженной воспалительной реакции у больных ИИ. Здесь необходимо упомянуть, что современные клинические рекомендации не дают конкретного алгоритма при определении показаний к раннему назначению антикоагулянтов при ИИ, предлагая врачу самостоятельно определять баланс между пользой от предотвращения VTЭО и потенциальным риском внутрисерпных и внечерепных кровотечений¹. Установленная роль выраженного системного воспаления в потенцировании VTЭО у больных с RMI ≤ 3 баллов может рассматриваться дополнительным фактором в пользу раннего (уже в первые сутки) назначения антикоагулянтов для профилактики VTЭО.

Ограничения исследования. К факторам, ограничивающим обобщение результатов, следует отне-

сти одноцентровый характер проведенного исследования, относительно небольшой объем выборки, включение только тяжелых пациентов с выраженными нарушениями мобильности (RMI ≤ 3 баллов), использование ограниченного числа биомаркеров воспаления и отсутствие исследования их в динамике.

Заключение

У больных ИИ с выраженными нарушениями мобильности (RMI ≤ 3 баллов) по данным двукратного УЗИ ВНК на 3 ± 1 и 10 ± 1 сут. госпитализации VTЭО выявляются, практически, в каждом втором случае. Присоединение VTЭО ассоциировано с более высокой частотой наступления смерти в стационаре при ИИ. Для больных ИИ характерна системная воспалительная реакция, сопровождающаяся повышением уровня лейкоцитов и снижением количества лимфоцитов уже на момент поступления пациента в стационар, а также существенным повышением уровня СРБ на 3 ± 1 сут. госпитализации. Системное воспаление, выявляемое у всех больных ИИ, не может быть объяснено ни наличием фоновых хронических воспалительных заболеваний, ни присоединением острых инфекционных осложнений госпитализации. Можно полагать, что именно ИИ является непосредственной причиной системного воспаления, а его выраженность определяется не только тяжестью повреждения головного мозга, но и индивидуальными особенностями воспалительного ответа пациента. Системное воспаление оказывает модулирующее влияние на патогенез VTЭО у больных ИИ. Выраженная воспалительная реакция потенцирует основные механизмы, способствующие венозному тромбозу, такие как нарушение мобильности и снижение скорости венозного кровотока. В результате присоединения выраженного системного воспаления

ВТЭО развиваются достаточно рано и могут выявляться уже на 3 ± 1 сут. госпитализации ("ранние" тромбозы). У больных с умеренным воспалением развитию ВТЭО должна предшествовать более длительная экспозиция основных факторов, тромбозы развиваются позже, могут быть выявлены на 10 ± 1 сут. ("поздние" тромбозы). Маркерами выраженного воспаления могут служить уровни лейкоцитов ($>12,0\times 10^9$), лимфоцитов ($<15\%$) и ЛЛИ ($>6,5$) в общем анализе крови при поступлении пациента

в стационар. Выявление выраженной воспалительной реакции у больных ИИ со значительными нарушениями мобильности (RMI ≤ 3 баллов) может рассматриваться как дополнительное основание для раннего назначения антикоагулянтов с целью профилактики ВТЭО.

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

Литература/References

- Nikolaev VA, Nikolaev AA. Stroke: statistics and dynamics of morbidity in Russia. *Manager Zdravookhranenia*. 2025;6:133-47. (In Russ.) Николаев В.А., Николаев А.А. Инсульт: статистика и динамика заболеваемости в России. *Менеджер здравоохранения*. 2025;6:133-47. doi:10.21045/1811-0185-2025-6-133-147.
- Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8-2):5-15. (In Russ.) Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8-2):5-15. doi:10.17116/jnevro20231230825.
- Ryabinkina YuV, Piradov MA, Maksimova MYu, et al. The problems pertaining to the prophylaxis of venous thromboembolism following severe stroke. *Journal of Venous Disorders*. 2015;9(1):35-40. (In Russ.) Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Максимова М.Ю. и др. Проблемы профилактики венозных тромбозомболических осложнений при тяжелом инсульте. *Флебология*. 2015;9(1):35-40. doi:10.17116/flebo20159135-39.
- Silina EV, Kabaeva EN, Stupin VA, et al. Venous thromboembolic complications in stroke. *Pathogenesis*. 2018;16(2):70-7. (In Russ.) Силина Е.В., Кабаева Е.Н., Ступин В.А. и др. Критерии прогноза венозных тромбозомболических осложнений у больных с инсультом. *Патогенез*. 2018;16(2):70-7. doi:10.25557/2310-0435.2018.02.70-77.
- Chazov SA, Mekhryakov SA, Pavlova AV, et al. Predictors of thrombosis development in the acute period of stroke. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(5):36-44. (In Russ.) Чазов С.А., Мехряков С.А., Павлова А.В. и др. Предикторы развития тромбоза глубоких вен нижних конечностей в остром периоде инсульта. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(5):36-44. doi:10.30629/2658-7947-2022-27-5-36-44.
- Kalinin RE, Suchkov IA, Filimonov VB, et al. Venous Thromboembolism in COVID-19 Patients During the First and the Second Waves of the Pandemic: Real-Practice Data. *Journal of Venous Disorders*. 2022;16(2):122-9. (In Russ.) Калинин Р.Е., Сучков И.А., Филимонов В.Б. и др. Венозные тромбозомболические осложнения у пациентов с COVID-19 во время первой и второй волн пандемии: данные реальной клинической практики. *Флебология*. 2022;16(2):122-9. doi:10.17116/flebo202216021122.
- Bontekoe E, Brailovsky Y, Hoppensteadt D, et al. Upregulation of inflammatory cytokines in pulmonary embolism using biochip-array profiling. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211013107. doi:10.1177/10760296211013107.
- Imiela AM, Mikołajczyk TP, Pruszczyk P. Novel insight into inflammatory pathways in acute pulmonary embolism in humans. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2024;72(1). doi:10.2478/aite-2024-0021.
- Khismatullin RR, Litvinov RI. Modern concepts about the pathogenesis of thrombosis of various etiologies. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(1):99-109. (In Russ.) Хисматуллин Р.Р., Литвинов Р.И. Современные представления о патогенезе тромбозов различной этиологии. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(1):99-109. doi:10.17816/KMJ497349.
- Long AT, Kenne E, Jung R, et al. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):427-37. doi:10.1111/jth.13235.
- Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, Tian AG, et al. Risk Factors in Cancer Patients. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(5):465-75. (In Russ.) Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Тянь А.Г. и др. Факторы риска тромбозов у онкологических больных. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(5):465-75. doi:10.15690/vramn1459.
- Nurbayeva KS, Reshetnyak TM, Lisitsyna TA, et al. The role of neutrophils in thrombosis in antiphospholipid syndrome and Behcet's disease. *Tromboz, Gemostaz I Reologiya*. 2023;2:46-58. (In Russ.) Нурбаева К.С., Решетняк Т.М., Лисицына Т.А. и др. Роль нейтрофилов в развитии тромбоза при антифосфолипидном синдроме и болезни Бехчета. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023;2:46-58. doi:10.25555/THR.2023.2.1060.
- Xie L, He M, Ying C, Chu H. Mechanisms of inflammation after ischemic stroke in brain-peripheral crosstalk. *Front Mol Neurosci*. 2024;17:1400808. doi:10.3389/fnmol.2024.1400808.
- Faura J, Bustamante A, Miró-Mur F, et al. Stroke-induced immunosuppression: implications for the prevention and prediction of post-stroke infections. *J Neuroinflamm*. 2021;18(1):127. doi:10.1186/s12974-021-02177-0.
- Simats A, Liesz A. Systemic inflammation after stroke: implications for post-stroke comorbidities. *EMBO Mol Med*. 2022;14(9):e16269. doi:10.15252/emmm.202216269.
- Bucci T, Sagris D, Harrison SL, et al. C-reactive protein levels are associated with early cardiac complications or death in patients with acute ischemic stroke: a propensity-matched analysis of a global federated health from the TriNetX network. *Intern Emerg Med*. 2023;18(5):1329-36. doi:10.1007/s11739-023-03280-1.

Ассоциации биомаркеров сердечно-сосудистого риска с показателями клинического статуса у пациентов с коморбидным течением артериальной гипертензии

Власова В. П., Мышкина Н. А., Сеськина А. А.

ФГБОУ ВО "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева". Саранск, Россия

Цель. Оценить ассоциации биомаркеров сердечно-сосудистого риска с показателями клинического статуса у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия метаболических нарушений (МН).

Материал и методы. Изучены ассоциации показателей клинического статуса, факторов и биомаркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов от 25 до 74 лет с АГ с МН и без МН.

Результаты. Систолическое артериальное давление имеет положительную связь с индексом массы тела в обеих группах ($p < 0,05$). У пациентов с АГ и МН в 2,3 раза чаще выявлены концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка ($p = 0,001$), в 2 раза чаще — псевдонормальный тип диастолической дисфункции левого желудочка ($p = 0,026$); в 1,3 раза — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса ($p = 0,126$); определены более высокие значения комбинированной гиперлипидемии относительно пациентов с АГ без МН. Концентрация N-концевого промозгового натрийуретического пептида не связана с МН ($p = 0,459$), тесно связана с возрастом ($p = 0,001$).

Заключение. У пациентов с АГ повышенный уровень систолического артериального давления ассоциируется с избыточной массой тела независимо от наличия МН. Неблагоприятные показатели клинического статуса и структурно-геометрической перестройки сердца у пациентов с АГ с МН связаны с абдоминальным и общим ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клинический статус, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры сердечно-сосудистого риска, N-концевого промозгового натрийуретического пептида, липопротеин(а), метаболические нарушения, абдоминальное ожирение, общее ожирение.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 22/09-2025

Рецензия получена 02/11-2025

Принята к публикации 14/11-2025



Для цитирования: Власова В. П., Мышкина Н. А., Сеськина А. А. Ассоциации биомаркеров сердечно-сосудистого риска с показателями клинического статуса у пациентов с коморбидным течением артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4603. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4603. EDN: QSEDSH

Associations of cardiovascular risk biomarkers with clinical status parameters in patients with comorbid hypertension

Vlasova V. P., Myshkina N. A., Seskina A. A.

Ogarev National Research Mordovia State University. Saransk, Russia

Aim. To evaluate the associations of cardiovascular risk biomarkers with clinical status parameters in patients with hypertension (HTN) depending on metabolic disorders.

Material and methods. We studied the associations of clinical status parameters, cardiovascular risk factors, and biomarkers in patients aged 25 to 74 years with HTN with and without metabolic disorders.

Results. Systolic blood pressure was positively associated with body mass index in both groups ($p < 0,05$). In patients with HTN and metabolic disorders, concentric left ventricular hypertrophy was detected 2,3 times more often ($p = 0,001$), while pseudonormal left ventricular diastolic dysfunction — 2 times more often ($p = 0,026$), heart failure with reduced ejection fraction — 1,3 times more often ($p = 0,126$). Higher

values of combined hyperlipidemia were determined compared to patients with HTN without metabolic disorders. The concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide was not associated with metabolic disorders ($p = 0,459$), and was closely related to age ($p = 0,001$).

Conclusion. In patients with hypertension, elevated systolic blood pressure is associated with excess body weight, regardless of metabolic disorders. Unfavorable indicators of clinical status and structural and geometric cardiac remodeling in patients with HTN and metabolic disorders are associated with abdominal and general obesity.

Keywords: hypertension, clinical status, cardiovascular disease, cardiovascular risk biomarkers, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, lipoprotein(a), metabolic disorders, abdominal obesity, general obesity.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vvp1991@yandex.ru

[Власова В. П.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-8083-3165, Мышкина Н. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4622-9444, Сеськина А. А. — старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-5465-1480].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева", ул. Большевикская, д. 68, Саранск, Республика Мордовия, 430005, Россия.
Addresses of the authors' institutions: Ogarev National Research Mordovia State University, Bolshhevistskaya str., 68, Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia.

Relationships and Activities: none.

Vlasova V. P.* ORCID: 0000-0001-8083-3165, Myshkina N. A. ORCID: 0000-0003-4622-9444, Seskina A. A. ORCID: 0000-0001-5465-1480.

*Corresponding author: vvp1991@yandex.ru

Received: 22/09-2025

Revision Received: 02/11-2025

Accepted: 14/11-2025

For citation: Vlasova V. P., Myshkina N. A., Seskina A. A. Associations of cardiovascular risk biomarkers with clinical status parameters in patients with comorbid hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4):4603. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4603. EDN: QSEDSH

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГиперЛНП — гиперлипопротеинемия низкой плотности, ГЛЖ — гипертрофия ЛЖ, ДИ — доверительный интервал, ДД — диастолическая дисфункция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, Лп(а) — липопротеин(а), ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МН — метаболические нарушения, МС — метаболический синдром, САД — систолическое АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, ХС нелВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКС — эхокардиоскопия, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, OR — odds ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Биомаркеры сердечно-сосудистого риска интенсивно изучаются с целью прогноза вероятности развития артериальной гипертензии (АГ) и заболеваний сердечно-сосудистой системы.
- Доказанными факторами риска сердечно-сосудистой патологии являются повышенная масса тела, абдоминальное ожирение, дислипидемия, нерациональное питание, гиподинамия, стресс, курение, загрязнение окружающей среды.

Что добавляют результаты исследования?

- Повышенный уровень систолического артериального давления у пациентов с АГ коррелирует с избыточной массой тела независимо от наличия метаболических нарушений. Однако неблагоприятные показатели клинического статуса (концентрическое ремоделирование миокарда, псевдонормальный тип диастолической дисфункции левого желудочка, выраженность комбинированной гиперлипидемии, гиперлипопротеинемии низкой плотности) чаще развиваются у пациентов с АГ, коморбидной с метаболическими нарушениями, и связаны с абдоминальным и общим ожирением.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiovascular risk biomarkers are intensively studied to predict the probability of hypertension (HTN) and cardiovascular disease.
- Established risk factors for cardiovascular disease include excess body weight, abdominal obesity, dyslipidemia, poor diet, physical inactivity, stress, smoking, and environmental pollution.

What might this study add?

- Elevated systolic blood pressure in patients with hypertension correlates with excess body weight, regardless of metabolic disorders. However, unfavorable parameters of clinical status (concentric myocardial remodeling, pseudo-normal left ventricular diastolic dysfunction, severity of combined hyperlipidemia, low-density hyperlipoproteinemia) more often develop in patients with hypertension comorbid with metabolic disorders, and are associated with abdominal and general obesity.

Введение

Биомаркеры сердечно-сосудистого риска (ССР) используются для диагностики, стратификации, прогнозирования осложнений и оценки эффективности лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Доказанными факторами риска (ФР) устойчивого увеличения распространенности ССЗ и осложнений являются артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, обусловленная повышенным уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — гиперлипопротеинемия низкой плотности (ГиперЛНП), а также избыточная масса тела и абдоминальное ожирение (АО) [1, 2]. Ишеми-

ческой болезнью сердца (ИБС) более чем в 2 раза чаще заболевают пациенты с сочетанием АГ и ГиперЛНП, чем пациенты с одним из этих ФР [3, 4]. Заболеваемость АГ в мире одинакова, составляет 30–45% у лиц в возрасте 25–65 лет [5]. С увеличением продолжительности жизни прогнозируется рост случаев АГ и ССЗ, возглавляющих рейтинг причин смерти: инфаркта миокарда, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, острого нарушения мозгового кровообращения, хронической болезни почек, для которых АГ является ключевым ФР. Повышенное артериальное давление (АД) провоцирует когнитивные нарушения и деменцию, а достижение це-

левых уровней АД сохраняет интеллектуальный ресурс населения [6]. Имеет место и другая тенденция — 4-22%-ный рост АГ среди лиц молодого возраста и подростков. Терапия АГ у молодых пациентов малоэффективна вследствие отсутствия приверженности к лечению и недостаточного контроля АД, высокого риска повреждения органов-мишеней, наличия множества факторов ССР: курения, злоупотребления алкоголем, недостаточной физической активности, стресса, метаболических нарушений (МН) и роста распространенности ожирения [7, 8]. Коморбидность АГ с АО и общим ожирением, МН сопровождается повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и утяжеляет течение АГ [9, 10]. Доказана связь повышенного уровня липопротеина(а) (Лп(а)) с АГ, ИБС [11], хронической болезнью почек [12], метаболическим синдромом (МС) [13].

Цель исследования — оценить ассоциации биомаркеров ССР с показателями клинического статуса у пациентов с АГ в зависимости от наличия МН.

Материал и методы

Открытое одномоментное исследование пациентов от 25 до 74 лет с АГ (n=114) и с АГ в сочетании с МН (n=108) проведено выборочным методом. В исследование не включали пациентов до 24 лет, с симптоматическими АГ, с острыми формами ИБС, стенокардией напряжения III-IV функционального класса, с ХСН 2 стадии III-IV функционального класса, с сахарным диабетом I типа, аутоиммунными и злокачественными заболеваниями, с первичными заболеваниями почек, с заболеваниями внутренних органов и органов дыхания в стадии обострения, с превышением референсных значений С-реактивного белка.

АГ диагностировали по среднему значению 3-кратного измерения АД в покое (сидя), использовали среднее значение 2-х последних измерений ≥ 130 мм рт.ст. для систолического АД (САД), ≥ 85 мм рт.ст. — для диастолического АД. Вес измеряли на весах медицинских ВМЭН-150-50/100-Д1-А, рост — на механическом ростомере РП после пробуждения и опорожнения мочевого пузыря. Пациентов с МН включали в исследование по наличию 1 основного и не < 2 -х дополнительных критериев, рекомендованных Консенсусом Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с МС (Мычка В. Б. и др., 2013): основной критерий — АО (окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин); дополнительные критерии — АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.), повышение уровня триглицеридов (ТГ) ($\geq 1,7$ ммоль/л), снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин), повышение уровня ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л). Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (масса тела в килограммах/рост в м²): диапазон от 18,5 до 24,9 кг/м² является показателем нормальной (целевой) массы тела, от 25,0 до 29,9 кг/м² — избыточной; от

30,0 до 34,9 кг/м² соответствует ожирению 1 ст., от 35,0 до 39,9 кг/м² — ожирению 2 ст., ≥ 40 кг/м² — ожирению 3 ст. [14]. Лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови, липидный спектр проведены в клинике при поступлении. Биоматериал (венозная кровь) пациентов центрифугировали стандартным способом в лаборатории лечебного учреждения, полученную сыворотку замораживали при температуре -25 °С, в течение 1-1,5 ч доставляли для исследования. В лаборатории "INVITRO" методом иммунотурбидиметрии (автоанализатор Abbott, Architect c8000) исследованы суточная альбуминурия, уровень Лп(а); методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (оборудование Cobas (Roche)) — N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). Значения NT-proBNP > 125 пг/мл для лиц до 50 лет, > 450 пг/мл — старше 50 лет считали подтверждением ХСН [15, 16].

Электрокардиография выполнена в 12 стандартных отведениях на аппарате "Миокард 12.335", гипертрофию ЛЖ диагностировали при значении индекса Соколова-Лайона > 35 мм. Эхокардиоскопия (ЭхоКС) проведена на аппарате Esaote MyLab Class C (Италия) по стандартной методике: оценены размеры стенок и объем камер сердца, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (по Симпсону); рассчитаны необходимые показатели для выделения типов ремоделирования ЛЖ. Констатация диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ проведена на основании увеличения скорости трансмитрального кровотока $> 1,3$ м/с при величине индекса левого предсердия > 34 мл/м².

Статистическую обработку данных выполнили в программе Statistica 10 Rus: для сравнения отличных от нормального распределения данных использовали критерий χ^2 Пирсона, Фишера и Манна-Уитни; достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. С целью определения силы и направления взаимосвязи между переменными величинами рассчитывали отношение шансов (OR — odds ratio) и проводили корреляционный анализ Спирмена. С помощью линейной регрессии оценены ассоциации уровня Лп(а) с компонентами липидограммы.

Исследование выполнено в соответствии с принципами биоэтики и конфиденциальности, у участников было получено письменное информированное согласие. Заключение Локального этического комитета при медицинском институте ФГБУ ВПО "МГУ им. Н. П. Огарева", протокол № 71 от 29.01.2019.

Результаты

Исследованные пациенты не имели различий по полу — женщин (n=121) на 19,8% больше, чем мужчин (n=101) ($p=0,539$) — и возрасту — средний возраст женщин ($54,3 \pm 20,0$ лет) на 1,5 года превышал возраст мужчин ($53,3 \pm 19,5$ лет) ($p=0,532$). Статистически значимое различие получено по ИМТ ($p=0,001$): пациенты с АГ имели нормальную или избыточную массу тела, пациенты с АГ, сочетанной с МН, — АО, избыточную массу тела, ожирение 1, 2 или 3 ст.

Факторы ССР у пациентов традиционные — курение, гиподинамия, нерациональное питание,

Таблица 1

Показатели клинического статуса и факторы ССР

Показатель	Пациенты с АГ без МН, n=114	Пациенты с АГ и МН, n=108	p
Мужчины, n (%)	52 (45,6)	49 (45,4)	—
Женщины, n (%)	62 (54,4)	59 (54,6)	
Возраст, лет, M±SD	54,2±24,0	53,4±21,5	0,556
Мужчины	53,8±22,0	52,8±20,0	
Женщины	54,7±26,1	53,9±23,5	
ИМТ, кг/м ² , M±SD	24,7±4,9	33,4±5,1	0,001
Мужчины	22,6±2,7	33,5±4,8	
Женщины	24,9±2,8	33,4±3,5	
АО, n (%)	—	108 (100)	—
Ожирение, n (%)	—	99 (91,6)	—
НТГ/НГН, n (%)	15 (13,3)	108 (100)	0,041
Гиперурикемия, n (%)	69 (60,5)	72 (66,7)	0,561
Курение*, n (%)	97 (86,6)	86 (80,8)	0,968
Гиподинамия, n (%)	86 (75,4)	93 (89,4)	0,891
Нерациональное питание, n (%)	59 (57,1)	99 (95,2)	0,969
ЧСС, уд./мин, Me (Q25; Q75)	75 (68; 83,5)	77,5 (68; 87)	0,162

Примечание: * — количество активных и пассивных курильщиков. АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, МН — метаболические нарушения, НТГ/НГН — нарушение толерантности к глюкозе/нарушение гликемии натощак, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЧСС — частота сердечных сокращений, Me (Q25; Q75) — среднее значение количественных данных (медиана) и Q25; Q75 — интерквартильный интервал, в котором находится 75% данных, M±SD — среднее±стандартное отклонение.

Таблица 2

Показатели спектра липопротеинов

Показатель, M±SD	Пациенты с АГ без МН, n=114	Пациенты с АГ с МН, n=108	p
Общий ХС, ммоль/л	5,77±0,2	8,39±0,2	0,052
ХС ЛНП, ммоль/л	3,62±0,1	4,69±0,1	0,016
ХС ЛВП, ммоль/л	0,91±0,1	0,64±0,1	0,048
ТГ, ммоль/л	1,90±0,1	4,39±0,1	0,016
ХС нЛВП, ммоль/л	4,86±0,2	7,75±0,2	0,001
Лп(а), г/л	1,16±0,5	1,97±0,6	0,041

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), ЛВП — липопротеины высокой плотности, МН — метаболические нарушения, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности.

гиперурикемия. Отягощенная наследственность по АГ выявлена у 95 (83,3%) пациентов с АГ без МН и 83 (76,9%) — с АГ с МН (OR 0,70; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,34-1,29; p=0,113). Пациенты с АГ курят чаще; пациенты с АГ с МН имеют ФР, связанные с наличием МН. Клинический статус пациентов определен комплексом немодифицируемых (пол, возраст, наследственность) и модифицируемых (АО, общее ожирение, курение, уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, гиперурикемия, низкая физическая активность, нерациональное питание) ФР, частотой сердечных сокращений (таблица 1).

По стадиям АГ (наличие поражения органов-мишеней, наличие гипергликемии и предиабета, ассоциированных клинических состояний) пациенты обеих групп сопоставимы: АГ I стадии имели 10,4 (15,2%), II стадии — 24,4 (27,6%), III стадии — 65,2 (57,1%) пациентов с АГ без МН и АГ с МН, со-

ответственно. У пациентов диагностирована сочетанная сердечно-сосудистая патология: у 89 (78,0%) пациентов без МН и у 91 (84,2%) — с МН диагностированы ≥ 2 ССЗ или их ФР: ИБС, ХСН, хроническая болезнь почек 2-3 стадий, атеросклеротическое поражение крупных сосудов, не нарушающую гемодинамику, наджелудочковые нарушения ритма сердца (предсердная и редкая желудочковая экстрасистолия, тахикардия), анемия легкой степени, что позволяет стратифицировать категории высокого (пациенты со II стадией АГ) и очень высокого (пациенты с III стадией АГ) риска развития ССО.

Для пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССО нарушения липидного обмена являются значимым ФР. ГиперЛНП (значения ХС ЛНП $> 2,6$ ммоль/л) выявлена у 70 (61,4%) пациентов с АГ и 98 (90,7%) — АГ с МН (OR 6,16; 95% ДИ: 2,904-13,067; p<0,001). Концентрации ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин

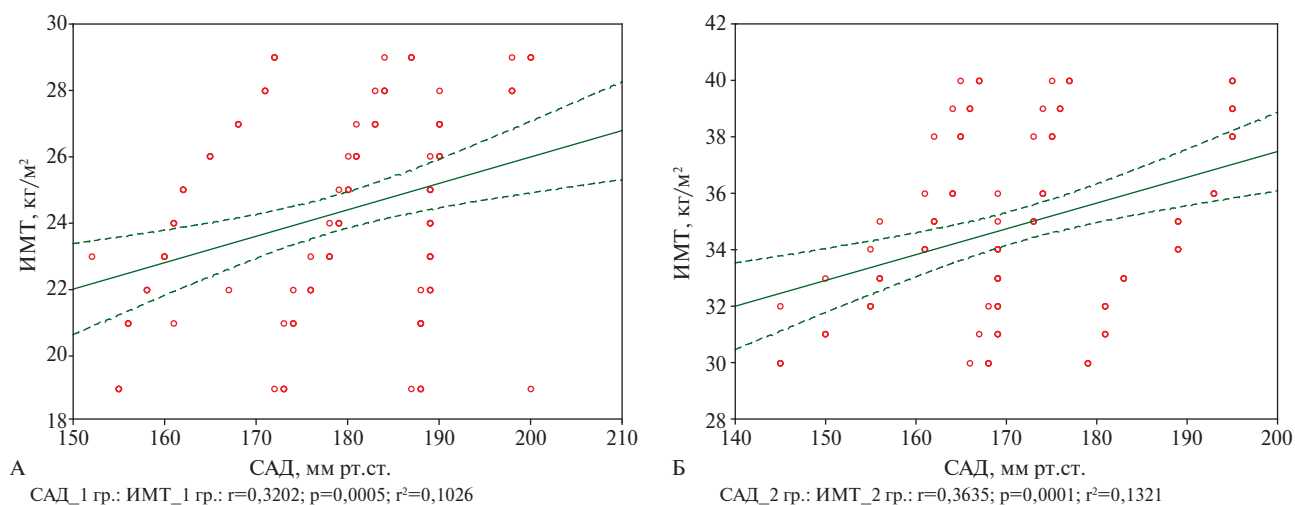


Рис. 1 Зависимость уровня САД и ИМТ у пациентов с АГ без МН (А) и АГ с МН (Б).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, МН — метаболические нарушения, САД — систолическое артериальное давление.

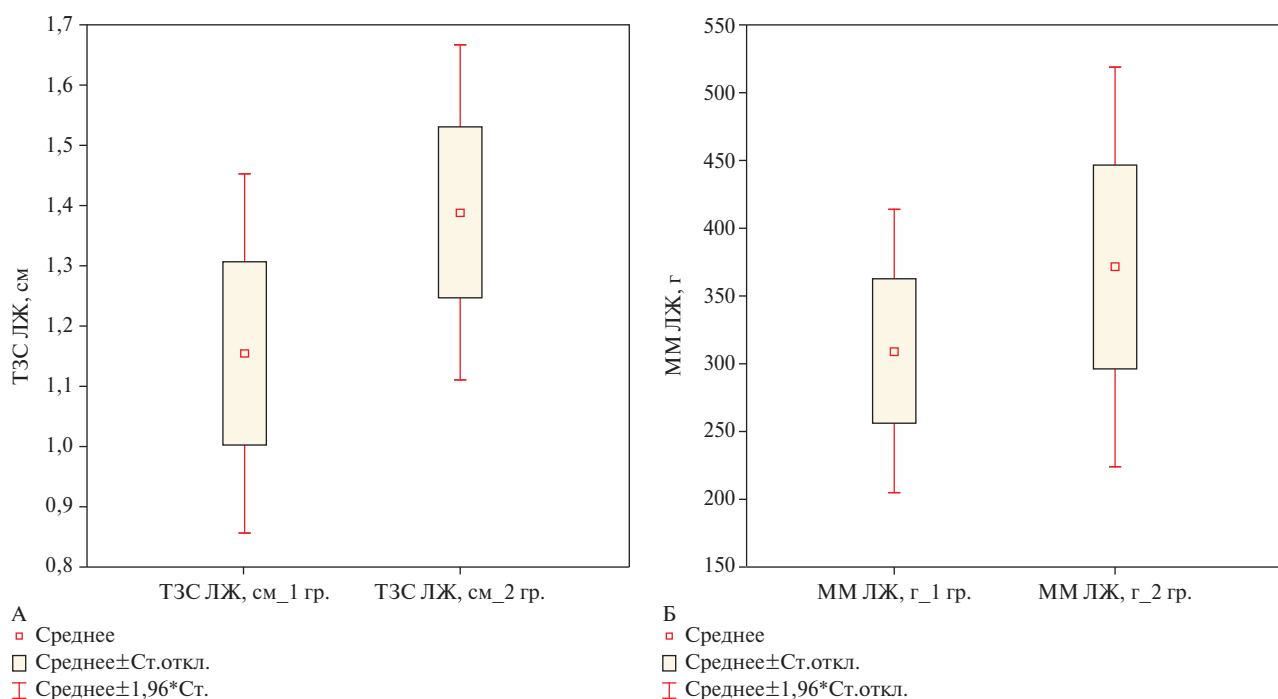


Рис. 2 Толщина задней стенки и ММ ЛЖ у пациентов с АГ без МН (А) и АГ с МН (Б).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МН — метаболические нарушения, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, Среднее±Ст.откл. — $M \pm SD$.

выявлены у 100 (87,7%) пациентов с АГ и 98 (90,7%) с АГ и МН (OR 1,37; 95% ДИ: 0,58-3,23; $p=0,235$). Уровни ТГ выше $\geq 1,7$ ммоль/л выявлены у 85 (74,5%) пациентов с АГ и у 98 (84,2%) с АГ и МН (OR 1,82; 95% ДИ: 0,93-3,56; $p=0,038$). Концентрация ХС, не входящего в состав ЛВП (ХС неЛВП) $\geq 2,4$ ммоль/л выявлена у 98 (85,9%) пациентов с АГ и 103 (95,3%) с АГ и МН (OR 3,363; 95% ДИ: 1,18-9,53; $p=0,113$). У 33-35% пациентов обеих групп выявлены уровни Лп(а) выше целевых 0,01-0,11 г/л (< 30 мг/дл) ($p=0,041$); различий по количеству

пациентов с повышенным уровнем Лп(а) в группах нет ($p=0,386$), метаболический фактор не является решающим (OR 1,325; 95% ДИ: 0,780-2,250; $p=0,149$) (таблица 2).

Регрессионный анализ Лп(а) с компонентами липидограммы (общим ХС, ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, ХС неЛВП) не выявил достоверных ассоциаций ни в одной группе. Шансы клинических проявлений ИБС в группах одинаковы; более высокий уровень Лп(а) чаще выявлен у пациентов с ИБС (OR 4,21; 95% ДИ: 2,66-5,77).

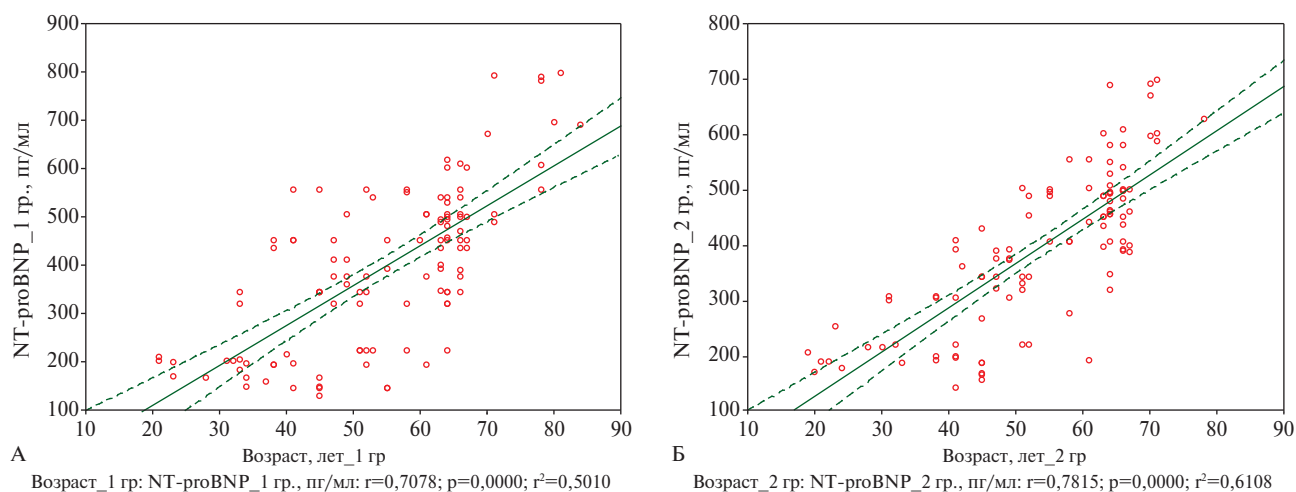


Рис. 3 Взаимосвязь между уровнями NT-проBNP и возрастом у пациентов с АГ без МН (А) и АГ с МН (Б).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, МН — метаболические нарушения, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Проведен корреляционный анализ между уровнем САД и факторами ССР. Уровень САД тесно положительно коррелирует с ИМТ у пациентов обеих групп, с ХС ЛНП связь отрицательная, с ХС ЛВП связь отсутствует. Программа STATISTICA выделила корреляционную связь САД с ИМТ красным цветом как статистически значимую с коэффициентом корреляции $r_s=0,320$, $p=0,001$ у пациентов с АГ без МН, $r_s=0,365$; $p=0,001$ — у пациентов с АГ с МН (рисунок 1).

По результатам электрокардиографии и ЭхоКС ремоделирование миокарда диагностировано у 102 (89,4%) пациентов с АГ без МН и у 89 (93,3%) с АГ и МН. Показатели толщины задней стенки ЛЖ ($1,38 \pm 0,02$ см; $p=0,049$), индекса относительной толщины стенок ЛЖ ($1,4 \pm 0,03$ см; $p=0,001$) и массы миокарда ЛЖ ($308 \pm 21,1$ г; $p=0,004$) у пациентов с АГ и МН по сравнению с пациентами с АГ без МН ($1,11 \pm 0,03$ см; $1,2 \pm 0,02$ см; $369,1 \pm 19,7$ г; $p < 0,05$, соответственно) были достоверно выше (рисунок 2).

Выявлены различия в типах гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ): по данным ЭхоКС пациенты с АГ и МН в 2,3 раза чаще имели более неблагоприятные типы структурно-геометрической перестройки миокарда — концентрическую ГЛЖ (OR 3,306; 95% ДИ: 1,84-5,91; $p=0,001$). У 99 (86,8%) пациентов с АГ без МН, у 89 (100%) с АГ и МН с ремоделированным миокардом, у 17 пациентов с нормальной геометрией ЛЖ выявлена ДД ЛЖ. I тип ДД ЛЖ (гипертрофический, с замедленным расслаблением) выявлен у 65 (59,8%) пациентов с АГ без МН и у 22 (31%) с АГ и МН ($p=0,891$); II тип (псевдонормальный) — у 34 (28,4%) и у 67 (69%) пациентов, соответственно (OR 6,38; 95% ДИ: 3,12-7,65; $p=0,026$); рестриктивный, III тип, не диагностирован.

Классификация ХСН проведена по характеру жалоб (утомляемость, сердцебиение, боли в серд-

це), клинических симптомов (одышка, отеки, тахикардия), данных ЭхоКС, величине ФВ ЛЖ. У 81 (71%) пациентов с АГ без МН выявлена ХСН 1 стадии, у 33 (19%) — предстадия ХСН; в группе с АГ, сочетанной с МС у 93 (86,2%) пациентов диагностирована ХСН 1 стадии, предстадия ХСН — у 15 (13,8%). Пациенты с ХСН 2 стадии в исследование не включались. ХСН с низкой ФВ имели 23 (20,2%) пациента с АГ без МН и 26 (24,1%) — с АГ и МН ($p=0,126$).

Наличие ХСН подтверждали значениями NT-проBNP в зависимости от возраста, влияние не-прилизина на маркер исключено (пациенты до исследования валсартан/сакубитрилом не лечились). Статистических различий по уровню NT-проBNP между группами не выявлено ($p=0,459$). Длительность ХСН у пациентов обеих групп была сопоставима — от 4-5 лет в среднем возрасте до 6-8 лет — в пожилом. Корреляционный анализ между маркером ХСН — NT-проBNP с факторами ССР и ССО (возраст, пол, ИМТ, ИБС) у пациентов с АГ выявил статистически достоверную связь с возрастом независимо от наличия МН ($r_s=0,707$, $p=0,001$ у пациентов с АГ без МН, $r_s=0,781$; $p=0,001$ — у пациентов с АГ с МН) (рисунок 3).

Обсуждение

Статистически значимыми параметрами отличия пациентов с АГ, сочетанной с МН, от пациентов с АГ без МН, являются АО, избыточная масса тела, ожирение — доказанные факторы ССР [17]. Атерогенная гиперлипидемия также является значимым фактором ССР, ССО и МС [18]. У пациентов с АГ выявлены комбинированная гиперлипидемия и гиперЛНП, однако у пациентов с АГ и МН уровни общего ХС на 45,4%, ХС ЛНП — на 29,6%, ТГ — на 131%, ХС нелВП — на 59,5%, Лп(а) — на

69,9% выше, ХС ЛВП — на 42,2% ниже аналогичных показателей у пациентов с АГ без МН. Регрессионный анализ не выявил достоверных ассоциаций Лп(а) с компонентами липидограммы у пациентов обеих групп, что может подтверждать независимость и самостоятельность Лп(а) в инициации и развитии атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы [19-21].

Фактическим клиническим маркером АГ и многих ССЗ является повышенное АД. Получены корреляции уровня САД с доказанным фактором ССР — ИМТ [22] у пациентов обеих групп с более высоким коэффициентом корреляции у пациентов с МН. Исследование показало, что у пациентов с АГ и МН достоверно чаще выявлены неблагоприятные варианты структурно-геометрической перестройки сердца: в 2,3 раза — прогностически неблагоприятная концентрическая гипертрофия миокарда; в 2 раза — псевдонормальный II тип ДД ЛЖ [23]; на 13,4% чаще развивается ХСН с низкой ФВ относительно пациентов с АГ без МН. Диагностированная ДД ЛЖ у 17 пациентов 45-60 лет с АГ без ГЛЖ может быть связана с техническими ограничениями ЭхоКС диагностики начального ремоделирования и фиброза миокарда [24]. Оценка взаимосвязи уровня NT-proBNP с факторами ССР у па-

циентов с АГ выявила тесную прямую взаимосвязь с возрастом независимо от МН [25].

Ограничения исследования. Ограничением исследования является относительно малый объем выборки пациентов с АГ, проведение части лабораторных исследований в коммерческой лаборатории, отсутствие клинического и лабораторного мониторинга за пациентами.

Заключение

Исследование показало, что неблагоприятные показатели клинического статуса пациентов с АГ — выраженность комбинированной гиперлипидемии и гиперЛНП, большая частота неблагоприятного концентрического ремоделирования ЛЖ, нарушение диастолической функции ЛЖ по псевдонормальному типу — связаны с МН и в большей степени — с АО и общим ожирением. Таким образом, акцент на первичную профилактику, включая коррекцию модифицируемых факторов ССР, и в первую очередь — нормализацию массы тела, сохраняет свое приоритетное значение.

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

Литература/References

1. Shalnova SA, Yarovaia EB, Metelskaya VA, et al. The relationship of arterial hypertension, elevated low-density lipoprotein cholesterol and their combination with the occurrence of new cases of cardiovascular diseases in men and women of working age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(2):183-93. (In Russ.) Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Метельская В.А. и др. Связь артериальной гипертонии, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и их сочетания с возникновением новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2024; 20(2):183-93. doi:10.20996/1819-6446-2024-3013. EDN: IWKEIT.
2. Bilevich OA, Ovsyannikov NV, Usacheva EV, et al. Conventional and optional cardiovascular risk factors in predicting outcome in hemodialysis patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2304. (In Russ.) Билевич О.А., Овсянников Н.В., Усачева Е.В. и др. Традиционные и факультативные факторы сердечно-сосудистого риска в прогнозировании исхода у пациентов на программном гемодиализе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2304. doi:10.15829/1728-8800-2020-2304.
3. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;(1):7-40. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002. EDN: ZFAWEI.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117.
6. Ostroumova OD, Cherniaeva MS. Arterial hypertension, cognitive disorders and dementia: a view of a cardiologist. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(9):117-25. (In Russ.) Остроумова О.Д., Черныяева М.С. Артериальная гипертония, когнитивные нарушения и деменция: взгляд кардиолога. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):117-25. doi:10.17116/jnevro2018118091117.
7. Shin D, Choi JM, Lee HY, et al. Suboptimal control status of young hypertensive population. *Clinical Hypertension*. 2023;29:13. doi:10.1186/s40885-023-00237-6.
8. Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
9. Chesnikova AI, Batyushin MM, Terentyev VP. Arterial hypertension and comorbidity: state of the art. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2016;22(5):432-40. (In Russ.) Чесни-

- кова А. И., Батюшин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):432-40. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.
10. Koenen M, Hill MA, Cohen P, et al. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res*. 2021;128(7):951-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
 11. Brosolo G, Da Porto A, Marcante S, et al. Lipoprotein (a): Just an Innocent Bystander in Arterial Hypertension? *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13363. doi:10.3390/ijms241713363.
 12. Vedenskaya SS, Smolenskaya OG. Increased lipoprotein (a) as an additional factor in the failure to achieve target blood pressure levels and lipid spectrum optimal parameters in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(4):426-32. (In Russ.) Веденская С. С., Смоленская О. Г. Повышение липопротеина (а) как дополнительный фактор недостижения целевых уровней артериального давления и оптимальных значений показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(4):426-32. doi:10.20996/1819-6446-2024-3081. EDN ZOMCRH.
 13. Ulloque-Badaracco JR, Al-kassab-Córdova A, Hernandez-Bustamante EA, et al. Association of apolipoproteins and lipoprotein(a) with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):98. doi:10.1186/s12944-023-01860-w.
 14. Mychka VB, Vertkin AL, Vardaev LI, et al. Experts' consensus on the interdisciplinary approach towards the management, diagnostics, and treatment of patients with metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(6):41-82. (In Russ.) Мычка В. Б., Верткин А. Л., Вардаев Л. И. и др. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(6):41-82. EDN: RSYQYP.
 15. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4140. (In Russ.) Чаулин А. М., Дупляков Д. В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140. EDN: FFBPWY.
 16. Drapkina OM, Shepel RN, Dzhioeva ON. Natriuretic peptides: new challenges — new solutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3102. (In Russ.) Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Джиоева О. Н. Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3102. doi:10.15829/1728-8800-2021-3102.
 17. Wang HH, Lee DK, Liu M, et al. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(3):189-230. doi:10.5223/pghn.2020.23.3.189.
 18. Dedov II, Shestakova MV, Melnichenko GA, et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации "Лечение ожирения и коморбидных заболеваний". *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99. doi:10.14341/omet12714.
 19. Kashirina AP, Simonova GI. Non-high-density lipoproteins cholesterol and cardiometabolic diseases. *Atherosclerosis*. 2024;20(2):183-94. (In Russ.) Каширина А. П., Симонова Г. И. Холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, и кардиометаболические заболевания. *Атеросклероз*. 2024;20(2):183-94. doi:10.52727/2078-256X-2024-20-2-183-194.
 20. Tsygankova OV, Bondareva KI, Latyntseva LD, et al. Clinical and pathophysiological role of lipoprotein (a) in the development of diseases associated with atherosclerosis. *RMJ*. 2020;28(12):4-8. (In Russ.) Цыганкова О. В., Бондарева К. И., Латынцева Л. Д. и др. Клиническая и патофизиологическая роль липопротеина (а) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний. *РМЖ*. 2020;28(12):4-8. EDN: JHRWII.
 21. Polyakova EA, Khalimov IS, Bazhenova EA, et al. Lipoprotein(a), atherosclerosis and cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):559-65. (In Russ.) Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш., Баженова Е. А. и др. Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):559-65. doi:10.20996/1819-6446-2024-3080.
 22. Tsygankova DP, Krivoshapova KE, Maksimov SA, et al. Obesity and hypertension: the role of criteria. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):32-6. (In Russ.) Цыганкова Д. П., Кривошапова К. Е., Максимов С. А. и др. Ожирение и артериальная гипертензия: роль критериев. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):32-6. doi:10.26442/2075082X.2019.180.168.
 23. Bodrova EA, Babaeva AR, Osadchuk MA, Solodenkova KS. Peculiarities of cardiac remodeling and myocardial dysfunction in metabolic syndrome. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020;11(4):52-9. (In Russ.) Бодрова Е. А., Бабаева А. Р., Осадчук М. А., Солоденкова К. С. Особенности сердечного ремоделирования и дисфункции миокарда при метаболическом синдроме. *Лучевая диагностика и терапия*. 2020;11(4):52-9. doi:10.22328/2079-5343-2020-11-4-52-59.
 24. Gorbachenkov AA, Borzova NV, Ananyeva SP, et al. Heart failure with predominant diastolic dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;11(S):44-52. (In Russ.) Горбаченков А. А., Борзова Н. В., Ананьева С. П. и др. Сердечная недостаточность с преимущественным нарушением диастолической функции. *Российский кардиологический журнал*. 2006;11(S):44-52. EDN: KZMWKP.
 25. Tsygankova OV, Evdokimova NE, Latyntseva LD. Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(1):22-9. (In Russ.) Цыганкова О. В., Евдокимова Н. Е., Латынцева Л. Д. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(1):22-9. doi:10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.

Ассоциации уровней циркулирующих miR-145-5p, -181b-5p и -195-5p с кальцинозом коронарных артерий

Рожков А. Н., Щекочихин Д. Ю., Безлюдский А. Л., Ершова Н. А., Копылов Ф. Ю., Сыркин А. Л.

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

Цель. Изучить ассоциации уровней циркулирующих микроРНК — miR-145-5p, -181b-5p и -195-5p с кальцинозом коронарных артерий.

Материал и методы. Проанализированы данные, собранные авторами ранее в зарегистрированной базе данных (патент № RU 2024622531). База данных представляет собой dbf — файл (dBSAE IV) и содержит 62 уникальных профиля циркулирующих микроРНК (малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты) у пациентов Клинического центра ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты. Анализ базы данных 62 пациентов выявил значимую ассоциацию сниженного уровня циркулирующей miR-145-5p с наличием коронарного кальциноза — при кальциевом индексе (КИ) >0 единиц Агатсона (AU — agatson unit) ($p=0,005$). В ROC-анализе комбинированные модели, включающие miR-145-5p, miR-181b-5p, miR-195-5p и клиничико-демографические факторы (пол, курение, уровень холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности), продемонстрировали высокую диагностическую эффективность: AUC (площадь под ROC-кривой) составила 0,85 для выявления любого кальциноза (КИ >0), 0,82 для КИ ≥ 10 AU и 0,84 для значимого кальциноза (КИ ≥ 100 AU). Наилучшая чувствительность (87,2%) и специфичность (70%) при КИ ≥ 10 AU были достигнуты при использовании всех трёх микроРНК с ковариатами, в то время как для КИ ≥ 100 AU оптимальной оказалась модель с miR-145-5p и клиничико-демографическими показателями (чувствительность 75%, специфичность 90%).

Заключение. Впервые выявлена значимая ассоциация сниженного уровня циркулирующей miR-145-5p с наличием кальциноза. Диагностические модели, комбинирующие уровни исследуемых

микроРНК с клиничико-демографическими факторами, продемонстрировали высокую эффективность в выявлении различных стадий заболевания: модель со всеми тремя микроРНК показала максимальную чувствительность для начального кальциноза, а модель на основе miR-145-5p оказалась оптимальной для значимого кальциноза. Таким образом, профилирование циркулирующих микроРНК, особенно miR-145-5p, представляет собой перспективный неинвазивный подход для ранней диагностики и персонализированной стратификации риска, успешно реализуя поставленную цель исследования.

Ключевые слова: микроРНК, miR-195-5p, miR-145-5p, miR-181b-5p, коронарный кальций, атеросклероз.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке программы "Приоритет 2030", проект "Технологии регенеративной кардиологии". Шифр: 01.000.Б.133.

Поступила 26/05-2025

Рецензия получена 19/06-2025

Принята к публикации 28/01-2026



Для цитирования: Рожков А. Н., Щекочихин Д. Ю., Безлюдский А. Л., Ершова Н. А., Копылов Ф. Ю., Сыркин А. Л. Ассоциации уровней циркулирующих miR-145-5p, -181b-5p и -195-5p с кальцинозом коронарных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4456. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4456. EDN: RDPWWK

Associations of circulating miR-145-5p, -181b-5p, and -195-5p levels with coronary artery calcification

Rozhkov A. N., Shchekochikhin D. Yu., Bezlyudsky A. L., Ershova N. A., Kopylov F. Yu., Syrkin A. L.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the associations of circulating microRNA levels — miR-145-5p, -181b-5p, and -195-5p — with coronary artery calcification.

Material and methods. We analyzed data previously collected in a registered database (patent № RU 2024622531). The database is a dbf file (dBSAE IV) and contains 62 unique circulating microRNA

profiles from patients at the Clinical Center of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Results. Analysis of the 62 patient database revealed a significant association between reduced circulating miR-145-5p levels and coronary artery calcification, with an Agatston score >0 ($p=0,005$). In

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rozhkov_a_n@staff.sechenov.ru

[Рожков А. Н.* — врач-кардиолог, н.с. института персонализированной кардиологии Центра "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения" Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0002-2735-076X, Щекочихин Д. Ю. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, зав. отделом НИО Кардиологии, ORCID: 0000-0002-8209-2791, Безлюдский А. Л. — студент, ORCID: 0009-0005-9593-5339, Ершова Н. А. — студент, ORCID: 0009-0007-6667-1287, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, директор института персонализированной кардиологии Центра "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения" Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0001-5124-6383, Сыркин А. Л. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6452-1222].

Адреса организации авторов: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия.
Addresses of the authors' institutions: I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8, Moscow, 119991, Russia.

ROC analysis, combined models including miR-145-5p, miR-181b-5p, miR-195-5p and clinical and demographic factors (sex, smoking, non-HDL cholesterol) demonstrated high diagnostic performance as follows: area under the ROC curve (AUC) was 0,85 for detecting any calcification (Agatston score >0), 0,82 for Agatston score ≥ 10 and 0,84 for significant calcification (Agatston score ≥ 100). The highest sensitivity (87,2%) and specificity (70%) for an Agatston score ≥ 10 were achieved using all three miRNAs with covariates, while for an Agatston score ≥ 100 , the model combining miR-145-5p and clinical and demographic parameters was found to be optimal (sensitivity 75%, specificity 90%).

Conclusion. For the first time, a significant association between reduced circulating miR-145-5p levels and calcinosis was identified. Diagnostic models combining the levels of the studied miRNAs with clinical and demographic factors demonstrated high efficiency in identifying various disease stages as follows: the model combining all three miRNAs demonstrated maximum sensitivity for early calcinosis, and the miR-145-5p-based model was optimal for significant calcinosis. Thus, profiling circulating microRNAs, particularly miR-145-5p, represents a promising noninvasive approach for early diagnosis and personalized risk stratification.

Keywords: microRNA, miR-195-5p, miR-145-5p, miR-181b-5p, coronary calcium, atherosclerosis.

Relationships and Activities. The work was carried out with the financial support of the Priority 2030 program, the Regenerative Cardiology Technologies project. Code: 01.000.B.133.

Rozhkov A. N.* ORCID: 0000-0002-2735-076X, Shchekochikhin D. Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, Bezlyudsky A. L. ORCID: 0009-0005-9593-5339, Ershova N. A. ORCID: 0009-0007-6667-1287, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0001-5124-6383, Syrkin A. L. ORCID: 0000-0002-6452-1222.

*Corresponding author:

rozhkov_a_n@staff.sechenov.ru

Received: 26/05-2025

Revision Received: 19/06-2025

Accepted: 28/01-2026

For citation: Rozhkov A. N., Shchekochikhin D. Yu., Bezlyudsky A. L., Ershova N. A., Kopylov F. Yu., Syrkin A. L. Associations of circulating miR-145-5p, -181b-5p, and -195-5p levels with coronary artery calcification. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4):4456. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4456. EDN: RDPVWK

ИМТ — индекс массы тела, КИ — кальциевый индекс, ККА — кальциноз коронарных артерий, КТ — компьютерная томография, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХС неЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, AU — agatston unit (единица Агатсона), AUC — area under curve (площадь под кривой), miR — microRNA (микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (микроРНК) — miR-195-5p, miR-145-5p, miR-181b-5p, участвуют в патогенезе атеросклероза, регулируя эндотелиальную дисфункцию, воспаление, апоптоз и ремоделирование сосудистой стенки.
- Повышенная экспрессия miR-195-5p ассоциирована с прогрессированием атеросклеротического поражения и кальцификацией сосудов.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые выявлена значимая ассоциация сниженного уровня циркулирующей miR-145-5p с наличием коронарного кальциноза.
- Показано, что модель с использованием miR-195-5p, miR-145-5p и miR-181b-5p обеспечивает максимальную чувствительность при диагностике начального кальциноза, тогда как для выявления значимого кальциноза оптимальной оказалась модель на основе miR-145-5p и клинических параметров.

Key messages

What is already known about the subject?

- MicroRNAs miR-195-5p, miR-145-5p, and miR-181b-5p are involved in atherogenesis by regulating endothelial dysfunction, inflammation, apoptosis, and vascular remodeling.
- Elevated expression of miR-195-5p is associated with the atherosclerotic progression and vascular calcification.

What might this study add?

- For the first time, a significant association between reduced circulating miR-145-5p levels and coronary calcification was identified.
- A model using miR-195-5p, miR-145-5p, and miR-181b-5p provided the highest sensitivity for diagnosing early calcification, while a model based on miR-145-5p and clinical parameters was optimal for detecting significant calcification.

Введение

Кальциноз коронарных артерий (ККА) представляет собой патологическое отложение кальция в стенках коронарных сосудов и является важным маркером атеросклероза и сердечно-сосудистого риска [1]. Его наличие коррелирует с повышенной вероятностью острых коронарных синдромов, инфарк-

тов миокарда и смерти, даже при отсутствии явных симптомов [2]. Традиционные методы диагностики, такие как компьютерная томография с определением коронарного кальциевого индекса (КИ) в единицах Агатсона (AU), позволяют визуализировать и количественно оценить степень кальциноза, однако они описывают только результат активности множе-

ства процессов, лежащих в основе атерогенеза. Поиск чувствительных и специфических биомаркеров, отражающих активность патогенетических путей, остаётся актуальной задачей для ранней диагностики и персонализированного лечения.

МикроРНК (miR) — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (РНК), регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне — всё чаще рассматриваются как ключевые участники патофизиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Циркулирующие микроРНК, стабильно присутствующие в крови и других биологических жидкостях, демонстрируют высокий потенциал как неинвазивные биомаркеры. Их профиль может отражать динамику воспаления, окислительного стресса, апоптоза и ремоделирования сосудистой стенки, процессов, тесно связанных с развитием коронарного кальциноза [3]. Однако роль конкретных микроРНК в патогенезе ККА и их диагностическая ценность до сих пор изучены недостаточно полно.

Настоящее исследование направлено на анализ профиля циркулирующих микроРНК у пациентов с различной степенью выраженности ККА с целью выявления потенциальных молекулярных мишеней и разработки новых подходов к прогнозированию и терапии. Полученные данные могут способствовать пониманию механизмов, лежащих в основе сосудистого кальциевого ремоделирования, а также созданию персонализированных стратегий снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов.

Цель исследования — изучение ассоциаций уровней циркулирующих miR-145-5p, -181b-5p и -195-5p с ККА.

Материал и методы

Были проанализированы данные, собранные нами ранее в зарегистрированной базе данных (патент № RU 2024622531)¹ База данных представляет собой dbf — файл (dBSAE IV) и содержит 62 уникальных профиля циркулирующих микроРНК (hsa-miR-16-5p, -195-5p, -205-5p, -126-3p, -126-5p, -21-5p, -143-3p, -223-3p, -145-5p, -29b-3p, -146a-5p, -92a-3p, -150-5p, -23a-3p, -181b-5p, -451a), сведения о степени выраженности атеросклероза, определённого с помощью компьютерной томографии (КТ), расчётные значения рисков сердечно-сосудистых осложнений, определённых согласно популяционным инструментам оценки (шкалам) SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation2), ACC/ANA (American College of Cardiology/American Heart Association), Framingham

(АТР-III — Adult Treatment Panel III), MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), стандартные клинико-демографические и лабораторные данные пациентов.

Исследование проводилось на базе Клинического центра ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет).

Количество пациентов исследуемой популяции составило 62 человека.

КТ коронарных артерий осуществлялась при помощи 640-срезового компьютерного томографа Aquilion ONE (Canon, Япония). Количественный анализ уровня ККА по шкале Агатсона проводился с использованием программного пакета Vitrea (Canon Medical Informatics, Inc., Миннетонка, Миннесота, США). Одновременно с подготовкой к проведению КТ проводили взятие венозной крови в пробирки с ЭДТА-К₂ (двукальциевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты) объёмом до 10-15 мл. На начальном этапе подготовки биоматериала проводили серию из трёх центрифугирований с отбором двух третей плазмы крови. После этого образцы плазмы переносили в пробирки типа эппендорф и замораживались при -20 °С. В дальнейшем происходила транспортировка в специализированную лабораторию для выделения тромбоцитарного супернатанта в объёме до 300 мкл. Анализ уровней циркулирующих микроРНК проводился с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией с использованием наборов TaqMan AdvancedmiRNA и TaqMan Fast AdvancedMasterMix (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США) в соответствии с протоколом производителя на аппарате QuantStudio 5 Real-Time PCR system (Thermo Fisher Scientific, США) с нормализацией по уровню эндогенной miR-16-5p. Методология сбора и анализа данных более подробно описана нами в предыдущей публикации [4].

На основании результатов наших прошлых исследований [4, 5] в качестве кандидатов на более детальное изучение ассоциаций с ККА были отобраны miR-195-5p, -145-5p и -181b-5p. Для удобства анализа пациенты были разделены на подгруппы по значениям ККА с КИ =0 AU (n=20); КИ =1-10 AU (n=3), КИ =11-99 AU (n=22), КИ =100-299 (N=8) и КИ ≥300 AU (n=9). Краткие клинические и демографические характеристики исследуемой выборки отражены в таблице 1. У двух пациентов с КИ =0 были начальные признаки атеросклероза коронарных артерий, они были отнесены в группу с атеросклерозом.

Данная работа соответствует принципам Хельсинкской декларации. Одобрена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 12-23, от 06.07.2023.

Статистический анализ. Сравнение выборок было реализовано методами непараметрической статистики, дисперсионного анализа, для сравнения независимых переменных использовались критерии χ^2 , критерий равенства дисперсий Ливиня, t-критерий Стьюдента с оценкой их значимости p. Анализ связи уровней циркулирующих микроРНК со значениями ККА рассчитывались методом множественной линейной регрессии с учетом ковариат: возраст, пол, курение, индекс массы тела (ИМТ), уровень холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нЛВП). Нормальность остатков

¹ Рожков А. Н., Щекочихин Д. Ю., Гогниева Д. Г., Беставашвили А. А., Генерозов Э. В., Н. М., Н. А., Фаворова О. О., Копылов Ф. Ю. База данных результатов анализа уровней циркулирующих регуляторных РНК у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий: пат. № 2024622531 Российская Федерация. № 2024622297: заяв. 05.06.2024; опубл. 07.06.2024. Бюлл. № 6. Режим доступа: https://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?DВ=DB&DocNumber=2024622531.

Таблица 1

Клинические и демографические характеристики исследуемой выборки

Показатель	Общая группа (n=62)	Группа 1 (n=44)	Группа 2 (n=18)	p
Женский пол, %	72,6	70,5	77,8	0,565
Курение, %	12,9	15,9	5,6	0,195
Артериальная гипертензия, %	88,7	88,6	94,4	0,978
Возраст, лет, M±SD	65,03±9,70	64,30±9,06	66,83±11,19	0,354
ИМТ, кг/м ² , M±SD	28,71±4,14	28,74±4,19	28,62±4,15	0,921
Общий ХС, ммоль/л, M±SD	5,66±1,29	5,62±1,20	5,77±1,48	0,675
ХС ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,43±0,38	1,38±0,41	1,53±0,27	0,152
ХС ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,57±1,16	3,53±1,05	3,66±1,43	0,710

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, M±SD — среднее значение ± стандартное отклонение; Группа 1 — пациенты с атеросклерозом коронарных артерий, Группа 2 — пациенты без атеросклероза коронарных артерий.

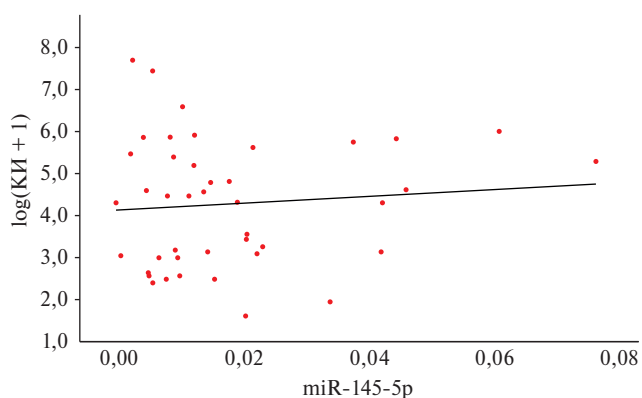


Рис. 1 Линейные взаимоотношения уровня miR-145-5p у пациентов с различными значениями коронарного КИ >0 AU.

Примечание: КИ — кальциевый индекс, AU — agatson unit (единица Агатсона). По оси абсцисс указано нормализованное значение экспрессии EXP, рассчитанное на основе $\Delta\Delta Ct$.

оценивалась с помощью теста Шапиро-Уилка, гомоскедастичность — с помощью теста Бройша-Пагана, автокорреляция — с помощью теста Дарбина-Уотсона. Для оценки связи с дихотомическими показателями (наличие/отсутствие ККА, включая КИ ≥ 10 AU и КИ ≥ 100 AU) проводилась логистическая регрессия с последующим ROC-анализом и сравнением площади под кривой (AUC — area under curve) при помощи теста ДеЛонга. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$. Для оценки диагностической эффективности использовался ROC-анализ со определением AUC. В качестве проверяемой переменной использовались значения уровней циркулирующей микроРНК, в качестве переменной состояния — групповая принадлежность пациента. Качество модели с AUC = 0,6–0,7 считалось средним, с AUC = 0,7–0,8 — хорошим, с AUC > 0,8 — очень хорошим. Статистическая обработка данных производилась в программном обеспечении IBM SPSS Statistics версии 27, MedCalc Statistical версии 23.4.4.

Результаты

На первом этапе исследования была выполнена множественная линейная регрессия, где в качестве независимых переменных рассматривались отно-

сительные уровни циркулирующих miR-195, -145, 181b, а также стандартные ковариаты: возраст, пол, курение, ИМТ, уровень ХС-нЛВП. Диагностически значимый уровень был отмечен для miR-145 ($p = 0,005$) при общей значимости модели $F = 2,077$ ($p < 0,05$).

Однако анализ качества модели выявил существенные недостатки. Так, за счет сильно коррелирующих предикторов (ИМТ и возраст) отмечалось высокое значение мультиколлинеарности (взаимозависимости объясняющих переменных), а также отсутствовало нормальное распределение значений КИ. Кроме того, модель описывала низкую долю дисперсии за счёт большого числа пациентов с КИ = 0 (32,3%).

С учётом выявленных критически значимых факторов была построена новая модель множественной логистической регрессии только для пациентов с КИ > 0 без учёта возраста и ИМТ в качестве ковариат, а также с логистическим преобразованием значений КИ для нормализации распределения. Такая модель показала более высокую значимость $F = 2,95$ ($p = 0,11$). При этом мультиколлинеарность отсутствовала, нормальность остатков была соблюдена, гомоскедастичность не нарушена, а автокорреляция отсутствовала.

Значимым предиктором наличия ККА ($p = 0,005$) также остался уровень miR-145-5p (рисунок 1).

На втором этапе исследования было принято решение о проведении логистической регрессии для miR-145, а также комбинированных маркеров на основе miR-195 + miR181b и всех трёх исследуемых микроРНК для выявления ККА в принципе (КИ > 0 AU), ККА без учёта минимальных изменений (КИ > 10 AU) и значимого ККА (КИ > 99 AU). Для этого значения относительных уровней микроРНК были стандартизированы через z-оценку. Для комбинированного маркера из трёх микроРНК значения z-оценки miR-145 были инвертированы, поскольку её снижение было ассоциировано с повышением значений КИ.

Таблица 2

Диагностическая эффективность моделей, учитывающих уровни miR-145-5p, -181b-5p, -195-5p, а также ряда клинично-демографических данных для выявления наличия ККА

Модель	AUC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
miR-145-5p + ковариаты	0,825	0,707-0,910	59,5	95	<0,001
miR-181b-5p/195-5p + ковариаты	0,829	0,712-0,912	71,4	90	<0,001
Все микроРНК + ковариаты	0,854	0,741-0,931	59,5	100	<0,001
Только ковариаты	0,780	0,656-0,875	54,8	95	<0,001
Только miR-145-5p	0,827	0,710-0,912	61,9	95	<0,001

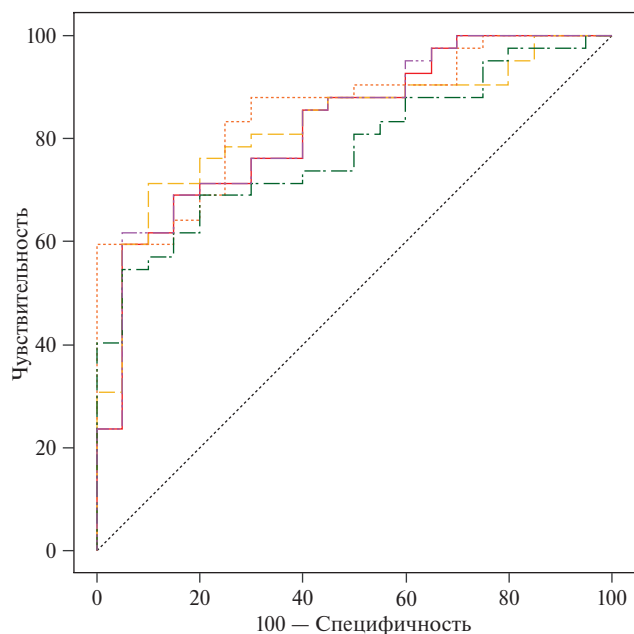
Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ККА — кальциноз коронарных артерий, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, AUC — area under curve (площадь под кривой), ковариаты: возраст, пол, курение, ИМТ, уровень ХС нЛВП, miR — microRNA (микроРНК).

Таблица 3

Диагностическая эффективность моделей, учитывающих уровни miR-145-5p, -181b-5p, -195-5p, а также ряда клинично-демографических данных для выявления ККА на уровне ≥ 10

Модель	AUC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
miR-145-5p + ковариаты	0,805	0,685-0,895	66,7	87	<0,001
miR-181b-5p/195-5p + ковариаты	0,804	0,683-0,894	61,5	91	<0,001
Все микроРНК + ковариаты	0,819	0,701-0,906	87,2	70	<0,001
Только ковариаты	0,758	0,633-0,858	56,41	87	<0,001
Только miR-145-5p	0,653	0,521-0,769	64,1	70	0,038

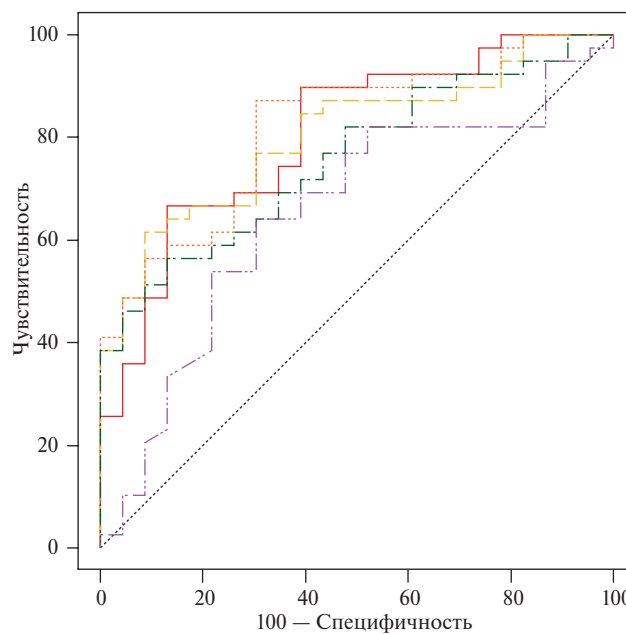
Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ККА — кальциноз коронарных артерий, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, AUC — area under curve (площадь под кривой), ковариаты: возраст, пол, курение, ИМТ, уровень ХС нЛВП, miR — microRNA (микроРНК).



— Модель с miR-145-5p
 - - - Модель с miR-181b-5p/195-5p
 ····· Модель все miRNA
 - · - · Модель без miRNA
 - - - - - Только miR-145-5p

Рис. 2 ROC-кривые моделей, учитывающих уровни miR-145-5p, -181b-5p, -195-5p, а также ряда клинично-демографических данных для выявления наличия ККА.

Примечание: ККА — кальциноз коронарных артерий, miR — microRNA (микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



— Модель с miR-145-5p
 - - - Модель с miR-181b-5p/195-5p
 ····· Модель все miRNA
 - · - · Модель без miRNA
 - - - - - Только miR-145-5p

Рис. 3 ROC-кривые моделей, учитывающих уровни miR-145-5p, -181b-5p, -195-5p, а также ряда клинично-демографических данных для выявления ККА на уровне ≥ 10 AU.

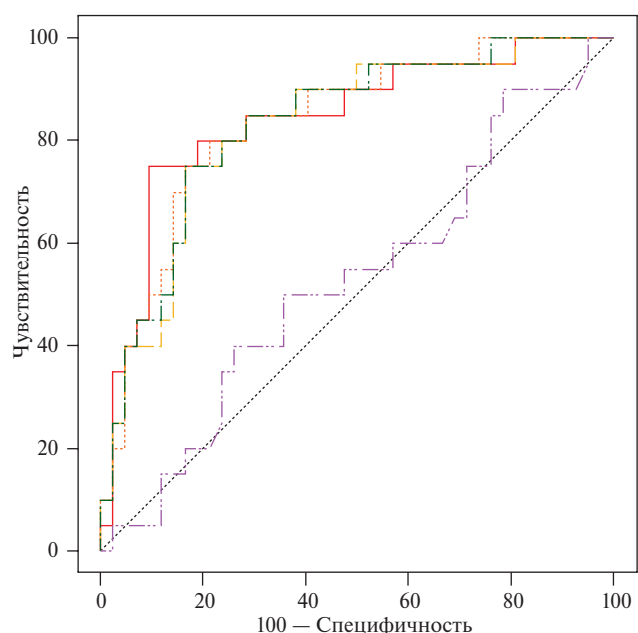
Примечание: ККА — кальциноз коронарных артерий, AU — agatson unit (единица Агатсона), miR — microRNA (микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 4

Диагностическая эффективность моделей, учитывающих уровни miR-145-5p, -181b-5p, -195-5p, а также ряда клиничко-демографических данных для выявления значимого ККА ≥ 100 AU

Модель	AUC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
miR-145-5p + ковариаты	0,842	0,727-0,922	75,0	90	<0,001
miR-181b-5p/195-5p + ковариаты	0,826	0,709-0,911	75,0	83	<0,001
Все микроРНК + ковариаты	0,835	0,718-0,917	80,0	79	<0,001
Только ковариаты	0,831	0,714-0,914	75,0	83	<0,001
Только miR-181b-5p/195-5p	0,527	0,396-0,655	50,0	64	0,739

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ККА — кальциноз коронарных артерий, микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, AUC — area under curve (площадь под кривой), ковариаты: возраст, пол, курение, ИМТ, уровень ХС нЛВП, miR — microRNA (микроРНК).



— Модель с miR-145-5p
 - - - Модель с miR-181b-5p/195-5p
 ····· Модель все miRNA
 - - - Модель без miRNA
 ····· Только miR-181b-5p/195-5p

Рис. 4 ROC-кривые моделей, учитывающих уровни miR-145-5p, -181b-5p, -195-5p, а также ряда клиничко-демографических данных для выявления ККА на уровне ≥ 10 AU.

Примечание: ККА — кальциноз коронарных артерий, AU — agatson unit (единица Агатсона), AUC — area under curve (площади под кривой), miR — microRNA (микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Результаты оценки диагностической эффективности описанных моделей для выявления ККА представлены на рисунке 2 и в таблице 2. Все исследуемые варианты моделей показали очень хорошие значения AUC за исключением модели без учета микроРНК, где AUC составила 0,78. При сравнении AUC всех вариантов ROC-кривых значимых различий получено не было. Обращает на себя внимание то, что использование оценки только уровня miR-145-5p без учета ковариат позволяет с очень высокой специфичностью выявлять факт наличия

атеросклероза, однако чувствительность составляет ~62%. Наиболее эффективной в отношении чувствительности и специфичности была модель с учетом уровней miR-181b-5p и -195-5p и клиничко-демографических данных.

Результаты оценки диагностической эффективности описанных моделей для выявления ККА без учёта минимальных повышений (КИ ≥ 10 AU) представлены на рисунке 3 и в таблице 3. Наилучшие результаты продемонстрировала модель с учётом всех исследуемых микроРНК и клиничко-демографических данных, при этом очень хорошие значения AUC имели модели miR-145-5p + ковариаты, а также miR-181b-5p, -195-5p + ковариаты, однако, они обладали невысокой чувствительностью. Наименее эффективной была модель, учитывающая только уровни miR-145-5p. При сравнении AUC всех вариантов ROC-кривых использование только оценки miR-145-5p было значимо слабее по сравнению с моделями, учитывающими miR-145-5p и клиничко-демографические факторы ($p=0,037$) и все три микроРНК с указанными ковариатами ($p=0,047$).

Результаты оценки диагностической эффективности описанных моделей для выявления значимого ККА (КИ ≥ 100 AU) представлены на рисунке 4 и в таблице 4. Модель miR-145-5p + ковариаты показала максимальные значения AUC, а также чувствительности и специфичности. Остальные модели за исключением модели с оценкой только уровней miR-181b-5p и -195-5p также демонстрировали высокую диагностическую эффективность. Стоит отметить, что при сравнении AUC всех вариантов ROC-кривых использование оценки только комбинации miR-181b-5p и -195-5p было значимо слабее по сравнению с моделями, учитывающими комбинацию miR-181b-5p и -195-5p и клиничко-демографические факторы ($p=0,003$), miR-145-5p с ковариатами ($p=0,001$) и все три микроРНК с ковариатами ($p=0,001$) и даже по сравнению с моделью, не учитывающей уровни микроРНК ($p=0,002$). Таким образом, добавление уровней исследуемых циркулирующих микроРНК к клиничко-демографическим

показателям позволило улучшить чувствительность всего на 5% и специфичность всего на 7%.

Обсуждение

Недавние исследования циркулирующих микроРНК выявили их значительный потенциал в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при атеросклерозе и процессах кальцификации сосудов. Ряд данных указывает на критическую роль miR-195-5p в патогенезе атеросклероза и механизмах кальцификации сосудов [5-7]. Отмечается, что уровень экспрессии miR-195-5p повышен у пациентов с атеросклерозом по сравнению со здоровыми людьми, что позволяет предположить его участие в прогрессировании заболевания посредством множества молекулярных путей, включая дисфункцию эндотелия, клеточную пролиферацию и регуляцию апоптоза, что согласуется с полученными нами результатами.

В недавно проведенных клинических исследованиях была установлена четкая связь между уровнем в крови miR-195-5p и прогрессированием атеросклеротического заболевания. Так, исследование Tang H, et al. показало, что экспрессия miR-195-5p значительно повышена в сыворотке крови пациентов с атеросклерозом сонных артерий по сравнению со здоровыми добровольцами [8]. Авторы указывают на потенциальную возможность использования miR-195-5p в качестве биомаркера для выявления и мониторинга атеросклеротических заболеваний. Настоящее исследование позволяет уточнить потенциальную предиктивную способность miR-195-5p в отношении атеросклероза, поскольку демонстрирует не просто положительную корреляцию с наличием атеросклероза коронарных артерий, причем, что важно, с большей чувствительностью и специфичностью в отношении начальных сосудистых изменений, но и отрицательную корреляцию с нулевым значением КИ. Корреляция между уровнями в сыворотке крови и паттернами клеточной экспрессии позволяет предположить, что уровень miR-195-5p может отражать наличие текущей сосудистой патологии и служить неинвазивным индикатором тяжести заболевания.

Патофизиологическая роль miR-195-5p в развитии атеросклероза связана со сложными взаимодействиями с биологией эндотелиальных клеток, в частности с эндотелиальными клетками аорты человека [8]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что экспрессия miR-195-5p значительно увеличивается в ответ на воздействие окисленных липопротеинов низкой плотности, повышенный уровень холестерина в которых считается ключевым атерогенным фактором [9, 10].

Помимо стимуляции эндотелиальной дисфункции, роль miR-195-5p описана и в процессе каль-

цификации аортального клапана, который имеет патофизиологическое сходство с кальцификацией коронарных артерий [11]. Авторы указывают, что miR-195-5p является ключевой регуляторной молекулой в прогрессировании кальцификации благодаря взаимодействию с осью RMST/miR-195-5p/SMAD7. В этом процессе длинная некодирующая РНК RMST действует в качестве молекулярной губки, связывая и изолируя miR-195-5p, тем самым снижая ее доступность для подавления мишени SMAD7 — важного регулятора сигнального пути трансформирующего фактора роста бета и костного морфогенного белка. Это способствует остеогенной дифференцировке и отложению кальция в аортальном клапане.

Другим возможным путём воздействия miR-195-5p на клеточном уровне является индукция апоптоза путём снижения экспрессии гена никотинамид-адениндинуклеотид (НАД)-зависимой деацетилазы сиртуина-1 (SIRT1), обладающего протективной функцией [12]. Терапевтическое значение этого пути весьма существенно, поскольку исследования ингибиторов SIRT1 показали, что защитное действие подавления эффектов miR-195-5p может быть обратимым при блокировании активности SIRT1.

В процессах апоптоза и аутофагии гладкомышечных клеток сосудов в качестве одного из важнейших регуляторов отмечалась и роль miR-145-5p. Так, в исследовании Zhang X, et al. было показано, что данная микроРНК воздействует на кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу II дельта (CaMKII δ), ключевой медиатор аутофагии в гладкомышечных клетках аорты человека и компонент, ассоциированный со стабильностью атеросклеротической бляшки [13]. Снижение уровня miR-145-5p в плазме пациентов с атеросклерозом и в тканях артерий коррелировало с повышением экспрессии CaMKII δ , что впоследствии активировало сигнальный путь AMPK/mTOR/ULK1, как механизм регуляции аутофагии. Этот сдвиг в пути передачи сигнала способствовал образованию аутофагосом, в то время как оверэкспрессия miR-145-5p в эндотелиоцитах нивелировала эти эффекты, восстанавливая экспрессию маркеров сократимости (α -SMA, SM22 α) и снижая накопление липидов. В нашем исследовании более высокие уровни данной микроРНК ассоциировались с нулевым уровнем коронарного кальция, что позволяет рассматривать снижение уровня miR-145-5p как один из патологических факторов атерогенеза.

Хотя прямые доказательства связи miR-181b-5p с ККА остаются ограниченными, функциональные исследования выявляют регуляторную роль указанной микроРНК в сосудистом воспалении. МикроРНК семейства miR-181, включая miR-181a-5p и miR-181b-5p, модулируют передачу сигналов

ядерного фактора каппа В (NF-κB) через различные мишени. В эндотелиальных клетках пупочной вены человека гиперэкспрессия miR-181b-5p снижает экспрессию молекул межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) на 40-60% при стимуляции фактора некроза опухоли-α (TNF-α), ослабляя адгезию моноцитов [14].

Анализ децидуализированных стромальных клеток эндометрия выявил способность miR-181b-5p подавлять экспрессию аннексина A2 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-3 (TIMP-3), которые являются важнейшими медиаторами клеточной миграции и ремоделирования матрикса. Хотя это исследование было посвящено репродуктивной биологии, оказалось, что выявленные мишени играют важную роль в патофизиологии сосудов. Аннексин A2 способствует миграции сосудистых гладкомышечных клеток посредством активации плазминогена, в то время как TIMP-3 ингибирует матриксные металлопротеиназы, участвующие в разрыве бляшки [15]. Эти результаты указывают на то, что miR-181b-5p может влиять на ремоделирование атеросклеротических бляшек.

В нашем предыдущем исследовании уровень miR-181b-5p был выше у пациентов со стабильными атеросклеротическими бляшками. Однако, значения чувствительности и специфичности данной микроРНК в выявлении стабильных атеросклеротических бляшек по данным ROC анализа были посредственными. Кроме того, уровни данной микроРНК были выше у пациентов с КИ >100 AU [4]. Таким образом, хотя miR-181b-5p демонстрирует потенциал как регулятор стабильности атеросклеротических бляшек, её ограниченная диагностическая точность указывает на необходимость изучения этой микроРНК в составе мультипараметрических панелей или в сочетании с визуализационными маркерами для повышения прогностической ценности.

Ограничения исследования. Основным ограничением исследования является малый размер выборки. Исходя из небольшого размера выборки не представлялось возможным более детальное ранжирование пациентов по группам с различными уровнями, ККА особенно в группах с КИ ≥100, 300 и 1000 AU. В исследование не входили пациенты с сахарным диабетом 2 типа, который существенно повышает риск развития атеросклероза. Кроме то-

го, исследование носит ретроспективный характер, что не позволяет оценить влияние уровней циркулирующих микроРНК на исходы у пациентов с атеросклерозом.

Заключение

Проведённое исследование подтвердило значимую ассоциацию уровней циркулирующих микроРНК — в частности miR-145-5p, miR-181b-5p и miR-195-5p — с наличием и степенью выраженности ККА. Наиболее убедительные данные получены для miR-145-5p, уровень которой был достоверно ниже у пациентов с выявленным коронарным кальциозом и демонстрировал высокую эффективность выявления ККА как в качестве независимого биомаркера, так и в комбинации с клинико-демографическими факторами.

Комбинированные модели, включающие несколько микроРНК и ковариаты (пол, курение, уровень ХС-неЛВП), продемонстрировали высокую диагностическую эффективность (AUC >0,8) для выявления как начальных, так и значимых форм кальциоза (КИ ≥10 AU и КИ ≥100 AU, соответственно). Особенно высокую чувствительность и специфичность показала модель на основе всех трёх микроРНК в сочетании с клиническими параметрами при диагностике ККА без учёта минимальных изменений (КИ ≥10 AU). В то же время при оценке значимого кальциоза (КИ ≥100 AU) наилучшие результаты продемонстрировала модель с miR-145-5p и клинико-демографическими показателями.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о роли указанных микроРНК в патогенезе атеросклероза и сосудистой кальцификации, подтверждая их участие в регуляции воспаления, апоптоза, эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки. Таким образом, профилирование циркулирующих микроРНК представляет собой перспективный неинвазивный подход к ранней диагностике, стратификации риска и, в перспективе, персонализированному управлению пациентами с атеросклеротическим поражением коронарных артерий

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке программы "Приоритет 2030", проект "Технологии регенеративной кардиологии". Шифр: 01.000.Б.133.

Литература/References

1. Tsydenova AY, Baranov AA, Naydenov RA, et al. Coronary Artery Calcification: Intracoronary Imaging, Contemporary Technologies of Treatment. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(2):101-15. (In Russ.) Цыденова А. Ю., Баранов А. А., Найденов Р. А. и др. Кальциоз Коронарных Артерий: Роль Визуализирующих Методов Диагностики, Современные Методы Лечения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(2):101-15. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-2-101-115.
2. Mayorov GB, Kurbanov SK, Vlasova EE, et al. Calcification in coronary heart disease: issues of diagnosis, prognosis and choice of treatment. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(4):4-10.

- (In Russ.) Майоров Г. Б., Курбанов С. К., Власова Э. Е. и др. Проблема кальциноза при коронарной болезни сердца: вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения. Кардиологический вестник. 2018;13(4):4-10. doi:10.17116/Cardiobulletin2018130414.
3. Ibragimova AG, Shakhmaeva KR, Stanishevskaya IE, et al. The potential role of miRNAs in calcification of cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2019;(10):118-25. (In Russ.) Ибрагимова А. Г., Шахмаева Е. Р., Станишевская И. Е. и др. Потенциальная роль микроРНК при кальцинозе сосудов. Российский кардиологический журнал. 2019;(10):118-25. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-118-125.
 4. Rozhkov AN, Shchekochikhin DY, Ashikhmin YI, et al. The Profile of Circulating Blood microRNAs in Outpatients with Vulnerable and Stable Atherosclerotic Plaques: Associations with Cardiovascular Risks. Noncoding RNA. 2022;8(4):47. doi:10.3390/ncrna8040047.
 5. Rozhkov AN, Shchekochikhin DY, Baulina NM, et al. Analysis of circulating miRNA levels in coronary heart disease patients with varying degrees of cardiovascular complications risk. Correlations with the MSCT-CA data. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2020;75(4):283-91. (In Russ.) Рожков А. Н., Щечокчихин Д. Ю., Баулина Н. М. и др. Анализ уровней циркулирующих микро-РНК у пациентов с коронарной болезнью сердца при различной степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Корреляция с данными МСКТ-КА. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020;75(4):283-91. doi:10.15690/vramn1325.
 6. Xiong J, Ma F, Ding N, et al. miR-195-3p alleviates homocysteine-mediated atherosclerosis by targeting IL-31 through its epigenetics modifications. Aging Cell. 2021;20(10):e13485. doi:10.1111/ace1.13485.
 7. Choudhury RR, Gupta H, Bhushan S, et al. Role of miR-128-3p and miR-195-5p as biomarkers of coronary artery disease in Indians: a pilot study. Sci Rep. 2024;14(1):11881. doi:10.1038/s41598-024-61077-4.
 8. Tang H, Sun S, Zhang Y, et al. LINC01088 Targets miR-195-5p to Promote Proliferation and Migration and Reduce Apoptosis in the Inhibition of Carotid Artery Stenosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2025;31:10760296251319281. doi:10.1177/10760296251319281.
 9. Lin N, Wu Y, Huang D, et al. Effects of miR-195-5p on ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury through regulating FBXW7. Chin J Clin Pharmacol Ther. 2022;27(2):163-70. doi:10.12092/j.issn.1009-2501.2022.02.006.
 10. Wang Y, Zhang CX, Ge SL, et al. CTBP1-AS2 inhibits proliferation and induces autophagy in ox-LDL-stimulated vascular smooth muscle cells by regulating miR-195-5p/ATG14. Int J Mol Med. 2020;46(2):839-48. doi:10.3892/ijmm.2020.4624.
 11. Zheng R, Bian J, Gu J, et al. LncRNA RMST Promotes Progression of Calcification of Aortic Valve Via the miR-195-5p/Smad7 Axis. SSRN. 2021;1-42. doi:10.2139/ssrn.3878086.
 12. Yuan T, Zhang L, Yao S, et al. miR-195 promotes LPS-mediated intestinal epithelial cell apoptosis via targeting SIRT1/eIF2a. Int J Mol Med. 2020;45(2):510-8. doi:10.3892/ijmm.2019.4431.
 13. Zhang X, Zai L, Tao Z, et al. miR-145-5p affects autophagy by targeting CaMKII δ in atherosclerosis. Int J Cardiol. 2022;360:68-75. doi:10.1016/j.ijcard.2022.05.039.
 14. Su Y, Yuan J, Zhang F, et al. MicroRNA-181a-5p and microRNA-181a-3p cooperatively restrict vascular inflammation and atherosclerosis. Cell Death Dis. 2019;10(5):365. doi:10.1038/s41419-019-1599-9.
 15. Graham A, Holbert J, Nothnick WB. miR-181b-5p Modulates Cell Migratory Proteins, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3, and Annexin A2 During In Vitro Decidualization in a Human Endometrial Stromal Cell Line. Reprod Sci. 2017;24(9):1264-74. doi:10.1177/1933719116682877.

Гиперлиппротеидемия(а) и низкомолекулярный фенотип апобелка(а) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В., Тюрина А. В., Афанасьева М. И., Клесарева Е. А., Разова О. А., Покровский С. Н.

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

Цель. Изучение связи липопропротеина(а) [Лп(а)] и фенотипов апобелка(а) [apo(a)] с наличием атеросклероза разной локализации и сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе.

Материал и методы. В одномоментное одноцентровое исследование включены 819 пациентов >18 лет с имеющимися данными инструментального обследования коронарных, сонных артерий и артерий нижних конечностей (АНК). Атеросклероз считали значимым при наличии бляшки, сужающей просвет хотя бы одной магистральной артерии более чем на 50% по диаметру по данным дуплексного сканирования сонных артерий, АНК, коронарографии. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от уровня Лп(а) и фенотипа apo(a): группа 1 — Лп(а) <30 мг/дл и высокомолекулярный фенотип apo(a) (n=314), группа 2 — Лп(а) <30 мг/дл и низкомолекулярный фенотип (НМФ) apo(a) (n=122), группа 3 — Лп(а) ≥30 мг/дл и высокомолекулярный фенотип apo(a) (n=126), группа 4 — Лп(а) ≥30 мг/дл и НМФ apo(a) (n=257). В сыворотке крови всех пациентов были определены концентрации липидов, Лп(а) и проведено фенотипирование apo(a).

Результаты. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу. В исследованной выборке по мере увеличения концентрации Лп(а) и наличия НМФ apo(a) от группы 1 до группы 4 доля лиц без значимого атеросклероза снижалась — 58, 36, 29 и 20%, соответственно, а частота мультифокального атеросклероза нарастала — 16, 34, 44 и 45%, соответственно. НМФ apo(a) при Лп(а) <30 мг/дл (группа 2) ассоциировался с наличием мультифокального атеросклероза с отношением шансов (OR — odds ratio) 2,6; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,6-4,3 (p<0,01), тогда как гиперлиппротеидемия(а) (концентрация Лп(а) ≥30 мг/дл) ассоциировалась с 4-кратным увеличением шанса наличия мультифокального атеросклероза (группы 3 и 4) при сравнении с группой 1 — OR 4,0; 95% ДИ: 2,5-6,4 (p<0,01) и OR 4,0; 95% ДИ: 2,7-5,9 (p<0,01), соответственно. Независимая ассоциация уровня Лп(а) и НМФ apo(a) с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) подтверждена по данным логистического регрессионного анализа с включением в модель возраста, пола, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа,

статуса курения, ожирения. Шансы наличия коронарного, каротидного, мультифокального атеросклероза и ИМ в анамнезе были наивысшими при сочетании гиперлиппротеидемии(а) и НМФ apo(a): OR 4,5; 95% ДИ: 3,0-6,8 (p<0,01), OR 3,5; 95% ДИ: 2,2-5,6 (p<0,01), OR 10,9; 95% ДИ: 5,8-20,5 (p<0,01), OR 2,9; 95% ДИ: 2,0-4,2 (p<0,01), соответственно. Значимой связи между уровнем Лп(а), НМФ apo(a) с ишемическим инсультом в анамнезе выявлено не было.

Заключение. Гиперлиппротеидемия(а) и НМФ apo(a) ассоциированы со значимым атеросклерозом коронарных, сонных артерий и АНК, с наличием изолированного и мультифокального атеросклероза и перенесенным ИМ независимо ни от классических факторов риска, ни друг от друга. Выявлена ассоциация НМФ apo(a) с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и перенесенным ИМ, но не с ишемическим инсультом независимо от уровня Лп(а).

Ключевые слова: липопропротеид(а), фенотип апобелка(а), атеросклероз, сердечно-сосудистое заболевание, коронарный атеросклероз, каротидный атеросклероз, атеросклероз артерий нижних конечностей, периферический атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 04/09-2025

Рецензия получена 22/09-2025

Принята к публикации 17/02-2026



Для цитирования: Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В., Тюрина А. В., Афанасьева М. И., Клесарева Е. А., Разова О. А., Покровский С. Н. Гиперлиппротеидемия(а) и низкомолекулярный фенотип апобелка(а) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4574. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4574. EDN: TDWJGN

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: n@ntmoyan.ru

[Тмоян Н. А. — к.м.н., н.с. лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Тюрина А. В. — к.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3505-2487, Афанасьева М. И. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-5725-3805, Клесарева Е. А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Разова О. А. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-1132-2529, Покровский С. Н. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-5944-6427].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "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: Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Academician Chazov str., 15A, Moscow, 121552, Russia.

Hyperlipoprotein(a) and the low-molecular-weight apoprotein(a) phenotype in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases and their complications

Tmoyan N. A., Afanasyeva O. I., Yezhov M. V., Tyurina A. V., Afanasyeva M. I., Klesareva E. A., Razova O. A., Pokrovsky S. N.
Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To study the association between lipoprotein(a) [Lp(a)] and apoprotein(a) [apo(a)] phenotypes with atherosclerosis of various locations and a history of cardiovascular events.

Material and methods. This cross-sectional, single-center study included 819 patients over 18 years of age with available paraclinical data on the coronary, carotid, and lower extremity arteries (LEA). Atherosclerosis was considered significant with stenosis of at least one main artery by more than 50%, as determined by carotid duplex ultrasound, LEA, and coronary angiography. Patients were divided into 4 following groups depending on their Lp(a) level and apo(a) phenotype: group 1 — Lp(a) <30 mg/dL and high-molecular-weight apo(a) phenotype (n=314); group 2 — Lp(a) <30 mg/dL and low-molecular-weight (LMW) apo(a) phenotype (n=122); group 3 — Lp(a) ≥30 mg/dL and high-molecular-weight apo(a) phenotype (n=126); group 4 — Lp(a) ≥30 mg/dL and LMW apo(a) (n=257). In all patients, serum lipid and Lp(a) concentrations were determined, and apo(a) phenotyping was performed.

Results. The study groups were comparable by age and sex. In the studied sample, as the concentration of Lp(a) and LMW apo(a) increased from group 1 to group 4, the proportion of individuals without significant atherosclerosis decreased (58, 36, 29 and 20%, respectively), and multifocal atherosclerosis incidence increased (16, 34, 44 and 45%, respectively). LMW apo(a) with Lp(a) <30 mg/dl (group 2) was associated with multifocal atherosclerosis with an odds ratio (OR) of 2,6 (95% confidence interval (CI): 1,6-4,3 (p<0,01)), while hyperlipoproteinemia(a) (Lp(a) concentration ≥30 mg/dL) was associated with a 4-fold increase in the odds of multifocal atherosclerosis (groups 3 and 4) when compared with group 1 — OR 4,0; 95% CI: 2,5-6,4 (p<0,01) and OR 4,0; 95% CI: 2,7-5,9 (p<0,01), respectively. Independent association of Lp(a) and LMW apo(a) levels with atherosclerotic cardiovascular diseases and history of myocardial infarction (MI) was confirmed by logistic regression analysis including age, sex, hypertension, type 2 diabetes, smoking status, and obesity in the model. The odds of coronary, carotid, and multifocal atherosclerosis and history of MI were highest with a combination of hyperlipoproteinemia(a) and LMW apo(a) as follows: OR 4,5; 95% CI:

3,0-6,8 (p<0,01), OR 3,5; 95% CI: 2,2-5,6 (p<0,01), OR 10,9; 95% CI: 5,8-20,5 (p<0,01), OR 2,9; 95% CI: 2,0-4,2 (p<0,01), respectively. No significant association was found between Lp(a) and LMW apo(a) levels with a history of ischemic stroke.

Conclusion. Hyperlipoproteinemia(a) and LMW apo(a) are associated with significant coronary, carotid and LEA atherosclerosis, with isolated and multifocal atherosclerosis and a history of MI, independent of both conventional risk factors and each other. LMW apo(a) was associated with atherosclerotic cardiovascular disease and a history of MI, but not with ischemic stroke, regardless of Lp(a) levels.

Keywords: lipoprotein(a), apoprotein(a) phenotype, atherosclerosis, cardiovascular disease, coronary atherosclerosis, carotid atherosclerosis, lower extremity artery atherosclerosis, peripheral atherosclerosis.

Relationships and Activities: none.

Tmoyan N. A.* ORCID: 0000-0002-3617-9343, Afanasyeva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Yezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Tyurina A. V. ORCID: 0000-0003-3505-2487, Afanasyeva M. I. ORCID: 0000-0002-5725-3805, Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Razova O. A. ORCID: 0000-0002-1132-2529, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author: n@ntmoyan.ru

Received: 04/09-2025

Revision Received: 22/09-2025

Accepted: 17/02-2026

For citation: Tmoyan N. A., Afanasyeva O. I., Yezhov M. V., Tyurina A. V., Afanasyeva M. I., Klesareva E. A., Razova O. A., Pokrovsky S. N. Hyperlipoprotein(a) and the low-molecular-weight apoprotein(a) phenotype in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases and their complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4): 4574. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4574. EDN: TDWJUN

АГ — артериальная гипертензия, АНК — артерий нижних конечностей, apo(a) — апобелок(а), АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ВМФ — высокомолекулярный фенотип, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), МФА — мультифокальный атеросклероз, НМФ — низкомолекулярный фенотип, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, OR — odds ratio (отношение шансов), HR — hazard ratio (отношение рисков), KIV — крингл IV типа.

Введение

Липопротеин(а) (Лп(а)) представляет собой частицу, подобную липопротеину низкой плотности (ЛНП), в которой апобелок В связан с уникальным апобелком(а) (apo(a)) [1]. Apo(a) имеет структуры из 80 аминокислотных последовательностей, так называемые "кринглы", присутствующие в ряде человеческих белков. В частности, apo(a) состоит из множественных копий кринглов IV типа (KIV), аналогичных таковым у плазминогена, и одного крингла V типа, за которым следует неактивный сериновый протеазный домен [2]. В зависимости от минимальных различий в аминокислотной последовательности, домен KIV apo(a) подразделяется на подтипы, обозначаемые цифрами от 1 до 10.

KIV1 и KIV3-10 всегда представлены в единственной копии, тогда как KIV2 может повторяться разное количество раз. Аллели гена *LPA* кодируют от 1 до 34 повторов KIV2, что приводит к образованию изоформ apo(a), содержащих от 10 до 43 KIV-подобных доменов. Полиморфизм гена *LPA* напрямую определяет размер изоформы apo(a) и, соответственно, уровень Лп(а) в плазме крови. Имеется обратная зависимость между концентрацией Лп(а) и размерами изоформы apo(a): наличие у человека низкомолекулярных изоформ (10-22 повторов KIV2) ассоциированы с концентрацией Лп(а) в 4-5 раз выше по сравнению с индивидуумами, имеющими высокомолекулярные изоформы (>22 повторов KIV2) [2]. Однако взаимосвязь между изофор-

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Повышенный уровень липопротеида(а) является значимым генетическим фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.
- Низкомолекулярный фенотип апоБелка(а) ассоциируется с повышенным риском ишемической болезни сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- Гиперлиппротеидемия(а) и низкомолекулярный фенотип апоБелка(а) независимо ассоциированы с наличием стенозирующего коронарного, каротидного атеросклероза и атеросклероза артерий нижних конечностей, как изолированного, так и при их мультифокальном поражении.

Key messages

What is already known about the subject?

- Elevated lipoprotein(a) levels are a significant genetic risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease.
- The low molecular weight apoprotein(a) phenotype is associated with an increased risk of coronary artery disease.

What might this study add?

- Hyperlipoprotein(a) and the low molecular weight apoprotein(a) phenotype are independently associated with stenotic coronary, carotid, and lower extremity artery atherosclerosis, both isolated and in multifocal lesions.

мой апо(а) и концентрацией Лп(а) является сложной, нелинейной и дополнительно регулируется функциональными однонуклеотидными полиморфизмами. Уровень Лп(а) в крови у разных людей может различаться более чем в 1000 раз — от <0,1 до >300 мг/дл [3]. Лп(а) обладает проатерогенным, провоспалительным и протромботическим свойствами и считается важным фактором риска атеросклеротических (АССЗ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Повышенная концентрация Лп(а) является значимым генетическим фактором риска ССЗ независимо от уровня холестерина (ХС) ЛНП [4]. Повышенная концентрация Лп(а) также ассоциирована с повышенным риском смерти в общей популяции [5]. В многонациональном исследовании показано, что низкомолекулярный фенотип (НМФ) апо(а) встречался чаще у пациентов с ишемической болезнью сердца во всех 6 изученных этнических группах [6]. В нашем раннем исследовании доказана связь НМФ апо(а) с тяжестью коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда (ИМ) [7]. В недавнем крупном исследовании была показана связь Лп(а) с тяжестью коронарного атеросклероза независимо от уровня ХС ЛНП [8]. В этом и во многих других исследованиях не оценивались изоформы апо(а), которые могут повлиять на риск развития и прогрессирования атеросклероза.

Цель исследования — изучение связи Лп(а) и фенотипов апо(а) с наличием атеросклероза разной локализации в отдельности, при их сочетании и с сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе.

Материал и методы

В одномоментное исследование были включены 819 пациентов >18 лет, проходившие обследование в ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России,

подписавшие информированное согласие для участия в исследовании. Критерии невключения: острый коронарный синдром, инфекционно-воспалительные заболевания в предшествующие 3 мес.; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса; системные заболевания соединительной ткани; хроническая болезнь почек IV или V стадии; выраженная дисфункция щитовидной железы (тиреотропный гормон в 2 раза ниже нижней границы нормы или в 2 раза выше верхней границы нормы); острый гепатит, цирроз печени; терапия, способная влиять на уровень Лп(а) (аферез, никотиновая кислота, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9, глюкокортикоиды, половые гормоны). Исследование было одобрено независимым Этическим комитетом клинических исследований ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России (протокол № 287 от 20.02.2023г).

У всех пациентов был собран анамнез, проведено физикальное обследование, оценены факторы риска атеросклероза (пол, возраст, отягощенная наследственность, артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, гиперлипидемия), сопутствующие заболевания и терапия. Отягощенная наследственность определялась при наличии в анамнезе ИМ или нестабильной стенокардии или ишемического инсульта (ИИ) у родственников первой степени родства (у мужчин в возрасте до 55 лет, у женщин до 60 лет). АГ диагностировалась при уровне систолического ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт.ст. при повторных измерениях или если больной принимал антигипертензивные препараты при установленном диагнозе. Статус курения оценивали как никогда не курившие и курение в прошлом/курение в настоящее время, вне зависимости от количества сигарет. СД 2 типа диагностировали при уровне глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или через 2 ч после приема внутрь 75,0 г глюкозы — $\geq 11,1$ ммоль/л или при уровне гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$, а также если больной принимал гипогликемические препараты при установленном диагнозе. Всем больным определяли индекс массы тела как отношение массы тела в кг к росту, выраженному в м². Если

Таблица 1

Общая характеристика исследованных пациентов

Показатель	Группа 1, Лп(а) <30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=314)	Группа 2, Лп(а) <30 мг/дл и НМФ апо(а) (n=122)	Группа 3, Лп(а) ≥30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=126)	Группа 4, Лп(а) ≥30 мг/дл и НМФ апо(а) (n=257)
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	58 [49; 65]	60 [51; 64]	60 [54; 66]	58 [50; 67]
Мужчины, n (%)	200 (64)	86 (70)	87 (69)	179 (70)
АГ, n (%)	187 (60)	82 (67)	87 (69)	185 (72)**
СД 2 типа, n (%)	56 (18)	12 (10)*	28 (22)	40 (16)
Ожирение, n (%)	106 (34)	28 (23)*	32 (25)	62 (24)*
Курение, n (%)	129 (41)	58 (48)	73 (58)**	129 (50)*
Отягощенная наследственность, n (%)	73 (23)	48 (39)**	32 (25)	77 (30)
ИМ, n (%)	90 (29)	62 (51)**	59 (47)**	139 (54)**
ИИ, n (%)	35 (11)	10 (8)	15 (12)	26 (10)
Общий ХС, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	5,9 [4,7; 6,8]	6,5 [5,5; 7,3]**	5,5 [4,7; 6,4]	5,8 [4,5; 7,0]
ТГ, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,6 [1,3; 2,4]	2,0 [1,4; 2,9]**	1,8 [1,2; 2,4]	1,7 [1,2; 2,4]
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	1,2 [1,0; 1,4]	1,1 [1,1; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	3,7 [2,8; 4,4]	4,1 [3,4; 5,0]**	3,4 [2,7; 4,4]	3,7 [2,7; 4,8]
ХС ЛНП _{корр} , ммоль/л, Ме [Q25; Q75]	3,6 [2,6; 4,4]	4,1 [3,3; 4,9]**	3,0 [2,2; 4,0]**	3,1 [2,0; 4,2]**
Лп(а), мг/дл, Ме [Q25; Q75]	14 [8; 20]	16 [11; 24]**	51 [39; 77]**	73 [48; 101]**
Статины, n (%)	145 (46)	54 (44)	87 (69)**	175 (68)**
Без атеросклероза, n (%)	181 (58)	44 (36)**	36 (29)**	52 (20)**
Изолированный атеросклероз, n (%)	81 (26)	36 (30)	34 (27)	91 (35)*
МФА, n (%)	52 (16)	42 (34)**	56 (44)**	114 (45)**
Коронарный атеросклероз, n (%)	121 (39)	76 (62)**	77 (61)**	189 (74)**
Каротидный атеросклероз, n (%)	52 (17)	34 (28)*	44 (35)**	97 (38)**
Атеросклероз АНК, n (%)	32 (10)	20 (16)	42 (33)**	67 (26)**

Примечание: количественные показатели представлены в виде медианы [интерквартильный интервал], категориальные данные — абсолютное количество (%); * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при сравнении с группой 1. АГ — артериальная гипертензия, АНК — артерии нижних конечностей, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, Лп(а) — липопротеин(а), ВМФ апо(а) — высокомолекулярный фенотип апобелка(а), МФА — мультифокальный атеросклероз, НМФ апо(а) — низкомолекулярный фенотип апобелка(а), СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ХС ЛВП — ХС липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — ХС ЛНП, скорректированный по уровню ХС Лп(а).

индекс массы тела ≥ 30 кг/м², регистрировали ожирение. Если у пациента концентрация общего ХС $\geq 5,2$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов (ТГ) был $\geq 2,3$ ммоль/л, регистрировали гиперлипидемию. ИМ в анамнезе регистрировали при наличии выписного эпикриза, подтверждающего госпитализацию в стационар в связи с острым ИМ в анамнезе и/или наличия очагово-рубцовых изменений при регистрации электрокардиограммы и/или наличия зон локальной нарушенной сократимости при эхокардиографии. ИИ в анамнезе регистрировали при наличии выписного эпикриза, подтверждающего госпитализацию в стационар в связи с острым ИИ и/или наличия зон пост-ишемических кистозно-глиозных изменений по данным магнитно-резонансной томографии.

Всем больным выполнено дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий, дуплексное сканирование и ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей (АНК) с определением лодыжечно-плечевого индекса и коронарография.

Атеросклероз считали значимым при наличии бляшки, сужающей просвет хотя бы одной магистральной артерии более чем на 50% по диаметру по данным дуплексного сканирования сонных, АНК, коронарографии. Изолированный атеросклероз диагностировался при значимом атеросклеротическом поражении одного

сосудистого бассейна (коронарного или каротидного или АНК). При значимом атеросклеротическом поражении ≥ 2 бассейнов диагностировали мультифокальный атеросклероз (МФА).

У всех пациентов определяли концентрацию общего ХС, ТГ, ХС липопротеинов высокой плотности ферментативным колориметрическим методом на анализаторе Architect С-8000 (Abbott, США). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровень скорректированного ХС ЛНП, учитывающего ХС, входящий в состав Лп(а) по формуле:

$$\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} (\text{ммоль/л}) = \text{ХС ЛНП} (\text{ммоль/л}) - \text{Лп(а)} (\text{мг/дл}) \times 0,0078,$$

где ХС ЛНП_{корр} — уровень ХС ЛНП, скорректированный по уровню Лп(а) [4]. Концентрацию Лп(а) измеряли методом твердофазного иммуоферментного анализа у всех пациентов. Всем пациентам проведено фенотипирование апо(а) методом электрофореза образцов сыворотки крови пациентов в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуоблоттингом с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а). В зависимости от подвижности полос выделяли: НМФ апо(а), имеющие хотя бы одну полосу апо(а) с подвижностью $\geq S2$ (молекулярный вес ≤ 580 кДа); высокомолекулярный фенотипы (ВМФ)

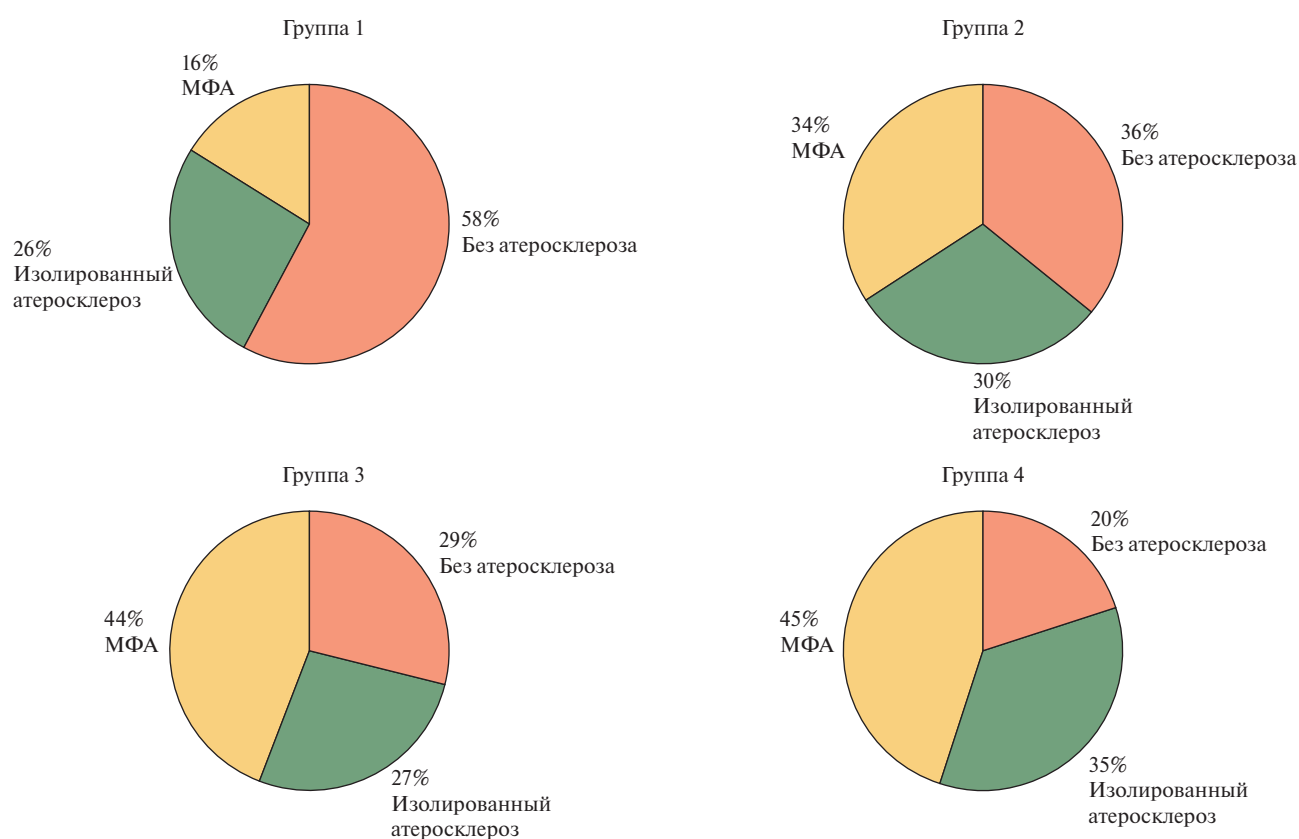


Рис. 1 Частота и тип атеросклеротического поражения в различных группах.
Примечание: МФА — мультифокальный атеросклероз.

Таблица 2

Шанс выявления АССЗ в различных группах

Показатель	Группа 1, Лп(а) <30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=314)	Группа 2, Лп(а) <30 мг/дл и НМФ апо(а) (n=122)	Группа 3, Лп(а) ≥30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=126)	Группа 4, Лп(а) ≥30 мг/дл и НМФ апо(а) (n=257)
Изолированный атеросклероз	1	1,2 (0,8-1,9) p=0,4	1,1 (0,7-1,7) p=0,8	1,6 (1,1-2,3) p=0,01
МФА	1	2,6 (1,6-4,3) p<0,01	4,0 (2,5-6,4) p<0,01	4,0 (2,7-5,9) p<0,01
Коронарный атеросклероз	1	2,6 (1,7-4,1) p<0,01	2,5 (1,6-3,8) p<0,01	4,4 (3,1-6,3) p<0,01
Каротидный атеросклероз	1	1,9 (1,2-3,2) p<0,01	2,7 (1,7-4,3) p<0,01	3,1 (2,1-4,5) p<0,01
Атеросклероз АНК	1	1,7 (0,9-3,2) p=0,08	4,4 (2,6-7,4) p<0,01	3,1 (2,0-4,9) p<0,01
ИМ	1	2,6 (1,7-4,0) p<0,01	2,2 (1,4-3,4) p<0,01	2,9 (2,1-4,1) p<0,01
ИИ	1	0,7 (0,3-1,5) p=0,4	1,1 (0,6-2,1) p=0,8	0,9 (0,5-1,5) p=0,7

Примечание: данные представлены в виде OR (95% ДИ) при сравнении с группой 1. АНК — артерии нижних конечностей, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ВМФ апо(а) — высокомолекулярный фенотип апобелка(а), ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, Лп(а) — липопротеин(а), МФА — мультифокальный атеросклероз, НМФ апо(а) — низкомолекулярный фенотип апобелка(а), OR — odds ratio (отношение шансов).

апо(а), имеющие полосы апо(а) с подвижностью <S2 (молекулярный вес >580 кДА) [7].

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от уровня Лп(а) и фенотипа апо(а): группа 1 — Лп(а) <30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=314), группа 2 — Лп(а) <30 мг/дл

и НМФ апо(а) (n=122), группа 3 — Лп(а) ≥30 мг/дл и ВМФ апо(а) (n=126), группа 4 — Лп(а) ≥30 мг/дл и НМФ апо(а) (n=257).

Описательная статистика непрерывных количественных переменных представлена в виде медианы и интер-

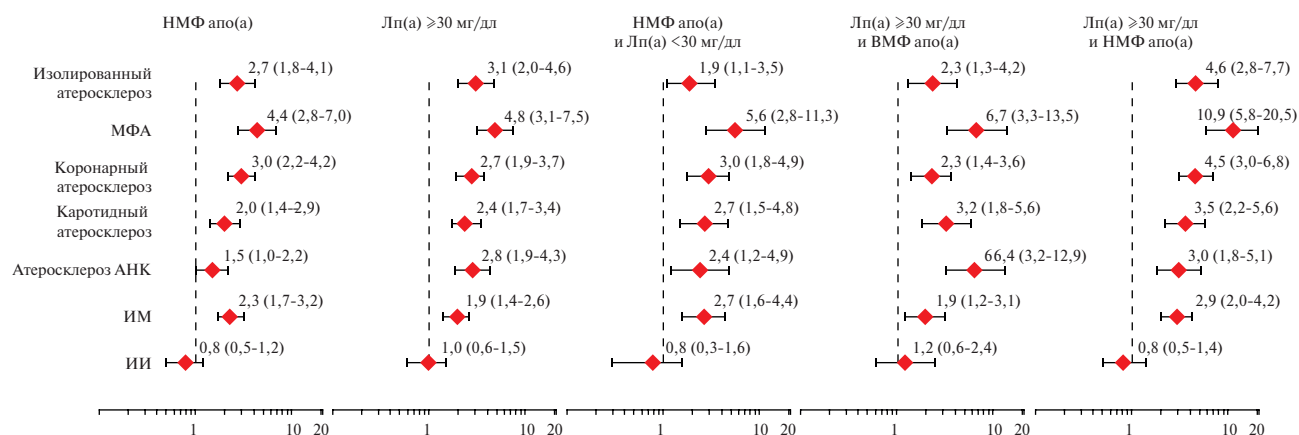


Рис. 2 Шанс выявления АССЗ по данным логистического регрессионного анализа.

Примечание: данные представлены в виде OR (95% ДИ) при сравнении с группой 1. Шкала логарифмическая. В логистический регрессионный анализ были включены следующие параметры: возраст, пол, АГ, СД, статус курения, ожирение. АГ — артериальная гипертония, АНК — артерии нижних конечностей, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ДИ — доверительный интервал, ВМФ apo(a) — высокомолекулярный фенотип аполипопротеина(a), ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, Лп(a) — липопротеин(a), МФА — мультифокальный атеросклероз, НМФ apo(a) — низкомолекулярный фенотип аполипопротеина(a), СД — сахарный диабет, OR — odds ratio (отношение шансов).

квартильного размаха — Me (Q25; Q75). Аналитическую статистику выполняли с использованием теста Манна-Уитни. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Для оценки значимости связи изучаемых параметров с наличием АССЗ в исследованных группах рассчитывали отношение шансов (OR — odds ratio) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Многофакторный анализ выполняли методом логистической регрессии, в модель включали факторы риска, продемонстрировавшие связь при однофакторном корреляционном анализе. При создании модели также учитывалось отсутствие внутренних корреляционных связей между оцениваемыми параметрами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 1). АГ чаще выявлена в группе 4, СД 2 типа — в группе 2. Пациенты с повышенным уровнем Лп(a) (группы 3 и 4) чаще курили, чем лица с уровнем Лп(a) <30 мг/дл. ИМ в анамнезе выявлен чаще в группах 2, 3 и 4 по сравнению с группой 1. Группы не различались по частоте выявления ИИ в анамнезе.

В исследованной выборке по мере увеличения концентрации Лп(a) и наличия НМФ apo(a) доля лиц без значимого атеросклероза снижалась, а частота МФА нарастала (рисунок 1).

НМФ apo(a) при Лп(a) <30 мг/дл (группа 2) ассоциировался с 2,5-кратным увеличением наличия МФА, тогда как гиперлипопротеидемия(a) (концентрация Лп(a) ≥30 мг/дл) ассоциировалась с 4-кратным увеличением наличия МФА (группы 3 и 4) по сравнению с группой 1 (таблица 2). Шансы наличия коронарного и каротидного атеросклероза, а также ИМ в анамнезе были наивысшими при сочетании

гиперлипопротеидемии(a) и НМФ apo(a). OR стенозирующего атеросклероза АНК было наивысшим в группе 3 и составило 4,4 (95% ДИ: 2,6-7,4), $p < 0,01$.

При проведении логистического регрессионного анализа с включением в модель возраста, пола, АГ, СД 2 типа, статуса курения, ожирения, повышенная концентрация Лп(a) и НМФ apo(a) как в отдельности, так и при их сочетании независимо ассоциировались с АССЗ и ранее перенесенным ИМ (рисунок 2).

Обсуждение

Примерно треть населения мира умирает от АССЗ, причем многие — преждевременно. Эти заболевания являются основной причиной смерти в глобальном масштабе [9]. По данным регистра КАММА (международный Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии) у пациентов с ишемической болезнью сердца и МФА частота больших сердечно-сосудистых осложнений за 1 год составила 8,8% [10]. По данным регистра КАММА у 95,6% пациентов с ишемической болезнью сердца диагностировался МФА, из них у более 40% поражение ≥3 сосудистых бассейнов [11]. Выявление новых факторов риска ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний представляет собой важнейшее направление современной профилактической медицины. Расширение спектра известных предикторов позволяет совершенствовать алгоритмы стратификации индивидуального риска, что особенно актуально для пациентов с промежуточным риском, у которых традиционные шкалы (например, SCORE 2 — Systematic COronary Risk Evaluation; для

лиц 40-69 лет), демонстрируют ограниченную прогностическую ценность. Значительный вклад в развитие ССЗ вносит повышенный уровень Лп(а). Лп(а) структурно схож с ЛНП, также имеет в своем составе апобелок В100. Отличительной чертой Лп(а) является наличие апо(а), который имеет высокую степень гомологии с молекулой плазминогена. Эти структурные особенности привели к широко принятым гипотезам о том, что Лп(а) обладает как атерогенными, так и тромбогенными свойствами. Согласно последним консенсусным заявлениям профессиональных сообществ США и Европы, Лп(а) описывается как "провоспалительный" и связанный с "атерогенезом" липопротеин [12, 13]. Однако некоторые эксперты отмечают, что роль Лп(а) в атерогенезе остается неясной [14]. Например, концентрация Лп(а) не ассоциируется с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий [15]. Существуют противоречивые данные о связи повышенного уровня Лп(а) с кальцинозом коронарных артерий [16, 17]. Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют значимую связь между повышенным уровнем Лп(а), НМФ апо(а) и наличием атеросклероза различной локализации и перенесенным ранее ИМ. Результаты согласуются с многочисленными исследованиями, подтверждающими роль Лп(а) как независимого фактора риска АССЗ. Крупное проспективное исследование по данным британского биобанка подтвердило выраженную связь между уровнем Лп(а) и различными ССЗ [18]. В проспективном когортном исследовании с участием 460506 человек среднего возраста из UK Biobank изучалась ассоциация между уровнем Лп(а) и возникновением АССЗ. За период наблюдения (медиана 11,2 года) АССЗ развились у 22401 (4,9%) участника. Медиана концентрации Лп(а) составила 19,6 нмоль/л. Наблюдалась линейная зависимость между уровнем Лп(а) и риском АССЗ: отношение рисков (hazard ratio, HR) 1,11 (95% ДИ: 1,10-1,12) на каждые 50 нмоль/л повышения уровня Лп(а). Уровень Лп(а) ≥ 150 нмоль/л ассоциировался с развитием АССЗ с HR 1,50 (95% ДИ: 1,44-1,56) для лиц без предшествующих АССЗ и HR 1,16 (95% ДИ: 1,05-1,27) у пациентов с АССЗ [18]. В проведенном в США исследовании, включавшем 22966 пациентов, показана положительная связь между концентрацией Лп(а) и тяжестью коронарного атеросклероза независимо от уровня ХС ЛНП [8]. Авторы делают вывод, что влияние Лп(а) может быть более значительным для прогрессирования атеросклеротической бляшки до значимого, чем для первоначального формирования нестенозирующей бляшки. Крупный метаанализ 75 эпидемиологических исследований с участием 957253 человек показал, что HR смерти от всех причин при сравнении верхнего и нижнего терцилей уровня Лп(а) составило 1,09 (95% ДИ: 1,01-1,18) в общей популяции и 1,18 (95% ДИ: 1,04-1,34) у пациентов с ССЗ [19]. В этом

анализе была показана линейная зависимость между уровнем Лп(а) и повышенным риском ССЗ: каждое увеличение концентрации Лп(а) на 50 мг/дл ассоциировалось с повышением риска смерти от ССЗ на 31% в общей популяции и на 15% у пациентов с ССЗ. В исследовании, проведенном в России, было показано, что уровень Лп(а) у пациентов с МФА был в 5 раз выше, чем у лиц без атеросклеротического поражения сосудов [20].

Ранее была выявлена ассоциация НМФ апо(а) с тяжестью коронарного атеросклероза и ИМ [7]. В настоящем исследовании продемонстрирована взаимосвязь более атерогенного НМФ апо(а) с различными АССЗ. Кроме того, показано, что частота МФА, коронарного, каротидного атеросклероза и ранее перенесенного ИМ выше в группе пациентов при сочетании гиперлиппротеидемии(а) и наличии НМФ апо(а). ОР как изолированного атеросклероза, так и МФА, а также коронарного, каротидного атеросклероза и ИМ в анамнезе был наивысшим при сочетании гиперлиппротеидемии(а) и наличии НМФ апо(а).

Существует обратная зависимость между концентрацией Лп(а) в плазме и изоформой апо(а). Более короткие изоформы апо(а), содержащие небольшое количество повторов KIV2 синтезируются и секретируются быстрее, чем более крупные молекулы апо(а), что приводит к более высоким концентрациям Лп(а) в плазме крови [21]. По оценкам, до 20% людей во всем мире имеют уровень Лп(а) ≥ 50 мг/дл, а очень высокая концентрация Лп(а) >180 мг/дл встречается у 1% населения [22]. В европейских популяциях распространенность повышенного уровня Лп(а), определяемого как концентрация ≥ 30 мг/дл составляет 26,4% в Германии, 15,9% в Финляндии, 19,2% в Греции [23-25]. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), среди 8461 пациента 25-64 лет распространенность уровня Лп(а) ≥ 30 мг/дл составила 22,1% [26]. В литературе отсутствуют данные о распространенности различных фенотипов апо(а). Особенностью настоящего исследования является одновременное определение изоформ апо(а) и концентрации Лп(а), где показана независимая от уровня Лп(а) связь НМФ апо(а) с наличием атеросклероза различной локализации и ИМ.

Данные, опубликованные в последние годы, показали, что повышенный уровень Лп(а) можно рассматривать как фактор риска ИИ. Крупный метаанализ 41 исследования, включающий 7874 пациентов с ИИ и 32138 пациентов контрольной группы, показал значимую связь между повышенным уровнем Лп(а) и ИИ (стандартизированная средняя разница 0,76; 95% ДИ: 0,53-0,99) [27]. Эпидемиологические исследования подтвердили положительную корреляцию между повышенным уровнем Лп(а) и возникновением или рецидивом cerebro-

васкулярных событий у взрослых [28]. В настоящем исследовании не удалось выявить связь между уровнем Лп(а), фенотипами апо(а) и ранее перенесенным ИИ, что вероятнее всего, связано с небольшим количеством пациентов с ИИ в данной выборке. В нашей предыдущей работе была показана связь повышенного уровня Лп(а) с ИИ и стенозирующим атеросклерозом сонных артерий [29].

Заключение

Гиперлипопротеидемия(а) и НМФ апо(а) ассоциированы со значимым атеросклерозом коронарных

сонных артерий и АНК, с наличием изолированного и МФА и перенесенным ИМ независимо ни от классических факторов риска, ни друг от друга. Выявлена ассоциация НМФ апо(а) с АССЗ и перенесенным ИМ, но не с ранее перенесенным ИИ независимо от уровня Лп(а). При оценке шанса выявления АССЗ необходимо учитывать как уровень Лп(а), так и фенотипы апо(а).

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

Литература/References

- Afanasieva OI, Arefieva TI, Tyurina AV, et al. Lipoprotein(a) and triglyceride-rich lipoproteins — association with recurrent nonfatal myocardial infarction in patients with early manifestation of coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(1):29-37. (In Russ.) Афанасьева О.И., Арефьева Т.И., Тюрина А.В. и др. Липопротеид(а) и триглицерид-богатые липопротеиды — ассоциация с повторным нефатальным инфарктом миокарда у пациентов с ранней манифестацией ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2024;19(1):29-37. doi:10.17116/Cardiobulletin20241901129.
- Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):101-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Гиперлипопротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):101-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-101-108.
- Tmoyan NA, Afanasieva OI, Ezhov MV. The Role of Lipoprotein(a) in the Development of Peripheral and Carotid Atherosclerosis. *Kardiologija*. 2018;58(6):70-8. (In Russ.) Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. Роль липопротеида(а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий. *Кардиология*. 2018;58(6):70-8. doi:10.18087/cardio.2018.6.10135.
- Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):496-517. doi:10.1515/cclm-2019-1253.
- Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019;40(33):2760-70. doi:10.1093/eurheartj/ehy902.
- Sandholzer C, Saha N, Kark JD, et al. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(10):1214-26. doi:10.1161/01.atv.12.10.1214.
- Afanasieva OI, Ezhov MV, Tmoyan NA, et al. Low Molecular Weight Apolipoprotein(a) Phenotype Rather Than Lipoprotein(a) Is Associated With Coronary Atherosclerosis and Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:843602. doi:10.3389/fcvm.2022.843602.
- Clarke SL, Huang RDL, Hilliard AT, et al; VA Million Veteran Program. Genetically predicted lipoprotein(a) associates with coronary artery plaque severity independent of low-density lipoprotein cholesterol. *Eur J Prev Cardiol*. 2025;32(2):116-27. doi:10.1093/eurjpc/zwae271.
- Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J*. 2023;44(45):4752-67. doi:10.1093/eurheartj/ehad583.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Real-world data on managing patients with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. Results of the 12-month international clinical registry of patients with identified multifocal atherosclerosis in the Russian Federation and Eurasian countries (КАММА). *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6152. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Анализ реальной клинической практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Результаты международного Клинического регистра по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии (КАММА) (наблюдение — 12 месяцев). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6152. doi:10.15829/1560-4071-2025-6152.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Peculiarities of polyvascular disease and the diagnostic significance of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: results from the real-world registry KAMMA (Clinical registry on patient population with polyvascular disease in the Russian Federation and Eurasian countries). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5837. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Особенности мультифокального атеросклероза и диагностическая значимость лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5837. doi:10.15829/1560-4071-2024-5837.
- Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Berglund L, et al; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Peripheral Vascular Disease. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(1):e48-e60. doi:10.1161/ATV.0000000000000147.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European

- Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43(39):3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
14. Langsted A, Nordestgaard BG. Value of Genetic Testing for Lipoprotein(a) Variants. *Circ Genom Precis Med*. 2022;15(2):e003737. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003737.
 15. Raitakari O, Karttunen N, Pahkala K, et al. Lipoprotein(a) in Youth and Prediction of Major Cardiovascular Outcomes in Adulthood. *Circulation*. 2023;147(1):23-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060667.
 16. Garg PK, Guan W, Karger AB, et al. Lipoprotein (a) and risk for calcification of the coronary arteries, mitral valve, and thoracic aorta: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(2):154-60. doi:10.1016/j.jcct.2020.06.002.
 17. Jackson CL, Garg PK, Guan W, et al. Lipoprotein(a) and coronary artery calcium in comparison with other lipid biomarkers: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Lipidol*. 2023;17(4): 538-48. doi:10.1016/j.jacl.2023.06.002.
 18. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):465-74. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315291.
 19. Amir M, Raeisi-Dehkordi H, Verkaar AJCF, et al. Circulating lipoprotein (a) and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2023;38(5):485-99. doi:10.1007/s10654-022-00956-4.
 20. Klesareva EA, Afanasieva OI, Sherstyuk EE, et al. The relationship between the level of Lp(a) and the prevalence of atherosclerosis among young patients. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022; 94(4):479-84. (In Russ.) Клесарева Е. А., Афанасьева О. И., Шерстюк Е. Е. и др. Гиперлиппротеидемия (а) и повышенный уровень С-реактивного белка как факторы риска стенозирующего мультифокального атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):479-84. doi:10.26442/00403660.2022.04.201454.
 21. Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) as underestimated cardiovascular risk factor in Russia. Time to introduce into clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8):6035. (In Russ.) Афанасьева О. И., Покровский С. Н. Липопротеид(а) — недооцененный в России фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Время внедрять в клиническую практику*. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(8):6035. doi:10.15829/1560-4071-2024-6035.
 22. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2022; 16(5):e77-e95. doi:10.1016/j.jacl.2022.08.007.
 23. van Buuren F, Horstkotte D, Knabbe C, et al. Incidence of elevated lipoprotein (a) levels in a large cohort of patients with cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017;12(Suppl 1):55-9. doi:10.1007/s11789-017-0087-y.
 24. Raitakari O, Kivelä A, Pahkala K, et al. Long-term tracking and population characteristics of lipoprotein (a) in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2022;356:18-27. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.07.009.
 25. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al. Lipoprotein (a) and 10-year Cardiovascular Disease Incidence in Apparently Healthy Individuals: A Sex-based Sensitivity Analysis from ATTICA Cohort Study. *Angiology*. 2019;70(9):819-29. doi:10.1177/0003319719854872.
 26. Ezhov MV, Shalnova SA, Yarovaya EB, et al. Lipoprotein(a) in an adult sample from the Russian population: distribution and association with atherosclerotic cardiovascular diseases. *Arch Med Sci*. 2021;19(4):995-1002. doi:10.5114/aoms/131089.
 27. Kumar P, Swarnkar P, Misra S, et al. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):15660. doi:10.1038/s41598-021-95141-0.
 28. Kosmas CE, Bousvarou MD, Papakonstantinou EJ, et al. Lipoprotein (a) and cerebrovascular disease. *J Int Med Res*. 2024; 52(7):3000605241264182. doi:10.1177/03000605241264182.
 29. Tmoyan NA, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Association of lipoprotein (a) with ischemic stroke and stenotic carotid atherosclerosis. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(3 2):42 48. (In Russ.) Тмоян Н. А., Ежов М. В., Афанасьева О. И. и др. Связь липопротеида(а) с ишемическим инсультом и стенозирующим атеросклерозом сонных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2020;120(3 2):42 48. doi:10.17116/jnevro202012003242.

Частота выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов по данным анкетирования

Иванова О. А.¹, Куклин С. Г.¹, Половьян А. Л.²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Иркутск, Россия; ²ФГБОУ ВО "Иркутский национальный исследовательский технический университет". Иркутск, Россия

Цель. Оценить частоту, структуру и комбинацию факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у студентов университета.

Материал и методы. Проведено одномоментное онлайн-анкетирование 446 студентов 1 курса технического университета; в опросник включена оценка следующих ФР ССЗ: курение, отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, низкое потребление фруктов и овощей, уровень физической активности, потребление соли и алкоголя.

Результаты. Среди студентов 1 курса университета высоко распространены неблагоприятные поведенческие ФР: низкое потребление овощей и фруктов — 43% случаев, избыточное потребление соли — 40%, а недостаточная физическая активность — 33%, что в четверти случаев сопряжено с отягощенной наследственностью по артериальной гипертензии.

Заключение. Онлайн-анкетирование является эффективным инструментом работы с молодежью и демонстрирует высокую частоту ФР ССЗ в студенческой среде, что согласуется с предыдущими исследованиями в этих когортах, включая крупные эпидемиологические данные. Молодые лица, имеющие в анамнезе указание на

повышение артериального давления, требуют пристального внимания в отношении первичной профилактики ССЗ, поскольку у них чаще встречаются отдельные ФР и их комбинации.

Ключевые слова: факторы риска, студенты, сердечно-сосудистые заболевания, здоровый образ жизни, анкетирование.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 17/10-2025

Рецензия получена 25/10-2025

Принята к публикации 04/12-2025



Для цитирования: Иванова О. А., Куклин С. Г., Половьян А. Л. Частота выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов по данным анкетирования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4654. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4654. EDN: OSCBTZ

Cardiovascular risk factor detection rate in students based on survey data

Ivanova O. A.¹, Kuklin S. G.¹, Polovyan A. L.²

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Irkutsk, Russia; ²Irkutsk National Research Technical University. Irkutsk, Russia

Aim. To assess the frequency, structure, and combination of cardiovascular risk factors in university students.

Material and methods. This cross-sectional online survey was conducted among 446 first-year students of a technical university. The questionnaire assessed the following cardiovascular risk factors: smoking, family history of hypertension, low fruit and vegetable consumption, physical activity level, salt intake, and alcohol consumption.

Results. Following unfavorable behavioral risk factors are highly prevalent among first-year university students: low fruit and vegetable consumption (43%), excessive salt intake (40%), and insufficient physical activity (33%). A quarter of these cases are associated with a family history of hypertension.

Conclusion. The online survey is an effective tool for reaching young people and demonstrates a high prevalence of cardiovascular risk fac-

tors among students, consistent with previous studies in these cohorts, including large epidemiological data. Young people with a history of high blood pressure require close attention to primary cardiovascular disease prevention, as they are more likely to experience individual risk factors and their combinations.

Keywords: risk factors, students, cardiovascular disease, healthy lifestyle, survey.

Relationships and Activities: none.

Ivanova O. A.* ORCID: 0000-0002-8380-7373, Kuklin S. G. ORCID: 0000-0001-8264-2127, Polovyan A. L. ORCID: 0009-0001-7020-7774.

*Corresponding author: olsimyr@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olsimyr@mail.ru

[Иванова О. А.* — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-8380-7373, Куклин С. Г. — д.м.н., зав. кафедрой терапии, ORCID: 0000-0001-8264-2127, Половьян А. Л. — зав. центром медико-биологических исследований, ORCID: 0009-0001-7020-7774].

Адреса организаций авторов: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, мкр. Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664049, Россия; ФГБОУ ВО "Иркутский национальный исследовательский технический университет", ул. Лермонтова, д. 83, Иркутск, 664074, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Yubileiny District, 100, Irkutsk, 664049, Russia; Irkutsk National Research Technical University, Lermontov str., 83, Irkutsk, 664074, Russia.

Received: 17/10-2025
Revision Received: 25/10-2025
Accepted: 04/12-2025

cular Therapy and Prevention. 2026;25(4):4654. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4654. EDN: OSCBTZ

For citation: Ivanova O. A., Kuklin S. G., Polovyan A. L. Cardiovascular risk factor detection rate in students based on survey data. *Cardiovas-*

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФР — фактор(-ы) риска, ЭССЕ-РФ3 — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование, IPAQ — International Physical Activity Questionnaire (Международный опросник по физической активности).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Неблагоприятные поведенческие паттерны формируются в молодом возрасте.
- Имеются ограниченные данные о частоте факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди учащейся молодежи.
- Наблюдаемый тренд во всем мире связан с увеличением распространенности артериальной гипертензии среди лиц молодого возраста.

Что добавляют результаты исследования?

- Частота выявленных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов университета близка к частоте, наблюдаемой во взрослой популяции, что требует активных превентивных мер в более раннем возрасте.
- В случае наличия у молодых лиц в анамнезе указания на повышенное артериальное давление, высока вероятность комбинаций неблагоприятных поведенческих факторов, мультипликативно увеличивающих сердечно-сосудистый риск, что требует пристального внимания врачей.

Key messages

What is already known about the subject?

- Adverse behavioral patterns develop at a young age.
- Limited data are available on the prevalence of cardiovascular risk factors among university students.
- The observed worldwide trend is associated with an increasing prevalence of hypertension among young adults.

What might this study add?

- The incidence of identified cardiovascular risk factors among university students is similar to that observed in the adult population, necessitating active preventive measures at an earlier age.
- If young people have a history of high blood pressure, there is a high probability of a combination of unfavorable behavioral factors that multiply their cardiovascular risk, requiring close medical attention.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении десятилетий во всем мире остаются ведущей причиной развития заболеваний и смерти. Внимание исследователей все больше привлекает проблема раннего дебюта атеросклероза и ассоциированных с ним клинических состояний, что смещает фокус профилактической медицины в сторону более молодых возрастных групп. Последние тревожные тенденции, связанные с более высокой частотой инфаркта миокарда у молодых лиц, связаны с недостатком данных о сердечно-сосудистых факторах риска (ФР) у молодых людей, что может привести к недооценке риска и недостаточному использованию стратегий первичной профилактики [1]. Подобная ситуация складывается и с заболеваемостью инсультом, которая в целом за последние десятилетия снизилась, однако среди молодых людей она увеличилась [2, 3].

Общеизвестно, что артериальная гипертензия (АГ), является одним из ведущих ФР заболеваний,

связанных с атеросклерозом. По данным многих зарубежных исследований наблюдается увеличение доли молодых пациентов с АГ [4]. В России по итогам исследования ЭПОХА-АГ (Эпидемиология показателей хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертонии) сделан вывод, что АГ в возрасте 20–29 лет встречается в 5,8% [5], а результаты ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) продемонстрировали встречаемость АГ среди мужчин 25–34 лет в 25,5% и в 11,3% среди женщин [6].

Молодость и студенческие годы, традиционно рассматриваемые как период максимального здоровья, на самом деле представляют собой динамичный этап, когда закладываются основы будущего кардиоваскулярного статуса. Именно в этом возрасте индивид приобретает и закрепляет большинство неблагоприятных поведенческих привычек, которые могут иметь отдаленные негативные последствия для здоровья. Высокий академический стресс, нарушение

Таблица 1

Частота ФР ССЗ среди студентов I курса по данным анкетирования

Пол	ИМТ, кг/м ² , Me [Q25;Q75]	Курение, n (%)	Потребление алкоголя, n (%)	Недостаточная ФА, n (%)	Избыточное потребление соли, n (%)	Отягощенная наследственность по АГ, n (%)	Низкое потребление овощей/ фруктов, n (%)
Всего, n=446	22,6 [17,7;28,4]	79 (17,7)	82 (18,4)	148 (33)	179 (40,1)	112 (25,1)	190 (42,6)
Юноши, n=201	23,4 [18;30,7]	36 (46)	37 (45)	83 (56)	74 (41)	59 (53)	85 (45)
Девушки, n=245	20,4 [17,4;27,5]	43 (54)	45 (55)	65 (44)	105 (59)	53 (47)	105 (55)
Рюноши-девушки	<0,05	нд	нд	нд	p=0,06	нд	нд

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, нд — недостоверно, ФА — физическая активность, Me [Q25;Q75] — медиана [интерквартильный размах].

режима сна, питания, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамия и психоэмоциональное напряжение создают идеальную почву для раннего развития кардиометаболических нарушений [7].

Цель исследования — оценить частоту выявления, структуру и комбинацию ФР ССЗ у студентов университета.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование в виде онлайн-анкетирования с использованием Yandex Forms на базе Иркутского научно-исследовательского технического университета (ИрНИТУ) в 2024г, одобренное локальным этическим комитетом (протокол № 5 от 26.09.2024г), не имеющее источников финансирования. К опросу привлекались студенты I курса, давшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, планируемое в несколько этапов. На первом этапе использовался опросник, включающий выявление некоторых ФР ССЗ. Вторым этапом исследования планируется проведение серии функциональных проб у респондентов с последующей оценкой состояния регуляторных систем в динамике.

Первый раздел анкеты содержал 20 вопросов на выявление ФР ССЗ с учетом текущих клинических рекомендаций [8]. Уточнялись антропометрические данные, место проживания студентов, статус курения и употребления алкоголя, уровень физической активности (ФА), неблагоприятные пищевые привычки (избыточное потребление соли, недостаточное потребление овощей и фруктов), продолжительность ночного сна. Часть вопросов касалась анамнеза повышенного артериального давления (АД) у самого учащегося и его родственников I линии родства.

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета программного обеспечения Statistica 6.1 (Statsoft, США). Проверка распределений на нормальность проводилась с использованием одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. В настоящем исследовании все количественные показатели имели распределение, отличное от нормального, поэтому представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25;Q75]; качественные показатели представлены в виде абсолютных значений (n) и относительной частоты в %. Различия между двумя несвязанными выборками выявляли с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнитель-

ный анализ частот анализируемых признаков проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принимали 0,05.

Результаты

Всего в опросе приняло участие 446 учащихся (45% от всех первокурсников). Возраст обследуемых составил 18,5 [17;22] лет; 45% юношей (201 чел.) с медианой индекса массы тела (ИМТ) 23,4 [18;30,7] кг/м² и 55% девушек (245 чел.) с медианой ИМТ 20,4 [17,4;27,5] кг/м², что оказалось значимым различием (p<0,05). Количественные данные в зависимости от пола представлены в таблице 1.

Серия вопросов относительно статуса курения рекомендовала выбрать наиболее подходящее утверждение: 1) Курю регулярно каждый день или в отдельные дни (независимо от количества); 2) Ранее курил нерегулярно и в настоящее время не курю; 3) В настоящее время не курю и воздерживаюсь от курения не <7 дней подряд; 4) Никогда не курил. Также были вопросы по виду потребляемых табачных изделий, их количеству и продолжительности. Из 446 опрошенных активными курильщиками были 17,7%, достоверной гендерной разницы не обнаружено. Средняя длительность курения по группе составила 25,3 мес. Только 4 человека закурили в первые 3 мес. после поступления в университет. Распределение по видам потребляемых табачных изделий было следующим: альтернативные системы нагревания табака — вейпы, системы нагревания табака IQOS (I Quit Ordinary Smoking) использовали 43 (54,4%) человека, о курении только сигарет сообщил 21 (26,6%) студент, а 15 (19%) человек использовали оба вида никотин-содержащей продукции.

Потребление алкоголя оценивалось по количеству стандартных суммарных порций спиртных напитков, выпиваемых за нед. (1 порция — это ~20 мл водки или 100-150 мл вина или 300 мл пива). Предлагалось выбрать наиболее часто встречаемый вариант. Так, из всех опрошенных только 18,4% сообщили о различных вариантах употребления алкоголя: не >1 порции/нед. — 65% студентов, 1-2 порции/нед. — 23%, а >3 порций — 12% без досто-

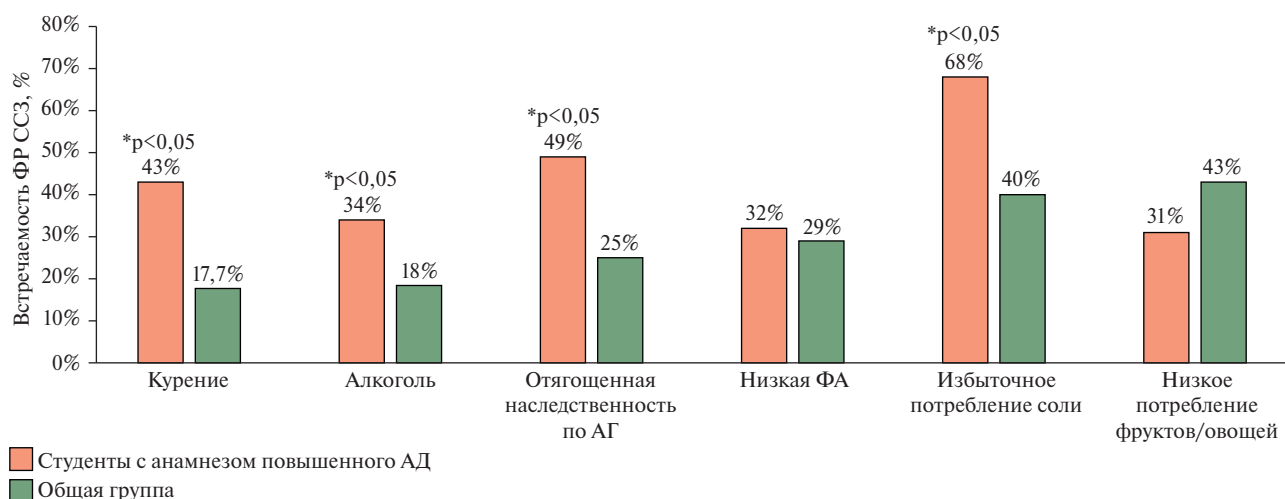


Рис. 1 Встречаемость ФР ССЗ у студентов с анамнезом повышенного АД и в общей группе.

Примечание: * — достоверность различий по χ^2 . АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФР — факторы риска.

верной разницы по полу среди указанных категорий. Количество употребляющих алкоголь юношей и девушек было сопоставимо.

Оценка ФА проводилась с помощью прямого вопроса: "Достаточная ли у Вас, по вашему мнению, физическая активность?", а также с помощью Международного опросника по физической активности (International Physical Activity Questionnaire — IPAQ; www.ipaq.ki.se), состоящего из 7 уточняющих вопросов относительно интенсивности и времени минимальной активности в день. О недостаточной ФА сообщили 26% респондентов (72 юношей и 44 девушки). По результатам IPAQ, <21 балла (что определяется как недостаточная ФА), набрали 33% участников без достоверной гендерной разницы, при этом прирост в количестве лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, произошел преимущественно за счет лиц женского пола.

Потребление соли оценивалось с помощью вопроса с возможностью выбора нескольких позиций, как это было в исследовании ЭССЭ-РФ3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Третье обследование): ежедневное потребление мяскоколбасных изделий с длительным сроком хранения; ежедневное потребление солений; частое досаливание готового блюда. За избыточное потребление соли принималось сочетание двух из трёх позиций [9]. Так, 40,1% отвечали критерию высокого потребления соли (41% юношей и 59% девушек) с тенденцией к избыточному потреблению у девушек ($p=0,06$).

Употребление в пищу фруктов и овощей уточнялось вопросом "Сколько порций фруктов и овощей Вы едите в обычный день?". При этом следовало пояснение, что одна порция приравнивается к среднему яблоку или небольшой картофелине. На

низкое потребление указывал выбор пункта "от 0 до 1 порции в день". В эту группу вошло 42,6% (190 студентов), различий по полу не найдено.

Одним из важных блоков анкеты были вопросы, касающиеся отягощенной наследственности по АГ и наличия в анамнезе у опрашиваемых повышенных цифр АД. Из опрошенных только 13,9% (62 чел.) знали уровень своего АД. Отягощенная наследственность по АГ выявлялась с помощью двух вопросов: "Имеется ли у ваших мамы, отца, родных братьев или сестер повышенное артериальное давление?", а также перефразированный вариант "Слышали ли Вы от мамы или отца, что они принимают лекарства от высокого давления?". Из числа опрошенных каждый 4-й участник сообщил об отягощенной наследственности по АГ без достоверной гендерной разницы.

Для выявления лиц с повышением АД в анамнезе использовался вопрос: "Вам когда-нибудь говорили медицинские работники, что у Вас повышенное артериальное давление?". Детальный анализ в группе лиц с повышением АД, в которую вошло 14,6% из всех опрошенных (65 чел.) продемонстрировал следующее: Ме ИМТ составила 20,7 кг/м² [18,6;22]; об отягощенной наследственности по АГ сообщили 32 (49%) человека; регулярными потребителями табачных изделий были 28 (43%) человек; употребляли алкоголь не <1 порции/нед. 22 (34%) студента; по самооценке уровня ФА — 21 (32%) человек сообщил о низком уровне, а по данным международного опросника таковых было 28 (43%) человек; низкое потребление овощей и фруктов выявлено у 20 (31%) студентов; избыточное потребление соли установлено у 44 (68%) лиц. Гендерных различий изучаемых параметров не наблюдалось.

Также был проведен сравнительный анализ встречаемости обсуждаемых ранее факторов сердечно-сосудистого риска между студентами с анамнезом повышенного АД (подгруппа 1) и в общей группе (подгруппа 2) (рисунок 1). Подгруппа 1 продемонстрировала достоверно более высокую частоту курящих лиц (43 vs 17,7%, $p < 0,05$), употребляющих алкоголь (34 vs 18%, $p < 0,05$), злоупотребляющих солью (68 vs 40%, $p < 0,05$), а также отягощенной наследственности по АГ (49 vs 25%, $p = 0,005$). По остальным параметрам различий между подгруппами не выявлено.

Обсуждение

Неблагоприятные паттерны поведения, формирующиеся в молодом возрасте, лежат в основе развития хронических неинфекционных заболеваний, ведущими из которых являются болезни системы кровообращения, связанные с атеросклерозом [10]. Настоящее исследование демонстрирует частоту встречаемости ФР ССЗ, выявляемых с помощью опроса, и их комбинацию у учащейся молодежи.

Распространенность курения среди первокурсников, одного из самых негативных поведенческих ФР, составила 17,7%, что в целом согласуется с данными крупного эпидемиологического исследования ЭССЭ-РФ, в котором этот показатель составил 22,6% в выборке лиц молодого возраста [9]. Также схожие данные среди молодежи 20-29 лет были получены и в ходе исследования Ватутина Н. Т. и др. — 19,1% [11]. Отличительной чертой настоящего исследования является сопоставимая распространенность курения как среди юношей, так и среди девушек; более чем в половине случаев (54,4%) используются альтернативные системы нагревания табака, что затрудняет оценку интенсивности курения; учитывая среднюю длительность курения по группе — 25,3 мес., большинство начинают курить в 10-11 классах школы или средних учебных заведениях. Это требует смещения акцентов: среди студентов целесообразно активно внедрять программы по отказу от курения, а среди школьников и учащихся техникумов — проводить пропаганду вреда курения.

За последние 15-20 лет доля молодых людей в России, употребляющих алкоголь, сократилась более чем вдвое. По данным "Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ" за период с 1994-2018гг доля лиц до 25 лет, не употребляющих алкоголь, с 25,4% в 2006г возросла до 55% в 2018г¹. Наши данные демонстри-

руют схожие позитивные тенденции — частота потребления составила 18,4%, причем большая (65%) доля лиц, употребляет алкоголь не >1 порции/нед.

Низкая ФА, по данным ЭССЭ-РФ3, является одним из ведущих неблагоприятных поведенческих ФР в России и составляет в когорте лиц 35-44 года 24,8%, с большей распространенностью среди женщин. Данные в более молодых возрастных группах несколько разнятся. Так, согласно итогам Росстата в 2018г, у лиц в возрасте 20-24 лет низкая ФА (<3 ч/нед.) регистрировалась в 56,6% случаев². По данным ряда авторов, в студенческой среде уровень нерегулярной или низкой ФА колеблется от 49 до 70% [11, 12]. В настоящем исследовании недостаточная ФА по результатам валидированного опросника IPAQ составила 33% и чаще встречалась у юношей. Интересным оказался тот факт, что девушки с меньшей вероятностью адекватно оценивали свою ежедневную двигательную активность, завышая ее уровень.

Достаточное потребление овощей и фруктов является обязательным компонентом здорового питания. В нашей стране этот показатель варьируется от 30 до 40% в зависимости от пола (ЭССЭ-РФ3) [6]. Данные Росстата опубликованные в 2024г, где включались в опрос лица ≥15 лет продемонстрировали, что в большинстве регионов РФ порог в 20% по этому параметру не преодолен³. В нашем опросе низкое потребление овощей и фруктов встречалось у 42,6% студентов, без достоверных различий по полу.

Злоупотребление продуктами с высоким содержанием соли и досаливание пищи — отличительная черта современного общества, особенно в когорте молодых лиц (34,1%) [6]. Наши данные показали, что 40,1% студентов, чаще девушки, соответствовали критерию высокого потребления соли, а в группе лиц с анамнезом повышенного АД этот параметр был значимо выше и встречался в 68% случаев.

По нашему мнению, помимо выделения и учета отдельных ФР ССЗ, отдельного внимания заслуживает активное выявление лиц с анамнезом повышенного АД (в настоящем исследовании — 14,6%). Именно среди этой когорты лиц, в сравнении с общей группой, обнаружилась более высокая частота и комбинация с другими ведущими ФР ССЗ: курения, избыточного потребления соли, употребления алкоголя, а также отягощенной наследственности по АГ.

Ограничения исследования. Изучаемая когорта представлена студентами 1 курса одного ВУЗа, что продиктовано дизайном исследования. В настоящей работе публикуются первые данные планируемо-

¹ Кондратенко В. А. Структура и типы потребления алкоголя в России в 1994-2018гг. Текст: электронный. Вестник Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ. М., 2021. Вып. 11. С. 153-174. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49323818>.

² Выборочное наблюдение поведенческих факторов, влияющих на состояние здоровья населения 2018. Росстат. https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/ZDOR/Factors2018_2812/index.html.

³ Итоги выборочного наблюдения рациона питания населения в 2023 году. Росстат. https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food23/index.html.

го длительного наблюдения. Учитывая включение в опрос обучающихся на разных факультетах, в т.ч. неинженерного направления, можно сделать вывод о широкой представленности молодежи. Также к ограничениям можно отнести учёт не всех ФР ССЗ, а только тех, которые могут быть проанализированы с помощью опроса, ограниченный возраст участников и нерандомизированный характер выборки.

Заключение

Исследование демонстрирует высокую частоту ФР ССЗ среди опрошенных студентов I курса,

что требует настойчивой профилактической работы с молодежью. Лица повышенным АД в анамнезе требуют пристального внимания в отношении первичной профилактики ССЗ, поскольку у них чаще встречаются отдельные ФР и их комбинации: более высокая частота курения, употребления алкоголя, избыточного потребления соли, а также чаще имеется отягощенная наследственность по АГ.

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

Литература/References

- George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. *JAMA Neurol.* 2017;74(6):695-703. doi:10.1001/jamaneurol.2017.0020.
- Wu WY, Berman AN, Biery DW, et al. Recent trends in acute myocardial infarction among the young. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35(5):524-30. doi:10.1097/HCO.0000000000000781.
- Poisson SN, Hills NK, Sidney S, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors among children and young adults with arterial ischemic stroke. *JAMA Neurol.* 2022;79(9):901-10. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2077.
- Luo D, Cheng Y, Zhang H, et al. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3222. doi:10.1136/bmj.m3222.
- Badin YuV, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. ЕРОЧА-АН 1998-2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. *Kardiologiya.* 2019;59(1S):34-42. (In Russ.) Бадин Ю. В., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. ЭПОХА-АГ 1998-2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология.* 2019;59(1S):34-42. doi:10.18087/cardio.2445.
- Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8S):3785. (In Russ.) Баланова Ю. А., Драпкина О. М., Куценко В. А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(8S):3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785.
- Kobyakova OS, Deev IA, Lukashova AM, et al. The prevalence of risk factors for chronic non-communicable diseases in student population. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(3):74-80. (In Russ.) Кобякова О. С., Деев И. А., Лукашова А. М. и др. Распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в популяции студентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(3):74-80. doi:10.15829/1728-8800-2016-3-74-80.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452 (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Drapkina OM, Kotova MB, Maksimov SA, et al. Adherence to a healthy lifestyle in Russia according to the ESSE-RF study: is there a COVID-19 trace? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8S):3788. (In Russ.) Драпкина О. М., Котова М. Б., Максимов С. А. и др. Приверженность здоровому образу жизни в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли "ковидный след"? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(8S):3788. doi:10.15829/1728-8800-2023-3788.
- Zimakova EI, Orlova IA, Begrambekova YL. Prevalence and perspective directions for correction of behavioral risk factors of cardiovascular diseases associated with unhealthy diet and low physical activity in young people. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2024;5(3):6-13. (In Russ.) Зимакова Е. И., Орлова Я. А., Беграмбекова Ю. Л. Распространённость и перспективные направления коррекции поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нездоровым питанием и низкой физической активностью у молодых людей. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2024;5(3):6-13. doi:10.21886/2712-8156-2024-5-3-6-13.
- Vatutin NT, Sklyanna EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;7(1):30-4. (In Russ.) Ватутин Н. Т., Склянная Е. В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Архив внутренней медицины.* 2017;7(1):30-4. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34.
- Denisova OA, Denisov AP Adherence to a healthy lifestyle among students: results of a sociological study. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia [serial online].* 2024;70(2):13. (In Russ.) Денисова О. А., Денисов А. П. Приверженность учащейся молодежи здоровому образу жизни: результаты социологического исследования. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание].* 2024;70(2):13. doi:10.21045/2071-5021-2024-70-2-13. EDN: MEUEBN.

Перипроцедурное повреждение миокарда при транскатетерной имплантации аортального клапана

Майнгатт С. В.^{1,2}, Лашевич К. А.¹, Юсупова М. А.¹, Лазебный П. А.¹, Федорченко А. Н.^{1,2}, Порханов В. А.^{1,2}, Ломиворотов В. В.³, Баранов А. А.³, Крестьянинов О. В.^{3,4}

¹ГБУЗ "Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского" Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия; ²ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Краснодар, Россия; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина" Минздрава России, Новосибирск, Россия; ⁴ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Новосибирск, Россия

В настоящее время транскатетерная имплантация аортального клапана зарекомендовала себя как эффективный минимально инвазивный метод лечения пациентов с выраженным аортальным стенозом различного хирургического риска. Однако, как и любая операция, транскатетерная имплантация аортального клапана сопряжена с различными осложнениями, среди которых необходимо отметить перипроцедурное повреждение миокарда. На сегодняшний день данная проблема недостаточно изучена, остается нерешенным большое количество вопросов, среди которых не только диагностика перипроцедурного повреждения миокарда после имплантации аортального клапана, но и отдаленный прогноз для пациентов, перенесших данное осложнение. В статье освещены основные вопросы, касающиеся перипроцедурного повреждения миокарда после транскатетерной имплантации аортального клапана: определение, патогенез, диагностика и влияние на краткосрочные или отдаленные исходы лечения.

Ключевые слова: транскатетерная имплантация аортального клапана, перипроцедурное повреждение миокарда, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/09-2025

Рецензия получена 28/10-2025

Принята к публикации 16/11-2025



Для цитирования: Майнгатт С. В., Лашевич К. А., Юсупова М. А., Лазебный П. А., Федорченко А. Н., Порханов В. А., Ломиворотов В. В., Баранов А. А., Крестьянинов О. В. Перипроцедурное повреждение миокарда при транскатетерной имплантации аортального клапана. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4613. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4613. EDN: YZDMVX

Periprocedural myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation

Maingart S. V.^{1,2}, Lashevich K. A.¹, Yusupova M. A.¹, Lazebny P. A.¹, Fedorchenko A. N.^{1,2}, Porkhanov V. A.^{1,2}, Lomivorotov V. V.³, Baranov A. A.³, Kreстьяninov O. V.^{3,4}

¹Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia; ²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

³Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia; ⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is an effective minimally invasive treatment for patients with severe aortic stenosis and varying surgical risks. However, like any surgery, TAVI is associated with various complications, including periprocedural myocardial injury. This issue remains understudied, and numerous questions remain unresolved, including not only the diagnosis of periprocedural myocardial injury after TAVI but also the long-term prognosis for patients who experience this

complication. This article highlights the following issues related to periprocedural myocardial injury after TAVI: definition, pathogenesis, diagnosis, and its impact on short-term and long-term treatment outcomes.

Keywords: transcatheter aortic valve implantation, periprocedural myocardial injury, prognosis.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: maingart@mail.ru

[Майнгатт С. В.* — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ассистент кафедры кардиохирургии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-6749-5197, Лашевич К. А. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-0492-0739, Юсупова М. А. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0009-0005-2442-3854, Лазебный П. А. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0009-0006-9262-0937, Федорченко А. Н. — д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, профессор кафедры кардиохирургии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-5589-2040, Порханов В. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный врач, зав. кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, ORCID: 0000-0003-0572-1395, Ломиворотов В. В. — г.н.с., врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0001-8591-6461, Баранов А. А. — м.н.с. врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-2320-2233, Крестьянинов О. В. — д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела эндоваскулярной хирургии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-5214-8996].

Адреса организаций авторов: ГБУЗ "Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского" Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 мая, д. 167, Краснодар, 350086, Россия; ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, ул. Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина" Минздрава России, ул. Речкуновская, д. 15, Новосибирск, 630055, Россия; ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, 1 May str., 169, Krasnodar, 350086, Russia; Kuban State Medical University, Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia; Meshalkin National Medical Research Center, Rechkunovskaya str., 15, Novosibirsk, 630055, Russia; Novosibirsk State Medical University, Krasny Prospekt, 52, Novosibirsk, 630091, Russia.

Maingart S. V.* ORCID: 0000-0002-6749-5197, Lashevich K. A. ORCID: 0000-0003-0492-0739, Yusupova M. A. ORCID: 0009-0005-2442-3854, Lazebny P. A. ORCID: 0009-0006-9262-0937, Fedorchenko A. N. ORCID: 0000-0001-5589-2040, Porkhanov V. A. ORCID: 0000-0003-0572-1395, Lomivorotov V. V. ORCID: 0000-0001-8591-6461, Baranov A. A. ORCID: 0000-0002-2320-2233, Krestyaninov O. V. ORCID: 0000-0001-5214-8996.

*Corresponding author:
maingart@mail.ru

Received: 26/09-2025

Revision Received: 28/10-2025

Accepted: 16/11-2025

For citation: Maingart S. V., Lashevich K. A., Yusupova M. A., Lazebny P. A., Fedorchenko A. N., Porkhanov V. A., Lomivorotov V. V., Baranov A. A., Krestyaninov O. V. Periprocedural myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4):4613. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4613. EDN: YZDMVX

ДИ — доверительный интервал, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ-фракция, ЛЖ — левый желудочек, ППМ — перипроцедурное повреждение миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЭКС — электрокардиостимуляция, сТн — cardiac troponins (сердечный тропонин), hs-сТн — high-sensitivity cardiac troponin (сердечный тропонин, определенный высокочувствительным методом), OR — odds ratio (отношение шансов), ULN — upper limit of normal (верхняя граница нормы), URL — upper reference limit (верхний референсный предел), VARC-Valve Academic Research Consortium (консорциум академических исследователей клапанов сердца).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Перипроцедурное повреждение миокарда (ППМ) — одно из наиболее частых осложнений после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК).
- Критерии диагностики ППМ, основанные на динамике биомаркеров повреждения миокарда, постоянно пересматриваются и уточняются.
- Краткосрочный и долгосрочный прогноз у пациентов с ППМ остается неоднозначным.
- Эффективные стратегии профилактики ППМ в настоящее время не разработаны.

Что добавляют результаты исследования?

- Внедрение новых усовершенствованных критериев диагностики ППМ (VARC-3) привело к более строгой верификации осложнения, однако частота ППМ при ТИАК остается клинически значимой.
- Диагностическая и прогностическая ценность основных биомаркеров повреждения миокарда (тропонина и креатинфосфокиназы МВ-фракции) требует уточнения.
- Несмотря на внедрение критериев VARC-3 с целью совершенствования стратификации рисков в когорте больных с ППМ, перенесших ТИАК, данные о краткосрочном и отдаленном прогнозе по-прежнему характеризуются существенной гетерогенностью.

Key messages

What is already known about the subject?

- Periprocedural myocardial injury (PMI) is one of the most common complications after transcatheter aortic valve implantation (TAVI).
- PMI diagnostic criteria, based on the dynamics of myocardial injury biomarkers, are constantly being revised and refined.
- The short- and long-term prognosis of patients with PMI remains unclear.
- Effective strategies for PMI prevention have not yet been developed.

What might this study add?

- The introduction of novel, improved PMI diagnostic criteria (VARC-3) has led to more stringent verification of the complication. However, the incidence of PMI in TAVI remains clinically significant.
- The diagnostic and prognostic value of key myocardial injury biomarkers (troponin and creatine phosphokinase MB) requires clarification.
- Despite the introduction of VARC-3 criteria to improve risk stratification in a cohort of patients with myocardial infarction who underwent TAVI, short- and long-term prognosis data remain characterized by significant heterogeneity.

Введение

С момента первой в мире транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), выполненной в 2002г, данная технология значительно усовершенствовалась благодаря эволюции дизайна клапанов и хирургической техники [1]. Изначально метод рассматривался как альтернатива для лечения пожилых пациентов с аортальным стенозом и тяжелой сопутствующей патологией, т.е. для групп крайне высокого хирургического риска [2].

В настоящее время ТИАК зарекомендовала себя в качестве эффективного минимально инвазивного метода лечения пациентов с промежуточным и даже низким риском [2]. Тем не менее, как и любое инвазивное вмешательство, ТИАК сопряжена с риском осложнений. Особое значение среди них имеет перипроцедурное повреждение миокарда (ППМ), которое, согласно некоторым источникам, существенно влияет на отдаленные результаты лечения пациентов [1, 3-13].

ППМ при ТИАК — это объемное понятие, охватывающее повреждения миокарда, которые возникают в процессе или непосредственно после проведения ТИАК. Несмотря на имеющиеся данные, проблема ППМ остается малоизученной. В частности, окончательно не ясен краткосрочный и долгосрочный прогноз у пациентов с этим осложнением [1, 3-13]. Кроме того, критерии диагностики ППМ, основанные на динамике биомаркеров повреждения миокарда, подвергаются корректировкам, что отражено в последовательно обновляемых рекомендациях Консорциума академических исследователей клапанов сердца (Valve Academic Research Consortium, VARC) [14-16]. Таким образом, выбор диагностических критериев ППМ является критически важным фактором, определяющим тактику ведения пациента и, в конечном счете, исход лечения.

Цель обзора — анализ литературных данных, посвященных проблеме ППМ при проведении ТИАК.

Методология исследования

Источники информации: поиск литературы проведен в базах данных PubMed, Embase, Scopus и Web of Science в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 (рисунок 1). Включены наблюдательные когортные исследования и исследования "случай-контроль", оценивающие проблему ППМ при ТИАК.

Процесс отбора исследований: основной задачей был поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов и логических операторов. Английский язык был основным. При необходимости статьи, опубликованные на других языках, переводились. Поиск проводился по литературе, опубликованной за последние 13 лет. Извлечение данных и оценка риска систематических ошибок (с использованием шкалы Ньюкасла-Оттавы для когортных исследований) проводились двумя рецензентами независимо друг от друга.

Ключевые слова для поиска: транскатетерная имплантация аортального клапана, перипроцедурное повреждение миокарда, прогноз.

Временные рамки: поиск ограничен публикациями за период с 01.2012г по 03.2025г, чтобы отразить наиболее современные данные.

Критерии включения: наблюдательные когортные исследования, оценивающие частоту ППМ при ТИАК и/или связанные с ППМ клинические исходы.

Критерии невключения: статьи, не соответствующие названию и тематике исследования, метаанализы и систематические обзоры, обзоры литературы, исследования на животных.

Исследуемые переменные: дизайн исследования, размер выборки, характеристика участников,

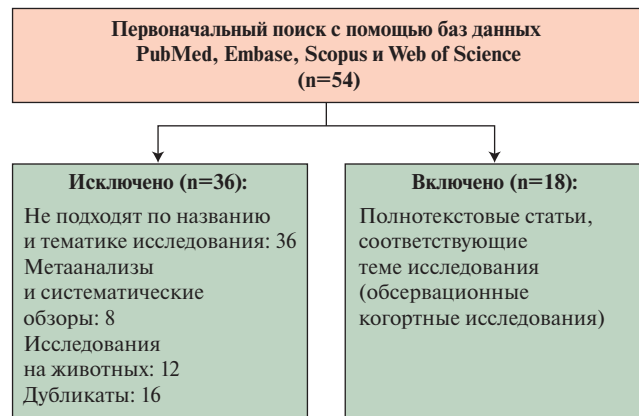


Рис. 1 Алгоритм отбора публикаций для систематического обзора.

продолжительность наблюдения, исходы исследования.

Результаты

Определение ППМ

Несмотря на малоинвазивный характер, ТИАК нередко сопровождается повреждением миокарда, о чем свидетельствует повышение уровня биохимических маркеров. Такое повышение кардиоспецифических биомаркеров некроза при отсутствии явных клинических симптомов трактуется как ППМ. К основным биохимическим маркерам относятся: сердечные тропонины (cardiac troponin, cTn) T и I, а также креатинфосфокиназа, МВ-фракция (КФК-МВ) [17].

Долгое время вопрос интерпретации причин изменения биомаркеров оставался предметом дискуссий, а различные подходы не позволяли объективно оценить влияние ППМ на отдаленные исходы [14-16]. Впервые определение ППМ во время ТИАК было предложено консорциумом академических исследований клапанов сердца в 2011г (первое издание — VARC-1) [15]. Критерием ППМ служило развитие острого ишемического события с документально подтвержденным некрозом миокарда в течение 72 ч после выполнения процедуры. ППМ определялся по стойкому повышению уровня биомаркеров (с предпочтением КФК-МВ) в последовательных пробах. В 2012г критерии были упрощены (второе издание — VARC-2): диагностика ППМ стала возможна на основании однократного измерения уровня биомаркеров и были уточнены пороговые значения, устанавливающие значимое повышение относительно верхней границы нормы [14]. Согласно VARC-2, ППМ определялось как повышение уровня cTn (T или I) ≥ 15 раз относительно верхнего референсного предела (URL — upper reference limit), а КФК-МВ > 5 раз.

Хотя VARC-2 предоставил исчерпывающее определение, последующий анализ показал, что по этим критериям ППМ диагностировалось у более чем 50% пациентов [9, 11, 12, 18, 19]. Такая переоценка частоты

Таблица 1

Эволюция критериев диагностики ППМ согласно различным изданиям VARC

VARC-1 (2011г)	VARC-2 (2012г)	VARC-3 (2021г)
Основано на 1-ом универсальном определении ИМ		Основано на 4-ом универсальном определении ИМ, модифицировано в соответствии с критериями SCAI и ARC-2
Динамика маркеров в течение 72 ч		Динамика маркеров в течение 48 ч
<ul style="list-style-type: none"> • Новые ишемические симптомы/признаки и • ≥ 2 образцах, с интервалом ≥ 6 ч при условии • 20% увеличение уровня сердечного биомаркера во втором образце и • пиковое значение сердечных биомаркеров $> 20 \times \text{URL}$ или • $> 5 \times \text{URL}$ с новым Q-зубцом 	<ul style="list-style-type: none"> • Новые ишемические симптомы/признаки и • КФК-МВ $> 5 \times \text{URL}$ в ≥ 1 образце крови или • сТн (I или T) $> 15 \times \text{URL}$ (если до операции был на исходном уровне) 	<ul style="list-style-type: none"> • КФК-МВ $\geq 10 \times \text{ULN}$ или $\geq 5 \text{ULN}$ с новым Q-зубцом или • сТн (I или T) $\geq 70 \times \text{ULN}$ или • сТн (I или T) $\geq 35 \times \text{ULN}$ в комплексе с новым Q-зубцом или блокадой левой ножки пучка Гиса или ангиографическим осложнением, ограничивающим кровоток, или потерей массы миокарда по данным методов визуализации

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ-фракция, ППМ — перипроцедурное повреждение миокарда, ARC — academic research consortium (консорциум академических исследователей), сТн — cardiac troponin (сердечный тропонин), SCAI — society of cardiovascular angiography and intervention (общество сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций), ULN — upper limit of normal (верхняя граница нормы), URL — upper reference limit (верхний референсный предел), VARC — Valve Academic Research Consortium (консорциум академических исследователей клапанов сердца).

ППМ отрицательно повлияла на оценку результатов ТИАК. В литературе появились противоречивые данные о влиянии ППМ на исходы [9, 11, 12, 18, 19]. Эти расхождения — высокая частота ППМ и её неоднозначная связь с исходами вмешательства — могут объясняться не только широким внедрением высокочувствительных методов анализа сТн (high-sensitivity cTn, hs-cTn), но и улучшением результатов ТИАК благодаря совершенствованию техники операции, послеоперационного ухода, применению устройств нового поколения и снижению частоты использования транс-апикального доступа, что снизило специфичность критериев VARC-2 [9, 11, 12, 18, 19].

В обновленном консенсусе VARC-3 (2021г), направленном на решение этой проблемы, были введены новые биохимические критерии для диагностики ППМ: повышение уровня КФК-МВ в 10 раз или уровня hs-cTn (Т или I) в 70 раз относительно верхней границы нормы (ULN — upper limit of normal) в первые 48 ч после процедуры ТИАК [16]. Однако порог диагностически значимого повышения биохимических маркеров может быть снижен до 35-кратного повышения для hs-cTn (Т или I) и до 5-кратного для КФК-МВ, если есть дополнительные клинические признаки и/или данные электрокардиограммы (таблица 1).

Это изменение привело к кардинальному снижению частоты регистрации ППМ после ТИАК (таблица 2). По данным Real C, et al., (2023) при оценке результатов 1394 операций ТИАК частота ППМ по критериям VARC-3 составила 14% (n=194), в то время как по критериям VARC-2 она достигала 59% (n=817) [18]. Эти данные согласуются с одной из работ Баранова А. А. и др. (2024),

в которой частота ППМ, согласно критериям VARC-3, составила 18,8% [20]. Согласно другому недавно выполненному исследованию Stolte T, et al. (2025), ППМ было выявлено лишь у 3,7% пациентов [21].

Таким образом, значительные расхождения между критериями VARC-2 и VARC-3 обуславливают необходимость проведения систематических обзоров и метаанализов частоты ППМ, их временных профилей и метрик исхода, а также качественных исследований для оценки прогностической значимости ППМ после ТИАК в соответствии с обновленными рекомендациями VARC-3.

Причины и предикторы ППМ при ТИАК

Верификация ППМ осуществляется посредством оценки уровня биохимических маркеров, служащих индикаторами патологического процесса, обусловленного ишемическим дисбалансом и прямым механическим травмированием [22]. Однако точные патогенетические механизмы повреждения миокарда в контексте ТИАК изучены недостаточно, что делает их дальнейшую детализацию ключевым аспектом для совершенствования данной технологии.

Демографические и клинические факторы

Согласно данным литературы, развитие ППМ детерминировано широким спектром факторов. К основным немодифицируемым предикторам относятся возраст пациента и женский пол. Большое значение имеют и ряд клинических факторов: наличие атероматоза аорты, ишемической болезни сердца, поражения периферических артерий, сахарного диабета 2 типа, а также перенесенные ранее кардиохирургические вмешательства [18, 23].

Публикации, посвященные диагностике ППМ после ТИАК, с указанием частоты, используемых критериев и связи с отдаленным исходом

Публикация	Год	Количество пациентов, n	Период наблюдения, годы	Критерии ППМ	Частота ППМ, %	Смерть от всех причин, OR
Yong ZY, et al. [8]	2012	119	1	cTnT >5×ULN	17	1,15
Barbash IM, et al. [7]	2013	103	1	КФК-МВ >7 нг/мл	7,3	3,07
Ribeiro HB, et al. [29]	2015	1131	2	КФК-МВ >5×ULN	10	1,96
Sinning JM, et al. [6]	2016	276	1	cTnI ≥15×ULN	51,8	0,67
Koskinas KC, et al. [5]	2016	577	2	cTnT >15×ULN	58,1	2,28
Köhler WM, et al. [4]	2016	218	2	hs-cTnT >15×ULN	36,2	1,19
Stundl A, et al. [9]	2017	756	5	hs-cTnI ≥15×ULN КФК-МВ ≥5×ULN	51,6 7,4	1,01
Koifman E, et al. [45]	2017	473	2	cTn (I и T) ≥15×ULN КФК-МВ ≥5×ULN	76,7 7,8	– 2,02
Nara Y, et al. [10]	2018	126	1	cTnI ≥1,5 нг/мл	65,1	2,92
Sharma V, et al. [12]	2019	510	3	cTnT ≥3×ULN cTnT ≥15×ULN	73,7 20	1,84
Mirna M, et al. [13]	2020	164	1	hs-cTnT >15×ULN	18,3	3,4
Schindler M, et al. [27]	2021	1333	2	hs-cTnT >18,3×ULN	24,2	2,79
De Marzo V, et al. [19]	2021	596	1	cTnI ≥15×ULN	79,0	1,94
Filomena D, et al. [3]	2021	106	2	hs-cTnT >15×ULN	38	0,93
Dagan M, et al. [11]	2022	400	9	cTnI >15×ULN	65	0,94
Real C, et al. [18]	2023	1394	1	cTn (I и T) ≥70×ULN cTn (I и T) ≥15×ULN	14 59	1,54 НД
Baranov A, et al. [20]	2024	149	1	cTn (I и T) ≥70×ULN	18,8	НД
Stolte T, et al. [21]	2025	653	1	cTn (I и T) ≥70×ULN cTn (I и T) ≥15×ULN	3,7 56	НД НД

Примечание: КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ-фракция, НД — недостоверно, ППМ — перипроцедурное повреждение миокарда, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, cTn — cardiac troponin (сердечный тропонин), hs-cTn — high-sensitivity cTn (сердечный тропонин, определенный высокочувствительным методом), OR — odds ratio (отношение шансов), ULN — upper limit of normal (верхняя граница нормы).

Сопутствующие заболевания, вероятно, не являются прямой причиной ППМ, но обуславливают снижение толерантности миокарда к кратковременной ишемии [22]. Примечательно, что в исследовании Akodad M, et al. (2020) ишемическая болезнь сердца не ассоциировалась с частотой ППМ во время ТИАК, что позволяет исключить ишемию как преобладающий механизм повреждения [24]. Предиктором ППМ в этом же исследовании выступила гипертоническая болезнь — отношение шансов (odds ratio, OR) 3,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-9,1 (p=0,02) — ассоциация, ранее не описанная. Вероятно, у пациентов с гипертонией и сопутствующей гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) ТИАК может провоцировать более выраженное несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его поставкой. Напротив, фибрилляция предсердий отрицательно ассоциировалась с ППМ — OR 0,284; 95% ДИ 0,09-0,87 (p=0,03). Возможно, что предшествующая антикоагулянтная терапия, получаемая этими пациентами, оказывала протективный эффект за счет снижения риска микроэмболий.

Необходимо отметить, что по данным Stolte T, et al. (2025), пациенты с ППМ, соответствующие кри-

териям VARC-3, также имели значительно больше сопутствующих заболеваний и более высокие показатели смерти в течение 1 года (у пациентов с ППМ и без ППМ составила 25% vs 9% (p=0,005), соответственно) [21]. В этом ключе важно заметить, что исходные клинические и демографические факторы риска ППМ не должны становиться противопоказанием для проведения ТИАК, но они могут являться основой для стратификации риска и прогноза при выборе метода оперативного вмешательства.

Процедурно-технические факторы

Этиология ППМ во время ТИАК в первую очередь связана с манипуляциями на сердце [25]. Поэтому значительную роль в развитии ППМ после ТИАК играют процедурно-технические аспекты вмешательства [24]. К основным процедурным факторам развития ППМ при ТИАК относятся: микроэмболия коронарного русла атероматозными массами кальцинированного аортального клапана, субклиническая травма миокарда ЛЖ жестким направляющим проводником, преходящая ишемия миокарда во время баллонной вальвулопластики, транзиторная гипотония во время высокочастотной электрокардиостимуляции (ЭКС), острая аортальная регургитация во

время вмешательства, прямая травма миокарда при трансапикальном доступе, механическая компрессия выводного тракта ЛЖ, механическое повреждение миокарда во время позиционирования клапана, окклюзия коронарных устьев после развертывания клапана, а также осложнения, связанные с техническими аспектами имплантации (необходимость постдилатации или имплантации второго клапана) [9, 13, 19, 26–28]. Технические аспекты вмешательства, связанные с ППМ, и их возможные изменения заслуживают отдельного внимания.

Тип клапана

В литературе значительное внимание уделяется влиянию типа протеза. Хотя использование саморасширяющихся клапанов связано с меньшей потребностью и продолжительностью ЭКС, этот тип ассоциирован с более высокой частотой ППМ по сравнению с баллон-расширяемыми [9]. Предполагается, что основной механизм повреждения — постоянное давление протеза на окружающие структуры. Дополнительным негативным фактором является частая необходимость репозиционирования таких клапанов, что увеличивает длительность процедуры. В ряде предыдущих исследований было показано, что частота ППМ, определенная по критериям VARC-2, была выше у пациентов, которым устанавливали саморасширяющиеся клапаны [6, 10, 29, 30]. Важно заметить, что более высокая частота ППМ при использовании этой модели клапанов значимого влияния на частоту смертельных исходов не оказывает [19].

В то же время, в исследовании Real C, et al. (2023) применение саморасширяющихся клапанов, хотя и демонстрировало более высокую частоту ППМ по критериям VARC-3, в многофакторном анализе не ассоциировалось с повышенным риском этого осложнения и не влияло на отдаленный прогноз [18]. Следует учитывать и другие процедурные предикторы ППМ, такие как опыт хирургической бригады и использование клапанов первого поколения [16, 29].

Сосудистый доступ

Более высокая частота ППМ наблюдается при трансапикальном доступе по сравнению с трансфеморальным [29, 31]. Трансапикальная процедура в значительной степени связана с фиброзом верхушечных сегментов ЛЖ [32]. Эти изменения миокарда способствуют нарушению систолической функции ЛЖ через 6–12 мес. после ТИАК и связаны с более высокими показателями смерти в краткосрочном и отдаленном периоде [29]. Механизм повреждения миокарда ранее изучался с помощью магнитно-резонансной томографии сердца и коррелировал только с трансапикальным доступом [32].

В исследовании Stolte T, et al. (2025) пациенты, которым был выполнен трансапикальный или прямой аортальный доступ, имели уровень hs-cTnT в 26 раз выше, а пациенты с подключичным доступом

в 11 раз выше, чем пациенты с трансфеморальным доступом ($p < 0,001$). Частота ППМ, определенная по VARC-3, у пациентов с интраторакальным доступом составила 54% против 20% в группе трансфеморального доступа ($p < 0,001$) [21]. Эти результаты в очередной раз подчеркивают безопасность трансфеморального доступа.

Баллонная вальвулопластика и ЭКС

Баллонная вальвулопластика и продолжительная ЭКС выступают независимыми детерминантами повреждения миокарда, диагностируемого на основании повышения уровня биомаркеров, что свидетельствует об их значимом вкладе в генез ятрогенных осложнений [26]. В одном из исследований было отмечено, что предварительная баллонная вальвулопластика связана с увеличением частоты ППМ в 2,8 раза (OR 2,8; 95% ДИ: 1,4–5,8) [24, 26]. Предполагаемым механизмом этого повреждения могут быть кальцинированные частицы, которые эмболизируют коронарные артерии во время баллонных дилатаций [33, 34]. Более того, для каждой баллонной вальвулопластики необходима высокочастотная ЭКС, которая также была связана с ППМ, вероятно, вызванным гипотензией [35]. Наконец, механическое растяжение миокарда во время последовательных дилатаций также будет способствовать высвобождению cTn [36].

В этом контексте ключевую роль в профилактике ППМ играет техника операции. Необходимо заметить, что в настоящее время, учитывая оптимизацию профиля современных устройств доставки и возросший опыт хирургов, этап предварительной баллонной вальвулопластики, независимо от типа протеза, не выполняется рутинно [37]. Было показано, что прямая имплантация клапана, без предварительной баллонной вальвулопластики, ассоциирована со снижением частоты ППМ [13, 26]. Данная методика прямой ТИАК выглядит многообещающей.

Глубина имплантации клапана

Глубина имплантации также была определена как фактор риска ППМ у пациентов, перенесших ТИАК с саморасширяющимися типами протезов [38], но этот вывод может быть применен и к баллон-расширяемым протезам. Так, Yong ZY, et al. (2015) заметили, что ППМ, согласно критериям VARC-2, независимо прогнозировалось глубиной имплантации баллон-расширяемых протезов в мм (OR 1,31, 95% ДИ: 1,08–1,59, $p < 0,05$) [8]. В исследовании Баранова А. А. и др. (2024) одним из независимых факторов, связанных с частотой ППМ, но уже определенной по критериям VARC-3, также являлась глубина имплантации биопротеза (OR 1,46, 95% ДИ: 1,10–1,94, $p = 0,009$) [20]. В этом ключе техника более высокой имплантации клапана с минимальной протрузией биопротеза в выходной/выносящий тракт ЛЖ ранее не рассматривалась, что требует дальнейших исследований в этом направлении [39].

Длительность, сложность и осложнения процедуры ТИАК

В ряде предыдущих исследований было показано, что более продолжительное время проведения ТИАК связано с ППМ [8, 9]. Согласно результатам исследования [18], сложные процедуры (например, у пациентов с заболеванием периферических сосудов) связаны с более высокой частотой ППМ, что согласуется с предыдущими отчетами [24]. Совокупность этих данных указывает на то, что ППМ может являться маркером технически сложного вмешательства, особенно в случаях развития перипроцедурных осложнений.

Yong ZY, et al. (2012) установили, что продолжительность операции выступает независимым предиктором повреждения миокарда при ТИАК с применением саморасширяющихся систем [8]. Аналогично, анализ Paradis JM, et al. (2015) продемонстрировал, что повышение концентрации биомаркеров коррелировало с увеличением длительности трансфеморальной имплантации баллон-расширяемых клапанов [38]. Стоит обратить внимание на то, что более длительные случаи ТИАК связаны с осложнениями процедуры, которые могут дополнительно предрасполагать к ишемии миокарда. Такими факторами, связанными с большей степенью ППМ в многомерном анализе, были опыт хирургической бригады и процедурные осложнения, такие как миграция биопротеза, необходимость имплантации второго клапана, серьезное/опасное для жизни кровотечение и конверсия в операцию на открытом сердце [29].

В работе Leon MB, et al. (2011) частота незапланированных вмешательств во время ТИАК (включая баллонную вальвулопластику биопротеза, чрескожные коронарные вмешательства, хирургическую замену аортального клапана и процедуры "клапан в клапан") у пациентов с ППМ и без ППМ составила 8,3 vs 1,0%, соответственно ($p=0,032$) [15].

Отдельного внимания заслуживают пациенты, перенесшие повторную ТИАК по технологии "клапан-в-клапан" [40]. Повышенный риск ППМ в этой группе связан с анатомической близостью конструкции к устьям коронарных артерий и исходно более высоким операционным риском.

Маркеры ППМ и их прогностическая ценность

Диагностика ППМ является одним из ключевых направлений для оптимизации результатов вмешательства и улучшения прогноза пациентов [16]. Важно отметить, что в отличие от перипроцедурного инфаркта миокарда, при ППМ отсутствует яркая клиническая симптоматика или другие диагностические признаки. Таким образом, основным и часто единственным методом диагностики является определение уровня биомаркеров. В клинической практике используются два основных маркера: сTn и КФК-МВ [16].

Сердечные тропонины

Сердечные тропонины (сTnI и сTnT) — наиболее чувствительные и специфичные биомаркеры повреждения миокарда, при этом сTnI демонстрирует наибольшую специфичность [41]. Однако важно заметить, что их повышение может быть обусловлено и некардиальными причинами. У многих пациентов с аортальным стенозом исходно наблюдается повышенный уровень сTn (I и T), что отражает декомпенсацию заболевания и ассоциировано с повышенным риском смерти [42]. Это создает дилемму: что брать за точку отсчета — общепринятое значение URL/UNL или допроцедурный индивидуальный уровень сTn. Частичное решение предлагается в метаанализе Takagi H, et al. (2020), который показал, что исходный уровень сTnT предсказывает риск 30-дневной и среднесрочной смерти, в то время как постпроцедурное повышение влияет на отдаленный прогноз. Использование соотношения "послеоперационный/исходный показатель сTnT" позволяет прогнозировать риск смертельных исходов как в краткосрочном, так и в отдаленном периоде [43].

В исследовании Stolte T, et al. (2025) из 653 пациентов у 535 (82%) был повышен исходный уровень hs-сTnT в сыворотке. Исходный уровень был значимым предиктором риска смерти от всех причин в течение 1 года и основных неблагоприятных сердечных событий, тогда как концентрация hs-сTnT после ТИАК не была связана с отдаленными клиническими исходами [21].

Для точной прогностической оценки целесообразен мониторинг уровня hs-сTn не только в раннем, но и в отдаленном послеоперационном периоде. Это подтверждается данными о том, что повышенный уровень hs-сTnT через 1 год после ТИАК ассоциирован с более высоким риском летальных исходов [44]. Это свидетельствует о потенциальной роли hs-сTnT в качестве инструмента для долгосрочной стратификации риска. Однако до сих пор неясно, является ли ишемия прямой причиной смерти или повышенный уровень hs-сTnT — лишь суррогатный маркер высокой коморбидности [17]. Кроме того, требуется выяснить, существует ли причинно-следственная связь между повышенным уровнем hs-сTnT и внутрибольничными осложнениями (сосудистыми, почечной недостаточностью, повторными вмешательствами).

Таким образом, окончательную прогностическую ценность повышения уровня hs-сTnT на разных этапах наблюдения после ТИАК еще предстоит определить в будущих исследованиях.

КФК-МВ

КФК-МВ обладает меньшей кардиоспецифичностью и чувствительностью по сравнению с hs-сTn. Тем не менее, согласно данным исследований, ее повышение также ассоциировано с неблагоприятными исходами. В исследовании Koifman E, et al.

(2017) повышение КФК-МВ имело более выраженную прогностическую ценность, чем hs-сTn [45]. Так, увеличение КФК-МВ $>5 \times \text{URL}$ было связано с 3-кратным ростом 30-дневной и 2-кратным увеличением годовой летальности. В то же время повышение уровня hs-сTn $>15 \times \text{URL}$ не ассоциировалось с ухудшением отдаленных исходов. Эти данные свидетельствуют о том, что критерии VARC-2, основанные на сTn, вероятно, переоценивали распространенность ППМ и не позволяли адекватно оценить его прогностическую значимость. Важно заметить, что между уровнями КФК-МВ и hs-сTn наблюдается прямая корреляция: повышение КФК-МВ $>5 \times \text{URL}$ соответствует hs-сTn $\sim 75 \times \text{URL}$. Причины их повышения также могут различаться: пациенты с изолированно высоким hs-сTn чаще имели аритмии, а с изолированно высоким КФК-МВ — опасные кровотечения и инсульты.

Прогностическое значение ППМ после ТИАК

В настоящее время консенсус относительно влияния ППМ на ближайшие и отдаленные исходы после ТИАК отсутствует, поскольку большая часть данных получена из исследований, использовавших различные критерии его определения (таблица 2). Ранее проведенные исследования и метаанализы показали, что ППМ, определенное по критериям VARC-2, является предиктором риска смерти от всех причин в ближайший и отдаленный периоды [19, 27, 46]. Однако в других исследованиях с определением по тем же критериям влияния на клинические исходы, включая смертельные, обнаружено не было [11, 28].

Одной из возможных причин разрозненности результатов в оценке прогностической ценности ППМ является различие в используемых маркерах для его диагностики. Так, в недавнем крупном метаанализе de Sá Marchi MF, et al. (2023), который включал 10094 пациента, ППМ ассоциировалось с более низкой общей выживаемостью, но его прогностическая значимость по сTn была ограничена 2 мес., в то время как КФК-МВ обладала лучшей прогностической ценностью для оценки риска смерти как в ближайший, так и в 2-летний период [47]. Однако Koskinas KC, et al. (2016) [5], в отличие от de Sá Marchi NF, et al. (2023) [47], показали увеличение риска смерти через 30 дней и в отдаленном периоде при повышении уровня hs-сTnT. В то же время Баранов А. А. и др. (2024) не выявили такой закономерности [20]. В другой работе Stundl A, et al. (2017) не обнаружили связи между ППМ (определяемым по КФК-МВ и hs-сTn) и риском летального исхода в отдаленном периоде [9].

Другой причиной расхождений в результатах исследований является различие в оцениваемых исходах: смерть от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В своей работе De Marzo V, et al. (2021) не отметил различий в частоте случаев смерти от всех причин через 30 дней и 1 год при ППМ,

но различия, предположительно, могли бы быть значимыми при оценке сердечно-сосудистой смерти [19]. В метаанализе Chen W, et al. (2022) (14 исследований, 6415 пациентов) наоборот было отмечено влияние ППМ на риск смерти от всех причин [48]. Важно заметить, что в группе наивысшего риска были коморбидные пациенты, с высоким риском смерти от ССЗ: возрастом >82 лет, женского пола, с более чем 8 баллами по шкале STS-PROM (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality), со стенозом $>50\%$ в передней нисходящей артерии сердца и с хронической почечной недостаточностью.

Внедрение критериев VARC-3 позволило переоценить влияние ППМ на прогноз. По данным Real C, et al. (2023), увеличение риска смерти от всех причин через 30 дней и через 1 год (OR: 2,69; 95% ДИ: 1,50-4,82 и OR: 1,54; 95% ДИ: 1,04-2,27, соответственно), а также смерти от ССЗ в течение 1 года (OR: 3,04; 95% ДИ: 1,68-5,50; $p < 0,001$), отмечалось только в группе с ППМ по критериям VARC-3, но не VARC-2 [18]. В работе Stolte T, et al. (2025) частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней в группах пациентов с ППМ, определенным по критериям VARC-3, и без ППМ составила 33,3 vs 7,6% ($p < 0,001$), а через 1 год — 46 vs 15% ($p < 0,001$), соответственно [21]. Показатель частоты смертельных исходов от всех причин, в сравниваемых группах, также достоверно различался через 1 год (у пациентов с ППМ и без ППМ составил 25 vs 9%, $p = 0,005$, соответственно), но после поправки на возраст и скорость клубочковой фильтрации не достиг статистической значимости (OR: 1,97; 95% ДИ: 0,94-4,13, $p = 0,13$). Важно заметить, что такой статистически значимой закономерности по этим показателям не наблюдалось при диагностике ППМ по критериям VARC-2. Таким образом, критерии VARC-3, снизив частоту диагностики ППМ, обладают лучшей прогностической ценностью для таких оцениваемых исходов, как смерть от всех причин или от ССЗ.

На основании изложенных данных можно предположить, что пациенты с ППМ нуждаются в более тщательном клиническом наблюдении с целью профилактики краткосрочных и среднесрочных нежелательных явлений.

Перспективные направления изучения и профилактики ППМ

Проведенный анализ литературных данных позволяет сформулировать следующие перспективные направления для решения проблемы ППМ после ТИАК:

- Требуется углубленное изучение патогенеза ППМ: оценка степени влияния внутрипроцедурной ишемии миокарда и перикардальной патологии, роль воспалительных механизмов, а также эмболии и динамических изменений гемодинамики.

- Необходимы систематические обзоры и метаанализы частоты ППМ, их временных профилей

и метрик исхода, а также качественные исследования факторов риска на основе данных регистров и действующих клинических рекомендаций.

- Требуется разработка и внедрение комплексных профилактических стратегий: стратификация рисков перед оперативным вмешательством (включающих клиническую картину, эхокардиографические параметры, биомаркеры (сTn, N-концевой промозговой натрийуретический пептид), показатели воспаления и почечной функции), мультидисциплинарные "Heart Team" протоколы с чёткими критериями реваскуляризации миокарда перед ТИАК; протоколы "Fast-track" с контролем гемодинамики и маркеров повреждения миокарда (инвазивный контроль и оценка гемодинамики; динамическая интраоперационная и послеоперационная эхокардиография; дополнительный контроль уровня сTn при длительных или осложнённых вмешательствах, коррекция анемии и гипоксии, фармакологическая поддержка (гипо-

липидемическая терапия), а также реабилитационные программы).

- Оптимизация хирургической техники с учетом современных представлений о патогенезе и факторах риска ППМ.

Заключение

ППМ остаётся одним из наиболее частых осложнений после ТИАК. Прогноз у пациентов с ППМ в краткосрочной и отдалённой перспективе остаётся неоднозначным. Глубокое понимание патогенеза периоперационной миокардиальной ишемии и идентификация факторов риска необходимы для разработки стратегий, направленных на снижение частоты этого осложнения и потенциальное улучшение исходов после операций.

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

Литература/References

- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8. doi:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *EuroIntervention*. 2022;17(14):e1126-96. doi:10.4244/eij-e-21-00009.
- Filomena D, Monosilio S, Cimino S, et al. Prognostic role of pre- and postinterventional myocardial injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Minerva Cardiol Angiol*. 2023;71(1):77-82. doi:10.23736/s2724-5683.21.05630-1.
- Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, et al. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(6):385-96. doi:10.1111/1755-5922.12208.
- Koskinas KC, Stortecky S, Franzone A, et al. Post-Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e002430. doi:10.1161/jaha.115.002430.
- Sinning JM, Hammerstingl C, Schueler R, et al. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2016;11(13):1522-9. doi:10.4244/eijy15m02_02.
- Barbash IM, Dvir D, Ben-Dor I, et al. Prevalence and effect of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2013;111(9):1337-43. doi:10.1016/j.amjcard.2012.12.059.
- Yong ZY, Wiegnerink EMA, Boerlage-van Dijk K, et al. Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):415-23. doi:10.1161/circinterventions.111.964882.
- Stundl A, Schulte R, Lucht H, et al. Periprocedural Myocardial Injury Depends on Transcatheter Heart Valve Type But Does Not Predict Mortality in Patients After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2017;10(15):1550-60. doi:10.1016/j.jcin.2017.05.029.
- Nara Y, Watanabe Y, Kataoka A, et al. Incidence, predictors, and midterm clinical outcomes of myocardial injury after transcatheter aortic-valve implantation. *Int Heart J*. 2018;59(6):1296-302. doi:10.1536/ihj.17-645.
- Dagan M, Dawson LP, Stehli J, et al. Periprocedural Myocardial Injury and Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022;35:8-15. doi:10.1016/j.carrev.2021.04.006.
- Sharma V, Dey T, Sankaramangalam K, et al. Prognostically Significant Myocardial Injury in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(14). doi:10.1161/jaha.118.011889.
- Mirna M, Wernly B, Eder S, et al. Transcatheter aortic valve implantation without prior balloon valvuloplasty is associated with less pronounced markers of myocardial injury. *J Cardiovasc Surg*. 2020;61(2):243-9. doi:10.23736/s0021-9509.18.10651-3.
- Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(5):45-60. doi:10.1093/ejcts/ezs533.
- Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J*. 2011;32(2):205-17. doi:10.1093/eurheartj/ehq406.
- Généreux P, Piazza N, Alu MC, et al. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(21):2717-46. doi:10.1016/j.jacc.2021.02.038.
- Oury C, Nchimi A, Lancellotti P, et al. Can Blood Biomarkers Help Predicting Outcome in Transcatheter Aortic Valve Implantation? *Front Cardiovasc Med*. 2018;28(5):31. doi:10.3389/fcvm.2018.00031.
- Real C, Avvedimento M, Nuche J, et al. Myocardial Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement According to VARC-3 Criteria. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2023;16(10):1221-32. doi:10.1016/j.jcin.2023.03.022.
- De Marzo V, Crimi G, Vercellino M, et al. Impact of bioprosthetic valve type on peri-procedural myocardial injury and mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Heart Vessels*. 2021;36(11):1746-55. doi:10.1007/s00380-021-01861-8.
- Baranov AA, Badoyan AG, Khelimskiy DA, et al. Predictors and impact of myocardial injury (VARC-3 criteria) after transcatheter

- aortic valve implantation. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2024;17(5):489-98. (In Russ.) Баранов А.А., Бадоян А.Г., Хелимский Д.А. и др. Препараты и прогностическое значение перипроцедурного повреждения миокарда (критерии VARC-3) после транскатетерной имплантации аортального клапана. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2024;17(5):489-98. doi:10.17116/kardio202417051489.
21. Stolte T, Lopez-Ayala P, Reichl J, et al. The impact of myocardial injury on outcomes in TAVI patients. Clin Res Cardiol. 2025; 114(3):385-94. doi: 10.1007/s00392-024-02585-1.
 22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction; Katus HA, Lindahl B, Morrow DA et al. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2012;126(16):2020-35. doi:10.1161/cir.0b013e31826e1058.
 23. Guney MC, Keles T, Karaduman BD, et al. Predictors and Prognostic Implications of Myocardial Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement. Tex Heart Inst J. 2022;49(4). doi:10.14503/thij-20-7380.
 24. Akodad M, Roubille F, Marin G, et al. Myocardial Injury After Balloon Predilatation Versus Direct Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the DIRECTAVI Trial. J Am Heart Assoc. 2020;9(24). doi:10.1161/jaha.120.018405.
 25. Greco A, Spagnolo M, Capodanno D. Antithrombotic therapy after transcatheter aortic valve implantation. Expert Rev Med Devices. 2022;19(6):499-513. doi:10.1080/17434440.2022.2106853.
 26. Leclercq F, Robert P, Akodad M, et al. Prior Balloon Valvuloplasty Versus Direct Transcatheter Aortic Valve Replacement: Results From the DIRECTAVI Trial. JACC: Cardiovasc Interv. 2020;13(5):594-602. doi:10.1016/j.jcin.2019.12.006.
 27. Schindler M, Stöckli F, Brüttsch R, et al. Postprocedural troponin elevation and mortality after transcatheter aortic valve implantation. J Am Heart Assoc. 2021;10(21):e020739. doi:10.1161/jaha.120.020739.
 28. Akodad M, Spaziano M, Chevalier B, et al. Prognostic Impact of Pre-Transcatheter and Post-Transcatheter Aortic Valve Intervention Troponin: A Large Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2019;8(6). doi:10.1161/jaha.118.011111.
 29. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Muñoz-García AJ, et al. Predictors and Impact of Myocardial Injury After Transcatheter Aortic Valve Replacement A Multicenter Registry. J Am Coll Cardiol. 2015;66(19):2075-88. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.881.
 30. Rahhab Z, Labarre Q, Nijenhuis VJ, et al. Myocardial Injury Post Transcatheter Aortic Valve Implantation Comparing Mechanically Expanded Versus Self-Expandable Versus Balloon-Expandable Valves. Structural Heart. 2019;3(5):431-7. doi:10.1080/24748706.2019.1639234.
 31. Ribeiro HB, Dahou A, Urena M, et al. Myocardial injury after trans-aortic versus transapical transcatheter aortic valve replacement. Ann Thorac Surg. 2015;99(6):2001-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.01.029.
 32. Ribeiro HB, Larose É, De La Paz Ricapito M, et al. Myocardial injury following transcatheter aortic valve implantation: Insights from delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance. EuroIntervention. 2015;11(2):205-13. doi:10.4244/eijv11i2a39.
 33. Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, et al. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. JACC: Cardiovasc Interv. 2010;3(11):1150-6. doi:10.1016/j.jcin.2010.08.014.
 34. Haberrthür D, Lutter G, Appel M, et al. Percutaneous aortic valve replacement: valvuloplasty studies *in vitro*. Eur J Cardiothorac Surg. 2011;39(5):631-4. doi:10.1016/j.ejcts.2010.07.045.
 35. Kahlert P, Al-Rashid F, Plicht B, et al. Myocardial injury during transfemoral transcatheter aortic valve implantation: an intracoronary Doppler and cardiac magnetic resonance imaging study. EuroIntervention. 2016;11(12):1401-8. doi:10.4244/eijv15m05_10.
 36. Fairbairn TA, Steadman CD, Mather AN, et al. Assessment of valve haemodynamics, reverse ventricular remodelling and myocardial fibrosis following transcatheter aortic valve implantation compared to surgical aortic valve replacement: a cardiovascular magnetic resonance study. Heart. 2013;99(16):1185-91. doi:10.1136/heartjnl-2013-303927.
 37. Auffret V, Regueiro A, Campelo-Parada F, et al. Feasibility, safety, and efficacy of transcatheter aortic valve replacement without balloon predilatation: a systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2017;90:839-50. doi:10.1002/ccd.27040.
 38. Paradis JM, Maniar HS, Lasala JM, et al. Clinical and Functional Outcomes Associated With Myocardial Injury After Transfemoral and Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Subanalysis From the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). JACC: Cardiovasc Interv. 2015;8(11):1468-79. doi:10.1016/j.jcin.2015.06.018.
 39. Sammour Y, Banerjee K, Kumar A, et al. Systematic Approach to High Implantation of SAPIEN-3 Valve Achieves a Lower Rate of Conduction Abnormalities Including Pacemaker Implantation. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14(1):e009407. doi:10.1161/circinterventions.120.009407.
 40. Liu Q, Jia K, Yao Y, et al. Peri-procedural myocardial injury predicts poor short-term prognosis after TAVR: A single-center retrospective analysis from China. Chin Med J (Engl). 2023;136(24):3013-5. doi:10.1097/cm9.0000000000002843.
 41. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J. 2012; 33(18): 2252-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs154.
 42. White M, Baral R, Ryding A, et al. Biomarkers Associated with Mortality in Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Med Sci (Basel). 2021;9(2):29. doi:10.3390/medsci9020029.
 43. Takagi H, Hari Y, Nakashima K, et al; All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence (ALICE) Group. Meta-analysis of impact of troponins on mortality after transcatheter aortic valve implantation. J Cardiovasc Surg (Torino). 2020;61(1):98-106. doi:10.23736/s0021-9509.19.11023-3.
 44. Seoudy H, Lambers M, Winkler V, et al. Elevated high-sensitivity troponin T levels at 1-year follow-up are associated with increased long-term mortality after TAVR. Clin Res Cardiol. 2021;110(3):421-8. doi:10.1007/s00392-020-01759-x.
 45. Koifman E, Garcia-Garcia HM, Alraies MC, et al. Correlates and Significance of Elevation of Cardiac Biomarkers Elevation Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. Am J Cardiol. 2017;120(5):850-6. doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.059.
 46. Michail M, Cameron JN, Nerlekar N, et al. Periprocedural myocardial injury predicts short- and long-term mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11(11):e007106. doi:10.1161/circinterventions.118.007106.
 47. de Sá Marchi MF, Calomeni P, Gauza M de M, et al. Impact of periprocedural myocardial injury after transcatheter aortic valve implantation on long-term mortality: a meta-analysis of Kaplan-Meier derived individual patient data. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1228305. doi:10.3389/fcvm.2023.1228305.
 48. Chen W, Han Y, Wang C, et al. Association between periprocedural myocardial injury and long-term all-cause mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. Scand Cardiovasc J. 2022;56(1):387-93. doi:10.1080/14017431.2022.2139412.

Применение сверточной нейронной сети, обученной на сверхмалой выборке, для определения немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (пола и возраста) по цифровым фотографиям глазного дна

Гогниева Д. Г.¹, Валетов Д. К.¹, Суворов А. Ю.¹, Ершова Н. А.¹, Дуржинская М. Х.¹, Воробьева И. В.², Фашафша Заки З. А.¹, Гаджихамедова А. Н.¹, Абашева А. А.¹, Сидамонидзе А.³, Балкар С. Ш.³, Юсеф Ю.³, Будзинская М. В.³, Сычев Д. А.⁴, Мошетова Л. К.⁴, Василевский Ю. В.¹, Сыркин А. Л.¹, Копылов Ф. Ю.¹

¹ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва, Россия; ³ФГБНУ "Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М. М. Краснова". Москва, Россия; ⁴ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценка эффективности сверточной нейронной сети, обученной на сверхмалой выборке, для определения немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (пола и возраста) по цифровым фотографиям глазного дна.

Материал и методы. Использована архитектура EfficientNet B3, предобученная на базе данных ImageNet. Исследование проводилось на собственном патентованном наборе данных, содержащем цифровые фотографии центрального поля глазного дна и демографические показатели пациентов, разделенном на обучающую (227 фото) и (131 фото) тестовую части. Для определения точности прогнозирования возраста оценивалась средняя абсолютная ошибка (MAE), коэффициент детерминации (R^2) и графики Бланда-Альмана. Для прогнозирования пола — чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, а также площадь под ROC-кривой.

Результаты. MAE для возраста составила 6,04 (95% доверительный интервал (ДИ): 5,11-7,11), $R^2 = 0,638$ (95% ДИ: 0,486-0,759). Площадь под ROC-кривой для прогнозирования пола составила 0,79 (95% ДИ: 0,70-0,87). Чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая ценность, а также сбалансированная точность (при пороге вероятности 0,5) были следующими: 88, 58, 1, 81, 8, 70, 1 и 73,2%, соответственно.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют высокую точность определения пола и умеренную точность определения возраста, что свидетельствует о возможности создания диагностической модели на очень небольшом наборе данных.

Ключевые слова: нейронные сети, искусственный интеллект, фотография глазного дна, пол, возраст, немодифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 14/10-2025

Рецензия получена 10/11-2025

Принята к публикации 27/12-2025



Для цитирования: Гогниева Д. Г., Валетов Д. К., Суворов А. Ю., Ершова Н. А., Дуржинская М. Х., Воробьева И. В., Фашафша Заки З. А., Гаджихамедова А. Н., Абашева А. А., Сидамонидзе А., Балкар С. Ш., Юсеф Ю., Будзинская М. В., Сычев Д. А., Мошетова Л. К., Василевский Ю. В., Сыркин А. Л., Копылов Ф. Ю. Применение сверточной нейронной сети, обученной на сверхмалой выборке, для определения немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (пола и возраста) по цифровым фотографиям глазного дна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4643. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4643. EDN: GMYPPY

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: gognieva_d_g@staff.sechenov.ru

[Гогниева Д. Г. — к.м.н., с.н.с. Института персонализированной кардиологии Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0002-0451-2009, Валетов Д. К. — ассистент кафедры высшей математики, механики и математического моделирования, ORCID: 0000-0001-5432-4084, Суворов А. Ю. — к.м.н., с.н.с. Института персонализированной кардиологии Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0002-2224-0019, Ершова Н. А. — студентка Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, член студенческого научного кружка Института персонализированной кардиологии Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0009-0007-6667-1287, Дуржинская М. Х. — к.м.н., с.н.с. Института персонализированной кардиологии Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0002-3806-3985, Воробьева И. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры глазных болезней, ORCID: 0000-0003-2707-8417, Фашафша Заки З. А. — к.м.н., н.с. Института персонализированной кардиологии Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0001-5473-3101, Гаджихамедова А. Н. — стажер-исследователь Института персонализированной кардиологии Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0003-2557-5647, Абашева А. А. — студентка Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, член студенческого научного кружка Института персонализированной кардиологии Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0009-0000-5008-7704, Сидамонидзе А. — к.м.н., м.н.с. отдела инновационных витреоретинальных технологий, ORCID: 0000-0002-4956-51146, Балкар С. Ш. — врач-офтальмолог 3 офтальмологического отделения, ORCID: 0000-0002-2100-759X, Юсеф Ю. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0003-4043-456X, Будзинская М. В. — д.м.н., г.н.с. отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, профессор кафедры офтальмологии, ORCID: 0000-0002-5507-8775, Сычев Д. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии им. акад. Б. Е. Вотчала, ORCID: 0000-0002-4496-3680, Мошетова Л. К. — д.м.н., профессор, академик РАН, президент, ORCID: 0000-0002-5899-2714, Василевский Ю. В. — д.ф.-м.н., член-корр. РАН, зав. кафедрой высшей математики, механики и математического моделирования, ORCID: 0000-0002-4718-1377, Сыркин А. Л. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-6452-1222, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор, директор Института персонализированной кардиологии Научно-технологического парка биомедицины, ORCID: 0000-0002-4535-8685].

Адреса организаций авторов: ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия; ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы", ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия; ФГБНУ "Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М. М. Краснова", ул. Россолимо, д. 11А, Б, Москва, 119021, Россия; ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 123242, Россия.

Addresses of the authors' institutions: I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119048, Russia; Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia; Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya str., 2/1, bld. 1, Moscow, 123242, Russia.

Convolutional neural network trained on an ultra-small sample to identify non-modifiable cardiovascular risk factors (sex and age) by digital fundus photographs

Gognieva D. G.¹, Valetov D. K.¹, Suvorov A. Yu.¹, Ershova N. A.¹, Durzhinskaya M. Kh.¹, Vorobyeva I. V.², Fashafsha Zaki Z. A.¹, Gadzhiakhmedova A. N.¹, Abasheva A. A.¹, Sidamonidze A.³, Balkar S. Sh.³, Yusef Yu.³, Budzinskaya M. V.³, Sychev D. A.⁴, Moshetova L. K.⁴, Vasilevsky Yu. V.¹, Syrkin A. L.¹, Kopylov F. Yu.¹

¹ M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia; ² Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia; ³ Krasnov Research Institute of Eye Diseases. Moscow, Russia; ⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the effectiveness of a convolutional neural network trained on an ultra-small sample for identifying non-modifiable cardiovascular risk factors (sex and age) by digital fundus photographs.

Material and methods. The EfficientNet B3 architecture, pretrained on the ImageNet database, was used. The study was conducted on a proprietary dataset containing digital fundus photographs and patient demographic data, divided into training (227 photos) and test (131 photos) samples. To determine the accuracy of age prediction, the mean absolute error (MAE), the coefficient of determination (R^2), and the Bland-Altman plots were evaluated. For sex prediction, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and the area under the ROC curve were assessed.

Results. The MAE for age was 6,04 (95% confidence interval (CI): 5,11-7,11), while R^2 — 0,638 (95% CI: 0,486-0,759). The area under the ROC curve for sex prediction was 0,79 (95% CI: 0,70-0,87). Sensitivity, specificity, negative and positive predictive values, and balanced accuracy (at a probability threshold of 0,5) were 88, 58,1, 81,8, 70,1, and 73,2%, respectively.

Conclusion. The obtained results demonstrate high accuracy in sex determination and moderate accuracy in age determination, indicating that acceptable results can be achieved even with a very small dataset.

Keywords: neural networks, artificial intelligence, fundus photography, sex, age, non-modifiable cardiovascular risk factors.

Relationships and Activities: none.

Gognieva D. G.* ORCID: 0000-0002-0451-2009, Valetov D. K. ORCID: 0000-0001-5432-4084, Suvorov A. Yu. ORCID: 0000-0002-2224-0019,

Ershova N. A. ORCID: 0009-0007-6667-1287, Durzhinskaya M. Kh. ORCID: 0000-0002-3806-3985, Vorobyeva I. V. ORCID: 0000-0003-2707-8417, Fashafsha Zaki Z. A. ORCID: 0000-0001-5473-3101, Gadzhiakhmedova A. N. ORCID: 0000-0003-2557-5647, Abasheva A. A. ORCID: 0009-0000-5008-7704, Sidamonidze A. ORCID: 0000-0002-4956-51146, Balkar S. Sh. ORCID: 0000-0002-2100-759X, Yusef Yu. ORCID: 0000-0003-4043-456X, Budzinskaya M. V. ORCID: 0000-0002-5507-8775, Sychev D. A. ORCID: 0000-0002-4496-3680, Moshetova L. K. ORCID: 0000-0002-5899-2714, Vasilevsky Yu. V. ORCID: 0000-0002-4718-1377, Syrkin A. L. ORCID: 0000-0002-6452-1222, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0002-4535-8685.

*Corresponding author:
gognieva_d_g@staff.sechenov.ru

Received: 14/10-2025

Revision Received: 10/11-2025

Accepted: 27/12-2025

For citation: Gognieva D. G., Valetov D. K., Suvorov A. Yu., Ershova N. A., Durzhinskaya M. Kh., Vorobyeva I. V., Fashafsha Zaki Z. A., Gadzhiakhmedova A. N., Abasheva A. A., Sidamonidze A., Balkar S. Sh., Yusef Yu., Budzinskaya M. V., Sychev D. A., Moshetova L. K., Vasilevsky Yu. V., Syrkin A. L., Kopylov F. Yu. Convolutional neural network trained on an ultra-small sample to identify non-modifiable cardiovascular risk factors (sex and age) by digital fundus photographs. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4):4643. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4643. EDN: GMYPPY

ДИ — доверительный интервал, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, МАЕ — средняя абсолютная ошибка, R^2 — коэффициент детерминации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сверточные нейронные сети нашли широкое применение в анализе медицинских изображений различного формата.

Что добавляют результаты исследования?

- Исследование не имеет аналогов на территории Российской Федерации.
- Результаты исследования демонстрируют возможность получения эффективных диагностических моделей, основанных на применении систем искусственного интеллекта, при обучении их на сверхмалой выборке (наименьший наборов данных, описанный в мировой научной литературе).

Key messages

What is already known about the subject?

- Convolutional neural networks have found wide application in the analysis of medical images of various formats.

What might this study add?

- The study is unique in the Russian Federation.
- The study results demonstrate the effectiveness of diagnostic models based on artificial intelligence systems when trained on an extremely small sample (the smallest dataset described in the global literature).

Введение

Возраст ≥ 55 лет у мужчин и ≥ 65 лет у женщин, а также мужской пол являются значимыми немодифицируемыми факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. По данным систематического обзора Damen JA, et al. (2016), подавляющее большинство моделей, разработанных для прогнозирования риска данных заболеваний, учитывает стандартные показатели, включая возраст, курение, артериальное давление и липидный профиль. При этом большая часть моделей не проходила внешнюю независимую валидацию и в связи с этим не может применяться в реальной клинической практике [2]. На сегодняшний день, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) в общей популяции рекомендована для мужчин >40 и женщин >50 лет (или в постменопаузе) без известных ФР, а систематический скрининг показан всем лицам, имеющим хотя бы один ФР. Для его оценки рекомендуется использовать шкалы SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2), SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons), хотя площадь под ROC-кривой для первой составляет 0,75 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,74-0,77), а для второй всего 0,63 (95% ДИ: 0,60-0,65) [1, 3]. Очевидно, что существующие подходы к определению ССР недостаточно эффективны. А если учесть тот факт, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность наиболее высоки в странах с низким и средним уровнем жизни, где доступ к квалифицированной медицинской помощи зачастую ограничен, поиск простых современных унифицированных и экономически эффективных методик оценки риска приобретает особое значение.

Развитие современных технологий привело к появлению нейронных сетей, способных обрабатывать различные медицинские изображения; так в работе Poplin R, et al. (2018) при помощи нейронной сети, обученной на больших данных (284335 пациентов) удалось не только эффективно определить отдельные ФР сердечно-сосудистых осложнений (возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление), но и частоту их возникновения, площадь под ROC-кривой составила 0,70 [4]. Следует отметить, что основным фактором, ограничивающим разработку и применение нейронных сетей в целом, и в медицине в частности, является недостаток больших данных. В связи с этим разработка методик, направленных на преодоление данного ограничения, представляется достаточно перспективным направлением.

Представленная работа выполнена в рамках реализации проекта Приоритета 2030 "Цифровая кардиология с искусственным интеллектом" 03.000.Б.166 и является частью основного исследо-

вания, направленного на разработку универсального калькулятора ССР, использующего каскад нейросетевых моделей для его прогнозирования исключительно на основе цифровых изображений глазного дна. Этот инструмент призван облегчить массовый скрининг без участия медицинского персонала, особенно в отдаленных регионах и странах с низким и средним уровнем дохода, где доступ к квалифицированной медицинской помощи ограничен.

Ниже представлены данные, полученные в ходе исследования, не имеющего аналогов на территории Российской Федерации и посвященного оценке диагностической эффективности нейронной сети, обученной на сверхмалой выборке (наименьший набор данных), описанный в мировой научной литературе — 360 цифровых фотографий глазного дна от 180 пациентов) для прогнозирования немодифицируемых факторов ССР, в частности пола и возраста, с использованием цифровых фотографий глазного дна.

Материал и методы

От 23 мая 2025г получено свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин "Программное обеспечение для определения возраста пациентов, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, основанное на применении сверточной нейронной сети" № 2025662882, от 03 июня 2025 года — "Программное обеспечение для определения пола пациентов, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, основанное на применении сверточной нейронной сети" № 2025664252.

Описание набора данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 05-21 от 10.03.2021) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие.

В исследовании использовалась собственная патентованная обезличенная база (358 пациентов), включающая: цифровые фотографии глазного дна (центральное поле), полученные после расширения зрачков; демографическую информацию, такую как пол, возраст; информацию о наличии офтальмологических заболеваний. Фотографии глазного дна были получены с помощью медицинской цифровой камеры Optomed Smartscope PRO (Optomed USA Inc., Сан-Франциско, Калифорния), расширение зрачков достигалось с помощью Феникамида (международное непатентованное название: тропикамид + фенилэфрин) производства общества с ограниченной ответственностью "Гротекс".

В базу не включались пациенты, имеющие следующие офтальмологические состояния: врожденные и приобретенные заболевания, приводящие к необратимой потере зрения (анофтальм, атрофия зрительного нерва и травма глаза); помутнение зрительных сред, препятствующее качественной визуализации глазного дна; диабетический макулярный отек и другие патологии, затрагивающие макулярную область, включая возрастную макулярную дегенерацию, центральную серозную хориоретинопатию и центральный серозный хориоретинит.

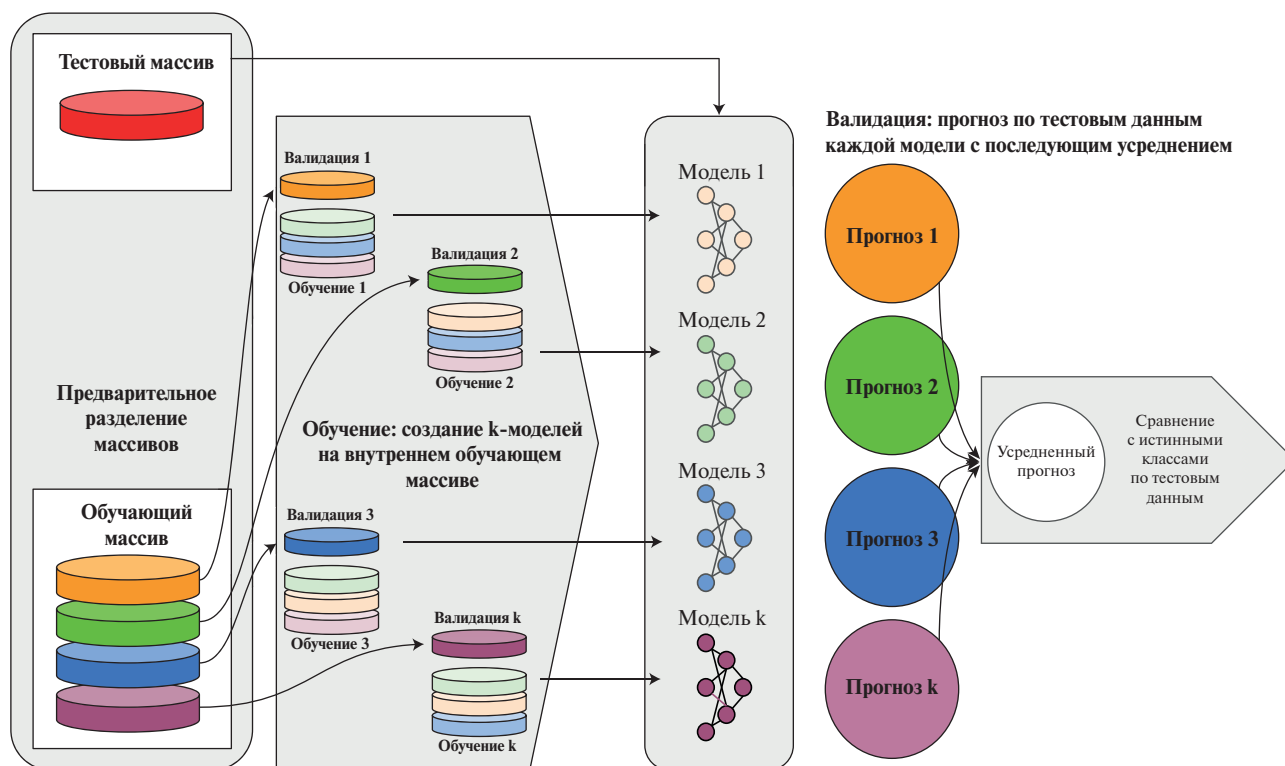


Рис. 1 Процесс обучения ансамблевой модели.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрастным группам в обучающем наборе данных

Показатель, лет	n	Среднее	SD	Мин.	25%	Медиана	75%	Макс.
Все пациенты	227	52,5	15,5	20	39	54	64	105
<30	23	26,9	2,7	20	25	28	29	30
31-40	40	35,7	2,9	31	33	36	38,3	40
41-50	34	46,4	2,8	41	44	47	49	50
51-60	50	56,1	3,1	51	53,3	56,5	58,8	60
61-70	53	64,8	2,9	61	62	64	67	70
70+	27	76,3	6,7	71	72,5	75	77	105

Примечание: SD — стандартное отклонение.

Архитектура нейронной сети. В качестве базовой модели выбрана EfficientNet-V3 — одна из самых популярных и масштабируемых нейросетевых архитектур для классификации изображений, разработанная с использованием методов автоматической оптимизации параметров. EfficientNet является предобученной моделью (уже обучена на большом массиве изображений, не обучен лишь последний слой) [5-7]. В настоящем исследовании сформирован ансамбль из 20 отдельных моделей типа EfficientNet-V3, каждая из которых обучалась параллельно на общем обучающем массиве (разделение данных для каждой модели описано в разделе "Описание процесса обучения"). Таким образом, получались различные 20 моделей, при наличии новых (тестовых, проверяемых) данных каждая модель давала свою вероятность или значение (в случае возраста), затем предсказания моделей усреднялись. Такой подход позволил обеспечить более устойчивый результат предсказаний. Программный код доступен по запросу.

Предобработка данных. Все снимки были получены с камер в цифровом виде в формате *.jpg или *.png,

трансформированы для достижения оптимальной яркости, контрастности и насыщенности, а затем переведены в тензоры. Затем была проведена процедура аугментации, или внесения намеренных искажений (цветокоррекция, повороты) исходных снимков, для увеличения их количества и разнообразия, ~25% снимков обучающего массива [8]. Аугментация может позволить построить модель с более стабильными результатами, но без существенного повышения количества снимков. Предобработка включала центральное кадрирование с сохранением 50% от площади снимка (до размера 256×256 пикселей), затем фото были переведены в черно-белые изображения с понижением контрастности на 25%, а также усреднением по яркости по каждому снимку.

Описание процесса обучения. Набор данных был разделён на обучающую (70%) и тестовую (30%) части. При разделении не допускалось попадание снимков разных глаз одного пациента (правый/левый) и в обучающую, и в тестовую части. Схематическое описание процесса обучения представлено на рисунке 1.

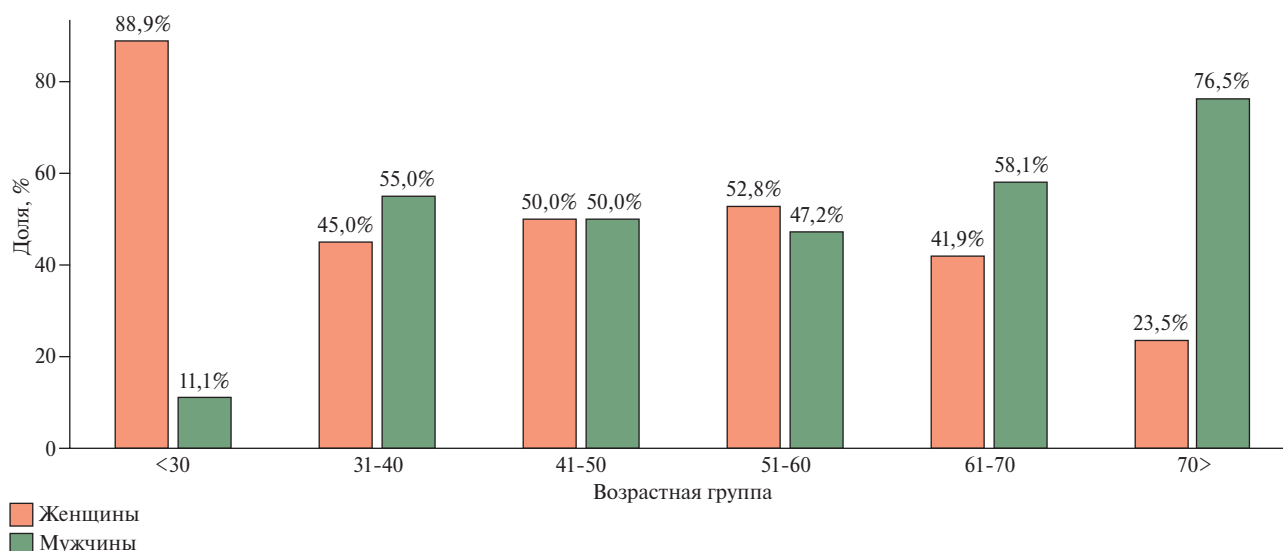


Рис. 2 Распределение пациентов обучающего набора данных по полу в разных возрастных группах.

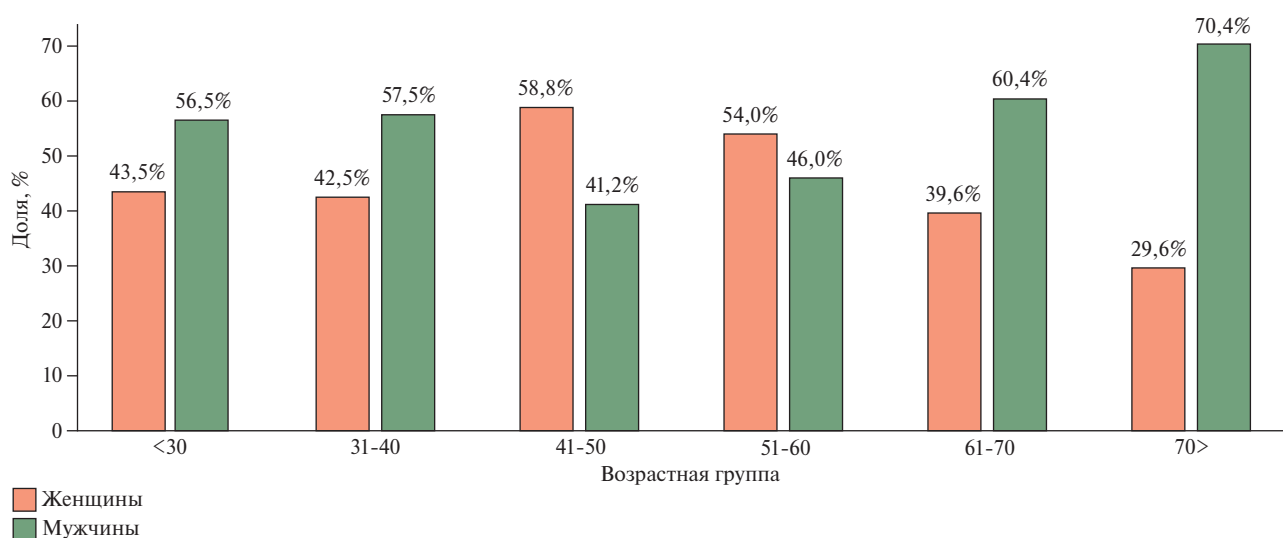


Рис. 3 Распределение пациентов тестового набора данных по полу в разных возрастных группах.

Обучающая выборка включала 227 пациентов, из которых 124 (54,6%) были мужчинами. В таблице 1 представлено распределение пациентов в данной выборке по возрастным группам, а на рисунке 2 — распределение пациентов обучающего набора данных по полу в разных возрастных группах.

Тестовый набор данных включал 131 пациента, из которых 69 (52,6%) были мужчинами. Распределение пациентов по возрастным группам в тестовой выборке представлено в таблице 2. На рисунке 3 показано распределение пациентов в тестовом наборе данных по полу в разных возрастных группах.

Затем для каждой из 20 моделей обучающий массив был случайным образом снова разделен на внутреннюю обучающую и валидационную выборку (необходимо для контроля переобучения, подбора гиперпараметров, ранней остановки), что позволяло моделям несколько по-разному параллельно обучаться. Соотношение внутренней обучающей и валидационной выборок также составило 70 и 30%. При разделении не допускалось по-

падение снимков разных глаз одного пациента (правый/левый) и в обучающую, и в валидационную части. Разделение на части для каждой модели ансамбля выполнялось случайно, поэтому модели обучались на разных объектах выборки, что позволило разным моделям ансамбля лучше искать различия и зависимости в наборе данных.

При разделении данных на три вышеупомянутых массива (обучающий, валидационный, тестовый) использована стратификация по переменной исхода в случае пола, в случае возраста стратификация проводилась с учетом медианного значения (Me) возраста (доля наблюдений $>Me$ возраста должна была составлять ~50% по каждому из 3 массивов).

В качестве оптимизатора применён алгоритм ADAM (Adaptive Moment Estimation), использующий адаптивный шаг обучения для каждого параметра, что позволяет модели быстрее сходиться к оптимальным значениям параметров, ускорить процесс обучения и получить более точные результаты.

Таблица 2

Распределение пациентов по возрастным группам в тестовом наборе данных

Показатель, лет	n	Среднее	SD	Мин.	25%	Медиана	75%	Макс.
Все пациенты	131	54,0	14,3585	26	43	56	65	84
<30	9	28,1	1,6	26	27	27	30	30
31-40	20	35,6	2,1	32	34	35,5	37	39
41-50	18	45,5	3,2	41	44	45	47,8	50
51-60	36	55,7	3,3	51	52	56	59	60
61-70	31	64,9	2,9	61	62	65	67,5	70
71>	17	75,3	3,7	71	72	75	77	84

Примечание: SD — стандартное отклонение.

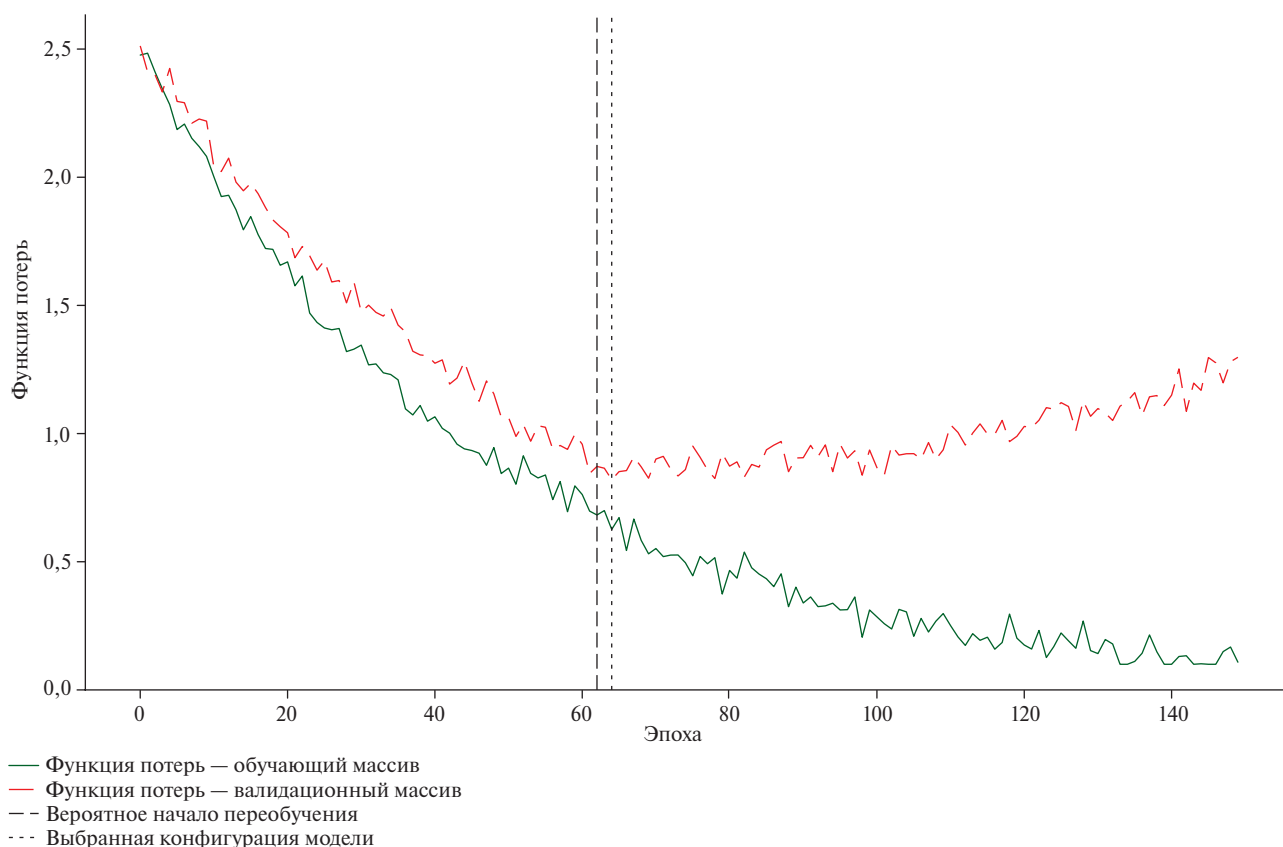


Рис. 4 Кривые функции потерь при обучении случайной модели из ансамбля.

При обучении использованы следующие подходы: два варианта batch size — 32 и 64 тензора, показатель скорости обучения также использован в двух вариантах — 0,0001 и 0,00001. Таким образом, имелось 4 комбинации гиперпараметров. На каждую комбинацию было запланировано не >150 эпох обучения, однако на каждой эпохе проводилась оценка текущего значения функции потерь для валидационного массива. Если значение было минимальным, конфигурация данной эпохи сохранялась и в последующем использовалась в качестве "наилучшей" в данной комбинации. Таким образом, каждая из 20 моделей обучалась на протяжении не <150 эпох, но лучшие конфигурации могли быть отобраны и до завершения обучения. Пример функции потерь и выбора модели представлен на рисунке 4. Список из лучших моделей по каждой комбинации сортировался по площади под ROC-кривой для валидационного массива, в итоге отбиралась модель с самым высоким

значением данного показателя. Затем проводилась оценка этой модели на тестовом массиве.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием Python 3.10 (Anaconda distribution). Для прогнозирования возраста применялась модель регрессор, для оценки ее предиктивных свойств — средняя абсолютная ошибка (MAE) и коэффициент детерминации (R^2), а также графический метод Бланда-Альтмана.

Для определения мужского пола использовалась модель-классификатор. Качество модели оценивалось с помощью ROC-анализа, который включал расчет площади под ROC-кривой. Для прогнозов, основанных на обучающем наборе данных, был установлен порог 0,5 для преобразования вероятностей в класс (мужской пол). Валидация с использованием тестового набора данных включала оценку площади под ROC-кривой как для вероятностей, так и для чувствительности, специфичности,

положительных и отрицательных прогностических значений для установленного порога.

Статистическая мощность исследования. Для расчета объема требуемой выборки использована формула Buderer NM (1996) [9].

Для фиксированной чувствительности количество наблюдений с реальным исходом оценивалось по формуле:

$$a = \frac{(1,96)^2 \times SN \times (1-SN)}{w^2}$$

Общее количество наблюдений с учетом распространенности оценивалось по формуле:

$$n_1 = \frac{a}{p} = \frac{(z)^2 \times SN \times (1-SN)}{w^2 \times p}$$

Для фиксированной специфичности количество наблюдений без наличия исхода оценивалось по формуле:

$$b = \frac{(1,96)^2 \times SP \times (1-SP)}{w^2}$$

Общее количество наблюдений с учетом распространенности оценивалось по формуле:

$$n_2 = \frac{b}{1-p} = \frac{(1,96)^2 \times SP \times (1-SP)}{w^2 \times (1-p)}$$

Итоговое количество пациентов в исследовании оценивалось по формуле:

$$n = \max([n_1], [n_2]),$$

где: $z=1,96$ (Z-статистика с учетом ошибки I рода не >5%); SN — ожидаемая чувствительность; SP — ожидаемая специфичность; p — распространенность исхода; w — желаемая ширина 95% ДИ (целая, а не половинная ширина или $2 \times$ предельная ошибка выборки).

Первоначальные гипотезы исходили из того, что пол будет равновероятным ($p=q=0,5$), ожидаемая чувствительность и специфичность составят не <80% с учетом желаемой ширины 95% ДИ: 20% (т.е., по 10% с каждой стороны), ошибка I рода не >5%. Таким образом, потребуется не <32 наблюдений (по 18 каждого класса), что соответствует минимальному объему выборки для валидации. В случае, если общий обучающий массив соотносится с тестовым, как 70/30% в обучающей выборке должно быть не <76 наблюдений (по 38 каждого класса).

Для расчета объема требуемой выборки для определения возраста использованы подходы из таблицы 2 публикации Seabrook JA (2025), на основании предполагаемого коэффициента детерминации на уровне умеренного размера эффекта [10]. Таким образом, в тестовую выборку необходимо было включить не <114 наблюдений, в обучающую выборку — 266 наблюдений.

Для полученных в исследовании статистических метрик оценки качества проведено бутстрепирование с не менее, чем 1000 итерациями для расчета 95% ДИ.

Результаты

Результаты внешней валидации на тестовом наборе данных представлены ниже.

Определение возраста

Распределение для ошибок в предсказании возраста отличалось от нормального, р-значение теста Шапиро-Уилка <0,001. Визуально распределение ошибки симметрично и имеет колоколообразную форму с некоторыми выбросами с обеих сторон.

Таблица 3

Средняя абсолютная ошибка и R^2 для различных возрастных групп

Возрастная группа, лет	Значение MAE (95% ДИ)	Значение R^2 (95% ДИ)	n
<30	7,35 (3,38; 13,46)	0,370 (0,0; 0,642)	9
31-40	7,81 (4,69; 11,9)	0,572 (0,084; 0,869)	20
41-50	4,59 (2,84; 6,34)	0,558 (0,0; 0,880)	18
51-60	3,77 (2,82; 4,94)	0,652 (0,352; 0,843)	36
61-70	4,97 (3,75; 6,3)	0,658 (0,322; 0,866)	31
70+	11,57 (8,42; 15,33)	0,562 (0,001; 0,885)	17

Примечание: ДИ — доверительный интервал, MAE — средняя абсолютная ошибка, R^2 — коэффициент детерминации.

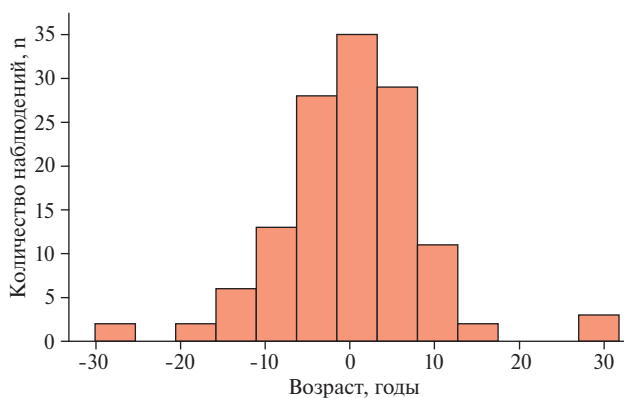


Рис. 5 Распределение ошибок в тестовом наборе данных.

Распределение ошибок в тестовом наборе данных представлено на рисунке 5.

Средняя абсолютная ошибка для показателя возраста составила 6,04 (95% ДИ: 5,11; 7,11), а R^2 — 0,638 (95% ДИ: 0,486; 0,759). В таблице 3 представлены показатели MAE и R^2 для различных возрастных групп.

Самый низкий показатель MAE наблюдается в возрастной группе 51–60 лет, в целом ошибка имела тенденцию к снижению у пациентов в возрасте 41–70 лет, вероятно, из-за большей доли этой группы в обучающем наборе данных.

На диаграмме Бланда-Альтмана (рисунок 6) видно, что до 60 лет ошибки распределены равномерно относительно центральной тенденции в диапазоне от +10 до -10. У пациентов старшего возраста ошибка смещается в сторону отрицательных значений, что свидетельствует о том, что модель недооценивает возраст пациентов.

Определение пола

Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностические ценности, сбалансированная точность модели с порогом вероятности 0,5 для определения пола составили 88 (95% ДИ: 80,3; 95,4), 58,1 (95% ДИ: 45,8; 70,9), 81,8 (95% ДИ: 70,0; 92,6), 70,1 (95% ДИ: 60,2; 80,0), 73,2 (95% ДИ: 65,7; 80,3), соответственно.

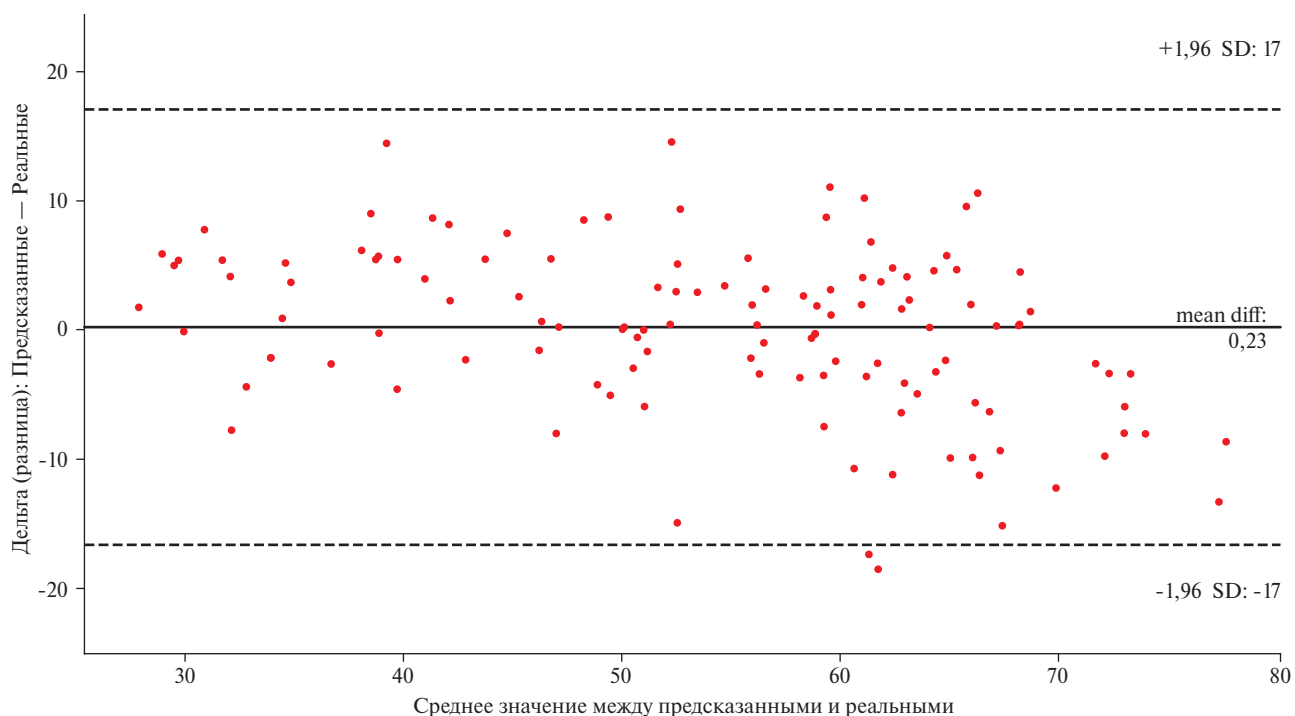
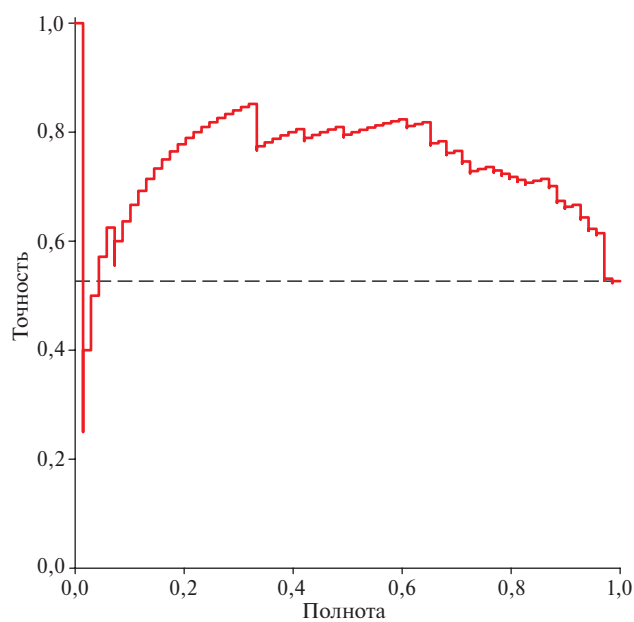
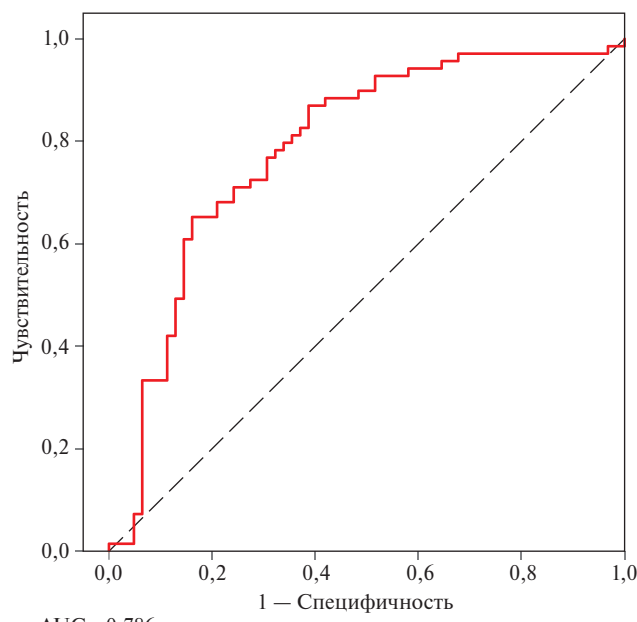


Рис. 6 Диаграмма Бланда-Альтмана для возраста.
Примечание: SD — стандартное отклонение.



— Средняя точность (СТ) =0,74
- - Уровень вероятности (СТ =0,53)
Рис. 7 Кривая точность-полнота (precision-recall) для пола.



— AUC =0,786
Рис. 8 Площадь под ROC-кривой для пола.
Примечание: AUC — площадь ROC-кривой.

Для данного исхода приведен график точность-полнота (precision-recall) на рисунке 7.

Модель демонстрирует умеренное качество определения пола, площадь под ROC-кривой — 0,79 (95% ДИ: 0,70; 0,87), рисунок 8.

Средняя точность (precision) составила 0,74, что может свидетельствовать об умеренных дискриминационных способностях архитектуры.

Обсуждение

Несмотря на достижения в области медицинских технологий, основной проблемой исследований в области искусственного интеллекта является сбор и валидация больших данных. В частности, получение и хранение цифровых фотографий глазного дна не является рутинной клинической практикой, требует расширения зрачка, что, в свою

Физиотенз®

Физиологичное усиление терапии для удержания целевого артериального давления!¹



Усиливает контроль АД
в комбинированной терапии¹



Способствует защите
органов-мишеней²

Органопротективные и плейотропные свойства моксонидина у пациентов с АГ:



Улучшение эластичности
сосудистой стенки³



Замедление
прогрессирования ХБП⁷



Улучшение костного метаболизма
(увеличение плотности кости)⁴



Уменьшение
микроальбуминурии⁸



Улучшение
когнитивных функций⁵



Замедление репликативного
клеточного старения⁴



Уменьшение выраженности ГЛЖ
и улучшение диастолической
функции левого желудочка⁶



Общая характеристика
лекарственного препарата
Физиотенз®

АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ХБП — хроническая болезнь почек.
1. Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледаева А. А., Цома В. В., Власов Д. С., Бычкова О. И. Возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении целевого АД при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(2): 208–214. <https://doi.org/10.17116/kardio2021.14021208>. 2. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых Заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021), Евразийский кардиологический журнал, 2, 2021 / Eurasian heart journal, 2, 2021: 6–43. 3. Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледаева А. А., Цома В. В., Власов Д. С., Бычкова О. И. Возможности ангиопротекции при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме на терапии нефиксированной комбинацией периндоприл + моксонидин. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(6):499–504. 4. Дудинская Е. Н., Ткачёва О. Н., Базаева Е. В., Шарашкина Н. В., Стражеско И. Д., Котовская Ю. В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. Кардиология. 2018;58(5):36–45. 5. Мартынов А. И., Остроумова О. Д. и соавт. Возможности моксонидина (Физиотенза) в лечении артериальной гипертензии у пожилых больных. Клиническая геронтология. Т 11, 2005: 77–83. 6. Скибицкий В.В., Гугова С.Р., Фендрикова А.В. Возможности комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом: фокус на органопротекцию. Кардиология. 2025;65(3):26–34. 7. Littlewood, K.J., Greiner, W., Baum, D. et al. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. BMC Nephrol 8, 9 (2007). <https://doi.org/10.1186/1471-2369-8-8>. 8. Ebiñç H, Ozkurt ZN, Ebiñç FA, Ucardag D, Caglayan O, Yilmaz M. Effects of sympatholytic therapy with moxonidine on serum adiponectin levels in hypertensive women. J Int Med Res. 2008 Jan-Feb;36(1):80–7. doi: 10.1177/147323000803600111. PMID: 18230271.

RUS2354968-2 (v2.1)

ООО «Эбботт Лэбораториз» Москва, 125171, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1, БЦ «Метрополис».
Тел.: +7 (495) 258-42-80; факс: +7 (495) 258-42-81; www.ru.abbott

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ


Abbott

очередь, значительно усложняет процесс их накопления. Кроме того, многие общедоступные базы созданы преимущественно на данных лиц азиатской расы, что может ограничивать эффективность моделей при применении к европейской популяции, в частности российской. Одним из возможных решений является разработка моделей нейронных сетей, обучаемых на значительно меньших выборках. Ниже представлены исследования-аналоги, в которых используются наборы данных различных размеров.

Первым исследованием, направленным на определение диагностической эффективности нейронной сети в выявлении ФР ССЗ принято считать работу Poplin R, et al. (2018), где для обучения сверточной нейронной сети архитектуры Inception-v3 были использованы данные 284335 пациентов из Британского биобанка и базы данных EyePACS, внешний тестовый набор данных был представлен 13025 фотографиями глазного дна. В данном исследовании MAE для возраста составила 3,26 лет, а площадь под ROC-кривой для пола 0,97 [4].

Dieck S, et al. (2020) [11] предприняли попытку воспроизвести исследование Poplin R, et al. (2018), используя двуклассовую сверточную нейронную сеть. Для обучения и тестирования так же применялись фотографии из Британского биобанка (70% обучающая, 20% валидационная и 10% тестовая наборы данных). Точность при определении пола составила 82,9%. Авторы отмечают, что это может быть связано с различиями моделей и с тем, что для обучения нейросети использовалось меньше данных, чем в исследовании Poplin R, et al. (2018) [4], т.к. отсутствовал доступ к базе EyePACS [11].

В исследовании Korot, E, et al. (2021) была представлена модель, предсказывающая пол по цифровым фотографиям глазного дна с использованием глубокого обучения на платформе Google Cloud AutoML без написания программного кода. Обучение производилось на 84743 фотографиях из Британского биобанка. Для внешней валидации использовалась выборка из 252 фотографий. Площадь под ROC-кривой для пола составила 0,93, чувствительность 83,9%, специфичность 72,2%, положительная прогностическая ценность 78,2%, точность 78,6%. При этом диагностическая эффективность модели снижалась при наличии на фотографиях патологии центральной ямки макулы зрительного нерва (точность 69,4 vs 85,4%), в нашем исследовании данная патология являлась критерием исключения [12].

В исследовании Kim YD, et al. (2020) для обучения нейронной сети были использованы 243688 фотографий. Тестовая выборка включала 4 категории пациентов: 40659 фото пациентов с артериальной гипертензией (АГ), 14189 с сахарным диабетом (СД), 113510 с анамнезом употребления табака и 24366 здоровых некурящих людей. Все изображе-

ния были получены из архива изображений сетчатки глаза больницы Бундан Сеульского национального университета (SBRIA). Исследователи использовали архитектуру ResNet-152, предобученную на базе данных ImageNet. Нейронная сеть показала высокую эффективность в определении возраста у здоровых некурящих людей: R^2 — 0,92, MAE — 3,06 года. Показатели MAE были сопоставимы у людей с АГ — 3,46 лет, СД — 3,55 лет и у лиц, употребляющих табак, — 2,65 лет, в то время как показатели R^2 были достаточно низкими: 0,74, 0,75 и 0,86, соответственно. При анализе подгрупп было показано, что MAE увеличивалась, а точность снижалась у лиц >60 лет, как в группе здоровых, так и при АГ, СД и курении в анамнезе [13]. В нашем исследовании наибольшая эффективность наблюдалась в возрастной группе от 51 до 60 лет, анализ показателей эффективности в подгруппах с анамнезом АГ, СД, курения и иных значимых нозологий не представлялся возможным в связи с малым объемом выборки исследования.

Большой объем обучающих наборов данных в описанных выше исследованиях, вероятно, способствовал высоким показателям эффективности использованных в них моделей. Однако программные коды не находятся в открытом доступе, что затрудняет оценку воспроизводимости результатов. Важно отметить, что нейронные сети в данных работах обучались исключительно на материалах Британского биобанка и не тестировались на независимых внешних базах.

В исследовании Betzler BK, et al. (2021) был разработан алгоритм для определения пола пациента, основанный на архитектуре Visual Geometry Group-16. Изучены три разновидности моделей, основанные на анализе разных областей глазного дна: диск зрительного нерва, макула, периферические поля. Обучение проводилось на базе данных исследования "Singapore Epidemiology of Eye Diseases", включавшем 172170 изображений от 9956 пациентов в возрасте ≥ 40 лет. База была разделена на обучающую 79,9% и тестовую части 20,1%. Площадь под ROC-кривой для общей группы составила 0,87, для лиц <65 лет — 0,89 и 0,82 в группе пациентов ≥ 65 лет. Наилучшие показатели диагностической эффективности были получены для модели, основанной на анализе зоны диска зрительного нерва (AUC 0,91 для пациентов <65 лет и 0,86 для лиц ≥ 65 лет) [14].

Обучение нейросети в исследовании Taha AM, et al. (2022) проводилось на базе данных из репозитория Kaggle, включающего 20000 фотографий глазного дна, который был разделен на наборы данных для обучения, внутренней валидации и тестирования (60, 20 и 20%, соответственно). Информация о расе пациентов в описании базы данных отсутствует. Была использована архитектура сети Xception. Площадь под ROC-кривой модели для предсказания пола составила 0,99, точность

Сравнительная характеристика исследований, в которых обучение нейросетей проводилось с использованием малых наборов данных

Источник, год	База данных	Количество фото в обучающем наборе данных, n	Архитектура нейронной сети	Показатели диагностической эффективности для возраста	Показатели диагностической эффективности для пола
Gerrits N, et al. (2020) [16]	Qatar Biobank (население Ближнего Востока)	7200	MobileNet-V2 Предобучение на ImageNet	MAE 2,78 R ² 0,89	AUC 0,97
Khan NC, et al. (2022) [17]	Клиники первичной медико-санитарной помощи "Stanford Healthcare" и/или сети клиник "Stanford University Health Alliance"	1021	DenseNet201	ImageNet Pre-Trained Model 70+ AUC 0,90 Retinal Image Pre-Trained Model 70+ AUC 0,84	AUC 0,85 AUC 0,57
Berk A, et al. (2023) [18]	DOVS ODIR	7012	ResNet-152 Предобучение на ImageNet	нет данных	AUC 0,72
Нейронная сеть, представленная в данной статье	Собственная патентованная база данных	360	EfficientNet B3 Предобучение на ImageNet	MAE 6,04 R ² 0,638	AUC 0,79

Примечание: AUC — площадь под ROC-кривой, MAE — средняя абсолютная ошибка, R² — коэффициент детерминации.

(precision), точность (accuracy)¹, полнота (recall)² и f1-score³ — 96,83% [15].

В работах Kim YD, et al. (2020) и Betzler BK, et al. (2021) использовались большие обучающие наборы данных, включающие представителей азиатской расы [13, 14], а в исследовании Taha AM, et al. (2022) [15] расовая принадлежность пациентов для обучающего набора данных описана не была. Следует отметить, что расовые различия могут влиять на эффективность моделей при внешней валидации с участием представителей других рас. Настоящее исследование было выполнено с применением фото глазного дна лиц преимущественно европеоидной расы, российской популяции. Хотя это и является ограничением для масштабирования модели, важно отметить, что данное исследование является первым на подобной выборке.

В исследовании Gerrits, N, et al. (2020) использовалась нейронная сеть архитектуры Mobile-

Net-V2, предобученная на базе данных ImageNet. Обучение проводилось на 7200 фотографиях глазного дна жителей Катара. Для возраста MAE составила 2,78 лет, а площадь под ROC-кривой для пола — 97,0 [16].

В исследовании Khan, NC, et al. (2022) применялась нейросеть архитектуры DenseNet201, для обучения использована 1021 фотография глазного дна пациентов с установленным диагнозом СД, изображения были разделены на обучающий (80%) и тестовый (20%) наборы данных. Для показателя пола площадь под ROC-кривой составила 0,85, а для возраста старше 70 лет — 0,90 [17].

В исследовании Berk A, et al. (2023) модель для определения пола была обучена на 7012 фотографиях глазного дна из баз данных DOVS и ODIR (Канада). Площадь под ROC-кривой для пола составила 0,72. Авторы пришли к выводу, что ансамблирование имеет решающее значение для повышения производительности сверточных нейронных сетей, таких как ResNet-152, предварительно обученных на ImageNet, особенно с небольшими наборами данных для обучения [18].

Из представленных выше исследований только в трех обучение нейронных сетей проводилось на выборках малого размера. При этом в двух из них показатели точности по определению пола были сопоставимы с полученными нами, а показатели эффективности определения возраста были выше, что можно объяснить меньшим размером обучающей выборки в нашем исследовании.

В связи с гетерогенностью методологии упомянутых исследований (архитектура нейронных сетей, особенности их обучения и обработки данных, различных размеров выборок и т.д.) их малым количеством, а также отсутствием попыток воспроизведения и внешней валидации, прямое сравнение

¹ Показатель **accuracy** показывает, насколько близко результаты измерений к принятому значению. Данная метрика отражает количество правильно поставленных меток класса (истинно положительных и истинно отрицательных) от общего количества данных. Показатель **precision** показывает, насколько близки отдельные измерения или прогнозы друг к другу. Метрика оценивает последовательность и надёжность результатов.

² **Recall** — доля истинно положительных результатов (полнота). Эта метрика измеряет, как часто модель точно спрогнозировала истинный результат, когда результат на самом деле является истинным, т.е. насколько точно модель нашла все фактически истинные значения в наборе данных.

³ f1 (**f1 score**) — метрика в машинном обучении, представляющая собой гармоническое среднее между точностью (precision) и полнотой (recall). Она используется для оценки качества бинарных моделей классификации и является полезной особенно в случаях, когда распределение классов несбалансировано, т.к. обеспечивает баланс между количеством ложноположительных и ложноотрицательных срабатываний.

исследований не представляется возможным. Их описание представлено в таблице 4.

К ограничениям представленной работы можно отнести ее одноцентровой характер, отсутствие независимой внешней валидации, малый объем тестовой выборки, отсутствие анализа влияния технических особенностей фоторегистрации глазного дна (освещенность, тип камеры, угол съёмки и т.д.), дихотомическое представление о поле пациентов, не учитывающее интерсекс-вариации. Учитывая вышесказанное, важно отметить, что полученные результаты пока не позволяют использовать модель для клинического применения, а носят исследовательский характер.

Заключение

Представленная работа является частью более крупного исследования, направленного на разра-

ботку и валидацию универсального калькулятора ССР, использующего каскад нейросетевых моделей для прогнозирования наличия различных факторов ССР исключительно на основе цифровых изображений глазного дна.

Представленная методика, основанная на анализе фотографий глазного дна человека нейронной сетью, обученной на сверхмалой выборке, показала высокую эффективность в определении пола и умеренную эффективность в установлении возраста пациентов. Для внедрения разработки в реальную клиническую практику необходимы дальнейшие исследования, направленные на преодоление ограничений, приведенных выше.

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

Литература/References

1. 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.
2. Damen JAAG, Hooft L, Schuit E, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ*. 2016;353:i2416. doi:10.1136/bmj.i2416.
3. van Trier TJ, Snarterse M, Boekholdt SM, et al. Validation of Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-Older Persons in the EPIC-Norfolk prospective population cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(2):182-9. doi:10.1093/eurjpc/zwad318.
4. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(3):158-64. doi:10.1038/s41551-018-0195-0.
5. Alshoraihy A. EfficientNetB3 in Leukemia Detection: Advancements in Medical Imaging Analysis. *Medinformatics*. 2025; 2(3):219-25. doi:10.47852/bonviewMEDIN52023293.
6. Weiss K, Khoshgoftaar TM, Wang DD. A survey of transfer learning. *J Big Data*. 2016;3(1):9. doi:10.1186/s40537-016-0043-6.
7. Ganaie MA, Hu M, Malik AK, et al. Ensemble deep learning: A review. *Eng Appl Artif Intell*. 2022;115:105151. doi:10.1016/j.engappai.2022.105151.
8. Xu M, Yoon S, Fuentes A, et al. A comprehensive survey of image augmentation techniques for deep learning. *Pattern Recognit*. 2023;109347. doi:10.1016/j.patcog.2023.109347.
9. Buderer NM. Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Acad Emerg Med*. 1996;3(9):895-900. doi:10.1111/j.1553-2712.1996.tb03538.x.
10. Seabrook JA. Powering Nutrition Research: Practical Strategies for Sample Size in Multiple Regression. *Nutrients*. 2025;17:2668. doi:10.3390/nu17162668.
11. Dieck S, Ibarra M, Moghul I, et al. Factors in Color Fundus Photographs That Can Be Used by Humans to Determine Sex of Individuals. *Trans Vis Sci Tech*. 2020;9(7):8. doi:10.1167/tvst.9.7.8.
12. Korot E, Pontikos N, Liu X, et al. Predicting sex from retinal fundus photographs using automated deep learning. *Sci Rep*. 2021;11:10286. doi:10.1038/s41598-021-89743-x.
13. Kim YD, Noh KJ, Byun SJ, et al. Effects of Hypertension, Diabetes, and Smoking on Age and Sex Prediction from Retinal Fundus Images. *Sci Rep*. 2020;10:4623. doi:10.1038/s41598-020-61519-9.
14. Betzler BK, Yang HHS, Thakur S, et al. Gender Prediction for a Multiethnic Population via Deep Learning Across Different Retinal Fundus Photograph Fields: Retrospective Cross-sectional Study. *JMIR Med Inform*. 2021;9(6):e25165. doi:10.2196/25165.
15. Taha AM, Zarandah QMM, Abu-Nasser BS, et al. Gender Prediction from Retinal Fundus Using Deep Learning. *Int J Acad Inf Syst Res*. 2022;6(5):57-63.
16. Gerrits N, Elen B, Craenendonck TV, et al. Age and sex affect deep learning prediction of cardiometabolic risk factors from retinal images. *Sci Rep*. 2020;10:4932. doi:10.1038/s41598-020-65794-4.
17. Khan NC, Perera C, Dow ER, et al. Predicting Systemic Health Features from Retinal Fundus Images Using Transfer-Learning-Based Artificial Intelligence Models. *Diagnostics*. 2022;12(7):1714. doi:10.3390/diagnostics12071714.
18. Berk A, Ozturan G, Delavari P, et al. Learning from small data: Classifying sex from retinal images via deep learning. *PLoS ONE*. 2023;18(7):e0289211. doi:10.1371/journal.pone.0289211.

Влияние неконтролируемой артериальной гипертензии на органы-мишени — развитие сердечной недостаточности и когнитивных нарушений. Мнение по проблеме: место агонистов имидазолиновых рецепторов

Баранова Е. И.¹, Ионин В. А.¹, Ротарь О. П.², Шишкова В. Н.³

¹ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова" Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия; ³ФУВ ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского". Москва, Россия

Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования сердечной недостаточности (СН) и когнитивных нарушений; при этом в реальной клинической практике до 75% пациентов не достигают целевых уровней артериального давления (АД).

В статье обобщены современные российские и международные данные о влиянии устойчивого повышения АД на развитие СН и когнитивных нарушений.

Вклад неконтролируемой АГ может быть рассмотрен в рамках кардиocereбрального континуума — от ранних, преимущественно бессимптомных, изменений до клинически выраженных состояний. Хроническая гемодинамическая перегрузка приводит к структурно-функциональному ремоделированию миокарда, формированию диастолической дисфункции и прогрессированию СН, а также к поражению мелких сосудов головного мозга с развитием церебральной микроангиопатии и снижением когнитивных функций. Отдельно выделена предстадия СН как этап, при котором структурные изменения уже сформированы, но потенциально обратимы.

Литературные данные дополнены результатами опроса специалистов, отражающими особенности ведения пациентов в реальной практике. По их мнению, при терапии АГ необходимо, помимо достижения целевых уровней АД, ориентироваться на коморбидные состояния, в т.ч. метаболические нарушения, для осуществления персонализированной тактики ведения пациентов. В этом контек-

сте моксонидин (препарат Физиотенз®), за счет снижения симпатической активности, может рассматриваться как компонент комбинированной терапии у пациентов с признаками симпатикотонии и сопутствующими метаболическими нарушениями, обеспечивая контроль АД и органопротективное действие.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, сердечная недостаточность, симпатическая нервная система, моксонидин.

Отношения и деятельность. нет.

Поступила 09/04-2026

Рецензия получена 20/04-2026

Принята к публикации 27/04-2026



Для цитирования: Баранова Е. И., Ионин В. А., Ротарь О. П., Шишкова В. Н. Влияние неконтролируемой артериальной гипертензии на органы-мишени — развитие сердечной недостаточности и когнитивных нарушений. Мнение по проблеме: место агонистов имидазолиновых рецепторов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2026;25(4):4863. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4863. EDN: YDZYLK

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: rotari_oxana@mail.ru

[Баранова Е. И. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Ионин В. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0001-7293-1144, Ротарь О. П.* — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией популяционной генетики Института метаболического синдрома, ORCID: 0000-0002-5530-9772, Шишкова В. Н. — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФУВ, ORCID: 0000-0002-1042-4275].

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени И. П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия; ФУВ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2, Москва 129110, Россия.

Addresses of the authors' institutions: First Saint Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Leo Tolstoy St., 6-8, Saint Petersburg, 197022, Russia; Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Akkuratov St., St. Petersburg, 197341, Russia; Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Shechepkina lane, 61/2, Moscow, 129110, Russia.

Impact of uncontrolled hypertension on target organs — development of heart failure and cognitive impairment. Opinion on the problem: the role of imidazoline receptor agonists

Baranova E. I.¹, Ionin V. A.¹, Rotar O. P.², Shishkova V. N.³

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; ²Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia; ³Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Uncontrolled hypertension (HTN) is one of the leading risk factors for the development and progression of heart failure and cognitive impairment. In real-world practice, up to 75% of patients fail to achieve target blood pressure (BP) levels.

This article summarizes current Russian and international data on the impact of persistent elevated BP on the development of heart failure (HF) and cognitive impairment.

The contribution of uncontrolled HTN can be considered within a "cardiocerebral" continuum — from early, mostly asymptomatic changes to clinically evident conditions. Chronic hemodynamic overload leads to structural and functional myocardial remodeling, diastolic dysfunction and HF progression, as well as involvement to small cerebral vessels with the development of cerebral small vessel disease and cognitive decline. Pre-HF is specifically identified as a stage in which structural changes have already developed but are potentially reversible.

The literature data is supplemented by a survey of specialists, reflecting the specifics of patient management in real-world practice. In their opinion, when treating HTN, in addition to achieving target BP levels, it is necessary to also address comorbid conditions, including metabolic disorders, as well as to implement personalized patient management. In this context, moxonidine (Physiotens®), by reducing sympathetic activity, can be considered as a component of combination therapy in

patients with sympathicotonia and concomitant metabolic disorders, ensuring I3 control and organ protection.

Keywords: hypertension, cognitive impairment, heart failure, sympathetic nervous system, moxonidine.

Relationships and Activities. none.

Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Ionin V. A. ORCID: 0000-0001-7293-1144, Rotar O. P.* ORCID: 0000-0002-5530-9772, Shishkova V. N. ORCID: 0000-0002-1042-4275.

*Corresponding author: rotari_oxana@mail.ru

Received: 09/04-2026

Revision Received: 20/04-2026

Accepted: 27/04-2026

For citation: Baranova E. I., Ionin V. A., Rotar O. P., Shishkova V. N. Impact of uncontrolled hypertension on target organs — development of heart failure and cognitive impairment. Opinion on the problem: the role of imidazoline receptor agonists. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2026;25(4):4863. doi: 10.15829/1728-8800-2026-4863. EDN: YDZYLK

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, КН — когнитивные нарушения, КРГМС — кардио-рено-гепато-метаболический синдром, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретические пептиды, САД — систолическое АД, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, СНСФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ФР — фактор(-ы) риска, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ЭхоКГ — эхокардиография/эхокардиографические.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является значимым модифицируемым фактором риска (ФР) как сердечно-сосудистых, так и цереброваскулярных заболеваний. С 1990 по 2019гг число людей в возрасте 30-79 лет с диагностированной АГ увеличилось вдвое. При этом, несмотря на улучшение методов диагностики и расширение возможностей терапии, возросло и количество пациентов, не достигающих адекватного контроля артериального давления (АД) [1].

Хроническое повышение АД сопровождается нейрогуморальной дисрегуляцией, эндотелиальной дисфункцией и ремоделированием сосудистой стенки, что приводит к поражению органов-мишеней [2]. Уже на ранних стадиях АГ формируются бессимптомные изменения со стороны сердца и головного мозга, а также почек и сосудов. Длительная гемодинамическая перегрузка и гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) способствуют ремоделированию миокарда и развитию диастолической дисфункции [3]. Параллельно в головном мозге возникают нарушения микроциркуляции, включая микроангиопатию и снижение перфузии

белого вещества [4]. Совокупность этих процессов отражает формирование кардиocereбрального континуума, в рамках которого субклиническое поражение органов-мишеней постепенно прогрессирует до клинически выраженной сердечной недостаточности (СН) и когнитивных нарушений (КН).

В связи с вышеизложенным, особое значение приобретает ранняя диагностика субклинического поражения органов-мишеней. Терапевтическая стратегия при этом должна быть направлена не только на достижение целевых уровней АД, но и на коррекцию нейрогуморальных и метаболических механизмов, лежащих в основе прогрессирования заболевания [5-7].

В настоящем обзоре рассматривается роль неконтролируемой АГ в формировании СН и сосудистых КН, а также обсуждается терапевтический потенциал моксонидина (Физиотенз®) в лечении больных с этой патологией.

Методология исследования

Поиск литературных источников по вопросам влияния неконтролируемой АГ на развитие СН и КН, а также возможностей фармакологиче-

ской коррекции осуществлялся в международных и российских электронных базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, eLIBRARY, Google Scholar.

В анализ включали клинические рекомендации, систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные клинические исследования, когортные наблюдательные исследования.

Глубина поиска составила период с 2000 по 2026гг, при этом приоритет отдавался публикациям последних 5-10 лет, а также ключевым более ранним исследованиям, сохраняющим научную и клиническую значимость.

При проведении литературного поиска использовали следующие ключевые слова и их сочетания: "артериальная гипертензия", "неконтролируемая артериальная гипертензия", "сердечная недостаточность", "предстадия сердечной недостаточности", "сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса", "когнитивные нарушения", "сосудистые когнитивные нарушения", "симпатическая активация", "симпатикотония", агонисты имидазолиновых рецепторов, моксонидин, а также соответствующие англоязычные эквиваленты.

СН: от предстadium к клинической манифестации

По современным оценкам, во всем мире с СН живут >64 млн человек и общее число пациентов с СН продолжает увеличиваться, что сопровождается значительным социально-экономическим бременем [8].

В настоящее время СН рассматривается не как изолированное клиническое состояние, а как результат длительного структурно-функционального ремоделирования миокарда, начинающегося задолго до появления симптомов. В рамках этой концепции выделяют стадийную модель прогрессирования заболевания [9, 10].

1. Предстадия СН: отсутствие симптомов и признаков СН в настоящем и прошлом при наличии структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышенного уровня натрийуретических пептидов (НУП).

2. Стадия 1: клинически манифестная СН с наличием типичных симптомов в настоящем или прошлом, обусловленных нарушением структуры и/или функции сердца.

3. Стадия 2: тяжелое течение СН с выраженной симптоматикой и повторными госпитализациями, несмотря на оптимизацию терапии, а также непереносимость терапии.

Предстадия СН

На этапе предстadium СН начинаются ранние структурно-функциональные изменения: концентрическая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), увеличение массы миокарда, повышение его жесткости, развитие диастолической дисфункции и увеличение левого предсердия. Как правило, эти процессы длительное время протекают бессимптомно [11].

Для подтверждения диагноза рекомендовано проведение эхокардиографии (ЭхоКГ). Дополнительно может быть оценен показатель продольного систолического сжатия (Global Longitudinal Strain, GLS) как маркер субклинических изменений сократимости ЛЖ. Уровень НУП может оставаться в пределах референсных значений, что ограничивает его чувствительность на этапе предстadium СН [9].

Предстадия СН выявляется у значительной части взрослого населения. В популяционном исследовании, включавшем 2042 человека в возрасте ≥ 45 лет, оценили распространенность предстadium СН по классификации американских кардиологических обществ (American College of Cardiology и American Heart Association). У 32% участников исследования была определена стадия А (наличие факторов риска развития СН), еще у 32% — стадия В (наличие структурных изменений миокарда по данным ЭхоКГ при отсутствии симптомов, что соответствует предстadium СН). В возрастной группе >60 лет признаки предстadium СН (стадия В) были обнаружены у 25-40% лиц, особенно при длительно существующей АГ и метаболических нарушениях [12].

Таким образом, клинически выраженная СН является не внезапным событием, а закономерным исходом длительного бессимптомного ремоделирования миокарда, что определяет стратегическую значимость раннего выявления и вмешательства на доклинических этапах.

АГ как ключевой фактор перехода к клинически манифестной хронической СН

АГ рассматривается как один из основных модифицируемых факторов, определяющих переход от бессимптомной стадии к клинически манифестной СН [13]. По данным метаанализа 47 когортных исследований наличие АГ сопровождалось увеличением риска развития СН на 71%. Повышение систолического АД (САД) на каждые 20 мм рт.ст. ассоциировалось с ростом риска СН на 28%, тогда как увеличение диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт.ст. — на 12% [14].

Особенно выраженная связь между АГ и хронической СН наблюдается у людей <55 лет — наличие АГ повышает вероятность развития СН в 6 раз по сравнению с лицами с целевыми уровнями АД [15]. Повышенное давление в молодом возрасте часто сочетается с наследственной предрасположенностью, ожирением и неблагоприятными поведенческими факторами, включая гиподинамию и избыточное потребление соли [16]. Ожирение при этом выступает самостоятельным и синергичным ФР: при индексе массы тела ≥ 30 кг/м² распространенность СН увеличивается в 2 раза, а у мужчин с ожирением риск возрастает в 6,68 раза [17].

Клинические рекомендации подчеркивают необходимость эффективной антигипертензивной

терапии (АГТ) для профилактики СН (класс рекомендаций IA, уровень доказательности A). В исследовании SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) интенсивный контроль АД сопровождался снижением риска СН на 38% [6]. Аналогичные данные получены в крупном метаанализе, где уменьшение САД на 10 мм рт.ст. ассоциировалось со снижением риска развития СН на 28% [5].

Несмотря на доказанную эффективность АГТ, достижение целевых уровней АД в реальной клинической практике остается недостаточным. В исследовании SNAPSHOT субъективная оценка врачей указывала на контроль АД у 75% пациентов, однако при применении критериев европейских рекомендаций этот показатель составил лишь 48% [18]. В Российской Федерации целевых уровней АД достигают 25-35% пациентов с диагностированной АГ, тогда как в ряде европейских стран ~40-50% [18]. При этом антигипертензивную терапию получают 74,4% пациентов, однако устойчивый контроль регистрируется лишь у 25,8% [19].

Профилактика прогрессирования СН от предстadium до клинически манифестной stadium заболевания во многом зависит от стабильного достижения целевых уровней АД и снижения его вариабельности [20].

Гендерные особенности прогрессирования АГ и СН

Согласно европейскому консенсусу 2022г о гендерных различиях в АГ, развитие СН у женщин и мужчин происходит по различным патофизиологическим траекториям. У женщин чаще формируется фенотип с преобладанием микрососудистой дисфункции и СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). У мужчин обычно выявляются макрососудистые поражения, инфаркт миокарда и СН со сниженной фракцией выброса [7, 21].

Пороговые уровни АД, ассоциированные с ростом сердечно-сосудистого риска, у женщин ниже, что отражает более высокую чувствительность к гемодинамической нагрузке; вклад традиционных ФР в формирование СН также более выражен у женщин [21-23].

Ключевым этапом формирования женского фенотипа СН является пери- и постменопаузальный период [24]. Дефицит эстрогенов сопровождается усилением симпатической активации, ухудшением эндотелиальной функции и повышением сосудистой жесткости, что способствует развитию изолированной систолической и пульсовой гипертензии и повышает вероятность СНсФВ [24, 25].

Несмотря на более высокий общий риск СН у мужчин, у женщин заболевание чаще сопровождается выраженным снижением качества жизни, ограничением физической активности и большей частотой госпитализаций при относительно меньшей смертности. Кроме того, достижение целевых уровней АД у женщин наблюдается реже и чаще

возникают побочные эффекты лекарственных препаратов [7, 22].

Роль метаболических нарушений и концепция кардио-рено-гепато-метаболического синдрома (КРГМС)

Современная концепция КРГМС рассматривает ожирение, инсулинорезистентность, АГ, дислипидемию, хроническую болезнь почек и стеатоз печени как взаимосвязанные проявления единого патогенетического континуума с различными доминирующими фенотипами [26].

Согласно модели КРГМС, патологический процесс последовательно развивается от преморбидных состояний (избыточная масса тела, предиабет, прегипертензия, дислипидемия) к манифестным заболеваниям (ожирение, сахарный диабет 2 типа, АГ, атеросклероз), а затем к осложнениям с прогрессированием органного повреждения. Формируется самоподдерживающийся патологический круг, включающий метаболические нарушения, ремоделирование миокарда, сосудистое повреждение, а также дисфункцию почек и печени [26].

Важным патогенетическим механизмом является хроническая активация СНС. При ожирении, инсулинорезистентности и метаболическом синдроме симпатикотония способствует поддержанию стойкой АГ, повышению периферического сосудистого сопротивления, увеличению вариабельности АД и ускоренному ремоделированию органов-мишеней. Гиперактивация СНС рассматривается как одна из ключевых мишеней терапевтического воздействия у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями [27].

С учетом континуума "ожирение → метаболический синдром → предиабет/диабет → гипертрофия ЛЖ → диастолическая дисфункция ЛЖ → фибрилляция предсердий → СНсФВ" изолированного контроля АД недостаточно. Терапия АГ должна быть направлена не только на достижение целевых уровней АД (120-129/70-79 мм рт.ст.), но и на снижение симпатической активности, коррекцию инсулинорезистентности и других метаболических нарушений и замедление прогрессирования поражения органов-мишеней [28].

В рамках КРГМС у пациентов с АГ и коморбидной патологией предпочтение отдается стартовой комбинированной терапии (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина + тиазидоподобный диуретик или блокатор кальциевых каналов) с ранним переходом к тройной терапии препаратами вышеуказанных классов, а при трудностях в достижении целевых уровней АД или резистентной АГ — добавление к лечению антагонистов минералокортикоидных рецепторов или β-адреноблокаторов [28].

При выборе тактики ведения следует учитывать фенотип метаболических нарушений. Указано также, что для коррекции вариабельности АД

и ночной АГ рекомендовано назначение препаратов пролонгированного действия [28].

СНсФВ как недостаточно диагностируемая форма заболевания

СНсФВ ЛЖ характеризуется особенно быстрым увеличением распространенности, которая увеличивается на ~1% ежегодно и составляет ~50% всех случаев СН, при этом чаще наблюдается у женщин [29, 30].

По данным клинических наблюдений, до 36% госпитализаций по поводу СН приходится на долю пациентов с сохраненной фракцией выброса. Госпитальная летальность составляет 2,5-6,5%, тогда как 5-летняя смертность достигает 22-65%. Более половины летальных исходов, а также значительная часть госпитализаций обусловлены некардиальными причинами, что отражает выраженную коморбидность пациентов с СНсФВ [29, 30].

Патогенез данной формы СН характеризуется влиянием ряда факторов: сочетание АГ, ожирения, сахарного диабета 2 типа и хронического воспаления приводит к развитию концентрической гипертрофии ЛЖ, интерстициального фиброза и повышению жесткости миокарда. Дополнительную роль играют микрососудистая дисфункция и сопутствующие состояния, включая фибрилляцию предсердий, хроническую болезнь почек, дисфункцию легочных сосудов и правого желудочка [31, 32].

Несмотря на высокую распространенность, СНсФВ остается недостаточно диагностируемой. Во многом это связано с тем, что клиническая картина заболевания нередко носит неспецифичный характер (одышка при нагрузке, снижение толерантности к физической активности, общая утомляемость). Подобная симптоматика может долго оставаться недооцененной, что приводит к поздней верификации диагноза [33, 34].

В клинической практике используются шкалы H2FPEF (Heavy, Hypertension, atrial Fibrillation, Pulmonary hypertension, Elder, Filling pressure) и HFAPREF (Heart Failure Association, Pre-test assessment, Echocardiography and natriuretic peptide score, Functional testing in case of uncertainty, Final etiology), основанные на совокупной оценке клинических, ЭхоКГ и лабораторных параметров [35, 36]. При этом следует учитывать тот факт, что у пациентов с ожирением уровни НУП могут быть ниже стандартных диагностических порогов, что требует осторожной интерпретации результатов [37]. При наличии ожирения возможны адаптированные подходы с акцентом на ЭхоКГ признаки диастолической дисфункции и концентрического ремоделирования [38].

С учетом высокой распространенности и значительного экономического бремени манифестной СН современные стратегии смещаются в сторону раннего выявления ФР и доклинических стадий заболевания. Такой подход соответствует концепции "сдвиг

га влево", предполагающей активный скрининг АГ и метаболических нарушений, оценку структурных изменений миокарда и ранних биомаркеров риска. Контроль АД и связанных с ним гемодинамических параметров на доклинических стадиях позволяет существенно снизить вероятность дальнейшего прогрессирования заболевания [6].

АГ и КН

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) развиваются в результате острого или хронического нарушения мозгового кровообращения и сопровождаются структурным и функциональным повреждением нервной ткани.

В Российской Федерации в 2022г было зарегистрировано >6,6 млн пациентов с ЦВЗ, что соответствует ~4,5% населения. Хронические формы составляют 93,5% всех случаев и являются наиболее распространенной неврологической патологией у взрослого населения. ЦВЗ остаются одной из ведущих причин смерти: на их долю приходится 13% всех летальных исходов и 30% смертей от болезней системы кровообращения, что уступает лишь ишемической болезни сердца [39].

Роль АГ в развитии КН

Хроническое повышение АД приводит к постепенному ремоделированию мелких артерий и артериол, утолщению сосудистой стенки и нарушению механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. В этих условиях кровоснабжение мозговой ткани становится более зависимым от системного уровня давления. Со временем формируется хроническая гипоперфузия, преимущественно в зонах перфорирующих артерий и в белом веществе, что способствует развитию церебральной микроангиопатии и прогрессирующему поражению белого вещества мозга [40, 41].

Клиническая значимость этих изменений подтверждается данными нейровизуализации. У пациентов с АГ в возрасте 50-60 лет изменения белого вещества выявляются в 41% случаев и чаще наблюдаются при недостаточном контроле АД [42]. Даже умеренное повышение САД и ДАД сопровождается увеличением частоты структурных изменений головного мозга, что указывает на дозозависимый характер сосудистого повреждения [43].

Развитию церебральной микроангиопатии дополнительно способствуют неконтролируемая АГ, высокая вариабельность АД, гипертонические кризы, ночная АГ и повышение пульсового давления. При нарушении ауторегуляции чрезмерное снижение АД также может приводить к гипоперфузии уязвимых зон мозга. Совокупность этих факторов обуславливает высокий риск церебрального поражения у пациентов с АГ [44-48].

Спектр КН у пациентов с АГ

Когнитивные расстройства при АГ развиваются постепенно и на ранних этапах носят пре-

имущественно додементный характер. По данным нейровизуализации, у большинства пациентов с длительным течением АГ выявляются структурные изменения головного мозга, включая очаги поражения белого вещества. Почти у 50% больных обнаруживаются так называемые "немые" инфаркты мозга, которые рассматриваются как один из морфологических субстратов последующего снижения когнитивных функций [40, 41, 49].

На начальных стадиях преобладают следующие симптомы: снижение концентрации внимания, утомляемость при интеллектуальной нагрузке, брадифрения, трудности планирования и ухудшение кратковременной памяти. Нередко пациенты отмечают колебания когнитивной продуктивности и ощущение "тумана в голове", что часто объясняется возрастом или стрессом и приводит к поздней диагностике КН.

По мере прогрессирования формируется спектр сосудистых КН — от субъективных и легких форм до сосудистой деменции. При хроническом течении АГ снижение когнитивных функций развивается постепенно, тогда как после инсульта выраженный дефицит манифестирует в течение 3–6 мес. [50].

Для сосудистых КН характерен лобно-подкорковый тип дисфункции, обусловленный поражением белого вещества. Преимущественно страдают исполнительные функции, внимание и психомоторная скорость [51, 52]. Мнестические нарушения чаще связаны с дефектами организации и извлечения информации при относительной сохранности процессов хранения, что позволяет дифференцировать сосудистые КН от нейродегенеративных процессов, прежде всего болезни Альцгеймера [53].

Нейропсихологическое обследование пациентов с АГ выявляет сочетание умеренных КН и эмоционально-астенических нарушений. Наиболее типичны следующие изменения: замедление переработки информации, снижение концентрации внимания, трудности переключения и уменьшение вербальной продуктивности. У многих пациентов отмечаются астения, повышенная тревожность и субклинические депрессивные проявления. Эти изменения формируют когнитивно-астенический профиль, негативно влияющий на повседневное функционирование и приверженность терапии [54].

Диагностика КН

Для раннего выявления когнитивного дефицита используются следующие стандартизированные инструменты¹:

1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) для скрининга при подозрении на сосудистые КН. Методика позволяет оценить

исполнительные функции, внимание, зрительно-пространственные навыки, память и абстрактное мышление [55].

2. Тест Мини-Ког в качестве первичного скрининга в амбулаторных условиях. Включает в себя запоминание трех слов и задание на рисование часов с указанием времени [56].

3. Тест символично-цифрового кодирования применяется для оценки скорости переработки информации и концентрации внимания¹.

Дальнейшая тактика ведения определяется выраженностью выявленных КН. При выявлении умеренных отклонений проводится диагностика легких КН, тогда как утрата самостоятельности в повседневной деятельности свидетельствует о формировании деменции¹.

Важной частью обследования является оценка повседневной активности пациента и степени его дезадаптации, в т.ч. с учетом информации от родственников. Это позволяет дифференцировать субъективное когнитивное снижение, легкие и умеренные нарушения и деменцию¹.

Моксонидин (Физиотенз®): контроль АД, органопroteкция и позиция в клинических рекомендациях

Моксонидин (Физиотенз®) является селективным агонистом имидазолиновых I₁-рецепторов, локализованных преимущественно в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга — ключевой структуре центральной регуляции периферической СНС.

Активация I₁-рецепторов приводит к снижению периферической симпатической активности и сопровождается [57]:

- уменьшением концентрации норадреналина в плазме крови;
- снижением общего периферического сосудистого сопротивления;
- умеренным снижением частоты сердечных сокращений;
- уменьшением активности ренина плазмы.

За счет подавления симпатической гиперактивности уменьшается периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению АД. Это особенно значимо для пациентов с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением, при которых симпатикотония играет ключевую роль в формировании устойчивой АГ.

Антигипертензивная эффективность моксонидина

Антигипертензивный эффект моксонидина подтвержден в ряде рандомизированных клинических исследований. Показано, что при применении препарата в режиме монотерапии в дозе 0,2–0,4 мг/сут. отмечается снижение САД на 15–25 мм рт.ст., снижение ДАД на 10–15 мм рт.ст. [58].

¹ Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. 2024г. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/617_5.

При использовании моксонидина в составе комбинированной терапии с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы наблюдается дополнительное снижение САД на 22-25% и ДАД на 18-20%, при этом целевые уровни АД достигаются у >70% пациентов [59].

Влияние моксонидина на инсулинорезистентность и метаболические параметры

Метаболические эффекты моксонидина наиболее изучены у пациентов с АГ в сочетании с инсулинорезистентностью [60, 61]. В рандомизированном исследовании ALMAZ у пациентов с АГ и сниженной чувствительностью к инсулину применение моксонидина в дозе 0,4 мг/сут. в течение 16 нед. сопровождалось статистически значимым улучшением показателей углеводного обмена. Отмечено снижение индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) на 25-28%, уменьшение уровня инсулина натощак на 20-30% и повышение чувствительности тканей к инсулину на 21-26%. Эти изменения отражают не только уменьшение компенсаторной гиперинсулинемии, но и восстановление периферической инсулиночувствительности, что имеет особое значение для пациентов с метаболическим синдромом [61].

По влиянию на показатели углеводного обмена эффект моксонидина оказался сопоставим с действием метформина в дозе 1000 мг/сут., однако реализуется через иной механизм. Если метформин преимущественно снижает печеночную продукцию глюкозы, то моксонидин оказывает метаболическое действие за счет уменьшения центральной симпатической активности и снижения нейрогуморальной стимуляции периферических тканей [61].

Клинические наблюдения у пациентов с метаболическими нарушениями также показывают, что при длительной терапии моксонидином отмечаются благоприятные изменения антропометрических показателей и параметров липидограммы [62, 63]. Через 6 мес. лечения зарегистрированы:

- снижение массы тела на 6-8%;
- уменьшение окружности талии на 4-6 см;
- снижение уровня триглицеридов на 12-18%;
- повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на 5-8%.

Вероятным механизмом этих изменений считается снижение симпатической стимуляции жировой ткани и уменьшение гиперинсулинемии, что способствует нормализации липолиза и уменьшению висцерального ожирения.

Благоприятное влияние моксонидина на углеводный и липидный обмен выгодно отличает его от некоторых тиазидных диуретиков и β -адреноблокаторов, которые могут снижать чувствительность к инсулину и способствовать развитию метаболических нарушений [58, 59].

Плейотропные эффекты моксонидина у женщин в пери- и постменопаузе

Пери- и постменопаузальный периоды сопровождаются выраженной нейрогуморальной перестройкой. Снижение уровня эстрогенов приводит к утрате их кардиометаболической защиты и усилению симпатической активности. Повышение тонуса СНС в этот период ассоциировано с учащением вазомоторных симптомов (приливы, ночная потливость), развитием инсулинорезистентности, увеличением абдоминального ожирения и ускорением потери минеральной плотности костной ткани.

С учетом роли симпатической гиперактивации в формировании климактерических и метаболических нарушений применение моксонидина у женщин в пери- и постменопаузе рассматривается как патогенетически обоснованное. В клинических наблюдениях показано, что терапия моксонидином сопровождается [64]:

- уменьшением выраженности климактерического синдрома на 20-30%;
- снижением частоты приливов на ~25%;
- улучшением субъективной переносимости проявлений вегетативной дисрегуляции;
- положительной динамикой метаболических показателей.

Интерес представляют данные о возможном влиянии моксонидина на костный обмен. В наблюдениях продолжительностью 12 мес. у женщин, получавших препарат, отмечено увеличение минеральной плотности костной ткани на 1,5-2,0% по сравнению с исходным уровнем [65].

Предполагается, что этот эффект может быть связан со снижением симпатической активности и уменьшением стимуляции β -адренорецепторов костной ткани, что потенциально способствует замедлению процессов костной резорбции и нормализации ремоделирования.

Следует учитывать, что имеющиеся результаты носят ограниченный характер и требуют подтверждения в более крупных проспективных исследованиях. Тем не менее они позволяют рассматривать моксонидин как вариант АГТ с дополнительными преимуществами у женщин с АГ в пери- и постменопаузе, особенно при наличии сопутствующих метаболических нарушений.

Органопротективные свойства моксонидина

Кардиопротективный эффект моксонидина связывают, прежде всего, со снижением симпатической гиперактивации, которая играет важную роль в формировании концентрической гипертрофии ЛЖ и развитии диастолической дисфункции.

При использовании моксонидина в составе комбинированной терапии с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы отмечено снижение скорости пульсовой волны на 23,1%, уменьшение индекса аугментации на 11-12% и сни-

жение параметров отраженной волны на 12,4% [58, 59]. Поскольку уменьшение скорости пульсовой волны на >20% считается клинически значимым показателем снижения артериальной жесткости, такие изменения рассматриваются как прогностически благоприятные.

Через 24 нед. комбинированной терапии с включением моксонидина также отмечались положительные изменения ЭхоКГ параметров. Частота выявления гипертрофии ЛЖ уменьшалась с 86,1 до 50,0%, выраженность гипертрофии снижалась на 36,1%, а индекс массы миокарда ЛЖ уменьшался на 6,4-11% [66].

Одновременно наблюдалось улучшение показателей диастолической функции. Время замедления раннего диастолического наполнения сокращалось на 11,4%, изоволюмическое время релаксации на 9,8%. Соотношение E/A (отношение максимальной скорости кровотока при расслаблении левого желудочка в раннюю диастолу (волна E) к максимальной скорости кровотока в позднюю диастолу, вызванного сокращением предсердий (волна A) увеличивалось на 16,0%, тогда как показатель E/e' (соотношение скорости трансмитрального потока к скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу) снижался на 5,3% для септального и на 4,8% для латерального сегмента [66]. Эти изменения указывают на уменьшение ригидности миокарда и улучшение процессов активной релаксации ЛЖ. Снижение E/e' отражает уменьшение давления наполнения ЛЖ, что имеет значение для профилактики прогрессирования диастолической СН.

Согласно действующей инструкции по медицинскому применению, моксонидин противопоказан при острой СН и хронической СН III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. У пациентов с СН I-II функционального класса его применение допускается².

Нефропротективные эффекты моксонидина связывают со снижением внутрипочечного сосудистого сопротивления и уменьшением симпатической стимуляции почечных артерий. У пациентов с исходной микроальбуминурией через 12 нед. терапии частота ее выявления снижалась на 45,3% ($p < 0,001$), что может рассматриваться как признак регресса раннего почечного поражения при АГ. Допплерографическое исследование почечного кровотока также показало достоверное уменьшение индекса резистентности в почечных артериях, что свидетельствует о снижении внутрипочечного

сосудистого сопротивления и возможном улучшении перфузии почечной паренхимы [67, 68].

В ряде клинических наблюдений у пожилых пациентов с АГ на фоне терапии моксонидином отмечалось умеренное улучшение когнитивных показателей, включая продуктивное запоминание и параметры мышления, на ~10-15%. Предполагается, что этот эффект может быть связан со снижением центральной симпатической активности, уменьшением колебаний системного давления и снижением сосудистой ригидности, что способствует стабилизации мозгового кровотока [69].

Категории пациентов с наибольшей ожидаемой пользой от терапии моксонидином

С учетом имеющихся данных моксонидин может рассматриваться как компонент АГТ у пациентов с АГ и сопутствующими состояниями, ассоциированными с повышенной симпатической активностью:

- абдоминальное ожирение;
- метаболический синдром;
- инсулинорезистентность или предиабет;
- сахарный диабет;
- пери- и постменопаузальный период;
- хроническая болезнь почек на различных стадиях с коррекцией дозы при необходимости;
- хроническая СН I-II класса при отсутствии противопоказаний;
- легкие и умеренные КН.

В этих клинических ситуациях моксонидин может использоваться в составе комбинированной АГТ при недостаточном контроле АД.

Позиция практикующих специалистов по вопросам применения моксонидина: результаты экспертного голосования

С целью оценки аспектов применения моксонидина (оригинальный препарат — Физиотенз®) в России в ходе ежегодного форума спикеров был проведен интерактивный опрос присутствующих специалистов. В опросе приняли участие практикующие терапевты и кардиологи с многолетним опытом работы.

Большинство респондентов (68%) на вопрос о назначении препарата Физиотенз® пациентам с предстадий СН ответили положительно. В качестве основных причин назначения специалисты отмечали не только влияние препарата на метаболические показатели, но и его потенциальное воздействие на параметры сердечной функции (рисунок 1). Таким образом, по результатам опроса в реальной клинической практике моксонидин рассматривается специалистами как компонент АГТ, который может использоваться для достижения контроля АД и ограничения прогрессирования структурно-функционального ремоделирования миокарда, таким образом, уменьшая вероятность развития хронической СН.

² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата Физиотенз®. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6f90d030-ef81-4028-ad07-46b40d1b29c3.

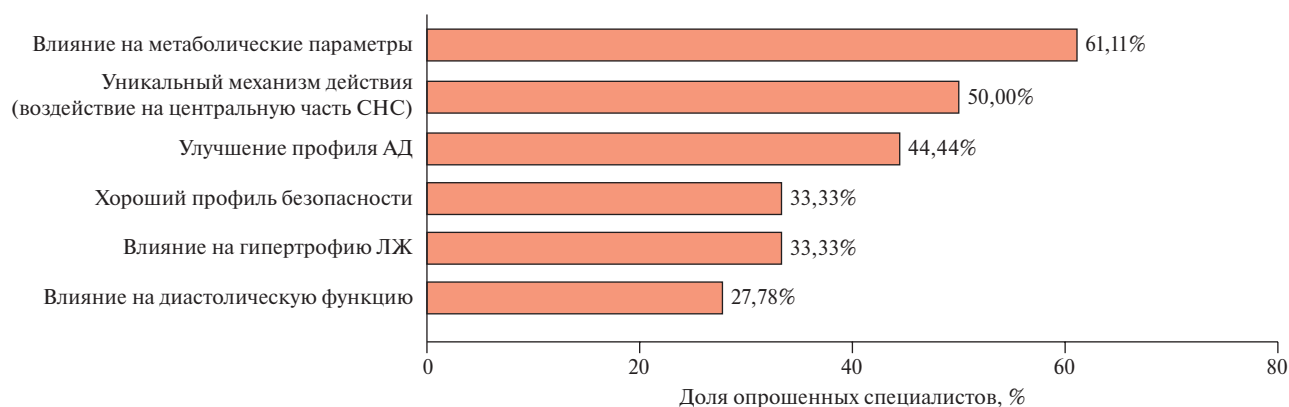


Рис. 1 Результаты опроса "Почему стоит назначить Физиотенз® пациенту с предстадийной СН? (выберите один или несколько вариантов ответа)".

Примечание: АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система.

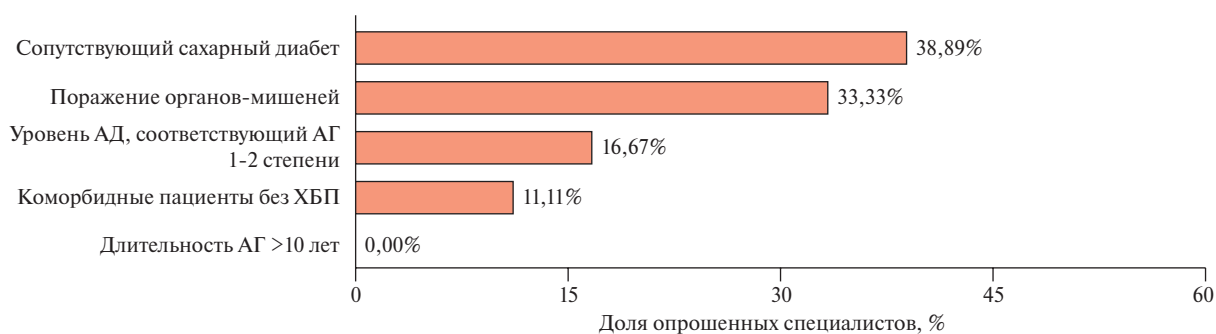


Рис. 2 Результаты опроса "В каких клинических ситуациях у пациентов с неконтролируемой АГ и хронической СН Вы начинаете терапию препаратом Физиотенз® сразу с дозы 0,4 мг? (один вариант ответа)".

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек.

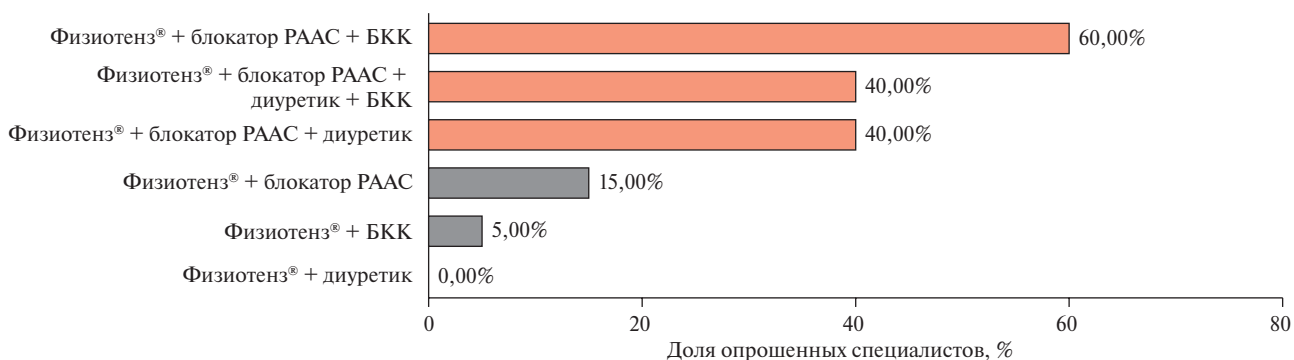


Рис. 3 Результаты опроса "При комбинации препарата Физиотенз® с какими препаратами Вы отмечаете наилучший терапевтический эффект? (выберите до 3-х вариантов ответа)".

Примечание: БКК — блокатор кальциевых каналов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

При обсуждении возможности применения препарата Физиотенз® у пациентов с АГ и хронической СН I-II функционального класса 83% опрошенных поддержали такую терапевтическую стратегию.

Отдельный вопрос был посвящен выбору стартовой дозы препарата. При обсуждении возможно-

сти начала терапии с дозы 0,4 мг у пациентов с неконтролируемой АГ и признаками хронической СН выяснилось, что решение о более интенсивной начальной терапии чаще принимается при наличии сопутствующих заболеваний и поражения органов-мишеней (рисунок 2), а выбор дозы в клинической

практике определяется индивидуальными особенностями пациента.

При анализе наиболее предпочтительных схем лечения большинство специалистов (60%) указали на использование препарата Физиотенз® преимущественно в составе 3-компонентной АГТ. Часть специалистов также применяет препарат в 2-х- или 4-компонентных схемах. Наиболее часто моксонидин комбинируется с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II, диуретиками и антагонистами кальция (рисунок 3). В целом, по данным опроса, в реальной практике Физиотенз® рассматривается как компонент комбинированной терапии, способствующий достижению целевых уровней АД и дополняющий механизмы действия базисных препаратов на любом этапе терапии АГ.

Часть респондентов (22%) также отметили улучшение когнитивных показателей у некоторых пациентов на фоне регулярного приема препарата Физиотенз®. Хотя этот эффект не является основной целью АГТ, подобные наблюдения отражают интерес специалистов к нейропротективным свойствам препарата.

В ходе обсуждения тактики ведения пациентов с АГ и одышкой также был затронут вопрос определения уровня НУП как маркера ранней сердечной дисфункции. По результатам голосования 59% специалистов назначают данное исследование регулярно, 36% прибегают к нему в зависимости от клинической ситуации и лишь 4,5% респондентов не применяют данный биомаркер в повседневной практике. Эти данные свидетельствуют о широком использовании лабораторных маркеров при ранней диагностике СН.

Заключение

Неконтролируемая АГ представляет собой системное патологическое состояние. Ее хроническое течение сопровождается нейрогуморальными и метаболическими перестройками, включая гиперактивацию СНС, эндотелиальную и микрососудистую дисфункцию, а также хроническое низкоинтенсивное воспаление. Совокупность этих процессов лежит в основе прогрессирующего поражения органов-мишеней.

Литература/References

1. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Tomiyama H. Vascular function: a key player in hypertension. *Hypertens Res*. 2023;46(9):2145-58. doi:10.1038/s41440-023-01354-3.
3. Grassi G, Drager LF. Sympathetic overactivity, hypertension and cardiovascular disease: state of the art. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(sup1):5-13. doi:10.1080/03007995.2024.2305248.
4. Santisteban MM, Iadecola C, Carnevale D. Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment. *Hypertension*. 2023;80(1):22-34. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18085.
5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
6. Khan SS, Berwanger O, Fiuzat M, et al. Prioritising the primary prevention of heart failure. *Lancet*. 2025;406(10508):1138-53. doi:10.1016/S0140-6736(25)01393-5.

Клинические данные демонстрируют, что неконтролируемая АГ является важным фактором прогрессирования СН и сосудистых КН. Особое значение имеет предстатия СН, которую можно рассматривать как "окно возможностей", когда структурные и функциональные изменения миокарда еще могут быть частично обратимы. Это делает раннее вмешательство особенно важным.

Метаболические нарушения усиливают ремоделирование миокарда, способствуют развитию диастолической дисфункции и усугубляют цереброваскулярные изменения. Поэтому стратегия ведения пациентов с неконтролируемой АГ не может ограничиваться только снижением АД, а должна включать коррекцию нейрогуморальных и метаболических ФР.

В этом контексте моксонидин может рассматриваться как патогенетически обоснованный компонент комплексной терапии АГ у пациентов с сопутствующими состояниями, ассоциированными с повышенной симпатической активностью. Снижение центральной симпатической стимуляции на фоне применения моксонидина сочетается с благоприятным влиянием на показатели углеводного обмена и инсулинорезистентность. Дополнительный клинический интерес представляют органопротективные эффекты моксонидина, включая улучшение параметров сосудистой жесткости, положительную динамику структурно-функциональных показателей миокарда, снижение микроальбуминурии и нейропротективные свойства.

Результаты экспертного опроса практикующих врачей подтверждают, что в реальной клинической практике возрастает интерес к стратегиям лечения, направленным не только на контроль АД, но и на персонализированный подход к терапии пациентов.

Более широкое использование подходов, ориентированных на ключевые механизмы поражения органов-мишеней, может рассматриваться как перспективное направление профилактики СН и сосудистых когнитивных расстройств у пациентов с неконтролируемой АГ.

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

7. Piepoli MF, Adamo M, Barison A, et al. Preventing heart failure: a position paper of the Heart Failure Association in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):275-300. doi:10.1093/eurjpc/zwab147.
8. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
9. 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.
10. Galyavich AS, Nedogoda SV, Arutyunov GP, et al. About the classification of heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(9):5584. (In Russ.) Галявич А. С., Недогода С. В., Арутюнов Г. П. и др. О классификации хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(9):5584. doi:10.15829/1560-4071-2023-5584.
11. Gong FF, Campbell DJ, Prior DL. Noninvasive Cardiac Imaging and the Prediction of Heart Failure Progression in Preclinical Stage A/B Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(12):1504-19. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.001.
12. Young KA, Scott CG, Rodeheffer RJ, et al. Progression of Preclinical Heart Failure: A Description of Stage A and B Heart Failure in a Community Population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021;14(5). doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007216.
13. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017;5(8):543-51. doi:10.1016/j.jchf.2017.04.012.
14. Baffour PK, Jahangiry L, Jain S, et al. Blood pressure, hypertension, and the risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(5):529-56. doi:10.1093/eurjpc/zwad344.
15. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure. *Circulation.* 2002;106(24):3068-72. doi:10.1161/01.CIR.0000039105.49749.6F.
16. De Venecia T, Lu M, Figueredo VM. Hypertension in young adults. *Postgrad Med.* 2016;128(2):201-7. doi:10.1080/00325481.2016.1147927.
17. Carbone S, Lavie CJ, Elagizi A, et al. The Impact of Obesity in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):71-80. doi:10.1016/j.hfc.2019.08.008.
18. Camafort M, Dzudie A, Ivanovic B, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk assessment in patients with hypertension: a pooled analysis of 6 countries in Eastern and Southern Europe (SNAPSHOT study). *Eur Heart J.* 2024;45(Supplement_1). doi:10.1093/eurheartj/ehae666.2549.
19. Rotar OP, Moguchaya EV, Boyarinova MA, et al. Treatment of hypertensive patients in Russian real-world practice based on the data from 2025 blood pressure measurement campaign. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(9):6490. (In Russ.) Ротарь О. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А. и др. Особенности лечения пациентов с артериальной гипертензией в российской клинической практике по результатам акции измерения артериального давления 2025. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(9):6490. doi:10.15829/1560-4071-2025-6490.
20. Chun KH, Kang SM. Blood pressure and heart failure: focused on treatment. *Clin Hypertens.* 2024;30(1). doi:10.1186/s40885-024-00271-y.
21. Gerds E, Sudano I, Brouwers S, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(46):4777-88. doi:10.1093/eurheartj/ehac470.
22. Lala A, Tayal U, Hamo CE, et al. Sex Differences in Heart Failure. *J Card Fail.* 2022;28(3):477-98. doi:10.1016/j.cardfail.2021.10.006.
23. van Essen BJ, Emmens JE, Tromp J, et al. Sex-specific risk factors for new-onset heart failure: the PREVENT study at 25 years. *Eur Heart J.* 2025;46(16):1528-36. doi:10.1093/eurheartj/ehae868.
24. D'Costa Z, Spertus E, Hingorany S, et al. Cardiovascular Risk Associated with Menopause and Menopause Hormone Therapy: A Review and Contemporary Approach to Risk Assessment. *Curr Atheroscler Rep.* 2025;27(1):100. doi:10.1007/s11883-025-01343-6.
25. Du J, Liu J, Wang X, et al. The role of estrogen in the sex difference for the risk factors of heart failure with preserved ejection fraction. *Biol Direct.* 2025;20(1):28. doi:10.1186/s13062-025-00618-x.
26. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Babenko AYU, et al. Concept of an interdisciplinary consensus document on cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(1S):6533. (In Russ.) Шляхто Е. В., Недогода С. В., Бабенко А. Ю. и др. Концепция междисциплинарного согласительного документа по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(1S):6533. doi:10.15829/1560-4071-2025-6533.
27. Theodorakis N, Nikolaou M. From Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome to Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Proposing an Expanded Framework. *Biomolecules.* 2025;15(2):213. doi:10.3390/biom15020213.
28. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV. Hypertension in metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(1S):6536. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме. *Российский кардиологический журнал.* 2025;30(1S):6536. doi:10.15829/1560-4071-2025-6536.
29. Gentile F, Ghionzoli N, Borrelli C, et al. Epidemiological and clinical boundaries of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1233-43. doi:10.1093/eurjpc/zwab077.
30. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1810-34. doi:10.1016/j.jacc.2023.01.049.
31. Campbell P, Rutten FH, Lee MM, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: everything the clinician needs to know. *Lancet.* 2024;403(10431):1083-92. doi:10.1016/S0140-6736(23)02756-3.
32. Gallo G, Savoia C. Hypertension and Heart Failure: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6661. doi:10.3390/ijms25126661.
33. Akerman AP, Al-Roub N, Angell-James C, et al. External validation of artificial intelligence for detection of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Commun.* 2025;16(1):2915. doi:10.1038/s41467-025-58283-7.
34. Cannata A, McDonagh TA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *NEJM.* 2025;392(2):173-84. doi:10.1056/NEJMcp2305181.
35. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
36. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure

- Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
37. Savarese G, Schiattarella GG, Lindberg F, et al. Heart Failure and Obesity: Translational Approaches and Therapeutic Perspectives. A Scientific Statement of the Heart Failure Association of the ESC. Eur J Heart Fail. 2025;27(7):1273-93. doi:10.1002/ejhf.3676.
 38. van Dalen BM, Chin JF, Motiram PA, et al. Challenges in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in individuals with obesity. Cardiovasc Diabetol. 2025;24(1):71. doi:10.1186/s12933-025-02612-z.
 39. Vaisman DSh. Mortality from cerebrovascular diseases in the Russian Federation before and during the COVID-19 epidemic: regional differences. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024;27(4):12. doi:10.17116/profmed20242704112.
 40. Sierra C, Coca A. White Matter Lesions and Cognitive Impairment as Silent Cerebral Disease in Hypertension. Sci World J. 2006;6:494-501. doi:10.1100/tsw.2006.99.
 41. Wang T, Li Y, Guo X, et al. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling. J Magn Reson Imaging. 2016;43(3):635-43. doi:10.1002/jmri.25023.
 42. Sierra C, de la Sierra A, Mercader J, et al. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. J Hypertens. 2002;20(3):519-24. doi:10.1097/00004872-200203000-00028.
 43. Schmidt R, Scheltens Ph, Erkinjuntti T, et al. White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. Neurology. 2004;63(1):139-44. doi:10.1212/01.WNL.0000132635.75819.E5.
 44. Rivard A, Fabre JE, Silver M, et al. Age-Dependent Impairment of Angiogenesis. Circulation. 1999;99(1):111-20. doi:10.1161/01.CIR.99.1.111.
 45. Riddle DR, Sonntag WE, Lichtenwalner RJ. Microvascular plasticity in aging. Ageing Res Rev. 2003;2(2):149-68. doi:10.1016/S1568-1637(02)00064-8.
 46. Brown WR, Moody DM, Thore CR, et al. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. J Neurol Sci. 2007;257(1-2):62-6. doi:10.1016/j.jns.2007.01.015.
 47. Csiszar A, Tarantini S, Fülöp GA, et al. Hypertension impairs neurovascular coupling and promotes microvascular injury: role in exacerbation of Alzheimer's disease. Geroscience. 2017;39(4):359-72. doi:10.1007/s11357-017-9991-9.
 48. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, et al. Mechanisms of Vascular Aging: New Perspectives. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;65A(10):1028-41. doi:10.1093/gerona/glq113.
 49. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2010;9(7):689-701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
 50. Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. Circ Res. 2022;130(8):1252-71. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.319951.
 51. Parfenov VA, Starchina YA. Cognitive disorders in patients with essential hypertension and their treatment. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2011;(1):27-33. (In Russ.) Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;(1):27-33.
 52. Cristofori I, Cohen-Zimmerman S, Grafman J. Executive functions. Handb Clin Neurol. 2019:197-219. doi:10.1016/B978-0-12-804281-6.00011-2.
 53. Zakharov VV, Chernousov PA, Vekhova KA, Bogolepova AN. Cognitive impairment in patients with arterial hypertension. SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(4-2):41-8. (In Russ.) Захаров В.В., Черноусов П.А., Вехова К.А., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024;124(4-2):41-8. doi:10.17116/jnevro202412404241.
 54. Shishkova VN, Dranitsyna BG, Ustarbekova DB, et al. Features of neuropsychological characteristics of patients with arterial hypertension. Meditsinskiy Sovet. 2023;17(6):322-9. (In Russ.) Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Устарбекова Д.Б. и др. Особенности нейропсихологических характеристик у пациентов с артериальной гипертензией. Медицинский совет. 2023;17(6):322-9. doi:10.21518/ms2023-085.
 55. Komissarova NV, Byvaltseva VP, Michurina MA, et al. Assessment of cognitive functions on the MoCA scale in patients with endocrinological and cardiological profiles. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health). 2021;11(2):106-12. (In Russ.) Комиссарова Н.В., Бывальцева В.П., Мичурина М.А. и др. Оценка когнитивных функций по шкале моста у пациентов эндокринологического и кардиологического профилей. Вестник медицинского института "Реавиз": реабилитация, врач и здоровье. 2021;11(2):106-12. doi:10.20340/vmi-rvz.2021.2.CLIN.10.
 56. Esina EYu, Zujkova AA, Ostroushko NI, et al. Mini-cog test and MMSE scale in screening of cognitive disorders in elderly and senior people in a practice of a primary health doctor. Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(5):105-10. (In Russ.) Есина Е.Ю., Зуйкова А.А., Остроушко Н.И. и др. Тест "Мини-ког" и КШОПС в скрининге когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста в практике врача первичного звена здравоохранения. Профилактическая медицина. 2020;23(5):105-10. doi:10.17116/profmed202023051105.
 57. Moxonidine lowers plasma norepinephrine levels in CHF. Inpharma Weekly. 1999;(1195):20. doi:10.2165/00128413-199911950-00040.
 58. Skibitskiy VV, Gutova SR, Fendrikova AV, et al. Antihypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients with Arterial Hypertension and Prediabetes. Kardiologiya. 2020;60(4):10-7. (In Russ.) Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В. и др. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. Кардиология. 2020;60(4):10-7. doi:10.18087/cardio.2020.4.n1112.
 59. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Non-fixed combination perindopril+moxonidine for angioprotection in hypertensive patients with metabolic syndrome. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2021;14(6):499-504. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Возможности ангиопротекции при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме на терапии нефиксированной комбинацией периндоприл + моксонидин. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(6):499-504. doi:10.17116/kardio202114061499.
 60. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. J Hypertens Suppl. 1999;17(3):S29-35.
 61. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. Diabetes Obes Metab. 2006;8(4):456-65. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x.
 62. Krupicka J, Soucek M, Chroust K. The efficacy and safety of moxonidine in patients with metabolic syndrome (the O.B.E.Z.I.T.A. trial). Vnitř Lek. 2011;57(6):541-5.

63. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:541689. doi:10.1155/2013/541689.
64. Bakhshaliyev AB, Sabzalieva GM, Dzhakhangirov TSh. A new imidazoline receptor agonist, moxonidine, in optimization of arterial hypertension treatment among postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(1):37-44. (In Russ.) Бахшалиев А. Б., Сабзалиева Г. М., Джахангиров Т. Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием нового агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(1):37-44.
65. Dudinskaya EN, Tkachyeva ON, Bazaeva E V, et al. New possibilities of using moxonidin for blood pressure control in female patients with osteopenia. *Kardiologiya*. 2018;58(7S):36-45. (In Russ.) Дудинская Е. Н., Ткачёва О. Н., Базаева Е. В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(7S):36-45. doi:10.18087/cardio.2508.
66. Skibitsky VV, Gutova SR, Fendrikova AV. Potential of Combination Pharmacotherapy in Patients with Arterial Hypertension and Pre-diabetes: Focus on Organ Protection. *Kardiologiya*. 2025;65(3):26-34. (In Russ.) Скибицкий В. В., Гугова С. Р., Фендрикова А. В. Возможности комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом: фокус на органопroteкцию. *Кардиология*. 2025;65(3):26-34. doi:10.18087/cardio.2025.3.n2902.
67. Littlewood KJ, Greiner W, Baum D, et al. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol*. 2007;8(1):9. doi:10.1186/1471-2369-8-9.
68. Ebinç H, Ozkurt Z, Ebinç F, et al. Effects of Sympatholytic Therapy with Moxonidine on Serum Adiponectin Levels in Hypertensive Women. *J Int Med Res*. 2008;36(1):80-7. doi:10.1177/147323000803600111.
69. Martynov AI, Ostroumova OD. Additive effect of moxonidine (fisiotenz) in the treatment and arterial hypertension patients. *Clinical gerontology*. 2005;11(11):77-83. (In Russ.) Мартынов А. И., Остроумова О. Д. Возможности моксонидина (физиотенза) в лечении артериальной гипертонии у пожилых больных. *Клиническая геронтология*. 2005;11(11):77-83.

