

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

19(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

2023



**Прогностическая значимость NT-proBNP и ST2
при хронической сердечной недостаточности с сохраненной
и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка**

**Предикторы повторных сердечно-сосудистых событий
после инфаркта миокарда**

**Прикроватная ультразвуковая оценка венозного застоя
при хронической сердечной недостаточности**

**Роль окклюдера ушка левого предсердия в течении хронической
сердечной недостаточности**

**Биомаркеры в прогнозировании хронической сердечной
недостаточности после имплантации кардиовертера-дефибриллятора**

Синдром Велленса

**Влияние никорандила на перфузию миокарда при неизмененных
коронарных артериях**

Систематический обзор и метаанализ: критический взгляд

Легочная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность

Антагонисты альдостерона при артериальной гипертензии

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (8%)



www.rpcardio.com

РФК

Кординик®

ВАЗОДИЛАТАТОР С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ



- ♥ Снижает количество приступов стенокардии
- ♥ Оказывает кардиопротективное действие
- ♥ Устраняет спазм коронарных артерий
- ♥ Улучшает прогноз ИБС

Никорандил включен в рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» МЗ РФ

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

Основатели журнала — д.м.н., профессор, академик РАН Рафаэль Гегамович Оганов и д.м.н., профессор Виталий Аркадьевич Рогов

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2023; т.19, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2023; v.19, N 4

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован
Роскомнадзором 16.01.2023 (ПИ № ФС 77-82859)

Учредитель — ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ

Установочный тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год
Подписные индексы.

Объединенный каталог «Пресса России» — 81306:
— «УРАЛ ПРЕСС»

— интернет-каталог агентства «Книга-Сервис»,
— каталоги стран СНГ

Перепечатка материалов и иллюстраций в печатном или электронном
виде из журнала допускается только с письменного разрешения
учредителя

Журнал с открытым доступом/Open Access

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals
Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования
(включен в ядро РИНЦ) Science Index (8%)

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2021 г. — 0,885

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала
www.rpcardio.com и на сайте Научной Электронной Библиотеки
www.elibrary.ru

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 330

Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Издательство Проспект»

121471, г. Москва, ул. Рязановская, д. 51А, стр. 1

Издатель:

ООО «СИЛИЦА-ПОЛИГРАФ»

119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-254

Тел.: +7 (495) 585 44 15 (размещение рекламы)

E-mail: vasilyev.rfc@yandex.ru

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Дизайн, верстка

Звездкина В.Ю.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

На платформе PKP OJS

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Design, desktop publishing

Zvezdkina V.Yu.

Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Powered by PKP OJS

Лицензия на шрифты: 23071940 от 14 июля 2023 г.

Номер подписан в печать 31 августа 2023 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2023

Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шальнова С.А. (Москва, Россия)

Научный редактор

Скрипка А.И. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Бутина Е.К. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва, Россия)

Ахмеджанов Н.М. (Москва, Россия)

Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Бурцев В.И. (Москва, Россия)

Васюк Ю.А. (Москва, Россия)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва, Россия)

Горбунов В.М. (Москва, Россия)

Дошчицин В.Л. (Москва, Россия)

Ежов М.В. (Москва, Россия)

Задонченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Калинина А.М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж.Д. (Москва, Россия)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Концевая А.В. (Москва, Россия)

Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва, Россия)

Лишута А.С. (Москва, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Лукьянов М.М. (Москва, Россия)

Мартынов А.И. (Москва, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Метельская В.А. (Москва, Россия)

Митковская Н.П. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д.В. (Москва, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Подзолков В.И. (Москва, Россия)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Индия)

Савенков М.П. (Москва, Россия)

Смирнова М.И. (Москва, Россия)

Сычев Д.А. (Москва, Россия)

Ткачева О.Н. (Москва, Россия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Шостак Н.А. (Москва, Россия)

Якусевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

Editor-in-Chief

Drapkina O.M. (Moscow, Russia)

Deputies Editor-in-Chief

Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)

Shalnova S.A. (Moscow, Russia)

Scientific Editor

Skipka A.I. (Moscow, Russia)

Executive Editor

Butina E.K. (Moscow, Russia)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow, Russia)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow, Russia)

Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Burtsev V.I. (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu.A. (Moscow, Russia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow, Russia)

Gorbunov V.M. (Moscow, Russia)

Doshchitsin V.L. (Moscow, Russia)

Ezhov M.V. (Moscow, Russia)

Zadionchenko V.S. (Moscow, Russia)

Zakirova A.N. (Ufa, Russia)

Kalinina A.M. (Moscow, Russia)

Kobalava Z.D. (Moscow, Russia)

Konradi A.O. (St-Petersburg, Russia)

Kontsevaya A.V. (Moscow, Russia)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow, Russia)

Lishuta A.S. (Moscow, Russia)

Lopatin Yu.M. (Volgograd, Russia)

Loukianov M.M. (Moscow, Russia)

Martynov A.I. (Moscow, Russia)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk, Russia)

Metelskaya V.A. (Moscow, Russia)

Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow, Russia)

Nebieridze D.V. (Moscow, Russia)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Podzolkov V.I. (Moscow, Russia)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (India)

Savenkov M.P. (Moscow, Russia)

Smirnova M.I. (Moscow, Russia)

Sychev D.A. (Moscow, Russia)

Tkacheva O.N. (Moscow, Russia)

Shalaev S.V. (Tyumen, Russia)

Shostak N.A. (Moscow, Russia)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl, Russia)

Yakushin S.S. (Ryazan, Russia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогностическая значимость биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Толмачева А. В., Шведов И. И., Иванников А. А., Акйол Ю. В. 310

Региональные особенности госпитализаций и амбулаторных обращений за медицинской помощью среди взрослого населения с установленной артериальной гипертензией

Шепель Р. Н., Колесникова М. И., Лусников В. П., Концевая А. В., Драпкина О. М. 320

Предикторы повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с односудистым поражением коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Олейников В. Э., Аверьянова Е. В., Тонкоглаз А. А., Лукьянова М. В. 331

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Прикроватная ультразвуковая оценка венозного застоя по протоколу VExUS при хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение

Кобалава Ж. Д., Асланова Р. Ш., Сафарова А. Ф., Вацик-Городецкая М. В. 341

Особенности течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия

Певзнер Д. В., Кострица Н. С., Меркулова И. А., Дорогун О. Б., Явелов И. С., Комаров А. Л. 350

Использование биомаркеров в прогнозировании смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

Илов Н. Н., Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Каримов И. Р., Нечепуренко А. А., Бойцов С. А. 359

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром Велленса в клинической практике

Переверзева К. Г., Дубова Н. В., Бирюков С. А., Ножов Г. В., Якушин С. С. 367

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Ivannikov A. A., Akyol I. V. 310

Regional features of hospitalizations and outpatient medical care among adults with established hypertension

Shepel R. N., Kolesnikova M. I., Lusnikov V. P., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. 320

Predictors of recurrent cardiovascular events in patients with a single-vessel coronary artery disease after ST-segment elevation myocardial infarction

Oleynikov V. E., Averyanova E. V., Tonkoglaз A. A., Lukyanova M. V. 331

NOTES FROM PRACTICE

Bedside ultrasound assessment of venous congestion by VExUS protocol in chronic heart failure: clinical associations and prognostic value

Kobalava Zh. D., Aslanova R. Sh., Safarova A. F., Vatsik-Gorodetskaya M. V. 341

Clinical features of heart failure in patients with atrial fibrillation: the role of the endovascular left atrial appendage closure

Pevzner D. V., Kostritsa N. S., Merkulova I. A., Dorogun O. B., Yavelov I. S., Komarov A. L. 350

Biomarkers — predictors of death from complications of cardiovascular diseases in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillator

Ilov N. N., Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Karimov I. R., Nechepurenko A. A., Boytsov S. A. 359

CLINICAL CASE

Wellens' syndrome in clinical practice

Pereverzeva K. G., Dubova N. V., Biryukov S. A., Nozhov G. V., Yakushin S. S. 367



III Международная научно-практическая конференция

«Огановские чтения»

8 декабря 2023 года



Формат участия -
очный и дистанционный

08 декабря 2023 г. накануне 86-летия академика РАН Рафаэля Гегамовича Оганова, первого директора ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, состоится III Международная научно-практическая конференция «Огановские чтения» в память о выдающемся ученом.

Мероприятие включено в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2023 год.

Основные темы мероприятия:

- Хронические неинфекционные заболевания в амбулаторной практике
- Диспансеризация и диспансерное наблюдение
- Коморбидная патология в амбулаторной практике
- Профилактика, диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов
- Паллиативная помощь в амбулаторных условиях
- Новые технологии в амбулаторной практике врача
- Смежные специальности (неврология, гастроэнтерология, кардиология, пульмонология, эндокринология, офтальмология, оториноларингология, и др.)
- Общественное здоровье, профилактика и реабилитация в практике врача ПМСП
- Приоритетные проекты Минздрава России по первичной медико-санитарной помощи
- Клинические рекомендации (протоколы) при оказании ПМСП населению



Информация
о мероприятии
доступна
на сайте
www.ropniz.ru

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

**Прием заявок для участия с докладом
заканчивается за 2 месяца до начала
мероприятия**



И НЕВАЖНО СКОЛЬКО СТУПЕНЕК...



СПИРОНОЛАКТОН
Верошпирон
Калийсберегающий диуретик

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ
на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ*

**ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» Россия,
119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
+7(495) 987-1880, e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Рег. уд. – таблетки 25 мг – ПН№01268/01 от 14.05.2019
капсулы 50 и 100 мг – ПН№011953/01 от 05.09.2019
Инструкция по медицинскому применению
препарата Верошпирон.

Влияние длительной терапии никорандилом на показатели перфузии миокарда по данным стресс-объемной компьютерной томографии с трифосаденином у пациентки с ишемической болезнью сердца при неизмененных коронарных артериях

Егоркина О. Ф., Соболева Г. Н., Гаман С. А., Карпов Ю. А., Терновой С. К. 375

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Систематический обзор и метаанализ: критический взгляд на методологию проведения

Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Лобастов К. В., Микаелян М. В., Михайленко Е. В., Суворов А. Ю., Счастливцев И. В., Джioева О. Н., Матвеев В. В., Акимова Е. С., Сытков В. В., Дубар Э., Драпкина О. М. 382

Легочная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: альтернативные индексы правожелудочково-артериального сопряжения

Мареева В. А., Клименко А. А., Шостак Н. А. 398

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Изменение представлений о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов при лечении артериальной гипертензии

Гиляревский С. Р., Ладыгина Д. О. 403

ЮБИЛЕЙ

К юбилею — Якушин Сергей Степанович

Переверзева К. Г. 413

Effect of long-term nicorandil therapy on myocardial perfusion parameters according to triphosadenine stress-volume computed tomography in a patient with non-obstructive coronary artery disease: a care report

Egorkina O. F., Soboleva G. N., Gaman S. A., Karpov Y. A., Ternovoy S. K. 375

POINT OF VIEW

Systematic Review and Meta-analysis: A Critical Examination of the Methodology

Martsevich S. Yu., Navasardyan A. R., Lobastov K. V., Mikaelyan M. V., Mikhaylenko E. V., Suvorov A. Yu., Schastlivtsev I. V., Dzhioeva O. N., Matveev V. V., Akimova E. S., Sytkov V. V., Dubar E., Drapkina O. M. 382

Pulmonary hypertension and heart failure: alternative indexes of right ventricular-pulmonary artery coupling

Mareyeva V. A., Klimenko A. A., Shostak N. A. 398

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Paradigm shift on the role of mineralocorticoid receptor antagonists in hypertension therapy

Gilyarevsky S. R., Ladygina D. O. 403

ANNIVERSARIES

For the anniversary of Sergey S. Yakushin

Pereverzeva K. G. 413

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогностическая значимость биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А. *, Толмачева А. В., Шведов И. И., Иванников А. А., Акйол Ю. В.

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

Цель. Изучить прогностическую значимость кардиобиомаркеров – NT-proBNP и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и умеренно сниженной фракцией выброса (ХСНунФВ) левого желудочка.

Материал и методы. В исследование включены 207 пациентов с ХСН II-IV ФК NYHA (111 мужчин и 96 женщин), средний возраст – $72,6 \pm 11,4$ лет. На основании данных эхокардиографии (ЭхоКГ) пациенты были разделены на 3 группы: 1 – ХСНсФВ ($n=85$), 2 – ХСНунФВ ($n=50$); 3 (группа сравнения) – ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) ($n=72$). Всем больным, подписавшим информированное согласие, наряду со стандартным обследованием, проводилось количественное определение уровня сывороточных биомаркеров (NT-proBNP и sST2) иммуноферментным анализом. Оценка выживаемости проводилась через 12 месяцев после включения пациента в исследование.

Результаты. Исходные значения уровня NT-proBNP у пациентов ХСНунФВ составили $691,9 [248; 1915,5]$ пг/мл и были значимо выше, чем у ХСНсФВ – $445,8 [214,6; 945,7]$ пг/мл, но значимо ниже, чем при ХСНнФВ – $1131,4 [411,5; 3039,5]$ пг/мл, $p < 0,05$. Показатели sST2 в группе 1 ($23,21 [12,17; 48,7]$ нг/мл) и группе 2 ($27,11 [16,98; 53,76]$ нг/мл) не различались, но были значимо ниже, чем у больных ХСНнФВ ($44,6 [21,1; 93,5]$ нг/мл). В течение 12 месяцев первичной конечной точки достиг 51 пациент. Смертность от всех причин у больных с ХСНсФВ составила 11,8%, при ХСНунФВ – 31,9% ($p < 0,05$), а ХСНнФВ – 36%. У выживших в течение 12 месяцев пациентов, независимо от исходной ФВ ЛЖ, уровни NT-proBNP и sST2 были значимо ниже, чем умерших. У выживших пациентов с ХСНсФВ, показатели NT-proBNP ($443 [154; 862,8]$ пг/мл) и sST2 ($22,8 [12,3; 33,8]$ нг/мл) были ниже, чем у умерших ($1143,2 [223,9; 2021,9]$ пг/мл, $p < 0,05$) и $26,8 [9,6; 74,8]$ нг/мл, $p > 0,05$). У больных ХСНунФВ значения NT-proBNP и sST2 среди выживших и умерших составили $397,4 [128,9; 1088,5]$ vs $1939,7 [441,9; 2536]$ пг/мл ($p = 0,009$) и $18,6 [14,9; 30,27,1]$ vs $59,9 [53,76; 84,4]$ нг/мл ($p = 0,002$), соответственно. Значимых различий величин NT-proBNP и sST2 у больных с кардиальными и некардиальными причинами смерти выявлено не было. Показатели sST2 у умерших пациентов с ХСНсФВ ($26,8 [9,6; 74,8]$ нг/мл) и ХСНунФВ ($59,9 [53,76; 84,4]$ нг/мл) также не имели значимых различий ($p > 0,05$). По данным ROC-анализа у пациентов с ХСН ФВ ЛЖ $> 40\%$ уровень NT-proBNP > 746 пг/мл (AUC 0,709; $p = 0,005$) с чувствительностью 62% и специфичностью 69% и уровень sST2 $> 27,1$ нг/мл (AUC 0,742; $p = 0,03$) с чувствительностью 80% и специфичностью 75,8% являются предикторами неблагоприятного прогноза.

Заключение. Уровни NT-proBNP > 746 пг/мл и sST2 $> 27,1$ нг/мл следует рассматривать как предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ $> 40\%$.

Ключевые слова: sST2, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, отдаленная выживаемость.



Для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Толмачева А. В., Шведов И. И., Иванников А. А., Акйол Ю. В. Прогностическая значимость sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):310-319. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2919. EDN ZKXTXD

Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A. *, Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Ivannikov A. A., Akjol Yu. V.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the prognostic significance of NT-proBNP and growth stimulation expressed gene 2 (ST2) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF).

Material and methods. The study included 207 patients with NYHA class II-IV (111 men and 96 women) with mean age of $72,6 \pm 11,4$ years. Depending on echocardiographic data, patients were divided into 3 groups: 1 – HFpEF ($n=85$), 2 – HFmrEF ($n=50$); 3 (comparison group) – HF with reduced EF (HFrEF) ($n=72$). All patients who signed the informed consent, along with the standard examination, underwent a quantitative determination of the serum biomarker levels (NT-proBNP and sST2) by enzyme immunoassay. Survival was assessed 12 months after the enrollment.

Results. The initial values of NT-proBNP level in patients with HFmrEF were $691,9 [248; 1915,5]$ pg/ml and were significantly higher than in HFpEF – $445,8 [214,6; 945,7]$ pg/ml, but significantly lower than in HFrEF – $1131,4 [411,5; 3039,5]$ pg/ml, $p < 0,05$. The sST2 values in group 1 ($23,21 [12,17; 48,7]$ ng/ml) and group 2 ($27,11 [16,98; 53,76]$ ng/ml) did not differ, but were significantly lower, than in patients with HFrEF ($44,6 [21,1; 93,5]$ ng/ml). Within 12 months, 51 patients reached the primary endpoint. All-cause mortality in patients with HFpEF was 11,8%, in HFmrEF – 31,9% ($p < 0,05$), and HFrEF – 36%. In patients who survived for 12 months, regardless of the initial EF, NT-proBNP and sST2 levels were significantly lower than those who died. In survivors with HFpEF, NT-proBNP ($443 [154; 862,8]$ pg/ml) and sST2 ($22,8 [12,3; 33,8]$ ng/ml) values were lower than in those who died ($1143,2 [223,9; 2021,9]$ pg/ml, $p < 0,05$) and $26,8 [9,6; 74,8]$ ng/ml, $p > 0,05$). In patients with HFmrEF, NT-proBNP and sST2 values among survivors and deceased patients were $397,4 [128,9; 1088,5]$ vs $1939,7 [441,9; 2536]$ pg/

ml ($p=0,009$) and 18,6 [14,9;30,27,1] vs 59,9 [53,76;84,4] ng/mL ($p=0,002$), respectively. There were no significant differences in NT-proBNP and sST2 values in patients with cardiac and non-cardiac death. sST2 in deceased patients with HFpEF (26,8 [9,6; 74,8] ng/mL) and HFmrEF (59,9 [53,76; 84,4] ng/mL) also had no significant differences ($p>0,05$). According to ROC analysis in patients with HF and EF $>40\%$, NT-proBNP >746 pg/ml (AUC, 0,709; $p=0,005$) with sensitivity 62% and specificity 69% and sST2 $>27,1$ ng/ml (AUC, 0,742; $p=0,03$) with a sensitivity of 80% and a specificity of 75,8% are predictors of poor prognosis.

Conclusion. NT-proBNP >746 pg/ml and sST2 $>27,1$ ng/ml should be considered as predictors of poor prognosis in HF patients with EF $>40\%$.

Keywords: sST2, heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with mildly reduced ejection fraction, long-term survival.

For citation: Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Tolmacheva A. V., Shvedov I. I., Ivannikov A. A., Akyol I. V. Prognostic significance of NT-proBNP and sST2 in patients with heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):310-319. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2919. EDN ZKXTXD

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dragomiretskaya_natalia@mail.ru

Received/Поступила: 19.06.23

Review received/Рецензия получена: 20.06.2023

Accepted/Принята в печать: 16.08.2023

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, возникающий в исходе сердечно-сосудистых заболеваний и развивающийся в результате нарушения структуры и/или функции сердца, приводящий к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке в условиях дисбаланса нейрогормональных систем [1]. ХСН представляет собой одну из актуальных проблем современного здравоохранения в связи с большой распространенностью, высокими показателями госпитализации, смертности и инвалидизации, а также значимыми экономическими потерями [2].

В последнее время отмечается существенное изменение структуры ХСН — если ранее под самим термином «сердечная недостаточность» понимали почти исключительно снижение насосной (систолической) функции сердца (ХСНнФВ), то в настоящее время более 50% больных в общей структуре пациентов с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ХСНсФВ) [1, 3]. Специалисты связывают данный феномен как с усовершенствованием диагностических методик, так и с увеличением глобального бремени болезней, обусловленного увеличением продолжительности жизни населения и ростом заболеваемости артериальной гипертензией, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, фибрилляцией предсердий (ФП), служащих этиологическим факторами ХСНсФВ [3, 4]. Именно высокая частота коморбидности, наблюдаемая у больных с ХСНсФВ, объясняет особенности патофизиологических процессов, приводящих не только к формированию диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), но и к развитию системного низкоинтенсивного воспаления и патологии микроциркуляторного русла [5].

Выделение в 2016 г. пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ в самостоятельную группу было продиктова-

но необходимостью более детального изучения патофизиологических и клинических характеристик, подходов к терапии, исходов и прогноза у этой категории больных, значения ФВ ЛЖ которых зачастую являлись критериям исключения из исследований, посвященных как ХСНнФВ, так и ХСНсФВ [6]. Целым рядом работ было показано, что пациенты ХСН с ФВ ЛЖ 40-49%, занимающие по ряду клинических и функциональных характеристик некое промежуточное положение между ХСНсФВ и ХСНнФВ, обладают большим сходством с последней, в связи с чем с 2021 г. в отношении этих больных предложено использование термина ХСН с умеренно сниженной ФВ (ХСНунФВ) [7]. Небольшой коррективке подвергся и диапазон значений ФВ ЛЖ, соответствующих данному фенотипу [7, 8].

Помимо клинических симптомов и показателей эхокардиографии (ЭхоКГ), важным звеном постановки диагноза ХСН, особенно при отсутствии признаков систолической дисфункции ЛЖ, является определение уровня натрийуретических пептидов (НУП) — BNP (brain natriuretic peptide) и NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide). НУП широко используются в клинической практике не только в качестве независимых маркеров ранней диагностики ХСН, но в качестве суррогатных маркеров оценки прогноза и эффективности терапии [1]. Однако целый ряд параметров, таких как половая и расовая принадлежность, степень выраженности подкожной жировой клетчатки и эктопических жировых депо, а также широкий спектр сердечно-сосудистых (ФП, острый коронарный синдром, высокая легочная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии и пороки клапанов сердца) и некардиальных заболеваний (шок, ожирение, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая обструктивная болезнь легких, сепсис и другие инфекционные процессы, например новая корона-

вирусная инфекция (COVID-19)), могут искажать значения данных маркеров, что снижает их диагностические возможности [9-11]. В связи с этим представляется перспективной мультимаркерная модель диагностики и прогнозирования течения ХСН [9, 12-13]. В настоящее время продолжается поиск новых биомаркеров фиброза и миокардиального стресса, обладающих достаточной специфичностью и чувствительностью.

Одним из таких маркеров является стимулирующий фактор роста, кодируемый геном 2 (ST2), относящийся к семейству рецепторов интерлейкина-1 (IL-1) и имеющий 2 изоформы: растворимую (sST2) и трансмембранную (ST2L) [14]. Лигандом sST2 является цитокин интерлейкин-33 (IL-33), синтезируемый клетками легочных альвеол, а также эндотелием сосудов и фибробластами [15]. В ответ на повреждение или механический стресс миокард продуцирует и связывает IL-33 с ST2L, запуская кардиопротективный сигнальный каскад, направленный на предотвращение ремоделирования и фиброза сердца. Напротив, sST2 блокирует эти эффекты, приводя к гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу и нарушению диастолической и систолической функции ЛЖ [16]. По сравнению с НУП, уровень sST2 не зависит от возраста, индекса массы тела, влияния половых гормонов или степени снижения фильтрационной способности почек [17]. Доказано, что sST2 имеет высокую прогностическую значимость в оценке риска госпитализации, общей и сердечно-сосудистой смертности при остром коронарном синдроме, острой декомпенсированной сердечной недостаточности (CH) и ХСНнФВ [17, 18]. Исследования по изучению прогностической роли sST2 у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ >40% малочисленны и результаты их противоречивы [19-21], что и определило цель нашего исследования: изучить прогностическую значимость кардиобиомаркеров NT-proBNP и ST2 у больных ХСНсФВ и ХСНунФВ.

Материал и методы

В исследование включены 207 пациентов (111 мужчин и 96 женщин), средний возраст — $72,6 \pm 11,4$ лет, госпитализированных в клинику факультетской терапии №2 УКБ №4 Сеченовского Университета с явлениями ХСН II-IV ФК. Критериями включения явились возраст старше 18 лет, диагноз ХСН, установленный на основании клинико-анамнестических данных, уровня NT-proBNP >125 пг/мл и ЭхоКГ параметров. Критериями исключения стали отказ пациента от участия в исследовании, наличие таких тяжелых сопутствующих заболеваний как злокачественные новообразования, острые и тяжелые хронические заболевания почек (со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ по формуле CKD-EPI) <15 мл/мин/1,73 м²) и печени, воспали-

тельных заболеваний любых органов и систем инфекционной или аутоиммунной этиологии, анемия тяжелой степени, сахарный диабет 1 типа.

При проведении исследования были соблюдены положения Хельсинкской декларации. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом университета (протокол № 22-22 от 03.11.2022).

Всем пациентам наряду со стандартным физикальным, лабораторным и инструментальным обследованием, проводилось количественное определение уровня сывороточных биомаркеров NT-proBNP и sST2 методом иммуноферментного анализа.

На основании ЭхоКГ исследования, проводимого по стандартной методике в М- и В-режимах с помощью системы Toshiba Xario (Япония), пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 фенотипические группы: группа 1 — 85 пациентов с ХСНсФВ (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), группа 2 — 50 пациентов с ХСНунФВ (ФВ ЛЖ 41-49%); группа 3 — группа сравнения — 72 пациента с ХСНнФВ (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$).

В качестве первичной точки рассматривалась смерть от всех причин. Оценка выживаемости проводилась через 12 месяцев после включения пациента в исследование путем повторной госпитализации или телефонной связи с пациентом. Статистическая обработка результатов проводилась программами Statistica 12.0 и Medcalc 20.218. При статистической обработке данных для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) $\pm$ стандартное отклонение (σ); для переменных с ненормальным распределением — медиану, 25-й и 75-й перцентили — Me [Q25; Q75]. Статистическую значимость различий средних значений оценивали с помощью: t-критерия Стьюдента (p (t) — при нормальном распределении) и критерия Манна-Уитни (p (U) — для переменных с ненормальным распределением). При сравнении частотных показателей для оценки значимости использовали критерий χ^2 по Пирсону. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона (r — при нормальном распределении признака) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ — при ненормальном распределении признака). Метод логистической регрессии применялся с целью определения прогностических маркеров развития первичной конечной точки. Статистически значимым для всех используемых параметров принималось значение $p < 0,05$. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовался ROC-анализ с построением характерных кривых и расчетом площади под кривой (AUC). Значимым считали AUC >0,7. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Майера, для сравнения двух кривых использовался log-rank test.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с разными фенотипами ХСН.

Параметр	ХСНсФВ n=85	ХСНунФВ n=50	ХСНнФВ n=72
Возраст, лет	78 [65;83]	75,5 [65;80]	72 [66;79]
Пол, м (%)	28 (33)	31 (62)*	52 (72)*
ИМТ, кг/м ²	32,15 [27,3;37,1]	30,65 [25,9;37,2]	28,6 [24,8;33]*†
АГ+ИБС, n (%)	84 (98,8)	46 (92)*	62 (86,1)*
ОИМ, n (%)	30 (35,3)	26 (52)*	49 (68,1)*†
ФП, n (%)	38 (44,7)	33 (66)*	44 (72,4)*†
СД 2 типа, n (%)	21 (24,7)	17 (34)	21 (29,2)
ОНМК в анамнезе, n (%)	11 (13)	6 (12)	8 (11,1)
ХОБЛ, n (%)	16 (18,8)	14 (28)	22 (30,6)
ХБП, n (%)	58 (68)	35 (70)	47 (65)
СКФ _{СКД-EPI} , мл/мин/1,73м ²	53 [41,15;62]	47,6 [35,72;63,75]	50,3 [39,6;66,8]
Анемия, n (%)	12 (14,1)	12 (24)	17 (23,6)
ФВ ЛЖ, %	59 [54;62]	44 [42;47]*	36 [30,5;39]*†
Терапия, рекомендованная на амбулаторном этапе			
иАПФ, n (%)	61 (71,7)	34 (68)	60 (83,3)
АРНИ, n (%)	2 (2,4)	2 (4)	8 (11,1)*†
БРА, n (%)	22 (25,9)	14 (28)	4 (5,6)*†
БАБ, n (%)	51 (60)	36 (72)	70 (97,2)*†
АМКР, n (%)	30 (35,3)	26 (52)*	72 (100)*†
Петлевые диуретики, n (%)	18 (21,2)	42 (84)*	70 (97,2)*†
иНГКТ-2, n (%)	46 (54)	20 (40)	28 (38,9)

* p<0,05 при сравнении с 1 группой, † p<0,05 при сравнении со 2 группой

АГ – артериальная гипертензия, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БАБ – бета-адреноблокаторы, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ОИМ – острый инфаркт миокарда, СД2 – сахарный диабет 2 типа, СКФ_{СКД-EPI} – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ – ХСН с низкой ФВ ЛЖ (<40%), ХСНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (>50%), ХСНунФВ – ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (41-49%).

Результаты

Пациенты в изучаемых группах были сопоставимы по возрасту, величине индекса массы тела, этиологической структуре ХСН (табл. 1). В 1 группе пациентов преобладали женщины.

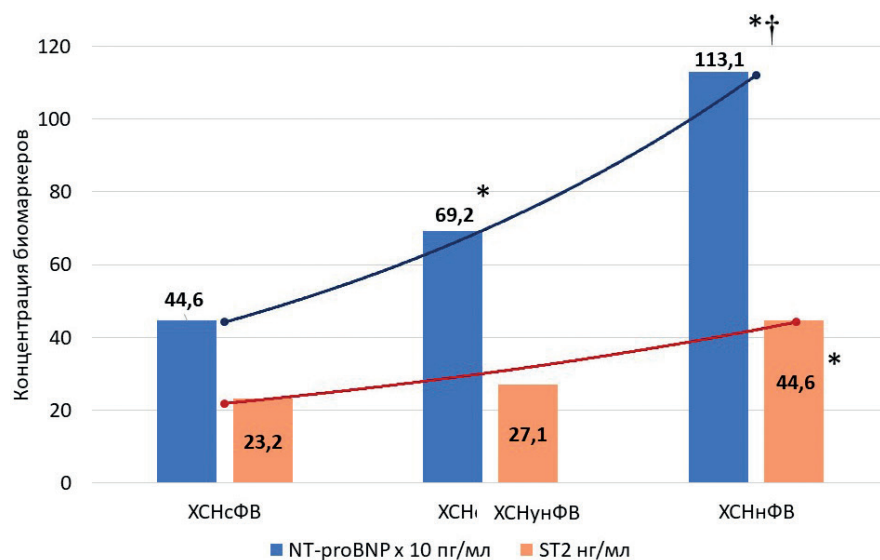
У подавляющего большинства пациентов этиологическими факторами ХСН были ишемическая болезнь сердца и/или артериальная гипертензия. Доля пациентов, перенесших инфаркт миокарда, была высокой, даже среди больных с ХСНсФВ, а при ХСНунФВ превышала 50%. У 2/3 больных ХСНунФВ была диагностирована постоянная или пароксизмальная форма ФП. Наиболее часто в качестве некардиальной сопутствующей патологии во всех группах выступал сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая болезнь почек, что позволяет сделать заключение о наличии большого количества кардиальных и некардиальных коморбидных состояний у пациентов ХСНсФВ и ХСНунФВ.

При анализе полученных результатов выявлено увеличение уровня NT-proBNP при ухудшении систолической функции ЛЖ. Медиана NT-proBNP у пациентов ХСНунФВ 691,9 [248; 1915,5] пг/мл

была значимо выше, чем у ХСНсФВ – 445,8 [214,6; 945,7] пг/мл, но значимо ниже, чем при ХСНнФВ – 1131,4 [411,5; 3039,5] пг/мл, p<0,05. Показатели sST2 также имели тенденцию к увеличению по мере снижения ФВ ЛЖ, достигая статистически значимого прироста только у больных ХСНнФВ – 44,6 [21,1; 93,5] нг/мл, p<0,05 (рис. 1). Выявленные результаты подтверждает корреляционный анализ: в общей группе больных ХСН величина ФВ ЛЖ обратно коррелировала с уровнями NT-proBNP (r=-0,32, p<0,05) и sST2 (r=-0,3, p<0,05).

На фоне стандартной терапии ХСН, назначенной при выписке из стационара и включающей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (см. табл. 1), смертность от всех причин в течение 12 месяцев у больных с ХСНсФВ составила 11,8%, в то время как при ХСНунФВ она достигала 31,9%, значимые различия с показателем смертности больных ХСНнФВ не получены (36%, p>0,05) (рис. 2).

Наиболее частыми причинами повторных госпитализаций и смерти больных ХСНсФВ и ХСНунФВ



* $p < 0,05$ при сравнении с 1 группой, † $p < 0,05$ при сравнении со 2 группой

Рисунок 1. Показатели NT-pro BNP и sST2 у пациентов с различной ФВ ЛЖ

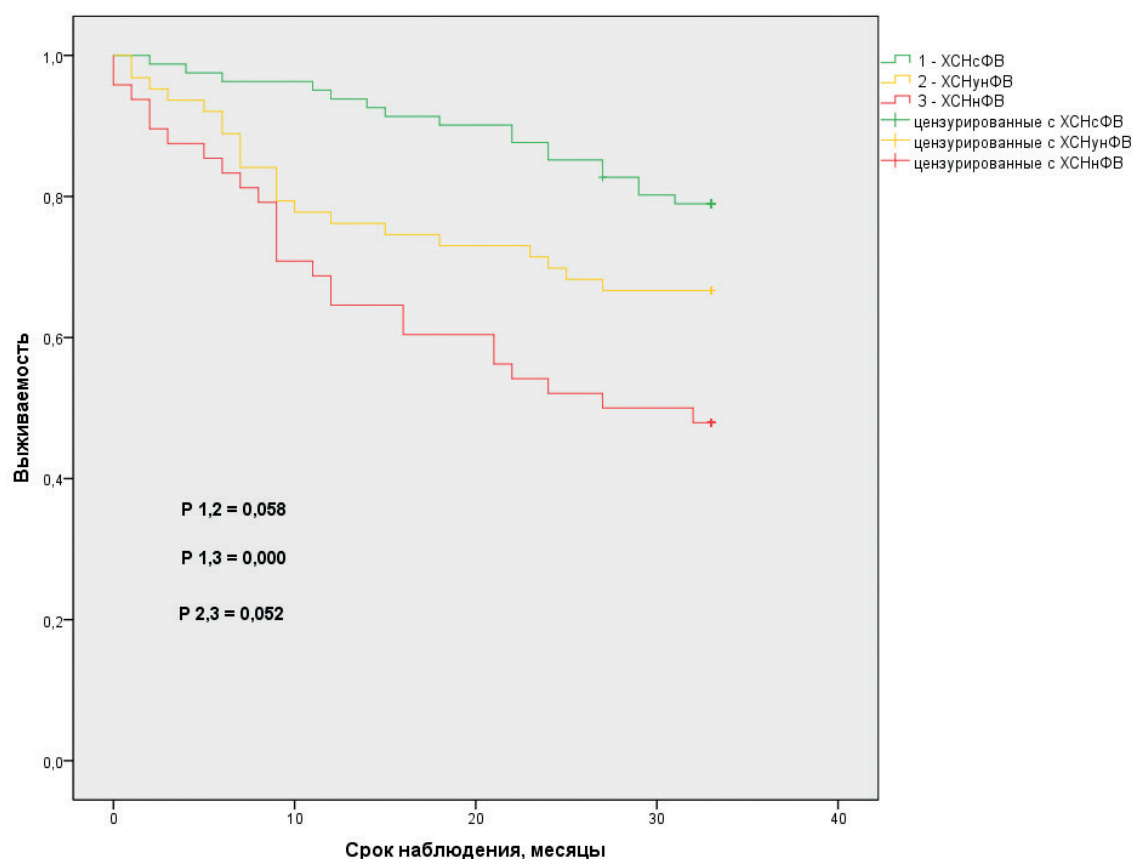


Рисунок 2. Кривые 12-месячной выживаемости Каплана-Майера пациентов с разной степенью систолической дисфункции (log-rank test)

были внебольничная пневмония (33,3% и 37,5%, соответственно), острая декомпенсация СН (22,2% и 31,3% соответственно), в том числе обусловленная пароксизмом ФП (1 пациент в группе ХСНсФВ)

и повторным инфарктом миокарда (1 пациент в группе ХСНунФВ). В качестве редких причин смерти (по 1 пациенту) в группе ХСНсФВ, следует отметить глиобластому, ишемический инсульт, язвенное

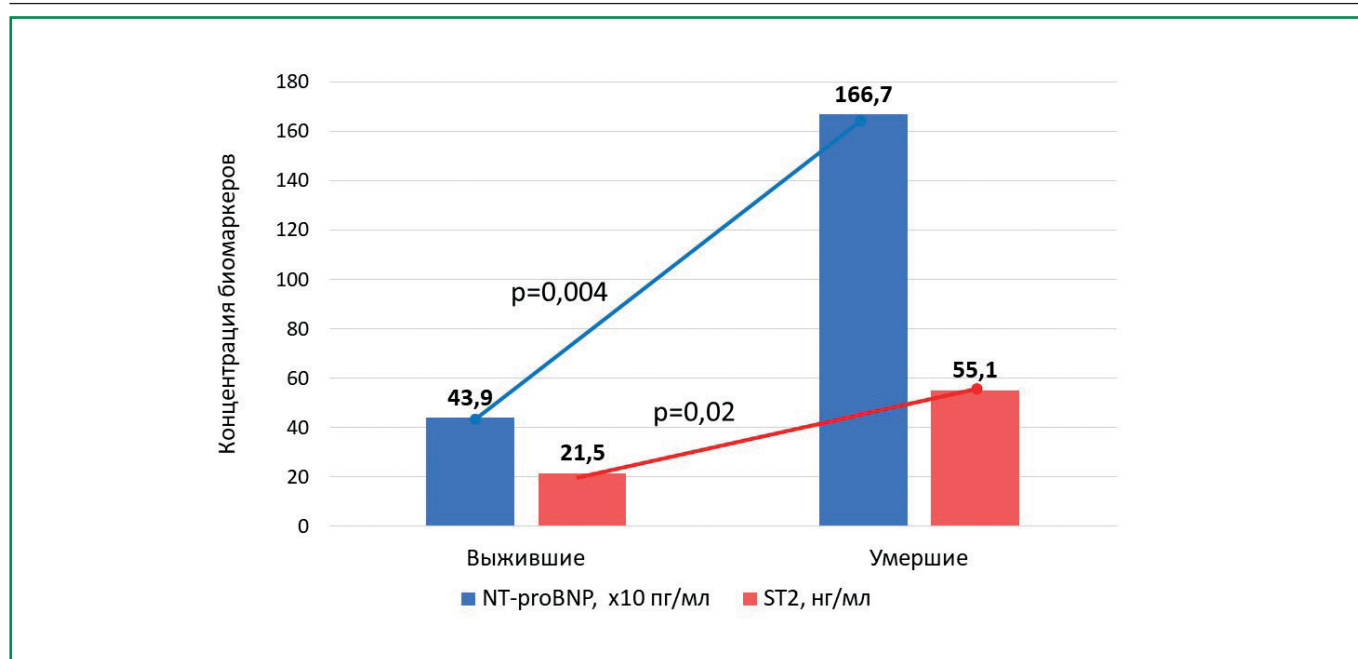


Рисунок 3. Показатели NT-pro BNP и sST2 у выживших и умерших в течение 12 месяцев пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ

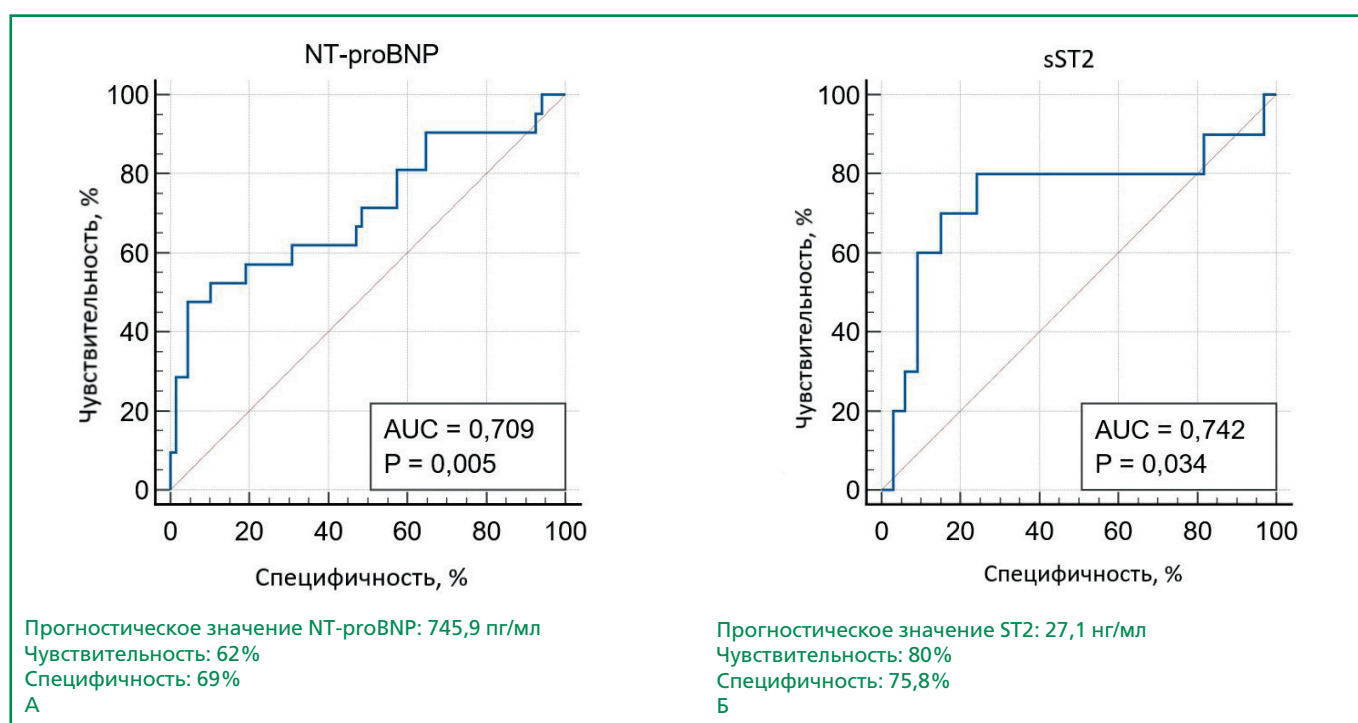


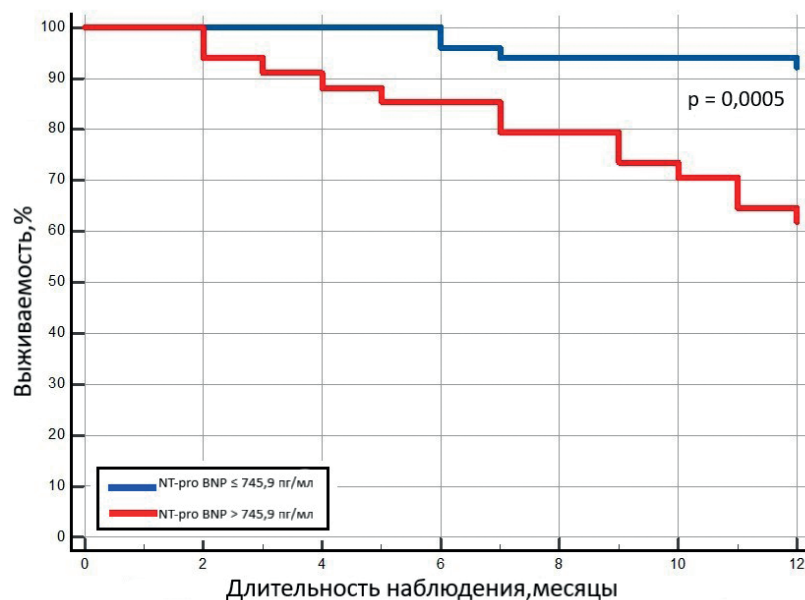
Рисунок 4. Пороговые значения NT-proBNP (А) и sST2 (Б) в оценке риска неблагоприятного прогноза у пациентов ХСНсФВ ЛЖ и ХСНунФВ ЛЖ

желудочно-кишечное кровотечение и абсцесс почки с развитием флегмоны забрюшинного пространства. Редкими причинами смерти пациентов с ХСНунФВ были острый лейкоз, перитонит и влажная гангрена стопы.

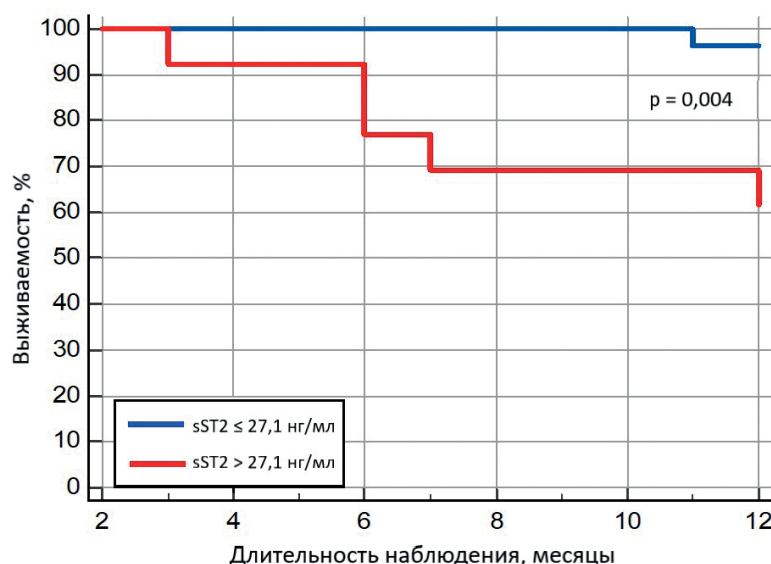
У пациентов, достигших конечной точки в течение 12 месяцев, независимо от их исходной ФВ ЛЖ, уровни NT-proBNP — 1930,3 [441,9;3082,3] пг/мл и sST2 59,6 [34,1;100,8] нг/мл были значимо выше,

чем у выживших — 537,2 [212,4;1297,9] пг/мл, $p=0,0001$ и 23,5 [14,9;43,5] нг/мл, $p=0,006$, соответственно). Анализ биомаркеров в подгруппе пациентов с ФВ ЛЖ $>40\%$ также выявил значимо более высокие концентрации NT-proBNP и sST2 среди умерших в течение 12 месяцев по сравнению с выжившими (рис. 3).

Анализ уровня биомаркеров отдельно в группах пациентов ХСНсФВ и ХСНунФВ выявил значимые



А



Б

Рисунок 5. Кривые отдаленной выживаемости пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ в зависимости от уровня NT-proBNP (А) и sST2 (Б)

различия среди достигших и не достигших конечной точки только при ХСНунФВ. Концентрация NT-proBNP у выживших составила 397,4 [128,9;1088,5] пг/мл, что было значимо ниже, по сравнению с умершими — 1939,7 [441,9;2536] пг/мл ($p=0,009$). Аналогичные соотношения были отмечены при сравнении показателей sST2 — 18,6 [14,9;30,27,1] нг/мл у живых по сравнению с 59,9 [53,76;84,4] нг/мл у умерших ($p=0,002$). У больных ХСНсФВ различия не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$). Также нами не было выявлено значимых различий величин NT-proBNP и sST2

у больных с кардиальными и некардиальными причинами смерти во всех группах пациентов.

В группе умерших пациентов отмечалась тенденция к более высоким плазменным концентрациям биомаркеров в зависимости от выраженности систолической дисфункции (NT-proBNP — 1143,2 [224;2022] пг/мл при ХСНсФВ, 1939 [442;2536] пг/мл — при ХСНунФВ), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$). Значимо более высокие уровни NT-proBNP отмечены у умерших больных ХСНнФВ — 2733 [695;6400] пг/мл ($p=0,048$). Аналогичная тенденция зависимости

Таблица 2. Предикторы неблагоприятного исхода у больных ХСНсФВ и ХСНунФВ

Факторы риска	ОР	95% ДИ	p
Возраст >75 лет	2,9	1,344-6,121	0,001
ФВ ЛЖ <50%	2,451	1,478-4,064	0,001
NT-proBNP	1,0008	1,00025; 1,0014	0,005
ST2	1,02	1,001; 1,04	0,04

ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

от степени систолической дисфункции у умерших больных отмечена и в отношении sST2 — у умерших пациентов с ХСНсФВ его концентрация составила 26,8 [9,6;74,8] нг/мл, а с ХСНунФВ — 59,9 [53,76;84,4] нг/мл ($p>0,05$).

По данным ROC-анализа у пациентов с ХСН ФВ ЛЖ >40% уровень NT-proBNP >746 пг/мл (AUC 0,709; $p=0,005$) с чувствительностью 62% и специфичностью 69% и уровень sST2 >27,1 нг/мл (AUC 0,742; $p=0,03$) с чувствительностью 80% и специфичностью 75,8% являются предикторами неблагоприятного прогноза (рис. 4).

Для проверки гипотезы о влиянии уровня изучаемых биомаркеров на показатели выживаемости в течение 12 месяцев на основании пороговых значений уровня NT-proBNP и sST2, полученных при проведении ROC-анализа, построены кривые выживаемости Каплана-Майера (рис. 5). Методом log-rank теста установлено, что пациенты с ХСНсФВ и ХСНунФВ, с исходными концентрациями NT-proBNP >746 пг/мл и sST2 >27,1 нг/мл имели значимо более низкие показатели выживаемости в течение 12 месяцев ($p\leq 0,005$).

При проведении многофакторного анализа статистически значимое влияние в отношении риска смерти имели: возраст более 75 лет, низкие значения ФВ ЛЖ (<50%), повышение уровня NT-proBNP и ST2. Для каждого маркера были рассчитаны относительный риск и доверительный интервал (табл. 2).

Обсуждение

На сегодняшний день НУП рассматриваются как основные маркеры, применяемые для диагностики, прогнозирования и оценки эффективности терапии ХСН, независимо от величины ФВ ЛЖ [1]. Однако их концентрации подвержены существенным влияниям возраста, пола, индекса массы тела, функции почек и другой сопутствующей патологии [10]. В свою очередь sST2 представляет собой относительно новый биомаркер фиброза и воспаления, не зависящий от данных параметров, диагностическая и прогностическая роль которого доказана рядом исследований [16-19].

Увеличение концентрации sST2 при снижении ФВ ЛЖ, полученное в нашем исследовании, совпадает с результатами одного из первых крупномасштаб-

ных исследований sST2 у пациентов с ХСН — PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), в котором концентрация sST2 была значимо выше у лиц с одышкой, обусловленной СН, а не другими причинами, при этом коррелировала с ФК NYHA и тяжестью симптомов, уступая однако диагностической ценности NT-proBNP [18].

Изучение животных моделей, а также результаты клинических исследований и метаанализов подчеркивают важную роль sST2 и его рецепторов в процессах кардиофиброза [18-23]. По мнению ряда авторов, более низкие уровни sST2 при ХСНсФВ объясняются меньшей выраженностью фиброза миокарда у этих больных [19-20]. При этом высказывается мнение, что выявление взаимосвязей высоких концентраций sST2, являющихся отражением негативной роли прогрессирующего фиброза миокарда, с неблагоприятными исходами, создает предпосылки разработки новых медикаментозных стратегий [20]. Поэтому представлялось актуальным оценить предикторную роль высоких концентраций sST2, особенно у пациентов с сохраненной ФВ.

Попытки исследовать прогностическую роль sST2 у разных категорий больных ведутся на протяжении нескольких лет. Так, в исследовании PRIDE более высокий уровень sST2 показал себя как значимый фактор неблагоприятного прогноза как у пациентов с острой декомпенсированной СН (ОР=9,3, $p=0,003$), так и у всех пациентов с одышкой независимо от ФВ ЛЖ (ОР=5,6, $p<0,001$) [18]. В крупном исследовании PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNI with ARB Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction), посвященном изучению влияния валсартана-сакубитрила на течение ХСНсФВ, было показано, что нарастание уровня sST2 через 16 недель после включения в исследование ассоциировалось со значимым увеличением частоты случаев смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу СН [24]. Напротив, в исследовании P. Moliner и соавт. не было выявлено связи между высокой концентрацией sST2 и со смертью от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализацией по поводу СН у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ >40% [21].

В нашем исследовании у больных ХСН не только выявлена связь уровня NT-proBNP и sST2 со степенью систолической дисфункции, но также доказано наличие взаимосвязи более высоких значений sST2

и худших показателей долговременной выживаемости у больных ХСНсФВ и ХСНунФВ. Сходные результаты были получены в шведском исследовании E. Najjar и соавт. (2019), которые обнаружили, что у пациентов с ХСНсФВ уровни sST2 были ниже, чем при ХСНнФВ, но потенциально более тесно связаны с исходами, что по мнению авторов обусловлено степенью выраженности миокардиофиброза [19]. Результаты исследования в популяции китайских пациентов, опубликованные Y. Song и соавт. в 2020 г., также выявили связь более высоких исходных уровней NT-proBNP и sST2 с повышенным риском смерти от всех причин и повторной госпитализации у пациентов с ХСН независимо от ФВ [25].

В исследовании A. Sugano и соавт. (2019) показано отсутствие существенных различий в уровне sST2 у выживших больных и умерших от сердечно-сосудистых событий, но подчеркнута связь повышенного уровня sST2 со смертностью от всех причин и несердечной смертностью (в первую очередь у больных с системными воспалительными заболеваниями и синдромом мальнутриции), в то время как повышенный уровень BNP в этом же исследовании показал себя как значимый предиктор смерти именно от сердечно-сосудистых заболеваний [26]. В нашем исследовании не выявлено различий концентраций биомаркеров у больных с сердечно-сосудистой и несердечной смертностью, при том, что системные заболевания являлись критериями исключения из исследования.

Вызывает интерес тот факт, что исходные концентрации sST2, в отличие от NT-proBNP, у пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ, достигших конечной точки в течение 12 месяцев, не имели значимых различий с таковыми у больных ХСНнФВ, что, вероятно, следует расценивать как отражение более интенсивных воспалительных процессов, обусловленных ХСН, и более выраженных процессов фиброза, что требует дальнейшего изучения.

При оценке уровня sST2 в развитии неблагоприятных исходов у больных ХСН с ФВ ЛЖ >40% по результатам ROC-анализа нами установлено значение >27,1 нг/мл. Сходные результаты получены в исследовании Граковой Е. В. и соавт. (2021), в котором в качестве точки отсечения рассматривалась концентрация sST2 $\geq 29,67$ нг/мл (AUC 0,773; $p < 0,0001$), с чувствительностью 65,71% и специфичностью 86,11% увеличивающая риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСНсФВ и синдромом об-

структивного ночного апноэ. В то же время в данной работе не отмечено статистически значимого влияния уровней NT-proBNP на прогноз больных (AUC 0,619; $p = 0,081$) [27].

Ограничения исследования.

Ограничением нашего исследования является односторонний характер исследования и ограниченный объем выборки, особенно в группе ХСНунФВ, а также тот факт, что проспективная часть исследования пришлась на период пандемии COVID-19, что могло отразиться на показателях и структуре смертности пациентов всех групп. В работе не проводилась подробная оценка влияния терапии, получаемой пациентами после выписки из стационара, и приверженности данной терапии.

Закключение

Уровни биомаркеров NT-proBNP и sST2 повышаются в зависимости от ФВ ЛЖ. Через год после включения в исследование смертность от всех причин у пациентов с ХСНунФВ достигла 31,9%, не отличаясь от смертности у больных ХСНнФВ.

Уровни NT-proBNP и sST2 умерших пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ были значимо выше, чем у выживших в тех же группах, и сопоставимы с показателями у больных ХСНнФВ. Уровни NT-proBNP >746 пг/мл и sST2 >27,1 нг/мл следует рассматривать как предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов ХСН с ФВ ЛЖ >40%.

Выявление связи повышенных значений sST2 с неблагоприятными исходами следует рассматривать как дополнительное доказательство важной роли воспаления и прогрессирующего фиброза в патогенезе ХСН, в том числе при сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Полученные данные, наряду с результатами других исследований, могут стать основой теоретических предпосылок по оптимизации тактики терапии у больных с ХСН.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Funding. The study was performed with the support of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

References/Литература

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083 (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- 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.
- Murray CJL. The Global Burden of Disease Study at 30 years. Nat Med. 2022;28(10):2019-2026. DOI:10.1038/s41591-022-01990-1.

4. 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.
5. Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic, and diagnostics. *Kardiologiya*. 2018;58(45):55-64 (In Russ.) [Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58(45):55-64]. DOI:10.18087/cardio.2467.
6. Bayés-Genís A, Núñez J, Lupón J. Heart failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1635-1637. DOI:10.1002/ehf.977.
7. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
8. Larina VN, Skiba IK, Skiba AS. Summary of updates to the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4820 (In Russ) [Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4820]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4820.
9. Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4-16 (In Russ.) [Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология*. 2021;61(5):4-16]. DOI:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
10. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Loria IZ. Changes in the level of natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation treated with antiarrhythmic drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(4):365-370 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Лория И.З. Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий при лечении антиаритмическими препаратами. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(4):365-370]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-4-365-370.
11. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Changes in NT-proBNP levels in patients with sinus tachycardia after COVID-19. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3485. (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И. и др. Динамика уровня NT-proBNP у пациентов с синусовой тахикардией, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3485]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3485.
12. Kuster N, Huet F, Dupuy AM, et al. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2230-2239. DOI:10.1002/ehf2.12680.
13. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4957 (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и соавт. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4957]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4957.
14. Lotierzo M, Dupuy AM, Kalmanovich E, et al. sST2 as a value-added biomarker in heart failure. *Clin Chim Acta*. 2020;501:120-130. DOI:10.1016/j.cca.2019.10.029.
15. Kotsiou OS, Gourgoulis KI, Zarogiannis SG. IL-33/ST2 Axis in Organ Fibrosis. *Front Immunol*. 2018;9:2432. DOI:10.3389/fimmu.2018.02432.
16. Vianello E, Dozio E, Tacchini L, et al. sST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;116:105619. DOI:10.1016/j.biocel.2019.105619.
17. Dieplinger B, Egger M, Poelz W, et al. Soluble sST2 is not independently associated with androgen and estrogen status in healthy males and females. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9):1515-8. DOI:10.1515/CCLM.2011.239.
18. Januzzi Jr JL, Peacock WF, Maisel AS, et al. Measurement of the interleukin family member sST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):607-613. DOI:10.1016/j.jacc.2007.05.014.
19. Najjar E, Faxén UL, Hage C, et al. sST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53(1):21-27. DOI:10.1080/14017431.2019.1583363.
20. Chirinos JA, Orlenko A, Zhao L, et al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1281-1295. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.069.
21. Moliner P, Lupón J, Barallat J, et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;257:188-192. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.119.
22. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):799-812. DOI:10.1007/s10741-020-09913-3.
23. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kravchenko AY, et al. Biomarkers sST2 and interleukin 33 for assessing the severity of cardiac inflammation and fibrosis in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(35):4530 (In Russ.) [Драпкина О.М., Концевая А.В., Кравченко А.А., и др. Биомаркеры sST2 и интерлейкин 33 в оценке кардиального воспаления, фиброза и прогноза пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(35):4530]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4530.
24. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):503-514. DOI:10.1016/j.jacc.2020.05.072.
25. Song Y, Li F, Xu Y, et al. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2020;304:95-100. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.01.039.
26. Sugano A, Seo Y, Ishizu T, et al. Soluble sST2 and brain natriuretic peptide predict different mode of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2019;73(4):326-332. DOI:10.1016/j.jjcc.2018.10.012.
27. Grakova EV, Yakovlev AV, Shilov SN, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea syndrome: prognostic value of biomarkers. *Kardiologiya*. 2021;61(11):77-88 (In Russ.) [Гракова Е.В., Яковлев А.В., Шилов С.Н., и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: прогностическая ценность биомаркеров. *Кардиология*. 2021;61(11):77-88]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.
28. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Beliaev IG, et al. Endothelial microvascular dysfunction and its relationship with haptoglobin levels in patients with different phenotypes of chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):674-682 (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Беляев Ю.Г., и др. Эндотелиальная микрососудистая дисфункция и ее взаимосвязи с уровнем гаптоглобина у пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(5):674-682]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-05.
29. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Stolbova SK, Tolmacheva AV. Hepcidin and MELD-XI score as markers of multiple organ failure in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2529 (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Толмачева А.В. Гепсидин и индекс фиброза печени MELD-XI как маркеры полиорганной недостаточности у пациентов хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2529]. DOI:10.15829/1728-88002020-2529.

Сведения об Авторах/About the Authors

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]

eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

Драгомирецкая Наталья Александровна [Natalia A. Dragomiretskaya]

eLibrary SPIN 9484-6498, ORCID 0000-0002-6531-6255

Толмачева Анастасия Витальевна [Anastasia V. Tolmacheva]

eLibrary SPIN 7834-4670, ORCID 0000-0001-6319-4162

Шведов Илья Игоревич [Ilya I. Shvedov]

eLibrary SPIN 2369-0439, ORCID 0000-0001-9722-6097

Иваников Александр Александрович [Alexander A. Ivannikov]

eLibrary SPIN 3934-5062, ORCID 0000-0002-9738-1801

Айюл Юлия Владимировна [Iuliya V. Akyol]

ORCID 0009-0009-5255-8464

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Региональные особенности госпитализаций и амбулаторных обращений за медицинской помощью среди взрослого населения с установленной артериальной гипертензией

Шепель Р. Н.^{1,2*}, Колесникова М. И.¹, Лусников В. П.¹, Концевая А. В.^{1,2}, Драпкина О. М.^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Анализ показателей госпитализации и амбулаторных обращений пациентов в возрасте 18 лет и старше с артериальной гипертензией (АГ) по федеральным округам и субъектам Российской Федерации с позиции концепции Всемирной организации здравоохранения по заболеваниям, лечение которых проводится на амбулаторном этапе.

Материал и методы. При анализе использовались данные годовых форм федерального статистического наблюдения №12 и №14, которые содержат информацию о числе госпитализаций и количестве амбулаторных обращений пациентов в возрасте 18 лет и старше с установленным диагнозом АГ (Международная классификация болезней 10: I10-I13) за 2022 год.

Результаты. В Сибирском федеральном округе показатель числа амбулаторных обращений пациентов с АГ в возрасте 18 лет и старше один из самых высоких, где в то же время, зафиксирован один из самых низких показателей госпитализаций пациентов с АГ. При этом федеральные округа со значением показателя обращений пациентов в учреждения первичной медико-санитарной помощи среди взрослого населения (18 лет и старше) выше среднероссийского (Уральский, Центральный и Приволжский федеральные округа) имели значения госпитализации пациентов с АГ выше среднероссийского показателя. В Южном, Северо-Кавказском и Дальневосточном федеральных округах, при значении показателя обращений пациентов с АГ в учреждения первичной медико-санитарной помощи среди взрослого населения (18 лет и старше) ниже среднероссийского зафиксированы значения госпитализации пациентов с АГ выше среднероссийского показателя. В Северо-Западном федеральном округе показатели обращения и госпитализации пациентов с АГ были ниже среднероссийских значений. При анализе значения показателя коэффициента отношения госпитализаций к обращаемости пациентов с АГ среди взрослого населения (18 лет и старше) наибольший показатель зафиксирован в Северо-Кавказском федеральном округе, при этом гетерогенность показателя внутри федерального округа была одна из самых высоких среди остальных федеральных округов. Наименьшее значение показателя коэффициента отношения госпитализаций к обращаемости пациентов с АГ среди взрослого населения (18 лет и старше) отмечено в Приволжском федеральном округе, при этом гетерогенность показателя внутри федерального округа была одной из самых низких среди остальных федеральных округов. Наблюдалась высокая вариативность коэффициента отношения как среди всех субъектов Российской Федерации, так и федеральных округов. Значения коэффициента отношения варьировали от 1,2 в Нижегородской области до 12,26 – в Республике Дагестан.

Заключение. Учет заболеваний, лечение которых проводится на амбулаторном этапе, может стать одним из инструментов оценки качества оказания медицинской помощи взрослому населению в медицинские организации первичной медико-санитарной помощи. Однако прежде, чем включить этот показатель в качестве критерия оценки качества предоставления медицинских услуг, требуется более глубокое понимание причин, влияющих на его изменение.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, госпитализация, амбулаторная помощь, первичная медико-санитарная помощь, качество медицинской помощи.



Для цитирования: Шепель Р. Н., Колесникова М. И., Лусников В. П., Концевая А. В., Драпкина О. М. Региональные особенности госпитализаций и амбулаторных обращений за медицинской помощью среди взрослого населения с установленной артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):320-330. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2930. EDN INQDCC

Regional features of hospitalizations and outpatient medical care among adults with established hypertension

Shepel R. N.^{1,2*}, Kolesnikova M. I.¹, Lusnikov V. P.¹, Kontsevaya A. V.^{1,2}, Drapkina O. M.^{1,2}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

²A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Aim. To analyze the indicators of hospitalization and outpatient visits of patients aged 18 years and older with hypertension (HET) in federal districts (FD) and subjects of the Russian Federation from the perspective of the World Health Organization concept of ambulatory care sensitive conditions.

Material and methods. The analysis included data from the annual forms of federal statistics (forms № 12 and № 14), on the number of hospitalizations and the outpatient visits of patients aged 18 years and older diagnosed of HTN (ICD10: I10-I12) in 2022.

Results. We analyzed the data of the federal statistics (forms № 12 and № 14) of the FDs and subjects of the Russian Federation in 2022. It was found that the Siberian FD has one of the highest rates of adult outpatient visits with HET aged 18 years and older, where, at the same time, one of the lowest rates of hospitalizations is recorded. In FDs with adult outpatient visits higher than the Russian average, there were higher adult hospitalization than the Russian average (Ural, Central and Volga FDs). In FDs with adult outpatient visits lower than the Russian average, there were higher adult hospitalization than the Russian average (South, North Caucasus and Far East FDs). In the Northwestern FD, adult outpatient visits and adult hospitalization were lower than the Russian average. When analyzing the HTN ratio among the adult population aged 18 years and older, the highest indicator was recorded in the North Caucasus FD, while the heterogeneity of the indicator within the FD was

one of the highest among the other FDs. The lowest HTN ratio indicator among the adult population aged 18 years and older was recorded in the Ural FD, while the heterogeneity of the indicator within the FD was the lowest among the other FDs. There was a high variability of the ratio both for all subjects of the Russian Federation and FDs. The ratio values ranged from 1,2 in the Nizhny Novgorod region to 12,26 in the Republic of Dagestan.

Conclusion. Accounting for diseases that can be treated on an outpatient basis can help to assess the quality of care to the adult population in primary health care facilities. However, before including this indicator as a quality criterion, a deeper understanding of the reasons influencing its change is required.

Keywords: hypertension, hospitalization, outpatient care, primary health care, quality of medical care.

For citation: Shepel R. N., Kolesnikova M. I., Lusnikov V. P., Kontsevaya A. V., Drapkina O. M. Regional features of hospitalizations and outpatient medical care among adults with established arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):320-330. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2930. EDN INQDCC

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): r.n.shepel@mail.ru

Received/Поступила: 10.07.2023

Review received/Рецензия получена: 13.07.2023

Accepted/Принята в печать: 13.09.2023

Введение

В зарубежной и отечественной научной литературе все чаще появляются результаты исследований, направленных на детализацию информации касательно заболеваний и состояний, при которых оказание своевременной и качественной медицинской помощи на амбулаторном этапе может значительно снизить риск обострений и, как следствие – госпитализаций [1-3]. Эта группа заболеваний получила общее название – «заболевания, лечение которых проводится на амбулаторном этапе» (ambulatory care sensitive conditions; ACSC). Согласно информации, представленной WHO Regional Office for Europe, перечень ACSC включает множество заболеваний, чувствительных к лечению в амбулаторных условиях, поскольку в большинстве случаев их обострения/осложнения могут быть предотвращены на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи (ПСМП), а значит, могут быть резервом снижения высокой нагрузки на систему здравоохранения, связанную с оказанием медицинской помощи в стационарных условиях, для этой группы пациентов¹. К числу таких заболеваний относят и артериальную гипертензию (АГ), качественное и эффективное лечение которых на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи позволяет предотвратить до 66% случаев госпитализаций¹.

АГ (эссенциальная гипертензия, гипертоническая болезнь) представляет собой хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение артериального давления, не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ (симптоматические АГ) [4]. Распространенность АГ среди взрослого населения в Российской Федерации составляет 44,2%, а совокупный экономический ущерб, ассоциированный с АГ, достигает 1% ВВП России [5, 6]. АГ отно-

сится к числу хронических заболеваний, при наличии которых устанавливается диспансерное наблюдение (ДН) врачом-терапевтом участковым в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных состояний². Своевременность выявления и постановки на ДН пациентов с АГ, соблюдение регулярности визитов в рамках ДН и достижение целевых показателей здоровья – ключевые меры, которые следует использовать при разработке программ, направленных на снижение госпитализаций и смертности пациентов с АГ [5].

Цель работы – изучить показатели госпитализаций и амбулаторных обращений при АГ по федеральным округам (ФО) и субъектам, с учетом концепции Всемирной организации здравоохранения по заболеваниям, лечение которых проводится на амбулаторном этапе.

Материал и методы

Для анализа числа амбулаторных обращений и госпитализаций пациентов с установленным заболеванием АГ (коды I10 – I13 согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10 пересмотра) использовались данные формы федерального статистического наблюдения (ФФСН) №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» и ФФСН №14 «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях» за 2022 год. Расчет относительных показателей (на 1000 населения) проводился на основе данных Росстата о численности населения в ФО и субъектах Российской

¹ Assessing health services delivery performance with hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions. World Health Organization Regional Office for Europe. [cited by Jun 23, 2023]. Available from: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» от 15.03.2022 № 168н. [цитирован 23.06.2023]. Доступен на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>

Федерации за 2022 год (данные на 01.01.2023)³. При расчёте использовали данные по 85 субъектам Российской Федерации (при анализе не использовались данные по Донецкой Народной Республике, Луганской Народной Республике, Запорожской и Херсонской областям). Расчёт всех показателей выполняли применительно взрослого населения (лица в возрасте 18 лет и старше).

Число случаев обращений в медицинские организации (МО) ПМСП пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ (ОБР.ПМСП АГ) на 1000 взрослого населения определяли по формуле:

$$\text{ОБР. ПМСП АГ} = \frac{\text{Число случаев обращений в МО ПМСП}}{\text{общая численность}} \cdot 1000$$

(ФФСН №12, таблица 3000, строка 10.3), единиц
взрослого населения, человек

Число случаев госпитализации в стационар пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ (ГОСП.АГ) на 1000 взрослого населения определяли по формуле:

$$\text{ГОСП. АГ} = \frac{\text{Число случаев госпитализации (ФФСН №14, таблица 2000, строка 10.3), единиц}}{\text{общая численность}} \cdot 1000$$

взрослого населения, человек

Расчёт коэффициента отношения числа случаев госпитализации к числу случаев обращения в МО ПМСП (КОЭФФ.ОТН.АГ) среди пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ выполняли по формуле:

$$\text{КОЭФФ. ОТН. АГ} = \frac{\text{Число случаев госпитализации}}{\text{Число случаев обращений в МО ПМСП}} \cdot 100$$

(ФФСН №14, таблица 2000, строка 10.3), единиц
(ФФСН №12, таблица 3000, строка 10.3), единиц

Чтобы оценить отношение количества случаев госпитализации к количеству случаев обращения в МО ПМСП по причине АГ для всего взрослого населения Российской Федерации, использовались средние значения для субъектов и сравнивались с медианным значением по Российской Федерации.

Для проведения статистической обработки использовали методы параметрического и непараметрического анализа. Для накопления, корректировки, систематизации и визуализации результатов были использованы электронные таблицы Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation). Для проверки соответствия количественных показателей нормальному распределению были применены критерии Шапиро-Уилка (если число исследуемых меньше 50) или Колмогорова-Смирнова (если число исследуемых больше 50). Для количественных показателей с нормальным распределением данные были объединены в вариационные ряды, где были рассчитаны средние арифметические значения (М), стандартные откло-

нения (SD) и границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные показатели с распределением, отличающимся от нормального, были описаны с использованием медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Результаты

Анализ числа обращений пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ в МО ПМСП

Число обращений пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ в МО ПМСП на 1000 взрослого населения в разрезе ФО (здесь и далее – по результатам значений медианы) представлен на рис. 1. Наиболее высокий показатель ОБР.ПМСП АГ зарегистрирован в Приволжском ФО, наименьший – в Северо-Кавказском ФО.

При анализе значения показателя ОБР.ПМСП АГ среди субъектов наиболее высокий показатель зарегистрированных обращений на 1000 взрослого населения наблюдался в Алтайском крае (274,87), Воронежской области (250,05), Республике Марий Эл (247,72), Чувашской Республике (241,40) и Кировской области (240,88); наиболее низкий показатель ОБР.ПМСП АГ наблюдался в таких субъектах, как Орловская область (18,70), Астраханская область (49,39), Еврейская автономная область (58,61), Магаданская область (65,00) и Республика Дагестан (66,43) (рис. 2).

Анализ числа госпитализаций пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ в стационар

Наиболее высокий показатель ГОСП.АГ установлен в Северо-Кавказском ФО, наименьший – в Северо-Западном ФО (рис. 3).

При анализе значения показателя ГОСП.АГ в разрезе субъектов установлено, что наиболее высокие показатели зафиксированы в Чукотском автономном округе (13,57), Карачаево-Черкесской Республике (12,78), Чеченской Республике (12,18), Саратовской области (12,12) и Сахалинской области (10,7); наиболее низкие значения показателя установлены в Астраханской области (2,06), Нижегородской области (2,18), Кемеровской области (2,96), Республике Крым (2,98) и Хабаровском крае (3,20) (рис. 4).

Анализ значения коэффициента отношения числа случаев госпитализации к числу случаев обращения в МО ПМСП среди пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ

В табл. 1 приведены значения КОЭФФ.ОТН.АГ в разрезе ФО Российской Федерации.

Среди всего взрослого населения (18 лет и более) самое высокое значение медианы КОЭФФ.ОТН.АГ установлено в Северо-Кавказском ФО, самое низкое – в Приволжском ФО.

По субъектам Российской Федерации наиболее высокое значение КОЭФФ.ОТН.АГ отмечалось

³ Росстат. Численность постоянного населения на 1 января [цитировано 23.06.2023]. Доступно на: <https://showdata.gks.ru/report/278928>

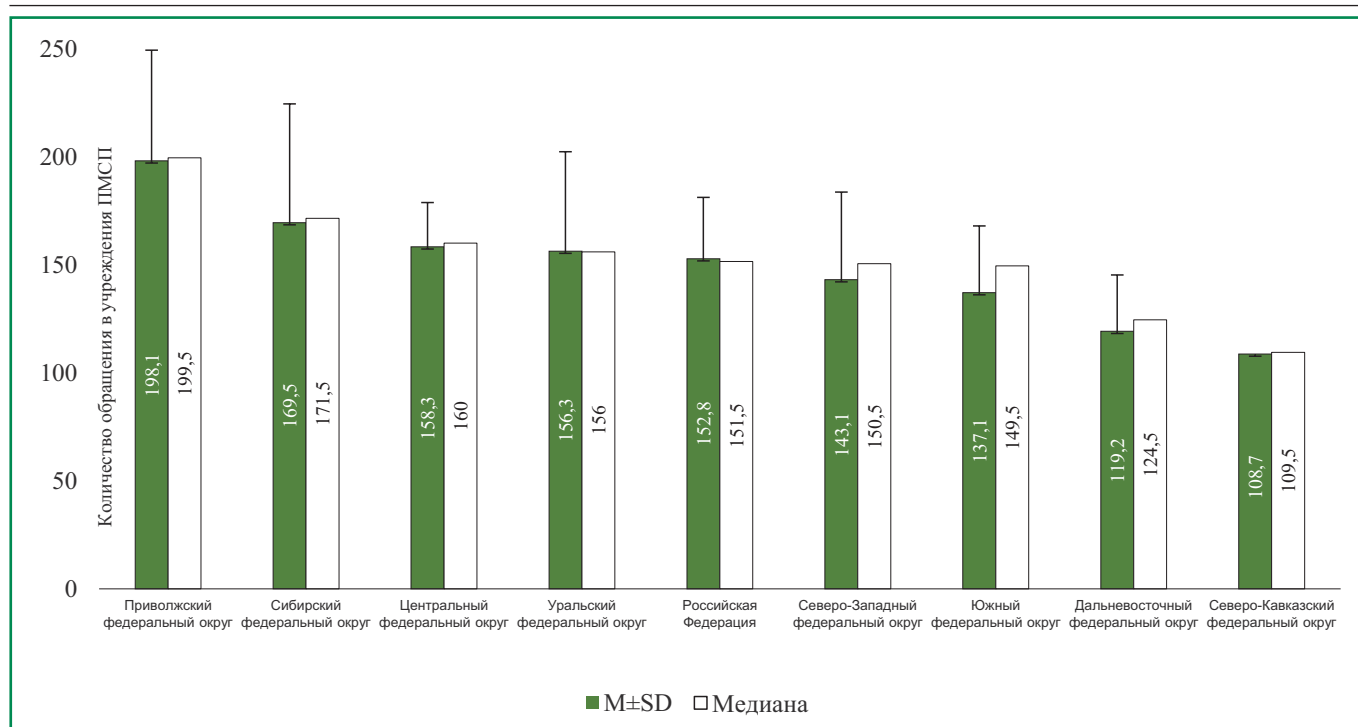


Рисунок 1. Количество обращений в учреждения ПМСП с диагнозом АГ в 2022 г. в федеральных округах Российской Федерации (на 1000 населения)



Рисунок 2. Количество обращений в учреждения ПМСП с диагнозом АГ в 2022 г. в федеральных округах Российской Федерации (на 1000 населения)

в Республике Дагестан (12,26), Магаданской области (11,08), Чукотском АО (11,05) и Чеченской Республике (10,99), Еврейской автономной области

(8,96); наиболее низкие значения КОЭФФ.ОТН.АГ зафиксированы в Нижегородской области (1,20), Удмуртской Республике (1,69), Кемеровской об-

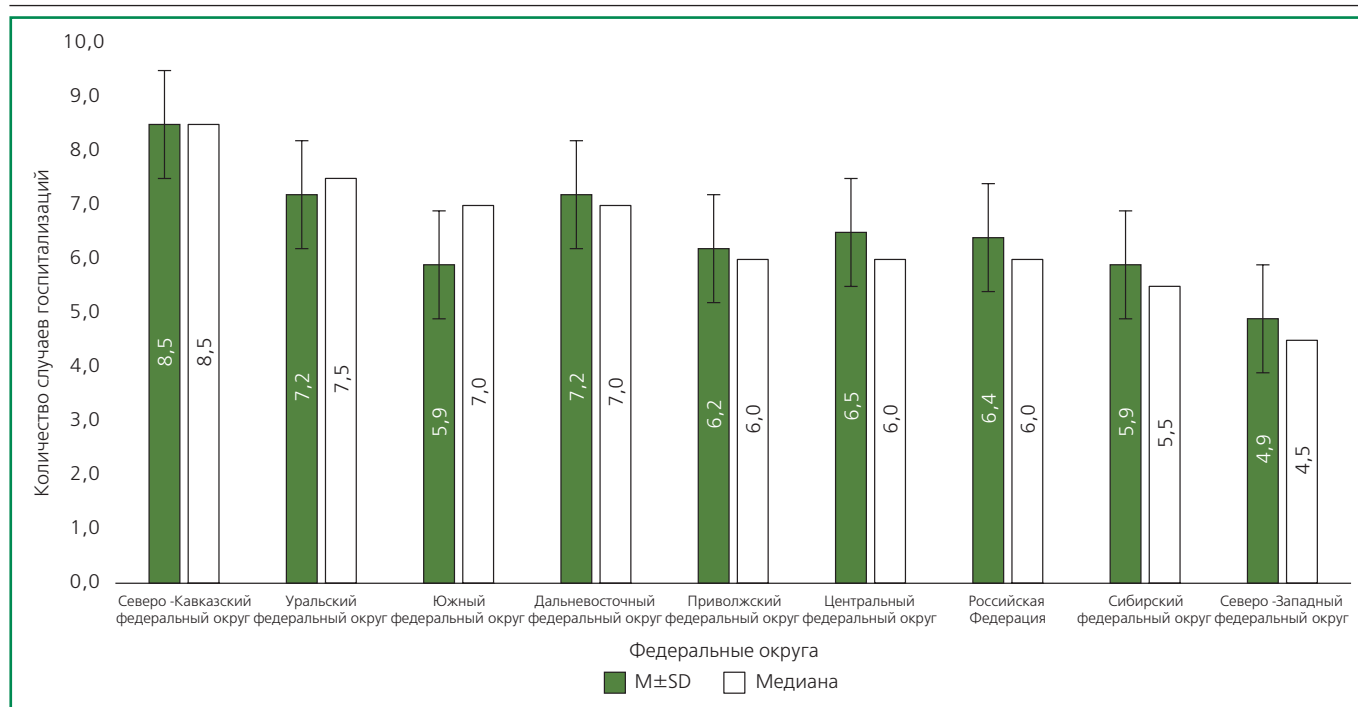


Рисунок 3. Количество случаев госпитализации с диагнозом АГ в 2022 г. в федеральных округах Российской Федерации (на 1000 населения)

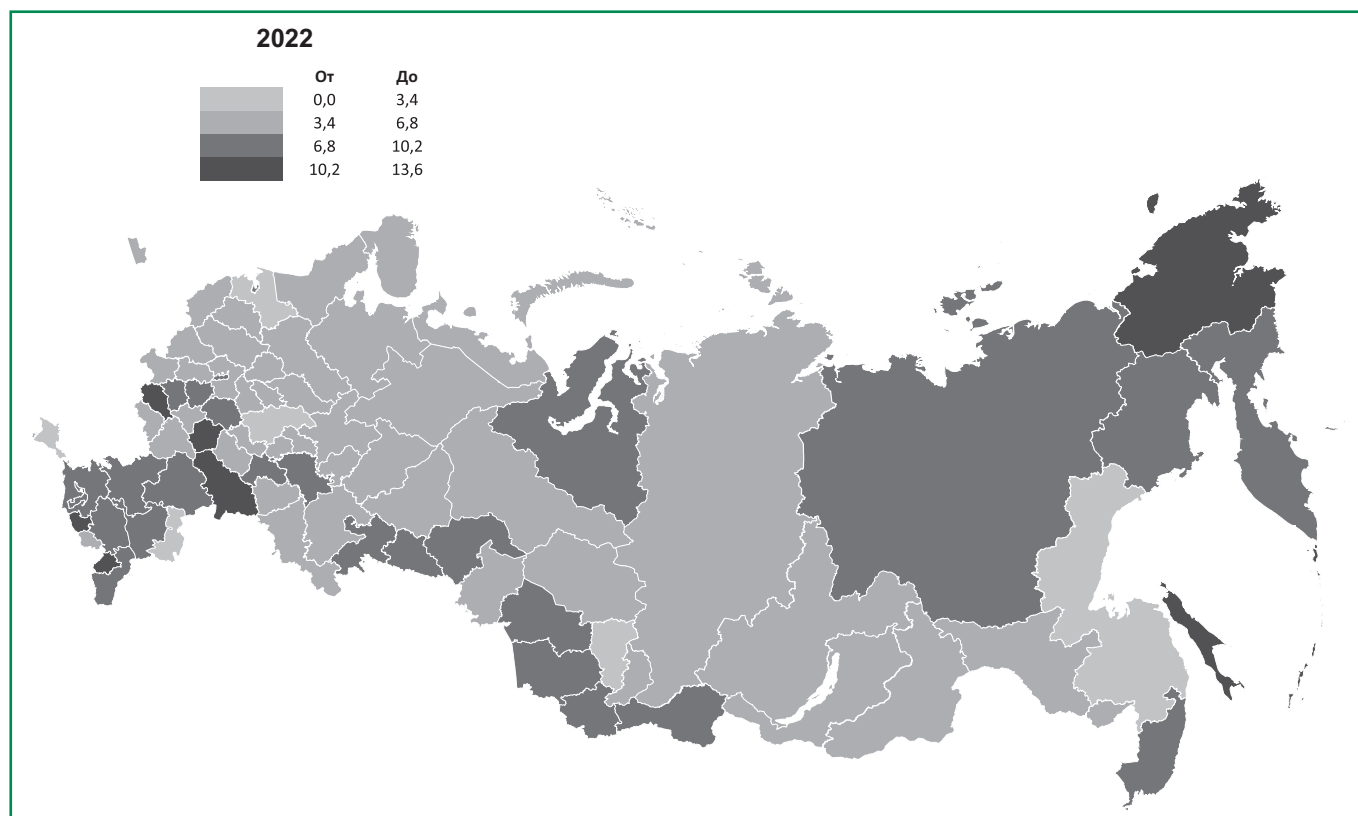


Рисунок 4. Количество случаев госпитализации с диагнозом АГ в 2022 г. в федеральных округах Российской Федерации (на 1000 населения)

ласти (1,95), Республике Крым (2,06) и Кировской области (2,07) (рис. 5). Значение медианы с интерквартильным размахом для данного показателя по Российской Федерации составило 4 (3;5).

Среди населения старше трудоспособного возраста самое высокое значение КОЭФ.ОТН.АГ отмечено в Северо-Кавказском ФО, самое низкое — в Северо-Западном ФО (см. табл. 1).

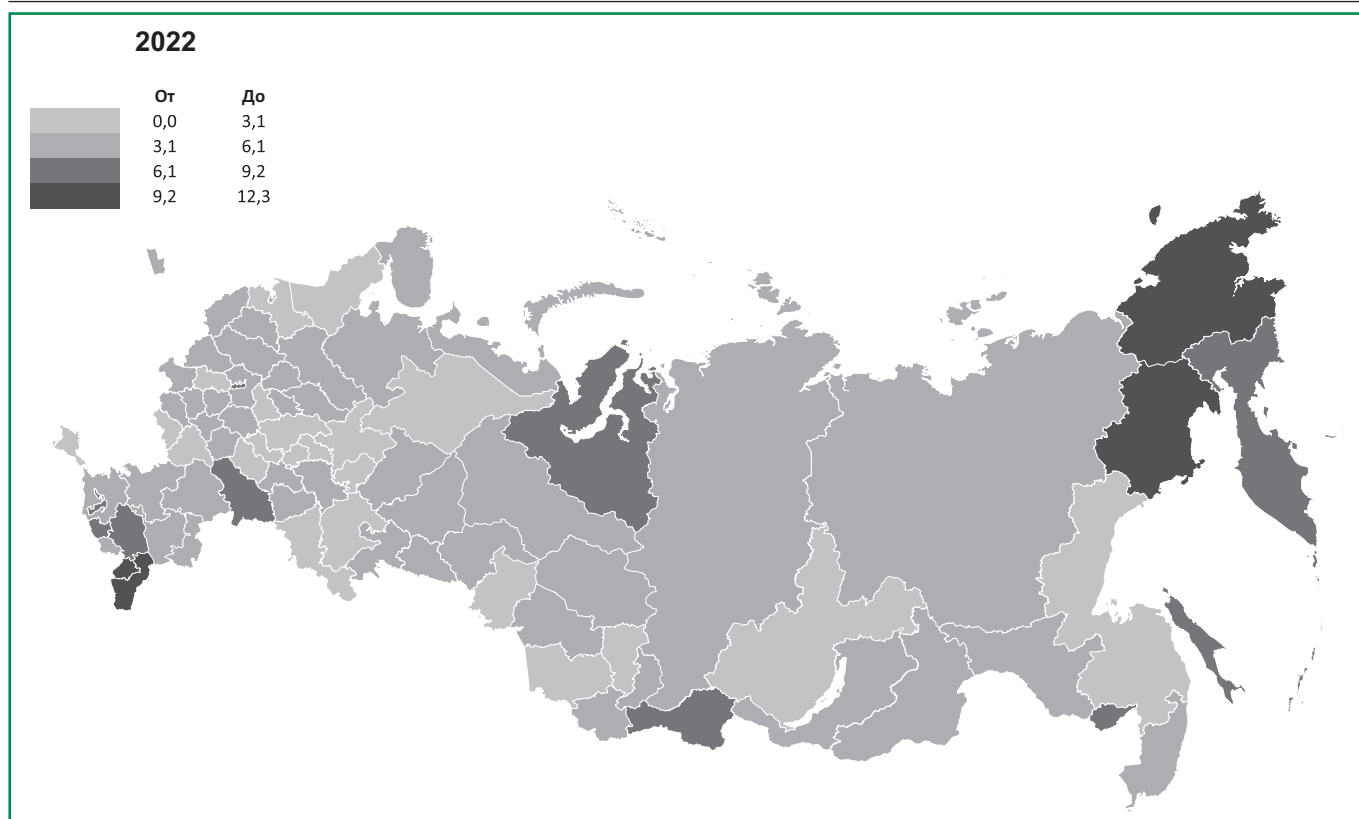


Рисунок 5. Отношение количества случаев госпитализаций к количеству случаев обращений среди взрослого населения в учреждения ПМСП с диагнозом АГ в регионах Российской Федерации в 2022 г. (на 1000 населения)

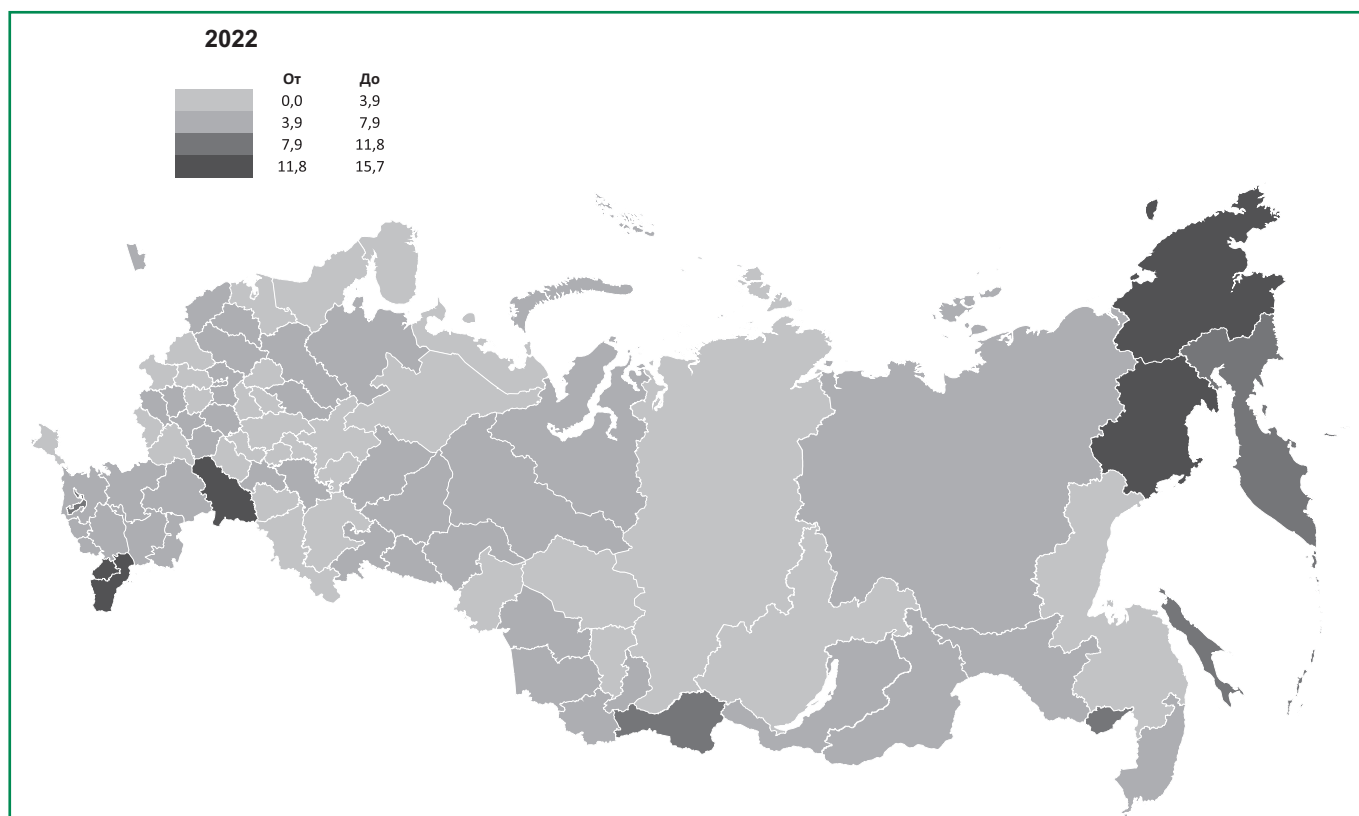


Рисунок 6. Отношение количества случаев госпитализаций к количеству случаев обращений среди взрослых старше трудоспособного возраста в учреждения ПМСП с диагнозом АГ в регионах Российской Федерации в 2022 г. (на 1000 населения)

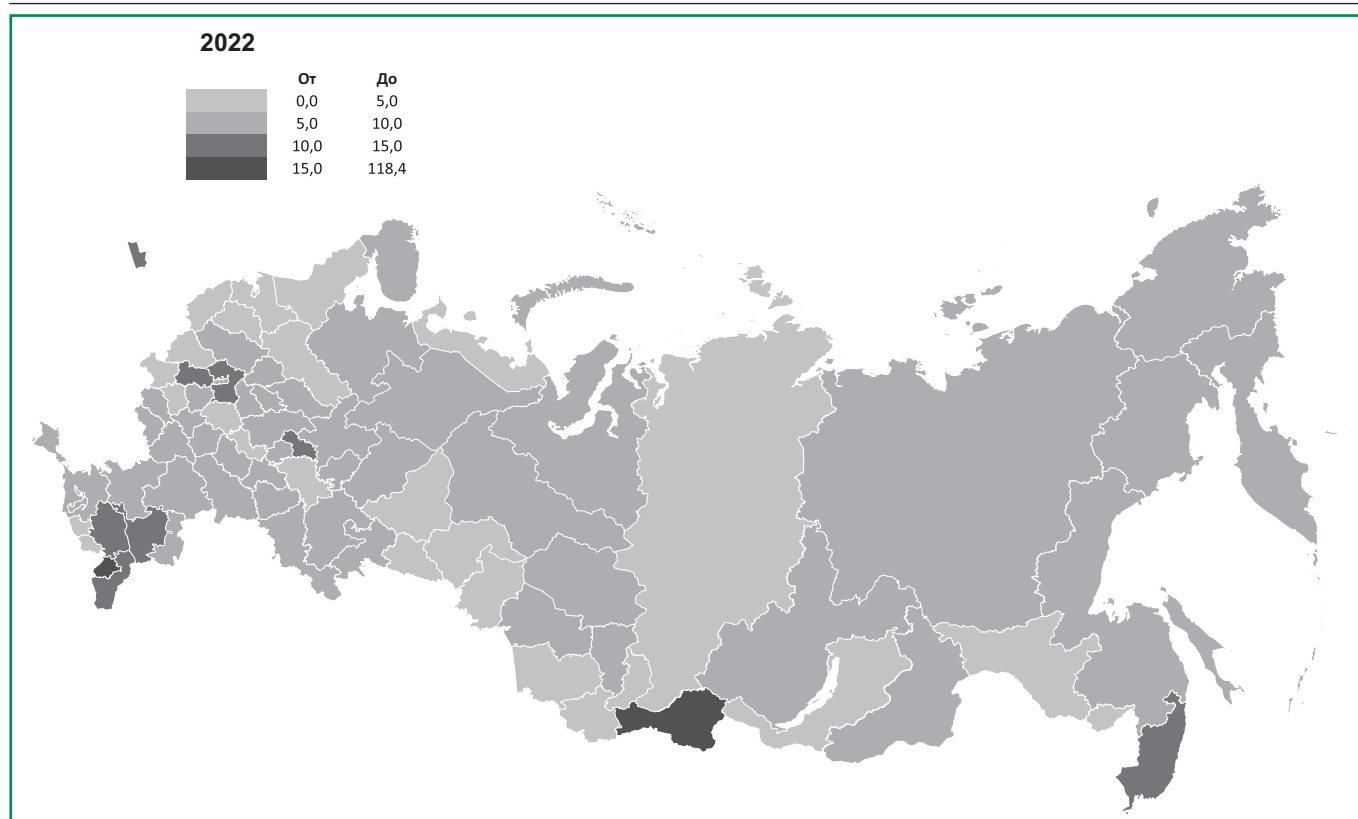


Рисунок 7. Отношение количества случаев госпитализаций к количеству случаев обращений среди населения трудоспособного возраста в учреждения ПМСП с диагнозом АГ в регионах Российской Федерации в 2022 г. (на 1000 населения)



Рисунок 8. Доля регионов в федеральных округах с коэффициентом отношения количества случаев госпитализации к количеству случаев обращений в учреждения ПМСП с диагнозом АГ в сравнении со значением медианы с интерквартильным размахом по Российской Федерации, %

Среди субъектов Российской Федерации наиболее высокий показатель КОЭФФ.ОТН.АГ среди лиц старше трудоспособного возраста наблюдался в Чеченской Республике (15,7), Магаданской об-

ласти (14,1), Чукотском автономном округе (13,9), Республике Дагестан (13,1) и Саратовской области (12,5); наиболее низкие значения – в Нижегородской области (1,2), Республике Удмуртия (1,8),

Кемеровской области (1,9), Кировской области (2,0) и Республике Чувашия (2,15) (рис. 6). Значение медианы с интерквартильным размахом для данного показателя по Российской Федерации составило 4,5 (3,5;6).

Среди населения трудоспособного возраста самое высокое значение КОЭФФ.ОТН.АГ отмечено в Северо-Кавказском ФО, самое низкое – в Приволжском ФО (см. табл. 1).

Среди субъектов Российской Федерации наиболее высокий показатель КОЭФФ.ОТН.АГ среди лиц трудоспособного возраста наблюдался в Чеченской Республике (118,37), Республике Ингушетия (19,63), Республике Тыва (17,79), Республике Северная Осетия-Алания (14,61), Приморском крае (14,31); самый низкий – в Орловской области (0,03), Ненецком автономном округе (1,67), Новгородской области (2,29), Тюменской области (2,49) и Еврейской автономной области (2,73) (рис. 7). Значение медианы с интерквартильным размахом для данного показателя по Российской Федерации составило 3,5 (2,5;4).

Анализ региональной вариабельности значения коэффициента отношения числа случаев госпитализации к числу случаев обращения в МО ПМСП среди пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ

По итогам полученных данных выполнен анализ вариабельности значения КОЭФФ.ОТН.АГ субъ-

ектов каждого из ФО среди взрослого населения (≥ 18 лет), в том числе – в сравнении со значением медианы с интерквартильным размахом по Российской Федерации 4,0 (6,78;4,07) (рис. 8).

В Центральном ФО показатель ГОСП.АГ варьировал от 3,55 в Владимирской области до 10,40 в Тамбовской области, а КОЭФФ.ОТН.АГ – от 2,24 в Воронежской области до 7,02 в г. Москве. При этом в 7 из 18 субъектов (39%) (Орловская область, г. Москва, Курская область, Тамбовская область, Тверская область, Московская область, Липецкая область) значение КОЭФФ.ОТН.АГ было выше среднего по Российской Федерации.

В Северо-Западном ФО показатель ГОСП.АГ варьировал от 3,30 в Ленинградской области до 6,83 в г. Санкт-Петербург, а КОЭФФ.ОТН.АГ – от 2,34 в Республике Коми до 4,90 в Псковской области. В 1 из 11 субъектов (9%) (Псковская область) значение КОЭФФ.ОТН.АГ было выше среднего по Российской Федерации.

В Южном ФО показатель ГОСП.АГ варьировал от 2,06 в Астраханской области до 8,96 в Ростовской области, а КОЭФФ.ОТН.АГ – от 2,06 в Республике Крым до 7,77 в Республике Адыгея. В 6 из 8 субъектах (75%) (Республика Адыгея, Ростовская область, Республика Калмыкия, Краснодарский край, Волгоградская область, Астраханская область) значение КОЭФФ.ОТН.АГ было выше среднего по Российской Федерации.

Таблица 1. Коэффициенты отношения числа случаев госпитализаций к числу обращений в учреждения ПМСП с диагнозом АГ в федеральных округах Российской Федерации в 2022 г.

Параметр	Российская Федерация	Федеральный округ Российской Федерации							
Число субъектов, n	85	ЦФО	СЗФО	ЮФО	СКФО	ПФО	УФО	СФО	ДВФО
		18	11	8	7	1	6	10	11
Все взрослые (≥ 18 лет)									
Коэффициент отношения (M $\pm$ SD)	4,97 $\pm$ 5,0	6,37 $\pm$ 10,37	3,47 $\pm$ 0,82	4,42 $\pm$ 1,75	8,04 $\pm$ 3,04	3,29 $\pm$ 1,67	4,64 $\pm$ 1,25	3,64 $\pm$ 1,47	6,44 $\pm$ 3,01
Коэффициент отношения Медиана Me (Q1; Q3)	4(3;5)	3,5 (3;5)	3,5(3;4)	4,5 (2;5)	8,5 (5;10)	3 (2;4)	4,5 (4;5)	3,5 (3;4)	5,5 (4;8,5)
Взрослые старше трудоспособного возраста (мужчины ≥ 62 лет / женщины ≥ 57 лет)									
Коэффициент отношения (M $\pm$ SD)	5,18 $\pm$ 2,9	4,46 $\pm$ 1,52	3,81 $\pm$ 1,25	5,24 $\pm$ 2,58	9,43 $\pm$ 4,13	3,83 $\pm$ 2,88	5,36 $\pm$ 1,27	4,2 $\pm$ 1,79	7,61 $\pm$ 3,74
Коэффициент отношения Медиана Me (Q1; Q3)	4,5(3,5;6)	4 (3,5;5,5)	3,5 (3;4,5)	5,5 (2;6)	7,5 (7;12,5)	3 (2,5;4)	5 (5;5,5)	4 (3,5;4,5)	6,5 (4,5;9)
Взрослые трудоспособного возраста (мужчины 18–61 лет / женщины 18–56 лет)									
Коэффициент отношения (M $\pm$ SD)	3,96 $\pm$ 2,05	2,96 $\pm$ 1,73	3,12 $\pm$ 0,96	3,66 $\pm$ 1,18	7,14 $\pm$ 3,30	2,86 $\pm$ 1,17	3,69 $\pm$ 1,41	3,05 $\pm$ 1,62	4,83 $\pm$ 2,41
Коэффициент отношения Медиана Me (Q1; Q3)	3,5(2,5;4)	3 (2,5;4)	3,5(2,5;3,5)	3,5 (3;4,5)	7,5 (4,5;9,5)	2,5 (2;4)	3,5 (3;4)	2,5 (2;3,5)	4 (3;7)
ЦФО – Центральный федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный федеральный округ, ЮФО – Южный федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ, ПФО – Приволжский федеральный округ, УФО – Уральский федеральный округ, СФО – Сибирский федеральный округ, ДВФО – Дальневосточный федеральный округ, Me – Медиана, M – Среднее, SD – Стандартное отклонение, Q1 – 25 перцентиль, Q3 – 75 перцентиль.									

В Северо-Кавказском ФО показатель ГОСП.АГ варьировал от 4,44 в Кабардино-Балкарской Республике до 12,78 в Карачаево-Черкесской Республике, а КОЭФФ.ОТН.АГ — от 4,06 в Кабардино-Балкарской Республике до 12,26 в Республике Дагестан. В 6 из 7 субъектов (85,7%) (Республика Дагестан, Чеченская Республика, Республика Ингушетия, Карачаево-Черкесская Республика, Ставропольский край, Республика Северная Осетия — Алания) значение КОЭФФ.ОТН.АГ было выше среднего по Российской Федерации.

В Приволжском ФО показатель ГОСП.АГ варьировал от 2,18 в Нижегородской области до 12,12 в Саратовской области, а КОЭФФ.ОТН.АГ — от 1,20 в Нижегородской области до 7,29 в Саратовской области. В 4 из 14 субъектах (28,5%) (Саратовская область, Ульяновская область, Республика Татарстан, Пермский край) значение КОЭФФ.ОТН.АГ было выше среднего по Российской Федерации.

В Уральском ФО показатель ГОСП.АГ варьировал от 4,32 в Свердловской области до 9,22 в Ямало-Ненецком автономном округе, а КОЭФФ.ОТН.АГ — от 3,17 в Свердловской области до 6,82 в Ямало-Ненецком автономном округе. В 4 из 6 субъектах (66,6%) (Ямало-Ненецкий автономный округ, Тюменская область, Челябинская область, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра) значение КОЭФФ.ОТН.АГ было выше среднего по Российской Федерации.

В Сибирском ФО показатель ГОСП.АГ варьировал от 2,96 в Кемеровской области до 9,28 в Республике Тыва, а КОЭФФ.ОТН.АГ — от 1,95 в Кемеровской области до 7,42 в Республике Тыва. В 2 из 10 субъектах (20%) (Республика Тыва, Томская область) значение КОЭФФ.ОТН.АГ было выше среднего по Российской Федерации.

В Дальневосточном ФО показатель ГОСП.АГ варьировал от 3,20 в Хабаровском крае до 13,57 в Чукотском автономном округе, а КОЭФФ.ОТН.АГ — от 2,75 в Хабаровском Крае до 11,08 в Магаданской области. В 8 из 11 субъектах (73%) (Магаданская область, Чукотский автономный округ, Еврейская автономная область, Сахалинская область, Камчатский край, Приморский край, Республика Саха (Якутия), Забайкальский край) значение КОЭФФ.ОТН.АГ было выше среднего по Российской Федерации.

Обсуждение

Плановые, неотложные и экстренные госпитализации по поводу заболеваний, медицинская помощь при которых должна оказываться преимущественно в МО ПМСП, являются острой проблемой как во всем мире, так и в Российской Федерации⁴. Данный вопрос изучается как мировым научным сообществом, так и отечественными экспертами [1-3]. Некоторые исследования указывают на то, что для

отдельных АСКС доля госпитализаций, которых можно было бы избежать, составляет от 40% до 80%⁴. Важно отметить, что одним из заболеваний, входящих в АСКС, является АГ.

В настоящем исследовании проведен анализ показателей госпитализаций и амбулаторных обращений взрослого населения по поводу АГ, а также проведена оценка коэффициента их соотношения в разрезе ФО и субъектов Российской Федерации с учетом возрастной структуры (взрослого населения, населения трудоспособного и старше трудоспособного возраста).

При анализе значений показателя ОБР.ПМСП АГ установлено, что в Сибирском ФО один из самых высоких показателей числа амбулаторных обращений пациентов с АГ в возрасте 18 лет и старше, где в то же время, зафиксирован один из самых низких показателей ГОСП. АГ, что вполне ожидаемо. При этом ФО со значением показателя ОБР.ПМСП АГ среди взрослого населения (18 лет и старше) выше среднероссийского (Уральский, Центральный и Приволжский ФО) имели значения ГОСП.АГ выше среднероссийского показателя. В Южном, Северо-Кавказском и Дальневосточном ФО, при значении показателя ОБР.ПМСП АГ среди взрослого населения (18 лет и старше) ниже среднероссийского зафиксированы значения ГОСП.АГ выше среднероссийского показателя. В Северо-Западном ФО показатели ОБР.ПМСП АГ и ГОСП. АГ были ниже среднероссийских значений. Следует отметить, что Приволжском ФО наиболее высокие значения ОБР.ПМСП АГ регистрировались как в 2022 г., так и в 2017 г. — результаты данных исследований опубликованы ранее [3]. Аналогичная ситуация наблюдается относительно показателя ОБР.ПМСП АГ в Северо-Кавказском ФО — в 2022 и 2017 г. его значение было наименьшим среди всех ФО [3]. При сравнении данных 2017 г. и 2022 г. касательно числа госпитализаций пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ отмечается схожая тенденция — отсутствие изменений: Северо-Кавказский ФО имел наибольшее значение показателя ГОСП.АГ, а Северо-Западный ФО — наименьший [3].

При анализе значения показателя КОЭФФ.ОТН.АГ среди взрослого населения (18 лет и старше) наибольшее значение зафиксировано в Северо-Кавказском ФО, при этом гетерогенность показателя внутри ФО была одна из самых высоких среди остальных ФО. Аналогичная ситуация прослеживалась и в 2017 г. [3]. Стоит отметить, что значение показателя КОЭФФ.ОТН.АГ среди лиц трудоспособного и старше трудоспособного возрастов в Северо-Кавказском ФО было также самым высоким среди остальных ФО. Наименьшее значение показателя

⁴ Assessing health services delivery performance with hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions. World Health Organization. Regional Office for Europe, 2016. №. WHO/EURO: 2016-4172-43931-61907. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/348972>

КОЭФФ.ОТН.АГ среди взрослого населения (18 лет и старше) отмечено в Приволжском ФО, при этом гетерогенность показателя внутри ФО была одной из самых низких среди остальных ФО. Значение показателя КОЭФФ.ОТН.АГ среди лиц трудоспособного возраста в Приволжском ФО также имело самое низкое значение среди остальных ФО Российской Федерации; среди лиц старше трудоспособного возраста наименьшие значения показателя КОЭФФ.ОТН.АГ зафиксированы в Приволжском и Сибирском ФО.

В публикациях, посвященных вопросам АССТ, обсуждаются факторы, влияющие на ОБР.ПМСП АГ и ГОСП.АГ. К примеру, группой исследователей во главе с F. V. Nedel предложены основные категории факторов: географические (близость стационара, обеспеченность больничными койками, плотность населения), социально-демографические (пожилой возраст, уровень дохода и безработицы) и модель ухода (преемственность оказания медицинской помощи как между МО, оказывающих госпитальную и амбулаторную медицинскую помощь, так и между структурными подразделениями к каждой отдельной МО) [7]. Немаловажным фактором служит и коморбидность — установлена связь между числом сопутствующих хронических заболеваний и увеличением риска госпитализации [8].

Следует отметить, что в Российской Федерации в полной мере создано нормативно-правовое регулирование, адаптированное к условиям практического здравоохранения с целью повышения доступности, качества и эффективности оказания ПМСП пациентам с АГ, направленной на профилактику, раннюю диагностику и лечение АГ и ее осложнений^{5,6} [4, 8, 9]. Перспективным направлением служит использование ресурсов телемедицинских технологий в МО ПМСП [10–12]. Организация и проведение качественного ДН пациентов с АГ — одна из важных частей работы врача-терапевта участкового, которая направлена на предотвращение прогрессирования патологического процесса и числа обострений АГ, что, в свою очередь, ведет к улучшению показателей эффективности ДН, в т.ч. — снижению числа госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи по поводу обострения заболевания, госпитализации в фазе обострений и смертности лиц, состоящих на ДН [13]. В течение 2022 г. сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России с целью организационной и методической поддержки посещено более 200 МО ПМСП и их структурных подразделений, а также более 150 больниц

в различных регионах Российской Федерации. По итогам организационно-методических мероприятий, итоги которых будут представлены в последующих научных публикациях, можно сделать вывод о том, что ключевыми причинами различий числа госпитализаций и случаев обращений в МО ПМСП среди взрослого населения (18 лет и старше) могут служить доступность медицинской помощи (кадровые и материально-технические ресурсы); различия подходов к плановой госпитализации; риск распространения новой коронавирусной инфекции и степень ограничительных (противоэпидемических) мероприятий на амбулаторном и стационарном этапах оказания медицинской помощи; частота оказания медицинской помощи с использованием телемедицинских технологий (организация и проведение телемедицинских консультаций/консилиумов, использование систем принятия врачебных решений, m-Health и пр.); охват и качество диспансерного наблюдения пациентов с АГ (своевременность постановки на диспансерное наблюдение, периодичность визитов в рамках диспансерного наблюдения, достижение целевых показателей здоровья); уровень грамотности населения в вопросах здоровья и пр. Необходимо детальное изучение каждой из обозначенных причин и ее вклада в структуру амбулаторных посещений и госпитализаций пациентов с определенными заболеваниями и состояниями.

Стоит отметить, что анализ случаев госпитализации проводился нами исключительно в отношении пациентов с болезнями, характеризующимися повышенным артериальным давлением в качестве самостоятельной нозологической единицы учета, как основного заболевания без ассоциированных клинических состояний, в связи с чем, данное обстоятельство являлось фактором, ограничивающим более широкий круг исследовательских вопросов, при которых, например, осуществляется учет гипертонической болезни и ее форм, представленных в МКБ-10, как фонового заболевания (при наличии любой нозологической единицы из групп ишемических болезней сердца, кишечника, конечностей и др., цереброваскулярных болезней [12, 13]. Кроме того, в настоящем исследовании нами не рассматривались случаи госпитализации пациентов с вторичными АГ (I15), представляющими собой проявление (синдром) болезней (нозологических единиц других классов МКБ-10), которые могут быть основными, фоновыми или сопутствующими заболеваниями и оказывать значительное влияние на корректную оценку показателя связи между тем, как осуществляется ДН таких пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях и тем, насколько часто данные пациенты вызывают скорую медицинскую помощь и госпитализируются для оказания специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара.

⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» от 27.04.2021 № 404н [цитирован 23.06.2023]. Доступен на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043>

⁶ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» от 15.03.2022 № 168н. [цитирован 23.06.2023]. Доступен на: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027>

Заключение

Выполнен анализ числа госпитализаций и амбулаторных обращений в МО ПМСР среди взрослого населения (18 лет и старше) с АГ, а также проведена оценка коэффициента их соотношения по ФО и субъектам Российской Федерации. Полученная информация может быть использована в тех ФО и субъектах, где высокий коэффициент соотношения числа госпитализаций и амбулаторных обращений в МО ПМСР среди взрослого населения (18 лет и старше) с АГ с целью оценки оптимизации доступности, качества и эффективности медицинской помощи, оказываемой на амбулаторном этапе. Целесообразно провести анализ факторов, влияющих на изменение коэф-

фициента отношения числа случаев госпитализации к числу случаев обращения в МО ПМСР среди пациентов в возрасте 18 лет и старше с АГ.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Funding. The study was performed with the support of E. I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

References/Литература

- Bardsley M, Blunt I, Davies S, Dixon J. Is secondary preventive care improving? Observational study of 10-year trends in emergency admissions for conditions amenable to ambulatory care. *BMJ Open*. 2013;3(1):e002007. DOI:10.1136/bmjopen-2012-002007.
- Caminal J, Starfield B, Sánchez E, et al. The role of primary care in preventing ambulatory care sensitive conditions. *Eur J Public Health*. 2004;14(3):246-51. DOI:10.1093/eurpub/14.3.246.
- Kontsevaya AV, Doludin YV, Khudyakov MB, Drapkina OM. Regional Characteristics of Hospital Admissions and Outpatients Visits with Arterial Hypertension from the Point of the WHO Concept of Ambulatory Care Sensitive Conditions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(6):948-957. (In Russ.) [Концевая А.В., Долудин Ю.В., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Региональные особенности госпитализаций и обращений за амбулаторной медицинской помощью при артериальной гипертензии с позиции концепции ВОЗ по заболеваниям, которые должны контролироваться на уровне оказания амбулаторной помощи. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(6):948-957]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-07.
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786.] DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-466. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕРФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450-466]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Balanova YuA, Kontsevaya AV, Myrzammatova AO, et al. Economic Burden of Hypertension in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):415-423. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Концевая А.В., Мырзамматова А.О., и др. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020;16(3):415-423]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-05-03.
- Nedel FB, Facchini LA, Bastos JL, Martin-Mateo M. Conceptual and methodological aspects in the study of hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions. *Cien Saude Colet*. 2011;16(suppl 1):1145-54. DOI:10.1590/s1413-81232011000700046.
- Dantas I, Santana R, Sarmiento J, Aguiar P. The impact of multiple chronic diseases on hospitalizations for ambulatory care sensitive conditions. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(a):348. DOI:10.1186/s12913-016-1584-2.
- Drapkina OM, Shepel RN, Drozdova LYU, et al. Quality of follow-up monitoring of the adult population with grade 1-3 hypertension, with the exception of resistant hypertension, by primary care physicians in different Russian regions. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4332. (In Russ.) [Драпкина ОМ, Шепель РН, Дроздова ЛЮ, и др. Качество диспансерного наблюдения взрослого населения с артериальной гипертензией 1-3 степени, за исключением резистентной артериальной гипертензии, врачами-терапевтами участковыми медицинских организаций субъектов Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4332. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4332.
- Drapkina OM, Shepel RN, Orlov SA, et al. Organization of primary health care with the use of telemedicine technologies in the feldsher-obstetric (feldsher) station. Guidelines. M.: ROPNIZ, ООО «Siliceya-Poligraf». 2023. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Орлов С.А., и др. Организация первичной медико-санитарной помощи с применением телемедицинских технологий в фельдшерско-акушерском (фельдшерском) пункте. Методические рекомендации. М.: РОПНИЗ, ООО «Силицея-Полиграф». 2023]. DOI:10.15829/ROPNIZ-d83-2023.
- Drapkina OM, Shepel RN, Orlov SA, et al. Organization of primary health care using telemedicine technologies in a medical outpatient clinic / office of a general practitioner (family doctor) / center (department) of general medical practice (family medicine). Guidelines. M.: ROPNIZ, ООО «Siliceya-Poligraf». 2023. (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Орлов С.А., и др. Организация первичной медико-санитарной помощи с применением телемедицинских технологий во врачебной амбулатории/кабинете врача общей практики (семейного врача)/центре (отделении) общей врачебной практики (семейной медицины). Методические рекомендации. М.: РОПНИЗ, ООО «Силицея-Полиграф». 2023]. DOI:10.15829/ROPNIZ-d84-2023.
- Pravkina EA, Nikulina NN, Luk'yanov MM, et al. Kachestvo obsledovaniya pacientov s arterial'noj gipertoniej v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdeniyah. *Klinicheskaya medicina*. 2015;93(9):36-42. (In Russ.) [Правкина Е.А., Никулина Н.Н., Лукьянов М.М., и др. Качество обследования пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях. Клиническая медицина. 2015;93(9):36-42.]
- Martsevich SYU, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-38. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-38]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.

Сведения об Авторах/About the Authors

Шепель Руслан Николаевич [Ruslan N. Shepel]
eLibrary SPIN 3115-0515, ORCID 0000-0002-8984-9056
Колесникова Марина Ивановна [Marina I. Kolesnikova]
ORCID 0009-0006-8775-8552
Лусников Вячеслав Петрович [Vyacheslav P. Lusnikov]
eLibrary SPIN 1121-2944, ORCID 0000-0002-0313-0690

Концевая Анна Васильевна [Anna V. Kontsevaya]
eLibrary SPIN 6787-2500, ORCID 0000-0003-2062-1536
Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предикторы повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Олейников В. Э. *, Аверьянова Е. В., Тонкоглаз А. А., Лукьянова М. В.

Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

Цель. Определить предикторы повторных сердечно-сосудистых катастроф у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), имеющих гемодинамически значимый стеноз только в инфаркт-связанной коронарной артерии.

Материал и методы. В исследование был включен 151 пациент, перенесший ИМнST (средний возраст 51 год, 95% доверительный интервал (ДИ) 41–61 год). Одним из критериев включения пациентов в исследование было наличие значимого стеноза исключительно в инфаркт-связанной артерии. Всем обследуемым больным проводилось 24-часовое мониторирование электрокардиограммы с анализом турбулентности сердечного ритма (ТСР) и вариабельности сердечного ритма (ВСР), поздних потенциалов желудочков и хронотропной нагрузки; двухмерная (2D) эхокардиография с анализом объемных параметров и фракции выброса левого желудочка; определение концентрации мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP). Продолжительность наблюдения пациентов составила 144 недели. В качестве конечных точек учитывали повторные сердечно-сосудистые события (острая сердечная недостаточность, реваскуляризации, повторный инфаркт миокарда, смерть по сердечно-сосудистым причинам). В зависимости от достижения конечных точек определены 2 группы пациентов: с зарегистрированными повторными сердечно-сосудистыми событиями «ПС» – 26 пациентов (17,2%) и лица со стабильным течением постинфарктного периода «СТ» – 125 (82,8%).

Результаты. Более благоприятные первоначальные значения BNP с последующим снижением на протяжении всего периода наблюдения зафиксированы в группе «СТ» ($p_{48}=0,0035$, $p_{96}=0,004$, $p_{144}=0,001$), а межгрупповые различия демонстрируют более высокую концентрацию уровня BNP в группе «ПС» как исходно ($p=0,001$), так и на 96 неделе наблюдения ($p=0,04$). Значения фракции выброса левого желудочка были выше исходно в группе «СТ» ($p=0,001$) и сохранялись в последующем к 144 неделе в отличие от группы «ПС» – 48,9% (44,7–53,2) против 44,2% (38,5–49,9) ($p=0,009$). Доля (в %) патологической ТСР была существенно выше в группе «ПС» изначально ($p=0,003$) и к 96 неделе наблюдения ($p=0,007$), а временные и спектральные параметры ВСР демонстрировали низкие исходные значения с медленной тенденцией к восстановлению. Установлено, что факторами риска развития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов в постинфарктном периоде являются: вес ОР 1,21 (95% ДИ 1,01–1,46) ($p=0,03$), индекс массы тела ОР 0,56 (95% ДИ 0,325–0,96) ($p=0,046$), показатель хронотропной нагрузки Та ОР 1,03 (95% ДИ 1,02–1,12) ($p=0,04$), BNP ОР 1,012 (95% ДИ 1,003–1,08) ($p=0,01$), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка ОР 1,04 (95% ДИ 1,01–1,13) ($p=0,36$).

Заключение. Установлено, что предикторами возникновения повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, ранее перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, являются: вес, индекс массы тела, параметр Та, BNP, КСР.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, электрическая нестабильность, холтеровское мониторирование ЭКГ, 2D-эхокардиография, многофакторная модель.



Для цитирования: Олейников В. Э., Аверьянова Е. В., Тонкоглаз А. А., Лукьянова М. В. Предикторы повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):331–340. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2896. EDN AXSUAH

Predictors of recurrent cardiovascular events in patients with a single-vessel coronary artery disease after ST-segment elevation myocardial infarction

Oleynikov V. E. *, Averyanova E. V., Tonkoglaз A. A., Lukyanova M. V.
Penza State University, Penza, Russia

Aim. To determine the predictors of recurrent cardiovascular events in patients after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and hemodynamically significant stenosis only in the infarct-related coronary artery.

Material and methods. The present study involved 151 patients with STEMI. The mean age of patients was 51 (95% confidence interval (CI), 41–61 years) years. One of the inclusion criteria of patients was significant stenosis exclusively in the infarct-related artery. All patients underwent a 24-hour Holter electrocardiography (ECG) monitoring with the analysis of heart rate turbulence (HRT), heart rate variability (HRV), ventricular late potentials and chronotropic load; two-dimensional (2D) echocardiography with the analysis of volumetric parameters and left ventricular ejection fraction; determination of brain natriuretic peptide (BNP). The follow-up duration was 144 weeks. Repeated cardiovascular events (acute heart failure, revascularization, repeated myocardial infarction, cardiovascular death) were analyzed as endpoints. Two groups of patients were identified depending on the recurrent event endpoints: “RE” group – 26 patients (17.2%) with registered recurrent cardiac events, and “ST” group – 125 patients (82.8%) without cardiovascular events in stable post-infarction period.

Results. Initial BNP values were lower in the “ST” group ($p_{48}=0.0035$, $p_{96}=0.004$, $p_{144}=0.001$). The intergroup differences demonstrate a higher concentration of BNP levels in the “RE” group both initially ($p=0,001$) and at the 96th week ($p=0,04$). Left ventricular ejection fraction was higher in the “ST” group ($p=0,001$) both initially and at the 144th week in contrast to the “RE” group: 48,9% (44,7–53,2) vs 44,2% (38,5–49,9) ($p=0,009$). Pathological HRT was also significantly higher in the “RE” group both initially ($p=0,003$) and by the 96th week of the follow-up ($p=0,007$), while HRV demonstrated low initial values with a slow tendency to restoration. There were following risk factors for recurrent cardiovascular events in patients in the post-infarction period: weight – relative risk (RR), 1.21 (95% CI,

1,01-1,46) ($p=0,03$); body mass index – RR, 0,56 (95% CI, 0,325-0,96) ($p=0,046$); chronotropic load – RR, 1,03 (95% CI, 1,02-1,12) ($p=0,04$); BNP – RR, 1,012 (95% CI, 1,003-1,08) ($p=0,01$); left ventricular end-systolic dimension (ESD) – RR, 1,04 (95% CI, 1,01-1,13) ($p=0,36$).

Conclusion. There were following independent predictors of recurrent cardiovascular events in patients after STEMI: weight, body mass index, chronotropic load, BNP and ESD.

Keywords: myocardial infarction, electrical instability, Holter ECG monitoring, 2D echocardiography, multifactorial model.

For citation: Olynikov V. E., Averyanova E. V., Tonkoglaз A. A., Lukyanova M. V. Predictors of recurrent cardiovascular events in patients with a single-vessel coronary artery disease after ST-segment elevation myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):331-340. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2896. EDN AXSUAH

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): v.oleynikof@gmail.com

Received/Поступила: 21.03.2023

Review received/Рецензия получена: 01.05.2023

Accepted/Принята в печать: 07.09.23

Введение

За 2021 г. в Российской Федерации от болезней системы кровообращения умерло более 900 000 человек, при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) стала причиной гибели более полумиллиона человек [1]. Причинами высокой заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) является не только высокая распространенность факторов сердечно-сосудистого риска, но и отсутствие должных способов контроля эффективности проводимой вторичной кардиоваскулярной профилактики. С каждым последующим десятилетием доля смертности от сердечно-сосудистых катастроф, вероятно, будет увеличиваться в развитых странах, в первую очередь, из-за старения населения [2, 3].

Однако и больным, выжившим после ИМ, грозит серьёзная опасность, поскольку смертность на протяжении 3-7 лет достигает 45-50%, а максимум приходится на первые 12 месяцев, составляя при повторном ИМ более 30% [4]. Даже при наличии современных методов лечения, острый ИМ остаётся грозной сердечно-сосудистой патологией вследствие высокого риска появления в постинфарктном периоде фатальных аритмий, патологического постинфарктного ремоделирования миокарда, острой и хронической сердечной недостаточности. Обострения ИБС, приводящие к хирургической реваскуляризации, а также повторный ИМ, приводят к инвалидизации и высокой смертности данной категории больных [5].

Стремление к минимизации указанных рисков, побудило группы исследователей к поиску факторов и их совокупности, определяющих среднесрочный прогноз течения постинфарктного периода. С этой целью используются биохимические показатели, результаты коронароангиографии (КАГ),

данные эхокардиографии (ЭхоКГ) и некоторые другие параметры [6-8]. Основываясь на принципах доказательной медицины, профессиональные сообщества предлагают ценные рекомендации по вторичной профилактике у лиц, перенесших острый ИМ, в том числе по тактике ведения пациентов в постинфарктном периоде [9].

Цель настоящего исследования – выявление предикторов развития повторных кардиальных событий на протяжении 144 недель у больных с односторонним поражением, перенесших инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST).

Материал и методы

В открытое проспективное одноцентровое исследование включены 160 пациентов с ИМпST, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Пензенской областной клинической больницы. Протокол исследования и информированное согласие были одобрены локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета. Включение пациентов в исследование проводилось на 2-4 сутки ИМпST. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст 35-65 лет, ИМпST любой локализации. Основные критерии не включения: повторный и рецидивирующий ИМ на момент поступления больного, наличие по данным КАГ гемодинамически значимого стеноза других венечных артерий, кроме инфаркт-связанной более 50%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III или IV функционального класса по классификации NYHA в анамнезе, несинусовый ритм, тяжёлые сопутствующие заболевания.

ния, препятствующие динамическому наблюдению за пациентами в постинфарктном периоде.

Средний возраст больных 51 (95% доверительный интервал (ДИ) 41-61) год: 88% — мужчины и 12% женщины. Всем пациентам выполнена реваскуляризация — чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии, при этом 86 (57%) больных ему предшествовал системный тромболизис. Продолжительность наблюдения пациентов составила полных 144 недели. Комплекс диагностических инструментальных обследований проводили на 7-9 сутки ИМпСТ, 48, 96 и 144 неделях. Двухмерная (2D) ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом сканере MyLab90 (Esaote, Италия) с анализом общепринятых объемных параметров: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ) по методу Симпсона [10]. Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) по 12 отведениям проводили с использованием комплекса «Холтеровский анализ — Astrocord» (ЗАО «Медитек», Россия). Оценивали нарушения ритма и проводимости, эпизоды клинически значимой ишемии миокарда, поздние потенциалы желудочков (ППЖ), турбулентность сердечного ритма (TCP) — параметр ТО (начало турбулентности) и TS (наклон турбулентности), за нормальные значения принимались: $ТО < 0\%$ и $TS > 2,5\text{мс/RR}$, при отклонении от нормы одного или обоих показателей TCP определяли как патологическую. Проводилась оценка временных и спектральных параметров вариабельности сердечного ритма (BCP): SDNN — стандартное отклонение средних величин RR-интервалов, SDNNi — среднее значение стандартных отклонений RR за 5-и минутных отрезках записи, SDANN — среднеквадратичное отклонение средних величин синусовых интервалов RR за 5 мин, rMSSD — корень квадратный суммы разностей последующих интервалов RR, pNN50 — процент следующих друг за другом интервалов RR, отличающихся более, чем на 50 мс, HRVti — триангулярный индекс, TINN — индекс триангулярной интерполяции гистограммы RR-интервалов, TotP — мощность общего спектра, ULfP — мощность спектра в диапазоне ультранизких частот, VLfP — мощность спектра в пределах очень низких частот, LfP (мс²) — низкочастотный диапазон частот, HfP — высокочастотный компонент BCP, Lf/Hf — показатель вагосимпатического баланса. Хронотропная нагрузка на миокард рассчитывалась по уровню (Sa) и продолжительности (Ta) превышения наблюдаемой у пациента в процессе мониторирования частотой сердечных сокращений пороговых значений [11,12]. На указанных сроках после ИМпСТ определяли мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide BNP) в крови на анализаторе Olympus AU480, общий холестерин (ОХ) и его фракции.

Конечными точками считали: повторную госпитализацию в кардиологический стационар при развитии острой сердечно-сосудистой недостаточности, выполнение реваскуляризации по поводу нового случая атеросклеротического поражения коронарного русла или стеноза стента — ЧКВ, маммарно-коронарного или аорто-коронарного шунтирования, повторный ИМ, развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности, смерть по сердечно-сосудистым причинам.

Были выделены 2 группы пациентов: с зарегистрированными повторными сердечно-сосудистыми событиями «ПС» — 26 человек (17,2%) и группа пациентов со стабильным течением постинфарктного периода «СТ» — 125 (82,8%) лиц.

Лечение проводилось в соответствии с российскими рекомендациями по ведению больных ИМпСТ [5]. Всем пациентам в первые 9,63 (95% ДИ 7,97-11,3) часа ИМпСТ выполнено ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии, при чём у 86 человек (57%) выполнялась фармако-инвазивная реваскуляризация.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием лицензионной версии Statistica 13.0 компании StatSoftInc (США). Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением критерия Ньюмена-Кейлса использовался для оценки динамики номинальных значений в условиях нормального распределения, критерий Фридмана — в случае распределения, отличного от нормального. Все значения количественных признаков приведены с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). При сопоставлении качественных признаков применяли критерий χ^2 для несвязанных выборок, МакНемара — при парном сравнении. Для определения влияния параметров на развитие конечной точки использовали метод однофакторного регрессионного анализа с оценкой относительного риска (ОР) и 95% ДИ. В качестве порога статистической значимости использовали $p < 0,05$. При включении показателей в многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса учитывались корреляционные взаимосвязи между параметрами [13].

Результаты

В течение 144 недель наблюдения из 160 пациентов с 9 контакт был утрачен. Конечной точки достигли 26 (17,2%) из 151 пациента: зафиксировано 2 летальных исхода (1,3%) — 1 мужчина на 16-е сутки от разрыва миокарда левого желудочка и 1 мужчина через 10 месяцев из-за развившегося отёка лёгких; 11 пациентов (7,3%) госпитализированы с клиникой нестабильной стенокардии; 3 пациента (2%) были подвергнуты повторному ЧКВ со стентированием; у 3 больных (2%) зафиксирован рестеноз; повторный инфаркт миокарда развился у 1 пациента

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов «ПС» и «СТ»

Показатель		Группа «ПС» (n = 26)	Группа «СТ» (n = 125)	p
Возраст, лет		53,3 (50,2-56,5)	50,9 (49,4-52,5)	0,195
Мужчины, n (%)		25 (96,1)	108 (86,4)	0,288
ИМТ, кг/м ²		27,9 (26,4-29,4)	27,3 (26,6-27,9)	0,433
ИБС в анамнезе, n (%)		8 (30,7)	16 (12,8)	0,048
АГ, n (%)		16 (61,5)	64 (51,2)	0,457
Отягощенная наследственность, n (%)		12 (46,2)	56 (44,8)	0,928
Курение, n (%)		14 (53,8)	83 (66,4)	0,323
СД 2 типа, n (%)		0 (0)	4 (3,2)	0,801
Время «боль-ТЛТ», часы		2,2 (0,2-4,2)	3,1 (2,9-3,9)	0,289
Время «боль-ЧКВ», часы		10,3 (6,0-14,6)	9,5 (7,7-11,3)	0,722
ИМ передней/задней стенки левого желудочка, n (%)		20 (76,9)/ 6 (23,1)	70 (56)/ 55 (44)	0,079
Класс сердечной недостаточности по Killip, n (%)	1 класс	21 (80,8)	110 (88)	0,323
	2 класс	2 (7,7)	8 (6,4)	0,81
	3 класс	2 (7,7)	5 (4)	0,416
	4 класс	1 (3,8)	2 (1,6)	0,447
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)		26 (100)	125 (100)	1,0
Статины, n (%)		26 (100)	125 (100)	1,0
иАПФ/БРА, n (%)		19 (73,1)	94 (75,2)	0,983
β-адреноблокаторы, n (%)		24 (92,3)	104 (83,2)	0,382
Диуретики, n (%)		3 (11,5)	15 (12)	0,790
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)		3 (11,5)	5 (4)	0,281
Амиодарон, n (%)		5 (19,2)	7 (5,6)	0,053
Тропонин, пг/мл		47873 (2397-93349)	58798 (33988-83607)	0,488
Креатинин, мкмоль/л		96,42 (87,92-104,9)	90,19 (87,2-93,2)	0,158
Глюкоза, ммоль/л		6,8 (6,1-7,54)	7,21 (6,78-7,65)	0,663

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ПС – повторные сердечно-сосудистые события; СД – сахарный диабет; СТ – стабильное течение постинфарктного периода; ТЛТ – тромболитическая терапия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

(0,7%); острая сердечная недостаточность привела к госпитализации ещё 3 больных (2%); коронарное шунтирование было выполнено 3 пациентам (2%).

Из 151 больного обследование в соответствии с дизайном продолжали – 133 (88%) на 48 неделе, 118 (78%) – на 96 неделе, 104 (69%) – к моменту завершения наблюдения. С каждым из 151 больных поддерживались телефонные контакты до окончания исследования.

Группы «ПС» и «СТ» были сопоставимы по ряду характеристик (табл. 1). Важно отметить, что в группе «ПС» ИБС в анамнезе регистрировалась в 2,4 раза чаще – 30,7% против 12,8% ($p=0,048$).

Динамическая оценка лабораторных, электрофизиологических и морфофункциональных характеристик в группах пациентов

Не выявлены межгрупповые различия по ОХ и ХС ЛНП на начальных этапах и к концу наблюдения: $p_{7-9}=0,145$ – $p_{144}=0,293$ и $p_{7-9}=0,749$ – $p_{144}=0,772$, соответственно. BNP демонстрировал явно положительную динамику в группе «СТ» уже на 48 неделе – 105,8 (55,78-155,85) $p=0,0035$, сохраняя её к 96 и 144 неделе ($p=0,0044$ и $p=0,001$ соответ-

ственно). Аналогичная положительная динамика в виде уменьшения концентрации BNP регистрируется и в группе «ПС» к 48 неделе – $p=0,003$, а также к окончанию исследования – $p=0,039$. Однако межгрупповые различия демонстрируют крайне высокий уровень BNP в сравнении на 7-9 сутки ($p=0,001$) и к 96 неделе наблюдения ($p=0,04$) (рис. 1).

Значения объёмных параметров 2D-ЭхоКГ представлены в табл. 2. Зафиксированы межгрупповые различия показателей КДР, КСР, КСО как на начальных этапах наблюдения, так и в динамике через 48, 96 и 144 неделе постинфарктного периода с более благоприятной тенденцией к восстановлению в группе «СТ». Значения ФВ изначально были существенно выше в группе «СТ» – 53,9% (49,5-58,3) против 46,8% (42,5-51,2) ($p=0,001$), причём различия сохранялись к окончанию наблюдения – 48,9% (44,7-53,2) по сравнению с 44,2% (38,5-49,9) в группе «ПС» ($p=0,009$).

При анализе параметров ТСР были выявлены статистически значимые различия по показателю ТО: благоприятные значения зафиксированы в группе

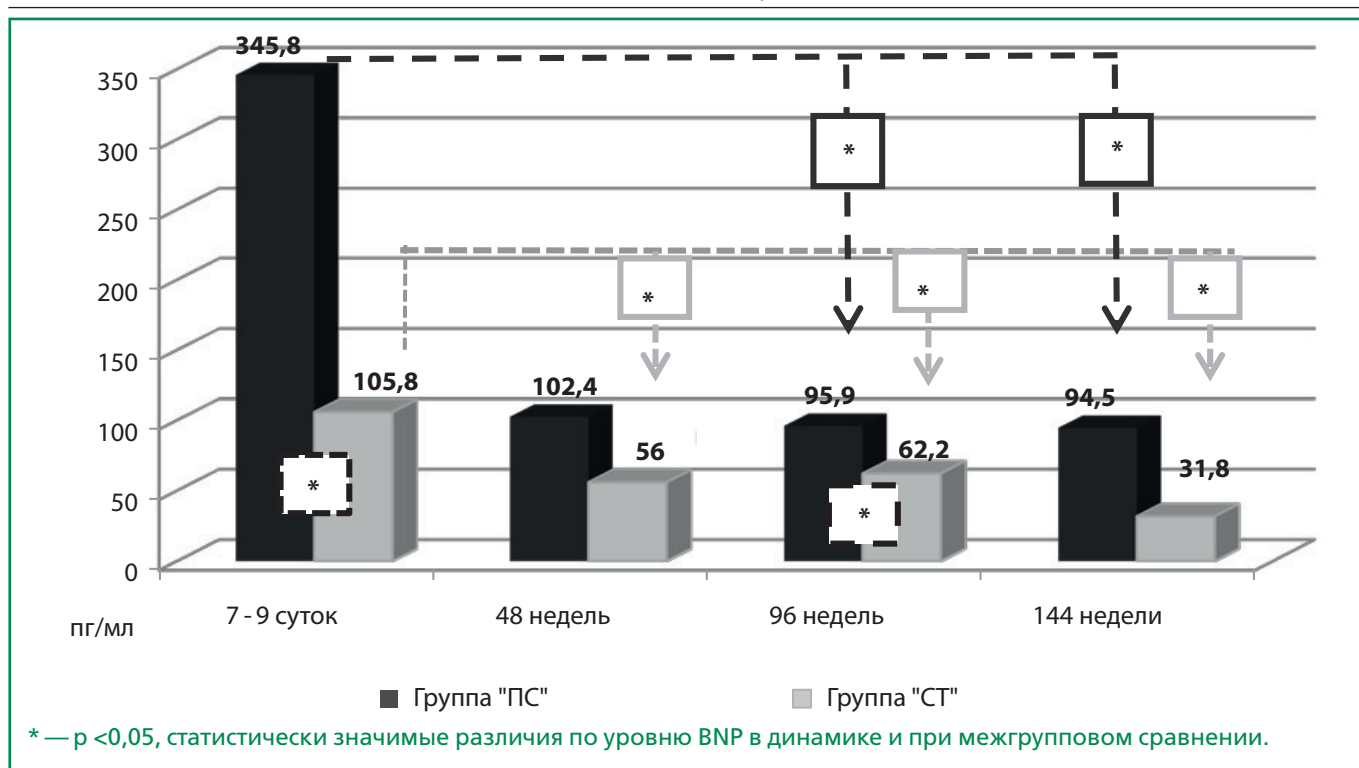


Рисунок 1. Динамика уровня BNP (пг/мл) в сравниваемых группах

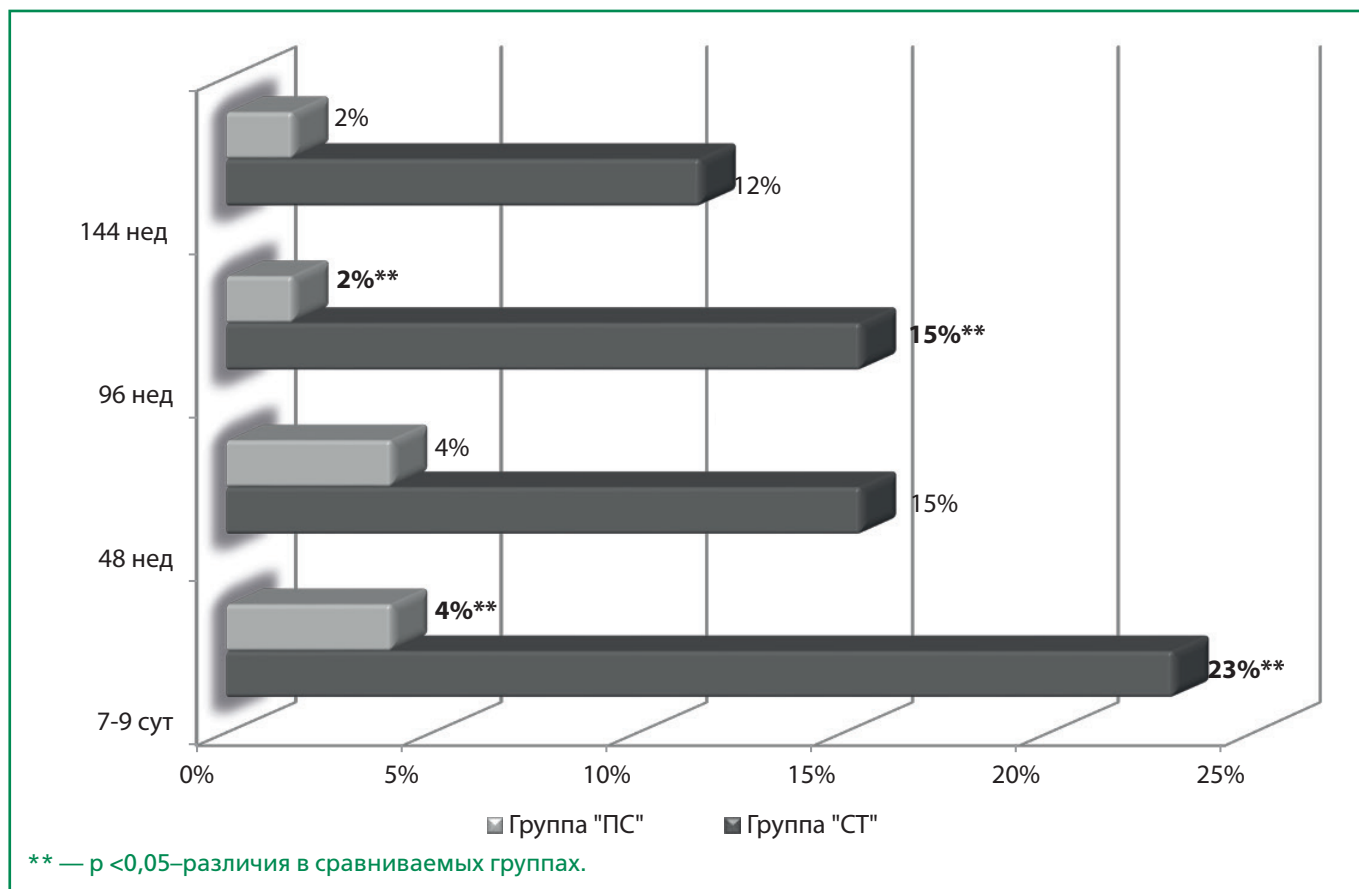


Рисунок 2. Динамика TCP (%) в группах «ПС» и «СТ»

Примечание: ПС — повторные сердечно-сосудистые события; СТ — стабильное течение постинфарктного периода; TCP — турбулентность сердечного ритма.

Таблица 2. Сравнительная характеристика объёмных параметров миокарда 2D-ЭхоКГ в группах «ПС» и «СТ»

Параметр	Группа	7–9 сут. n _{«ПС»} =26 n _{«СТ»} =125	48 нед. n _{«ПС»} =22 n _{«СТ»} =111	96 нед. n _{«ПС»} =20 n _{«СТ»} =98	144 нед. n _{«ПС»} =18 n _{«СТ»} =86	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄
		1	2	3	4			
КДР	«ПС»	52,43 (48,5-56,4)#	53,9 (48,9-58,8)*	57,5 (53,9-61,1)*	58,5 (46,7-63,4)	0,5	0,062	0,263
	«СТ»	50,9 (48,2-53,6)#	55,7 (52,4-59)*	55,4 (53-57,8)*	54,5 (51,3-57,6)	0,013	0,011	0,021
КСР	«ПС»	35,3 (30,2-40,4)**	38,7 (32,4-45)*	41,3 (36,7-45,9)*	39,9 (33,7-46,1)	0,19	0,11	0,19
	«СТ»	30,3 (27,7-33,8)**	34,4 (29,9-38,9)*	39,1 (35,8-42,5)*	38,8 (34,8-42,7)	0,058	0,001	0,001
КДО	«ПС»	116,7 (64,3-169,1)	102,7 (73,6-131,7)	150,9 (126,8-147,9)	134,1 (101,4-166,8)	0,491	0,228	0,395
	«СТ»	97,5 (82,2-112,7)	116,2 (87,7-144,6)	139,9 (117,3-162,5)	131,7 (117,5-145,9)	0,074	0,001	0,005
КСО	«ПС»	61,3 (34,4-88,3)#	48,7 (29,7-68,6)	80,7 (55-106,4)#	78,5 (53-104)	0,026	0,21	0,13
	«СТ»	43,3 (34-52,5)#	51,9 (32,9-70,9)	70,2 (55,6-87,9)#	68,8 (56,9-80,7)	0,23	0,003	0,002
ФВ	«ПС»	46,8 (42,5-51,2)#	55,8 (45,9-65,8)*	48,5 (39,7-57,3)*	44,2 (38,5-49,9)#	0,03	0,608	0,415
	«СТ»	53,9 (49,5-58,3)#	54,8 (48,1-61,4)*	51,0 (46,9-55,10)*	48,9 (44,7-53,2)#	0,741	0,288	0,167

Межгрупповые различия параметров: * – при значениях $p < 0,05$, # – при значениях $p < 0,01$, ** – при значениях $p < 0,001$.
КДО – конечный диастолический объём; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объём; КСР – конечный систолический размер; ФВ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3. Показатели, ассоциированные с риском возникновения повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМпСТ

Переменная	p	ОР (95% ДИ)
Возраст	0,32	1,01 (0,94-1,09)
ИМТ	0,05	0,56 (0,325-0,96)
ТО	0,12	1,22 (1,0-1,49)
TS	0,97	1,0 (0,94-1,08)
Патологическая TCR	0,83	0,81 (0,14-4,61)
ППЖ	0,56	1,19 (0,22-6,54)
Ta	0,04	1,01 (0,99-1,04)
Sa	0,57	0,98 (0,87-1,1)
BNP	0,01	1,012 (1,003-1,08)
ОХ	0,11	1,51 (1,05-2,15)
ХС ЛНП	0,28	0,69 (0,43-1,11)
КДО	0,88	1,02 (0,99-1,05)
КСО	0,811	0,98 (0,93-1,02)
КСР	0,04	1,04 (1,002-1,13)
КДР	0,96	0,99 (0,89-1,1)
ФВ ЛЖ	0,74	0,91 (0,84-0,99)
L/H	0,5	1,01 (0,91-1,13)

BNP – мозговой натрийуретический пептид; L/H – коэффициент вагосимпатического баланса; TS – наклон турбулентности; ИМТ – индекс массы тела; ОР – относительный риск; ППЖ – поздние потенциалы желудочков; ТО – начало турбулентности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

«СТ» – -2,1 (-3,64; -0,54) против 4,38 (-5,45;14,2) (p_{7-9} =0,027) исходно, а также к 96 неделе наблюдения – -2,67 (-3,55; -1,79) vs 0,04 (-2,0;2,1) (p_{96} =0,002). При анализе показателя TS различий не

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи между включаемыми показателями

Переменные	ИМТ	BNP	Ta	КСР
ИМТ	-	0,012	0,077	0,102
BNP	0,011	-	0,231	0,336
Ta	0,079	0,223	-	0,111
КСР	0,102	0,336	0,112	-

ИМТ – индекс массы тела; BNP – мозговой натрийуретический пептид; КСР – конечный систолический размер.

получено, но необходимо подчеркнуть, что значения параметра также были более позитивными в группе «СТ». При анализе патологической TCR в сравниваемых группах получены существенные различия на 7-9 сутки мониторингирования ($p=0,003$), которые зафиксированы и в последующем на 96 неделе – $p=0,007$ (рис. 2).

При сравнительном анализе наличия у пациентов поздней постдеполяризационной активности динамики в обеих группах не отмечалось, а также отсутствовали значимые межгрупповые различия частоты регистрации ППЖ на различных сроках мониторингирования ($p_{7-9 \text{ сут.}}=0,69$, $p_{48 \text{ нед.}}=0,39$, $p_{96 \text{ нед.}}=0,89$, $p_{144 \text{ нед.}}=0,76$).

В группах наблюдения уже к 48 неделе постинфарктного периода прослеживается положительная тенденция к восстановлению значений временных параметров BCP в обеих группах: SDNN ($p<0,001$), SDNNi ($p<0,001$), SDANN ($p<0,001$), rMSSD ($p<0,001$), pNN50 ($p<0,001$), TINN ($p<0,001$).

Между тем, значения указанных ранее параметров были существенно выше в группе «СТ» как исходно, так и к 48 неделе наблюдения, причем SDNNi ($p=0,006$), SDANN ($p=0,03$), rMSSD ($p=0,0003$), pNN50 ($p=0,001$) и к 96 неделе. Прирост общей мощности спектра TP зафиксирован в обеих группах к 48 неделе ($p<0,001$) с сохранением положительной динамики к 144 неделе постинфарктного периода ($p=0,04$). Заслуживает внимания снижение индекса Lf/Hf исключительно в группе «СТ» к 48 неделе 5,12 (3,9-6,25), что существенно отличалось от исходных значений в группе «ПС» 6,5 (5,3-7,7) ($p_{48\text{нед}}=0,002$) и далее к 144 неделе – 5,4 (4,4-6,4) ($p_{144\text{нед}}=0,01$) и характеризовало относительный рост высокочастотного компонента ВСП к низкочастотному.

Особый интерес представляет оценка параметров хронотропной нагрузки, отражающих продолжительность работы миокарда при повышенной ЧСС. Сравнение значений параметров Ta и Sa демонстрирует статистически значимые различия между группами на начальных сроках постинфарктного периода: Ta – 69,8 (51-88,6) и 49,56 (39,0-60,1) в группах «ПС» и «СТ» соответственно ($p_{7\text{сут}}=0,002$), Sa – 9,92 (4,9-14,96) и 5,42 (3,9-7,2), соответственно ($p_{7\text{сут}}=0,01$). В группе без повторных сердечно-сосудистых событий положительная трансформация параметра Ta к 144 неделе достигла значений 35,0 (26,6-43,5) ($p_{1-4}=0,03$), чего не отмечалось в группе «ПС» – 45,0 (26,5-63,5) ($p=0,12$).

Ранние предикторы повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

При проведении однофакторного регрессионного анализа установлено, что факторами прогрессирования возникновения повторных кардиальных событий в постинфарктном периоде являются следующие показатели: индекс массы тела, параметр хронотропной нагрузки Ta, BNP, а также КСР, зафиксированные на 7-9 сутки после ИМпСТ (табл. 3).

На основании результатов, полученных в ходе однофакторного регрессионного анализа, методом пошагового включения переменных, ассоциированными с развитием повторных кардиальных событий – ИМТ, BNP, Ta, КСР (табл. 4), исследована возможность построения многофакторной модели возникновения повторных сердечно-сосудистых событий у больных на протяжении 144 недель после ИМпСТ (регрессия Кокса). Однако, скомбинировать между собой предикторы в соответствии с требованиями анализа не представилось возможным.

Обсуждение

Исключительное значение имеет проблема высокой смертности в постинфарктном периоде лиц трудоспособного возраста. Так, отслеживая катамнез

у сравнительно молодых пациентов, имевших гемодинамически значимое поражение только инфаркт-связанной артерии, у 17,2% из них на протяжении 144 недель зарегистрированы повторные события, повлекшие госпитализацию или смертельный исход (1,3%).

В системе оказания помощи при остром ИМ на сегодняшний день существует ряд нерешённых проблем, одна из которых – позднее обращение пациентов за медицинской помощью, и, как следствие, утрата жизнеспособного миокарда из-за ограниченной эффективности реваскуляризации. Следствием этого является патологическое ремоделирование миокарда с быстро прогрессирующей ХСН. Негативную роль также играет низкая приверженность больных к лечению, ограниченный реабилитационный период [14].

Вторичная профилактика, включающая комплекс медикаментозных и немедикаментозных мер, весьма эффективна [15]. Показано, что адекватная терапия способствует такому же снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин, как и проведение реваскуляризации [16]. Коррекция образа жизни, диета, отказ от курения, физическая активность играют важную роль в сочетании с оптимальной лекарственной терапией у постинфарктных больных. Персонафицированная кардиореабилитация после острой сердечно-сосудистой катастрофы включает в себя повышение мотивации пациентов, психологическую поддержку, что обеспечивает их высокую приверженность лечению [17].

Среди значимых анамнестических и антропометрических параметров, связанных с отдаленным прогнозом в постинфарктном периоде, большинство авторов выделяют возраст и ИМТ больного [7, 19, 21]. В наше исследование были включены пациенты относительно молодого возраста, а одним предикторов повторных кардиальных событий в последующие 144 недели наблюдения стал ИМТ.

Арсенал биохимических маркеров повторных кардиальных событий постоянно дополняется новыми факторами и параметрами. В частности, NT-proBNP, Ptx-3 и, в меньшей степени ST2, продемонстрировали прогностическую значимость в диагностике сердечно-сосудистых осложнений с чувствительностью 78,79% и специфичностью 86,67% (площадь под кривой AUC 0,73) [6]. В настоящей работе также продемонстрирована у пациентов с ИМпСТ и повторными кардиальными событиями неблагоприятная роль высокой концентрации BNP как в остром периоде, так и на протяжении последующих 144 недель после ИМ.

Детальная оценка электрофизиологических процессов в сердечной мышце у больных ИМ стала возможной благодаря технологическому прогрессу в методах обработки электрокардиографического сигнала. По мере увеличения количества исследований, посвященных оценке значения данных ме-

тодик в развитии повторных сердечно-сосудистых событий, преимущественно внезапной сердечной смерти и желудочковых нарушений ритма, одни из них продемонстрировали взаимосвязь с кардиальными событиями — TSP, BCP, дисперсия QT, микроволновая альтернация зубца T, роль других маркеров электрической нестабильности миокарда, например ППЖ, остается спорной [22]. По нашим данным, на 7-9 сутки и через 96 недель после ИМ в группе «СТ» выявлены более благоприятные значения параметра TSP — TO, реже встречалась патологическая TSP. Существенных различий в регистрации поздней постдеполяризационной активности в обеих группах как исходно, так и в динамике не обнаружено. Несмотря на рост ряда параметров BCP (SDNN, SDNNi, SDANN, rMSSD, pNN50, TINN) в обеих группах в постинфарктном периоде, исходные значения параметров были выше у пациентов со стабильным течением, в дополнение соотношение симпатической к парасимпатической составляющей BCP в этой группе имело относительно более низкие значения на всех сроках наблюдения. На 7-9 сутки ИМ в группе пациентов с повторными кардиальными событиями выявлен более высокий уровень хронотропной нагрузки на миокард, которая не снижалась по данным повторного обследования в отдаленном постинфарктном периоде. Таким образом, в данной группе доминировали симпатические влияния на сердечный ритм и нарушенная барорефлекторная чувствительность. Из всех электрофизиологических маркеров, прогностическую ценность в определении повторных кардиальных событий продемонстрировал только параметр хронотропной нагрузки на миокард — Ta.

Безусловно, актуально изучение структурных и функциональных особенностей миокарда, как неотъемлемой части оценки систолической и диастолической функции сердца. В нашей работе установлены более высокие КДР, КСР, КСО и меньшие значения ФВ у больных с повторными сердечно-сосудистыми событиями, как на начальных этапах наблюдения, так и в динамике, что отражает снижение сократительной способности миокарда у данных пациентов.

Закономерно стремление к созданию моделей прогнозирования повторных кардиальных катастроф, прогрессирования ХСН и патологического постинфарктного ремоделирования, включающих клинические, лабораторные, электрофизиологические, структурные и функциональные характеристики [6-8, 18].

Так как площадь повреждения левого желудочка напрямую зависит от поражения сосудистого бассейна, наряду с ФВ ЛЖ < 50% (отношение шансов (ОШ) = 5,5; 95% ДИ: 1,56-19,34; $p=0,008$), Шишкина Е. А. и др. учитывают наличие многососудистого повреждения по данным КАГ (ОШ = 2,24; 95% ДИ: 1,285-3,909; $p=0,004$) [8]. Предложена, например, модель прогнозирования повторных сердечно-сосудистых событий, включающая возраст,

индекс массы тела, уровень фактора Виллебранда, степень поражения коронарного русла, нарушение углеводного обмена и атеросклероз брахиоцефальных артерий, отличающаяся высокой статистической значимостью ($p<0,001$) [19]. Ряд параметров, включая лабораторные (уровень ИЛ-6 и IgG), составляют многофакторную прогностическую модель высокого риска повторных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после острого ИМ с высокой чувствительностью (80%) и специфичностью (90,9%) ($p=0,038$), AUC модели (площадь под кривой) — 0,845 (95% ДИ 0,645-1,0) [20]. Другими авторами прогнозировался совокупный шестимесячный риск после выписки из стационара: смертельный исход, повторный ИМ или комбинированная контрольная точка. Методом оценки сердечно-сосудистого риска стали 9 факторов: возраст, развитие сердечной недостаточности (или имеющаяся в анамнезе), заболевания периферических сосудов, систолическое артериальное давление, класс по Killip, исходная концентрация креатинина в сыворотке, повышенные изначально кардиоспецифические показатели, остановка сердца при поступлении и девиации сегмента ST. Упрощенная модель была надежной, с проспективно подтвержденной C-статистикой 0,81 для прогнозирования смерти и 0,73 для смерти или инфаркта миокарда [21].

В нашем исследовании в постинфарктном периоде при поочередном включении различных предикторов, отражающих сердечную деятельность — объемных параметров 2D-ЭхоКГ, показателей вегетативной регуляции по данным ХМ ЭКГ, а также антропометрических и лабораторных данных, были выявлены предикторы повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМпСТ: вес, индекс массы тела, параметр хронотропной нагрузки — Ta, BNP, КСР, зафиксированные на 7-9 сутки после индексного события.

Обобщая вышеизложенные данные различных коллективов авторов, а также результаты собственных наблюдений, представленные нами параметры возникновения сердечно-сосудистых катастроф, могут быть использованы уже в условиях стационарного лечения в ранние сроки после ИМ. Все указанные маркеры не связаны с высокими затратами и могут быть реализованы в том числе на амбулаторном этапе наблюдения. Выявление предикторов неблагоприятных повторных кардиальных событий у больных ИМпСТ обеспечит персонализированный подход к кардиореабилитации, позволит планировать комплекс немедикаментозных восстановительных мероприятий, определять объем оптимальной лекарственной терапии и необходимость своевременной хирургической помощи больным с различным сердечно-сосудистым риском.

Ограничения исследования. В исследование не включались пациенты с ремоделированием миокарда до наступления индексного события, что влияло

бы на исходные значения объемных и деформационных характеристик.

Заключение

В условиях реального клинического наблюдения у 17,2% больных, перенесших ИМпST, в течение последующих 144 недель были зафиксированы повторные сердечно-сосудистые события, которые приводят к повторной госпитализации пациентов, а в 1,3% случаев заканчиваются летально.

У больных с повторными кардиальными событиями в постинфарктном периоде исходно и при динамическом обследовании отмечены более высокая концентрация уровня BNP, относительно более низкие значения фракции выброса, а также нарушения автономной регуляции сердечной деятельности — патологическая TSP и снижение параметров BCP.

Установлено, что маркерами риска возникновения повторных кардиальных событий у пациентов после ИМпST являются: некоторые антропометриче-

ские характеристики пациентов, определенные значения параметров хронотропной нагрузки — Та, лабораторного маркера BNP и параметра КСР, зафиксированные на ранних сроках ИМ.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук. Название проекта: «Роль электрофизиологического и морфологического состояния миокарда в развитии сердечной недостаточности и аритмических событий в постинфарктном периоде» (МК-1954.2022.3).

Funding. This work was supported by MK-1954.2022.3 a grant (The role of the electrophysiological and morphological state of the heart in the development of heart failure and arrhythmic events in the postinfarction period) from the President of the Russian Federation for the government support of the young Russian scientists — Candidates and Doctors of Sciences.

References/Литература

1. Rosstat. Federal State Statistics Service. Natural movement of the population. The number of deaths by the main classes of causes of death, data for 2020 and 2021. Available from: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (In Russ.) [Росстат. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения. Число умерших по основным классам причин смерти, данные за 2020 и 2021 гг. Доступно: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>].
2. Bunova SS, Usacheva EV, Zamakhina OV. The dynamics of myocardial infarction incidence in the regions of the Russian Federation for the 11-year period (2002-2012). Social aspects of public health. 2014;(6):3 (In Russ.) [Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012 гг.). Социальные аспекты здоровья населения. 2014;(6):3].
3. Saygıtov RT, Chulok AA. Cardiovascular Diseases in the Context of Russia's Long-Term Socio-Economic Development Priorities. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2015;70(3):286-299 (In Russ.) [Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(3):286-299]. DOI:10.15690/vramn.v70i3.1324.
4. Kryuchkov DV, Artamonova GV. Primary and recurrent myocardial infarction: differences in the long-term survival of patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;(3):47-52 (In Russ.) [Крючков Д.В., Артамонова Г.В. Первичный и повторный инфаркт миокарда: различия в отдаленной выживаемости пациентов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;(3):47-52]. DOI:10.17802/2306-1278-2015-3-47-52.
5. Acute myocardial infarction with elevation of the ST-segment of the electrocardiogram. Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(11):251-310 (In Russ.) [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):251-310]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
6. Khamitova AF, Lakman IA, Akhmetvaleev RR, et al. Multifactor predictive model in patients with myocardial infarction based on modern biomarkers. Kardiologiya. 2020;60(3):14-20 (In Russ.) [Хамитова А.Ф., Лакман И.А., Ахметвалеев Р.Р., и др. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров. Кардиология. 2020;60(3):14-20]. DOI:10.18087/cardio.2020.3.2593.
7. Kompanets NV, Limareva LV, Shpigel AS, Shchukin Yu V. Predictors of adverse cardiovascular events in patients with primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction. Medical news of north caucasus. 2021;16(3):256-261 (In Russ.) [Компанец Н.В., Лимарева Л.В., Шпигель А.С., Щукин Ю.В. Предикторы неблагоприятных сердечнососудистых событий у пациентов, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство по поводу инфаркта миокарда. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021;16(3):256-261]. DOI:10.14300/mnnc.2021.16061.
8. Shishkina EA, Khlynova OV, Tuvov AV, et al. Prediction of recurrent myocardial infarction in working-age patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(8):69-74 (In Russ.) [Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В., и др. Возможности прогнозирования повторного инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):69-74]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3909.
9. Samorodskaya IV, Boytsov SA. Subsequent myocardial infarction: risk assessment and prevention. Russian Journal of Cardiology 2017;(6):139-145 (In Russ.) [Самородская И.В., Бойцов С.А. Повторный инфаркт миокарда: оценка, риски, профилактика. Российский кардиологический журнал. 2017;(6):139-145]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-139-145.
10. Fabian I, Pugliese NR, Santini V, et al. Speckle-Tracking Imaging, Principles and Clinical Applications: A Review for Clinical Cardiologists. In: Echocardiography in Heart Failure and Cardiac Electrophysiology. Intech Open. 2016:85-114. DOI:10.5772/64261.
11. Makarov LM. Holter Monitoring. 4th ed. M.: Medpraktika-M., 2017. (In Russ.) [Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 4-е изд. М.: Медпрактика-М., 2017].
12. Kulyucin AV, Olejnikov VE, Popov AYU. Patent of Russia № 2011100386/14, 2011.01.11. Method for assessing the chronotropic load of the heart. (In Russ.) [Кулюцин А.В., Олейников В.Э., Попов А.Ю. Патент РФ № 2011100386/14, 2011.01.11. Способ оценки хронотропной нагрузки сердца].
13. Lang TA. How to describe the statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. M.: Prakticheskaya Medicina, 2011. (In Russ.) [Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая Медицина, 2011].
14. Barbarash OL, Kashtalap VV, Kochergina AM, et al. Management of patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome in interventional cardiology units: record-3 registry data. Fundamental and Clinical Medicine. 2016;1(3):6-13 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Кочергина А.М., и др. Ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в инвазивных стационарах. Результаты регистрового исследования РЕКОРД-3. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016;1(3):6-13].
15. Bubnova MG, Barbarash OL, Doletsky AA, et al. Acute ST elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. National Russian Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2015;(1):6-52 (In Russ.) [Бубнова М.Г., Барбараш О.Л., Долецкий А.А., и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российский кардиологический журнал. 2015;(1):6-52]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
16. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. Circulation. 2011;123(14):1492-500. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978247.

17. Aronov DM, Bubnova MG, Drapkina OM. Non-pharmacological therapy of patients with cardiovascular diseases in cardiac rehabilitation programs. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(6):5764 (In Russ.) [Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Драпкина О.М. Немедикаментозная терапия больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в программах кардиореабилитации. *Профилактическая медицина*. 2020;23(6):5764]. DOI:10.17116/profmed20202306257.
18. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: Still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(12):1410-1419. DOI:10.1093/eurjhf/hfs126.
19. Alekseeva IV, Vasina LV, Baranova EV, et al. Elevated level of von Willebrand factor as an additional risk factor for cardiovascular events in patients with early coronary atherosclerosis. *Translational Medicine*. 2022;9(2):15-26 (In Russ.) [Алексеева И.В., Васина Л.В., Баранова Е.В., и др. Повышенный уровень фактора Виллебранда как дополнительный фактор риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранним дебютом ишемической болезни сердца. *Трансляционная медицина*. 2022;9(2):15-26]. DOI:10.18705/2311-4495-2022-9-2-15-26.
20. Prudnikov AR, Shchupakova AN, Korobov GD. Predicting of Repeated Cardiovascular Events within 1 Year Among Patients with Myocardial Infarction after Coronary Artery Stenting. *Novosti Khirurgii*. 2020;28(4):377-386 (In Russ.) [Прудников А.Р., Щупакова А.Н., Коробов Г.Д. Прогнозирование развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда. *Новости хирургии*. 2020;28(4):377-386]. DOI:10.18484/2305-0047.2020.4.377.
21. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;25:333(7578):1091. DOI:10.1136/bmj.38985.646481.55.
22. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):55-96. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.03.038.

Сведения об Авторах/About the Authors

Олейников Валентин Эливич [Valentin E. Oleynikov]

eLibrary SPIN 9204-2690, ORCID 0000-0002-7463-9259

Аверьянова Елена Владимировна [Elena V. Averyanova]

eLibrary SPIN 6769-9467, ORCID 0000-0001-9925-2096

Тонкоглаз Анастасия Александровна [Anastasia A. Tonkoglaz]

eLibrary SPIN 4733-3995, ORCID 0000-0002-5647-9837

Лукьянова Марина Владимировна [Marina V. Lukyanova]

eLibrary SPIN 5286-9110, ORCID 0000-0002-2080-2639

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Прикроватная ультразвуковая оценка венозного застоя по протоколу VExUS при хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение

Кобалава Ж. Д.¹, Асланова Р. Ш.^{1,2*}, Сафарова А. Ф.^{1,2}, Вацик-Городецкая М. В.²

¹Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва

²Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова, Москва

Цель. Оценить частоту, динамику, клинические ассоциации и прогностическое значение венозного застоя при прикроватном ультразвуковом исследовании (УЗИ) по протоколу VExUS у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ДХСН).

Материал и методы. В проспективное исследование включены 273 пациента старше 18 лет с ДХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA. Всем пациентам проводили стандартное клиничко-лабораторное обследование, включая определение NT-proBNP, инструментальные исследования, в т.ч. непрямую фиброэластографию (НФЭМ), УЗИ легких. Для оценки венозного застоя с помощью прикроватного УЗИ по протоколу VExUS оценивали диаметр нижней полой вены (НПВ) и определяли степень тяжести застоя на основании отклонения доплеровских кривых печеночных, портальной и почечных вен. Венозный застой устанавливали при диаметре НПВ ≥ 2 см. Для оценки легочного застоя проводили УЗИ легких по 8-зонному протоколу, за легочный застой принимали сумму В-линий ≥ 5 . Все пациенты получали стандартную терапию сердечной недостаточности. Статистический анализ выполнен в программе SPSS Statistics, версия 26.0.

Результаты. При поступлении у пациентов с ДХСН при прикроватном УЗИ по протоколу VExUS выявлена высокая частота венозного застоя (75,8%): незначительный застой — у 35,5%, умеренный застой — у 12,8%, тяжелый застой — у 27,5% пациентов. Частота венозного застоя при выписке составила 48,7%: незначительный застой в 28,2%, умеренный застой в 9,5%, тяжелый застой в 11,0% случаях. Легочный застой при поступлении выявлен в 98,9% случаев. Венозный застой ассоциировался с тяжестью сердечной недостаточности, уровнем NT-proBNP, частотой острого почечного повреждения (ОПП), фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), плотностью печени по данным НФЭМ, суммой В-линий (УЗИ легких). Установлена прогностическая роль венозного застоя по протоколу VExUS в отношении повторной госпитализации по поводу ДХСН и комбинированной конечной точки (госпитализация по поводу ДХСН + смерть от всех причин) в течение 12 месяцев.

Заключение. Установленные частота, ассоциации и прогностическое значение венозного застоя у пациентов с ДХСН свидетельствуют о целесообразности проведения прикроватного УЗИ по протоколу VExUS, как доступного неинвазивного метода, для оптимизации терапии и стратификации риска.

Ключевые слова: ДХСН, прикроватное ультразвуковое исследование, венозный застой, VExUS, NT-proBNP, УЗИ легких.



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Асланова Р. Ш., Сафарова А. Ф., Вацик-Городецкая М. В. Прикроватная ультразвуковая оценка венозного застоя по протоколу VExUS при хронической сердечной недостаточности: клинические ассоциации и прогностическое значение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):341-349. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2921. EDN XAWBGY

Bedside ultrasound assessment of venous congestion by VExUS protocol in heart failure: clinical associations and prognostic value

Kobalava Zh. D.¹, Aslanova R. Sh.^{1,2*}, Safarova A. F.^{1,2}, Vatsik-Gorodetskaya M. V.²

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia V

²Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the frequency, dynamics, clinical associations and prognostic value of venous congestion at bedside ultrasound using VExUS protocol in patients with decompensated heart failure (HF).

Material and methods. This prospective study included 273 patients over 18 years old with NYHA class II-IV decompensated HF. All patients underwent standard clinical and paraclinical analysis, including NT-proBNP determination, transient elastometry and lung ultrasound. To assess venous congestion by bedside ultrasound using the VExUS protocol, the inferior vena cava (IVC) diameter was estimated and the congestion severity was determined on the deviation of Doppler curves of hepatic, portal and renal veins. If the IVC diameter was ≥ 2 cm, venous congestion was determined. To assess pulmonary congestion, lung ultrasound (LUS) was performed according to the 8-zone protocol, and the sum of B-lines ≥ 5 was taken as pulmonary congestion. All patients received standard therapy for heart failure. Statistical analysis was performed in SPSS Statistics program, version 26.0.

Results. A high detection rate of venous congestion (75,8%) was revealed in patients with decompensated HF on admission at bedside ultrasound examination according to the VExUS protocol: mild — in 35,5%, moderate — in 12,8%, severe — in 27,5% of patients. The detection rate of venous congestion at discharge was 48,7%: mild — in 28,2%, moderate — in 9,5%, and severe — in 11,0% of cases. Pulmonary congestion on admission was detected in 98,9% of cases. Venous congestion was associated with the severity of HF, NT-proBNP level, renal and cardiac dysfunction, liver stiffness and sum of B-lines. The prognostic role of venous congestion according to the VExUS protocol on re-hospitalization for decompensated HF and the combined endpoint (hospitalization for decompensated HF + all-cause death) at 12 months was established.

Conclusion. The established incidence, associations, and prognostic value of venous congestion in patients with decompensated HF suggest the utility of bedside ultrasound using the VExUS protocol as an available noninvasive method to optimize therapy and risk stratification.

Keywords: decompensated HF, bedside ultrasound, venous congestion, VExUS, NT-proBNP, acute kidney injury.

For citation: Kobalava Zh. D., Aslanova R.Sh., Safarova A. F., Vatsik-Gorodetskaya M. V. Bedside ultrasound assessment of venous congestion by VExUS protocol in heart failure: clinical associations and prognostic value. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):341-349. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2921. EDN XAWBGY

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): rena.aslan@yandex.ru

Received/Поступила: 21.06.2023

Review received/Рецензия получена: 28.06.2023

Accepted/Принята в печать: 22.09.2023

Введение

Ведущим патофизиологическим механизмом развития, лежащим в основе декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ДХСН) и ассоциированного повреждения органов-мишеней, является системный застой [1]. Застой определяется как скопление жидкости во внутрисосудистом и внесосудистом пространстве в результате повышенного давления наполнения. Термины «застой» и «перегрузка жидкостью» часто используются взаимозаменяемо, однако эти состояния не являются синонимами [2].

Хотя у большинства пациентов с ДХСН наблюдается сочетание застоя и перегрузки объемом, определение преобладающего фенотипа целесообразно для выбора подходящей терапевтической стратегии. Также, как и прогрессирующий застой, предшествующий ДХСН, остаточный застой при выписке из стационара недооценивается, что связано с более высокими показателями повторной госпитализации и смертности [3-5].

Традиционные симптомы и признаки застойных явлений имеют ограниченную диагностическую точность для характеристики и количественной оценки ее тяжести [2]. Катетеризация правых отделов сердца или удаленный мониторинг легочного артериального давления с помощью беспроводного устройства, имплантированного в легочную артерию, — наиболее специфические методы оценки степени внутрисосудистого застоя. Однако, инвазивность метода в первом случае и стоимость устройства во втором, являются основными ограничениями для их использования. В связи с чем возникает необходимость применения новых маркеров застоя и интеграции клинических параметров, биомаркеров и методов визуализации для объективизации застоя и его динамики у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). В настоящее время ультразвуковое исследование (УЗИ) занимает лидирующее место среди визуализирующих методов исследования, объединяя клиническую и инструментальную прикроватную оценку состояния пациентов. УЗИ легких является полезным прикроватным инструментом для оценки интерстициального застоя в легких, прочно вошедшим в клиническую практику [4, 6, 7].

В ранее опубликованных исследованиях продемонстрирована ультразвуковая оценка диаметра нижней полой вены (НПВ) в качестве прикроватно-

го неинвазивного маркера центрального венозного давления (ЦВД) [8, 9]. Однако, с одной стороны изолированная оценка диаметра НПВ имеет свои ограничения, с другой стороны ЦВД неточно отражает венозную преднагрузку или застой у пациента. В настоящее время предложена система классификации прикроватного доплеровского УЗИ (VExUS) для количественной оценки объемной перегрузки в печеночных, портальной и почечных венах [10].

Актуальным является внедрение новой прикроватной методики определения венозного застоя с помощью оценки диаметра НПВ и анализа доплеровских кривых печеночно-почечных вен, с целью определения фенотипа и тяжести застоя, тактики лечения и стратификации риска у пациентов с ДХСН.

Цель исследования — оценить частоту, динамику, клинические ассоциации и прогностическое значение венозного застоя при прикроватном УЗИ по протоколу VExUS у пациентов с ДХСН.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное исследование, в которое включены 273 пациента в возрасте старше 18 лет, с любой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), II-IV ФК по NYHA, госпитализированных в ГКБ им. В. В. Виноградова, обследуемые в центре СН. ДХСН диагностирована в соответствии с клиническими рекомендациями [11] на основании общепринятых критериев. Критерии не включения: острый коронарный синдром, терминальная СН и хроническая болезнь почек (ХБП), отечный синдром некардиальной этиологии, обострение бронхолегочной инфекции, первичная патология печени, острый гепатит с повышением уровня трансаминаз > 5 верхней границы нормы, тяжелые соматические заболевания, злокачественные новообразования, СН алкогольной этиологии, новая коронавирусная инфекция.

Клинико-демографическая и инструментальная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1. Все пациенты во время госпитализации получали стандартную терапию: петлевые диуретики — 100%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) — 79,4%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)/

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ДХСН (n=273).

Параметры	Значение
Пол, муж, n (%)	155 (56,7)
Возраст, годы	72 [63; 82]
ИМТ, кг/м ²	32,6 [27,7; 38,2]
САД / ДАД мм рт.ст.	128 [113; 145] / 73 [65; 83]
ФК СН (НУНА): II, n (%)	28 (10,3)
III, n (%)	103 (37,7)
IV, n (%)	142 (52)
ШОКС, баллы	10 [7,5; 13]
ФВ ЛЖ, %	43 [32; 55]
ФВ ЛЖ, %	
<40%, n	106 (38,8)
41-49%, n	82 (30)
≥50%, n	85 (31,2)
Диаметр НПВ, см	2,3 [2,0; 2,6]
СДЛА, мм рт.ст.	47 [35; 60]
Сумма В-линии (УЗИ легких), n	31,0 [12; 64]
Гидроторакс, n, %	30 (11)
Плотность печени, кРа	12,4 [7,7; 22,5]
ГБ, n (%)	244 (89,4)
ИБС, n (%)	140 (51,3)
ФП, n (%)	172 (63)
СД 2 типа, n (%)	97 (35,5)
ХБП, n (%)	184 (67,4)
Увеличение веса за неделю до госпитализации, n (%)	205 (75,5)
АЛТ, Е/л	22,1 [14,9; 36,0]
АСТ, Е/л	25,4 [19,1; 34,2]
Общий билирубин, мкмоль/л	19,3 [12,2; 29,6]
Щелочная фосфатаза, Е/л	129 [95; 176]
ЛДГ, Е/л	246 [203; 304]
ГГТП, Е/л	56 [37; 79]
Мочевая кислота, мкмоль/л	459,5 [360,5; 581,3]
Креатинин, мкмоль/л	105 [87; 131]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	54 [41; 67]
NT-proBNP, пг/мл	1743 [1018; 2957]
Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Ме [Q1; Q3].	
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, НПВ – нижняя полая вена, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердий, СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа, ХБП – хроническая болезнь почек, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспарагинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, NT-proBNP – NT-концевой фрагмент предшественника мозгового proBNP натрийуретического пептида.	

ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) – 90,5%, бета-блокаторы – 95,4%, оральные антикоагулянты – 63%, сердечные гликозиды – 58%. Набор пациентов производился до внедрения в терапию СН препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2).

Исследование было выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное согласие, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

При поступлении всем пациентам в течение 48 часов от момента госпитализации проводили стандартное клинико-лабораторное обследование, в том

числе определяли NT-концевой фрагмент предшественника мозгового proBNP натрийуретического пептида (NT-proBNP), оценивали клиническое состояние по шкале ШОКС, проводили стандартное эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование, непрямую фиброэластометрию печени, УЗИ легких с оценкой количества В-линий.

Оценка венозного застоя при прикроватном УЗИ по протоколу VExUS проводилась на аппарате VIVID E-90 (GE, Healthcare) с помощью секторного и абдоминального датчиков, с оценкой диаметра НПВ, формы кровотоков печеночных, портальной и междолевых вен почек в режиме импульсно-волновой доплерографии с одновременной регистрацией электрокардиограммы на мониторе ультразвуково-

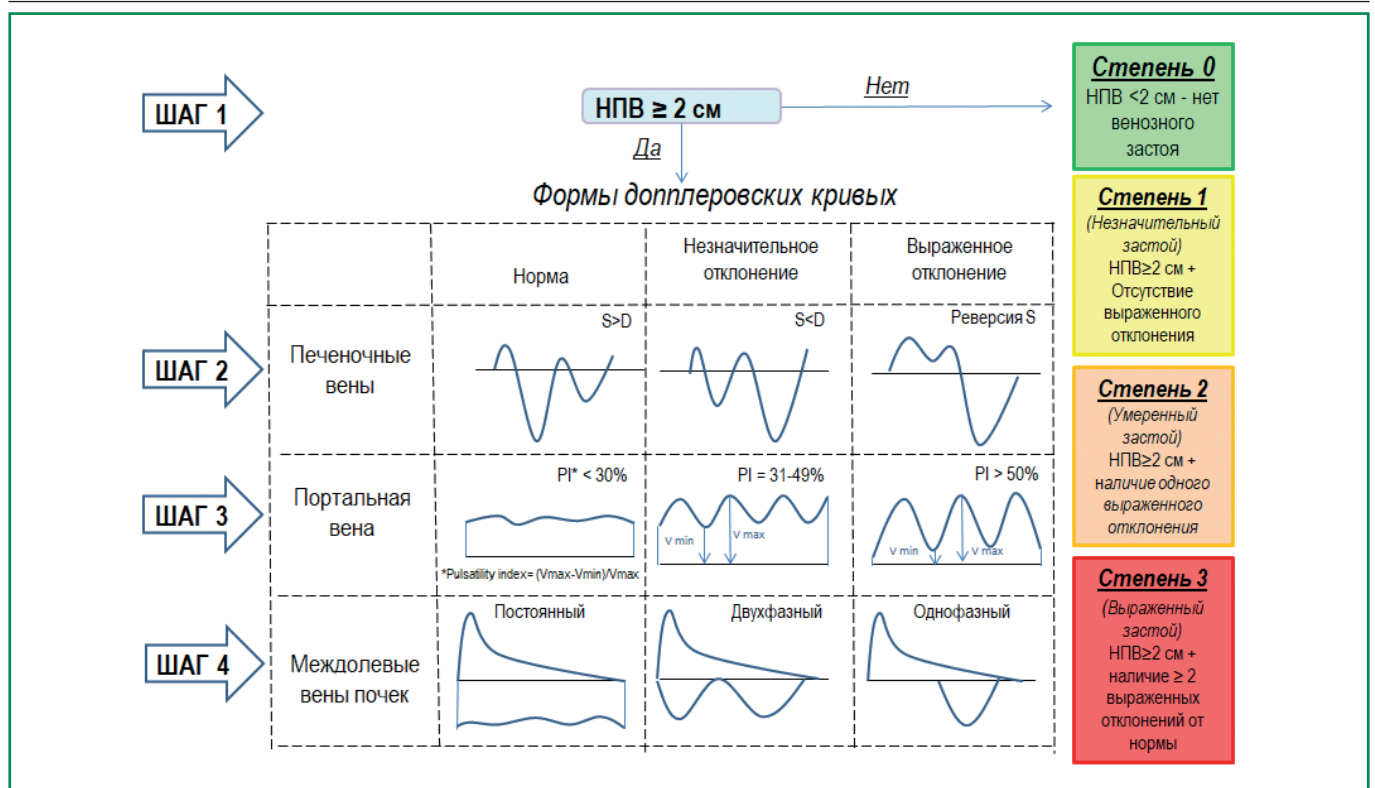


Рисунок 1. Пошаговая оценка венозного застоя по протоколу VExUS (адаптировано из [10]).

го аппарата на выдохе. При диаметре НПВ $\geq 2,0$ см, согласно протоколу VExUS, последовательно оценивали форму кровотока портальной, печеночных и почечных вен. При доплерографии печеночных вен в норме систолическая фаза должна быть большей амплитуды, чем диастолическая фаза ($S > D$). При доплерографии воротной вены рассчитывали индекс пульсации (ИП) по формуле $ИП = [(V_{max} - V_{min}) * 100\%]$, который в норме должен быть менее 30%. Для внутрипочечного венозного кровотока нормой считается непрерывная доплеровская кривая. Пошаговая оценка венозного застоя и ее тяжести представлена на рис. 1.

Оценка легочного застоя проводилась с помощью УЗИ легких на аппарате VIVID E-90 (GE, Healthcare) с подсчетом суммы В-линий по 8-зонной методике. За легочный застой принимали сумму В-линий ≥ 5 .

Плотность печени оценивали с помощью не прямой фиброэластометрии (НФЭМ) на аппарате FibroScan® 502 touch (Echosens, Франция) по стандартной методике согласно шкале METAVIR. Для определения стадии фиброза использовали параметры жесткости печени, выраженные в килопаскалях (kPa, кПа).

Оценку краткосрочных и долгосрочных исходов проводили с помощью телефонных контактов через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки и обработки базы ЕМИАС. В качестве конечных точек были выбраны: повторная госпитализация по поводу ДХСН и комбинированная конечная точка (регоспитализация по поводу ДХСН и смерть от всех причин).

Статистический анализ выполняли с помощью пакетов программ Statistica (версия 10.0; Statsoft), MedCalc Software's VAT Version 19.0 и SPSS (версия 26.0). Количественные данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Статистическую значимость различий между двумя группами по количественным переменным оценивали при помощи U-критерия Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Качественные переменные представляли абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения групп по частоте качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для оценки прогностической значимости разных методов в отношении риска наступления смерти или повторной госпитализации по поводу ДХСН использовали одно- и многофакторные модели регрессионного анализа Кокса. Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана-Мейера, сравнение производили с помощью лог-рангового критерия.

Результаты

Частота выявления венозного застоя по протоколу VExUS при поступлении составила 75,8%, при выписке 48,7%. На рис. 2 представлена динамика венозного застоя по протоколу VExUS при поступлении и выписке. Длительность госпитализации составила 5 ± 2 дней.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия и отсутствия венозного застоя по протоколу VexUS при поступлении (n=273).

Параметры	Пациенты без венозного застоя (n=66)	Пациенты с венозным застоем (n=207)	p
Возраст, годы	76 [70; 84]	69 [61; 81]	0,001
Пол, муж, n (%)	24 (36,4)	131 (63,3)	<0,001
Увеличение веса за неделю до госпитализации, n (%)	8 (12,1)	199 (96,1)	<0,001
ФК СН (НУНА): II, n (%)	24 (36,4)	4 (1,9)	<0,001
III, n (%)	42 (63,6)	62 (29,9)	
IV, n (%)	-	141 (68,1)	
ШОКС, баллы	7 [6; 8]	12 [9; 14]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	50 [40; 58]	41 [30; 51]	<0,001
ФВ ЛЖ, %			<0,001
<40%, n	42 (30)	64 (48,1)	
41-49%, n	44 (31,4)	38 (28,6)	
≥50%, n	54 (38,6)	31 (23,3)	
СДЛА, мм рт.ст.	33 [27; 40]	53 [42; 62]	<0,001
Плотность печени, кРа	6,1 [5,2; 9,1]	15,3 [9,8; 24,6]	<0,001
Диаметр НПВ, см	1,7 [1,6; 1,8]	2,4 [2,2; 2,7]	<0,001
Сумма V-линий, n	28,0 [18,7; 33]	36,4 [21,0; 50,0]	0,001
Гидроторакс, n, %	-	30 (14,5)	
Железо, ммоль/л	10,3 [6,5; 14,5]	6,9 [5,3; 10,9]	0,012
Мочевая кислота, ммоль/л	385,5 [300,4; 509,2]	482,3 [378,2; 585,5]	0,006
Креатинин, мкмоль/л	99 [82; 120]	106 [88; 132]	0,07
АЛТ, Е/л	20,8 [14,9; 28,8]	23,1 [14,9; 40,7]	0,64
АСТ, Е/л	23,4 [18,4; 30,3]	26,4 [19,5; 37,0]	0,29
ЛДГ, Е/л	211,5 [168,3; 260,0]	267,1 [207,5; 314,1]	0,11
ГГТП, Е/л	35 [21; 47]	67 [46; 98]	<0,001
Щелочная фосфатаза, Е/л	93 [79; 110]	147 [105; 192]	<0,001
Альбумин, г/л	38,1 [36,2; 39,4]	35,5 [31,8; 37,7]	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	12,8 [9,6; 18,5]	22,1 [14,3; 32,5]	0,002
NT-proBNP, пг/мл	963 [506; 1678]	1987 [1309; 3290]	<0,001

Данные представлены как медиана и межквартильный интервал – Ме [Q1; Q3].

ФК СН – функциональный класс сердечной недостаточности, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспарагинаминотрансфераза, ЛДГ – Лактатдегидрогеназа, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, NT-proBNP – NT-концевой фрагмент предшественника мозгового proBNP натрийуретического пептида.

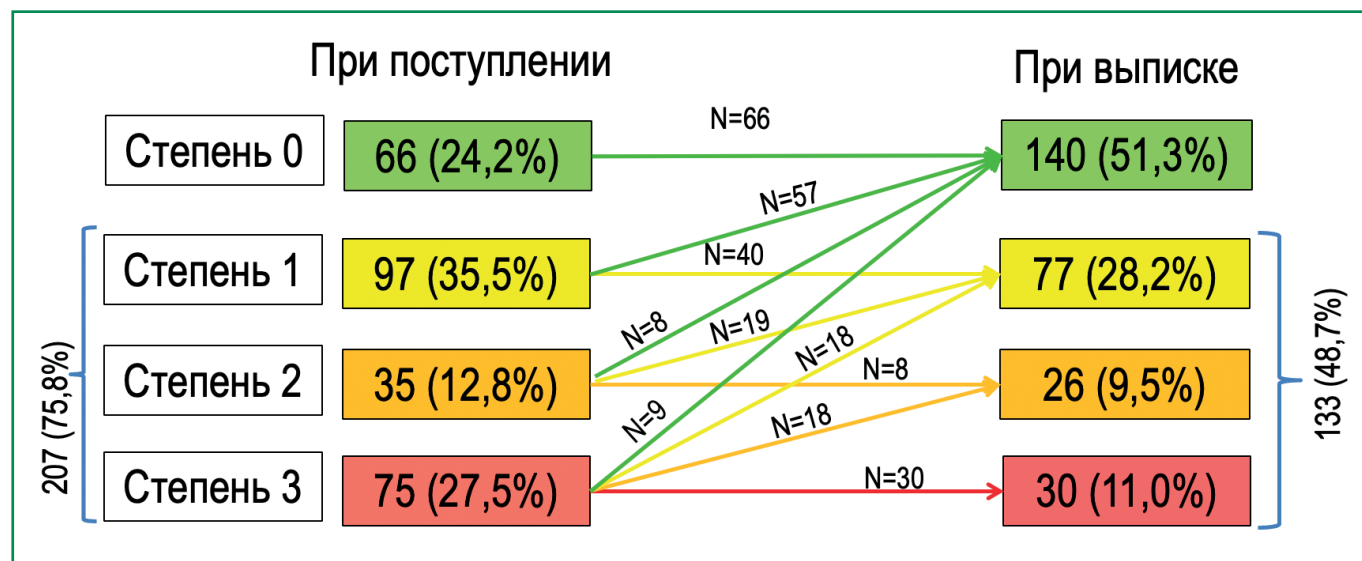


Рисунок 2. Динамика венозного застоя по протоколу VexUS у пациентов с ДХСН (n=273).

Таблица 3. Корреляционные связи венозного застоя с изучаемыми параметрами по протоколу VExUS у пациентов с ДХСН при поступлении и выписке (n=273).

Параметры	Поступление	Выписка
Пол, муж, n (%)	R=0,22; p<0,001	-
ФК СН (NYHA), n (%)	R=0,63; p<0,001	-
ФП, n (%)	R=0,19; p=0,001	-
ХБП, n (%)	R=0,17; p=0,003	-
Железо, ммоль/л	R=-0,23; p=0,002	-
Общий билирубин, мкмоль/л	R=0,22; p<0,001	R=0,29; p<0,001
Мочевина, ммоль/л	R=0,16; p=0,010	-
Мочевая кислота, ммоль/л	R=0,27; p<0,001	-
Креатинин, мкмоль/л	R=0,21; p<0,001	R=0,16; p=0,008
NT-proBNP, пг/мл	R=0,43; p<0,001	R=0,40; p<0,001
ОПП, n (%)	-	R=0,28; p<0,001
ФВ ЛЖ, %	R=-0,31; p<0,001	-
СДЛА, мм рт.ст.	R=0,51; p<0,001	-
УЗИ легких: В-линии, n	R=0,26; p<0,001	R=0,41; p<0,001
НФЭМ: Плотность печени, кПа	R=0,58; p<0,001	R=0,67; p<0,001

Данные представлены как коэффициент корреляции R и уровень статистической значимости p.
ФК СН — функциональный класс сердечной недостаточности, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, NT-proBNP — NT-концевой фрагмент предшественника мозгового nroBNP натрийуретического пептида, ОПП — острое почечное повреждение, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, НФЭМ — непрямая фиброэластометрия печени.

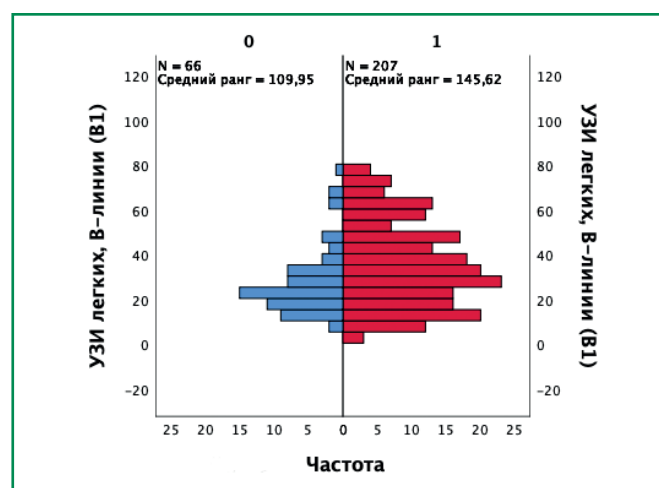


Рисунок 3. Сумма В-линий у пациентов с ДХСН с отсутствием и наличием венозного застоя.

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия и отсутствия венозного застоя при поступлении. Пациенты с венозным застоем отличались более тяжелым клиническим статусом: высоким функциональным классом СН по NYHA и уровнем NT-proBNP, более выраженными структурно-функциональными изменениями левого и правого желудочков, худшими показателями почечной и печеночной функции, и высокими значениями плотности печени по данным НФЭМ по сравнению с пациентами без венозного застоя. Сумма В-линий при УЗИ легких у пациентов с венозным застоем была статистически значимо выше (рис. 3). Частота гидроторакса в данной группе пациентов составила 14,5%.

Легочный застой при поступлении наблюдался в 98,9% случаев. В 74,7% случаях пациенты имели венозный и легочный застой, в 24,3% — изолированный легочный застой и только в 1,1% — изолированный венозный застой.

Взаимосвязь венозного застоя по протоколу VExUS при поступлении и выписке с изучаемыми параметрами представлена в табл. 3.

За период наблюдения 85 пациентов были повторно госпитализированы по поводу ДХСН, у 143 пациентов достигнута комбинированная конечная точка. Многофакторный регрессионный анализ, включивший пол, возраст, плотность печени по данным НФЭМ, ФВ ЛЖ менее 40%, ФВ ЛЖ менее 50%, ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертоническую болезнь (ГБ), фибрилляцию предсердий (ФП), сахарный диабет 2 типа, ХБП, креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), показал, что только сохраняющийся венозный застой при выписке (ОР 1,73, 95% ДИ 1,12-2,69, p=0,014) являлся независимым предиктором наступления первичной конечной точки (повторная госпитализация по поводу ДХСН) (рис. 4А).

По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, включивший пол, возраст, ФВ ЛЖ <40%, ИБС, ФП, острое почечное повреждение, гемоглобин, креатинин, СКФ, установлено, что венозный застой при выписке (ОР 1,60, 95% ДИ 1,13-2,28, p=0,009), ХБП (ОР 1,51, 95% ДИ 1,04-2,21, p=0,032), ГБ (ОР 0,61, 95% ДИ 0,38-0,96, p=0,033), ФВ ЛЖ <50% (ОР 1,57, 95% ДИ 1,07-2,28, p=0,019) независимо ассоциировались с более высокой вероятностью достижения комбинированной конечной точки (рис. 4Б).

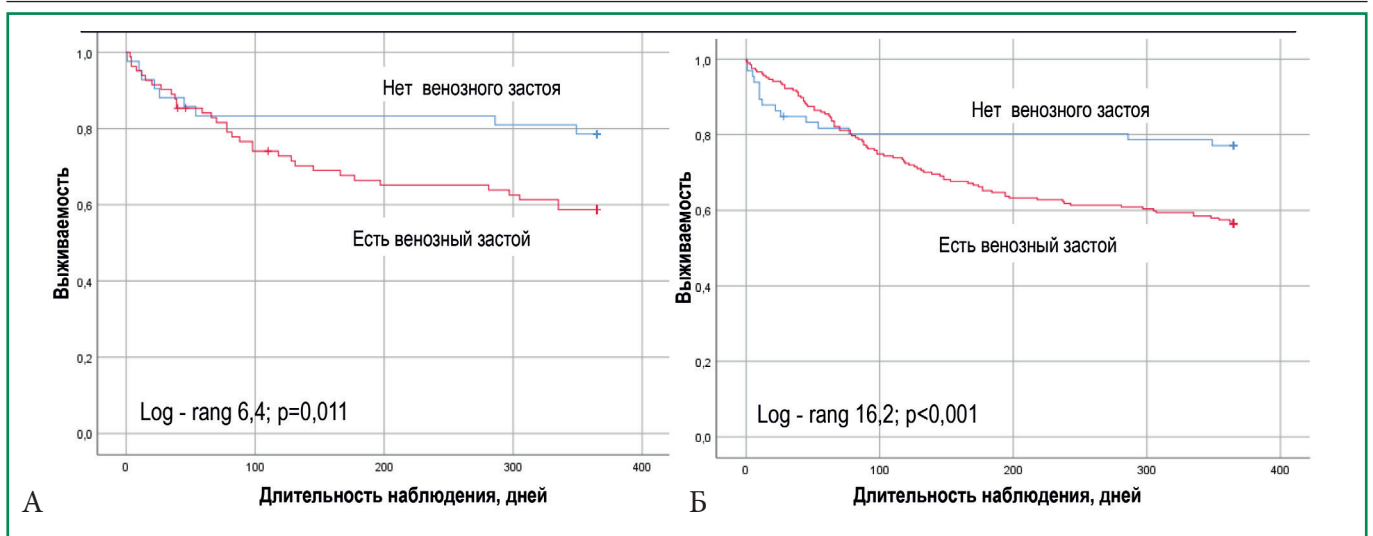


Рисунок 4. Кривые Каплана-Майера кумулятивной вероятности выживания в зависимости от наличия венозного застоя при выписке: А – повторные госпитализации по поводу ДХСН (Log-rank 6,4; $p=0,011$); Б — комбинированные конечные точки (Log-rank 16,2; $p<0,001$).

Обсуждение

Нами проведено исследование частоты, тяжести и ассоциаций венозного застоя по протоколу VExUS у 273 пациентов, госпитализированных с ДХСН. Установлено, что венозный застой выявлен в 75,8% случаях, преобладали лица мужского пола, чаще регистрировались низкая ФВ ЛЖ ($<40\%$) и высокий ФК СН по NYHA. Пациенты с венозным застоем были моложе, отличались более высоким уровнем NT-proBNP, нарушениями почечной и печеночной функции, а также более выраженными структурно-функциональными изменениями левого и правого желудочков по сравнению с пациентами без венозного застоя. Продemonстрированы статистически значимые корреляции венозного застоя по протоколу VExUS с плотностью печени (НФЭМ) и суммой В-линий по данным УЗИ легких. Большинство пациентов (74,7%) имели застой по обоим кругам кровообращения, в 24,3% — только по малому кругу кровообращения и в 1,1% — только по большому кругу кровообращения. Таким образом, совместное использование прикроватного УЗИ легких и протокола VExUS выявило наличие интерстициального застоя и объемной перегрузки, что дало возможность выделения фенотипов застоя.

Нами впервые в российской популяции у пациентов с ДХСН изучены ультразвуковые параметры венозного застоя, а также оценены частота, тяжесть и прогностическое значение венозного застоя по протоколу VExUS при поступлении и выписке. Застой является одним из основных признаков СН, и поэтому на сегодняшний день диагностика и оценка его тяжести является краеугольным камнем при ведении пациентов с СН.

Концепция сосудистого перераспределения предполагает, что повышенный венозный тонус приводит к перераспределению жидкости из периферической венозной системы в центральную сердечно-легочную циркуляцию, при этом повышается внутрисосудистое гидростатическое давление без увеличения общего объема крови. Напротив, объемная перегрузка жидкостью является более латентным явлением, возникающим в результате задержки натрия и воды в почечных канальцах, а также из-за дисбаланса между гидростатическим и онкотическим давлением внутрисосудистого и интерстициального отделов [2]. Известно, что у многих пациентов, госпитализированных с СН, не происходит оптимального устранения застойных явлений во время выписки [5], что приводит к декомпенсации ХСН и повторной госпитализации. После выписки пациенты должны тщательно контролироваться на амбулаторном этапе. Разработка новых ультразвуковых критериев венозного застоя необходима для быстрого определения тактики лечения, выявления скрытого застоя и дальнейшего амбулаторного наблюдения.

В нашей работе продемонстрированы корреляции венозного застоя по протоколу VExUS с ФВ ЛЖ ($R = -0,31$, $p<0,001$), уровнем систолического давления в легочной артерии (СДЛА) ($R=0,51$, $p<0,001$). Полученные данные согласуются с работой N. Bouabdallaoui и соавторов [12], включившие оценку доплеровских кривых портальной вены в шкалу EVEREST у 95 пациентов госпитализированных с ДХСН; было показано, что пациенты с индексом пульсации портальной вены $>50\%$ при поступлении характеризовались более тяжелой дисфункцией правого желудочка (TAPSE $15,9\pm5,2$ мм) ($R=-0,434$, $p<0,001$), повышенными значениями

СДЛА ($57,7 \pm 11,6$ мм рт.ст.) ($R = -0,346$, $p = 0,001$) и общего билирубина (медиана $23,5 \pm 15,6$ мг/дл) ($p = 0,015$).

Впервые продемонстрировано прогностическое влияние венозного застоя по протоколу VexUS у пациентов с ДХСН при выписке на повторную госпитализацию по поводу ДХСН и сердечно-сосудистую смертность в течение 12 месяцев, что сопоставимо с предыдущими исследованиями зарубежных исследователей [13–17].

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является относительно небольшая выборка пациентов ($n = 273$), одноцентровой характер исследования и короткий срок наблюдения в течение 12 мес.

Использование протокола VExUS ограничено при следующих факторах: невозможность задержки дыхания у пациента, наличие напряженного асцита, тяжелая трикуспидальная недостаточность, анатомические особенности левой почечной вены (сдавление левой почечной вены верхней брыжеечной артерией с развитием левосторонней почечной флебогипертензии) [18].

Очевидна необходимость крупного контролируемого исследования, в котором бы изучали эффективность протокола VExUS для оценки волеимического статуса, а также выявления субклинического и остаточного застоя у пациентов с вероятной или установленной СН.

Заключение

Выявление венозного и легочного застоя имеет исключительно важное значение для понимания патофизиологии СН и фенотипирования застоя, дифференциального подхода к терапии и своевременного предотвращения декомпенсации сердечной деятельности.

Прикроватная ультразвуковая оценка венозного застоя по протоколу VExUS является доступным неинвазивным методом для оценки степени тяжести и контроля венозного застоя в динамике и может применяться с целью прогностического влияния у пациентов с ДХСН. Независимое неблагоприятное прогностическое значение венозного застоя по протоколу VExUS при выписке может позволить улучшить стратификацию пациентов, госпитализированных с ДХСН, по риску неблагоприятных исходов.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы.

Funding. The study was performed with the support of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.

References/Литература

1. Tereshchenko SN, Zhiron IV, Nasonova SN, et al. Acute decompensation of heart failure: state of the problem. Ter. Arkh. 2022;94(9):1047-1051 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н. и др. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: состояние проблемы. Терапевтический архив. 2022;94(9):1047-1051] DOI:10.26442/00403660.2022.09.201839.
2. de la Espriella R, Santas E, Zegri Reizir I, et al. Quantification and Treatment of Congestion in Heart Failure: A Clinical and Pathophysiological Overview. Nefrologia (Engl Ed). 2021;S0211-6995(21)00114-4. DOI:10.1016/j.nefro.2021.04.006.
3. Kobalava ZD, Tolkacheva VV, Sarlykov BK, et al. Integral assessment of congestion in patients with acute decompensated heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(2):4799 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Сарлыков Б.К., и др. Интегральная оценка застоя у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2):4799]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4799.
4. Kobalava ZD, Safarova AF, Soloveva AE, et al. Pulmonary congestion by lung ultrasound in decompensated heart failure: associations, in-hospital changes, prognostic value. Kardiologiya. 2019;59(8):5-14 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Соловьева А.Е., и др. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(8):5-14]. DOI: 10.18087/cardio.2019.8.n534.
5. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. J Card Fail. 2005;11(3):200-5. DOI:10.1016/j.cardfail.2004.08.160.
6. Kobalava ZhD, Cabello Montoya FE, Safarova AF, et al. Prognostic value of the inferior vena cava diameter, lung ultrasound, and the NT-proBNP level in patients with acute decompensated heart failure and obesity. Bulletin of Siberian Medicine. 2023;22(1):33-40 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Кабельо Монтойа Ф.Э., Сафарова А.Ф., и др. Прогностическое значение диаметра нижней полой вены, ультразвукового исследования легких и NT-proBNP у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и ожирением. Бюллетень сибирской медицины. 2023;22(1):33-40] DOI:10.20538/1682-0363-2023-1-33-40.
7. Demi L, Wolfram F, Klersy C, et al. New International Guidelines and Consensus on the Use of Lung Ultrasound. J Ultrasound Med. 2023;42(2):309-344. DOI:10.1002/jum.16088.
8. Mareev YuV, Dzhoieva ON, Zorya OT, et al. Focus ultrasound for cardiology practice. Russian consensus document. Kardiologiya. 2021;61(11):4-23 (In Russ.) [Мареев Ю.В., Джоева О.Н., Зоря О.Т., и др. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ. Кардиология. 2021;61(11):4-23]. DOI:10.18087/cardio.2021.11.n1812.
9. Pellicori P, Carubelli V, Zhang J, et al. IVC diameter in patients with chronic heart failure: relationships and prognostic significance. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(1):16-28. DOI:10.1016/j.jcmg.2012.08.012.
10. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. Ultrasound J. 2020;12(1):16. DOI:10.1186/s13089-020-00163-w.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
12. Wells ML, Fenstad ER, Poterucha JT, et al. Imaging Findings of Congestive Hepatopathy. Radiographics. 2016;36(4):1024-37. DOI:10.1148/rg.2016150207.
13. Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. JACC Heart Fail. 2016;4(8):674-82. DOI:10.1016/j.jchf.2016.03.016.
14. Denault A, Couture EJ, De Medicis E, et al. Perioperative Doppler ultrasound assessment of portal vein flow pulsatility in high-risk cardiac surgery patients: a multicentre prospective cohort study. Br J Anaesth. 2022;129(5):659-669. DOI:10.1016/j.bja.2022.07.053.
15. Eljaiek R, Cavayas YA, Rodrigue E, et al. High postoperative portal venous flow pulsatility indicates right ventricular dysfunction and predicts complications in cardiac surgery patients. Br J Anaesth. 2019;122(2):206-214. DOI:10.1016/j.bja.2018.09.028.

16. Argaiž ER, Rola P, Gamba G. Dynamic Changes in Portal Vein Flow during Decongestion in Patients with Heart Failure and Cardio-Renal Syndrome: A POCUS Case Series. *Cardiorenal Med.* 2021;11(1):59-66. DOI:10.1159/000511714.
17. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, et al. Combination of Inferior Vena Cava Diameter, Hepatic Venous Flow, and Portal Vein Pulsatility Index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(9):783-789. DOI:10.5005/jp-journals-10071-23570.
18. Movchan EA, Manakova YL, Galkina EV, Telegina TA. Nutcracker syndrome in nephrology practice. *Clinical nephrology.* 2019;2:44-48 (In Russ.) [Мовчан Е.А., Манакова Я.Л., Галкина Е.А., Телегина Т.А. Синдром щелкунчика в нефрологической практике. *Клиническая нефрология.* 2019;2:44-48] DOI:10.18565/nephrology.2019.244-48.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768
Асланова Рэна Шохлат-кызы [Rena Sh. Aslanova]
eLibrary SPIN 1196-7212, ORCID 0000-0003-0244-2112

Сафарова Айтэн Фуад-кызы [Ayten F. Safarova]
eLibrary SPIN 2661-6501, ORCID 0000-0003-2412-5986
Вацик-Городецкая Мария Васильевна [Maria V. Vatsik-Gorodetskaya]
eLibrary SPIN 5531-0698, ORCID 0000-0001-9806-4464

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Особенности течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия

Певзнер Д. В.¹, Кострица Н. С.^{1*}, Меркулова И. А.¹, Дорогун О. Б.¹, Явелов И. С.², Комаров А. Л.¹

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Цель. Оценить влияние эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия (УЛП) на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в отдаленном периоде.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включались пациенты с ФП, ХСН и высоким риском тромбоэмболических осложнений, из которых 39,6% пациентов была выполнена имплантация окклюдера УЛП, 60,4% — проводилась стандартная профилактика кардиоэмболических осложнений. Изучали уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP) в группах окклюдера и контроля в динамике за всё время наблюдения. Сравнение частоты конечных точек неблагоприятного течения ХСН (декомпенсации, госпитализации, связанные с ХСН, увеличение ФК) проводилось методом регрессионного анализа с помощью критерия log-rank. Для выявления независимых предикторов достижения конечных точек проводился однофакторный анализ методом регрессии Кокса с вовлечением всех клинико-анамнестических факторов. Далее проводился многофакторный анализ, отбор предикторов в котором проводился методом исключения Вальда из тех факторов, для которых значение p в однофакторном анализе было менее 0,2. Каждый из факторов был статистически значимым независимым предиктором конечной точки, общая значимость модели составила $p < 0,001$.

Результаты. В исследование были включены 139 пациентов (55 пациентов в группу окклюдера, 84 — в группу контроля), период наблюдения составил 3 года. Преимущественно у пациентов в исследовании была диагностирована ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (93,5% случаев) I-III функционального класса. В обеих группах за время наблюдения уровень BNP статистически значимо увеличился. Несмотря на наличие исходных различий между группами, через 1-3 года после начала исследования различий между группами не отмечалось, что может свидетельствовать о тенденции к меньшему росту уровня BNP в группе окклюдера. Частота достижения всех конечных точек была сходной в обеих группах, статистически значимых различий выявлено не было. При многофакторном анализе были выявлены статистически значимые предикторы декомпенсации ХСН в исследуемой когорте: объём левого предсердия, уровень BNP, функционального класса ХСН.

Заключение. Не было выявлено негативного влияния эндоваскулярной окклюзии УЛП на течение ХСН у пациентов с ФП. Кроме того, был выявлен ряд предикторов декомпенсации ХСН в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, окклюдер ушка левого предсердия, кардиоэмболические осложнения.



Для цитирования: Певзнер Д. В., Кострица Н. С., Меркулова И. А., Дорогун О. Б., Явелов И. С., Комаров А. Л. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):350-358. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2934. EDN NKPQMO

Clinical features of heart failure in patients with atrial fibrillation: the role of the endovascular left atrial appendage closure

Pevzner D. V.¹, Kostritsa N. S.^{1*}, Merkulova I. A.¹, Dorogun O. B.¹, Yavelov I. S.², Komarov A. L.¹

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

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

Aim. To evaluate the long-term impact of endovascular left atrial appendage occlusion (LAAO) on heart failure (HF) course in patients with atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The prospective cohort study included patients with AF, HF, and a high risk of thromboembolic events, of which 39,6% underwent LAAO, 60,4% — received standard preventive therapy for cardioembolic events. Changes in BNP levels in the LAAO and control groups were analyzed throughout the observation period. The incidence of unfavorable HF outcomes (decompensated HF, hospitalizations related to HF, worsening HF class) was compared using the Cox-regression analysis with the log-rank test. A univariate analysis using Cox regression was conducted to identify independent predictors of endpoint achievement, involving all clinical and historical factors. Subsequently, a multivariate analysis was carried out, with predictors selected through the Wald exclusion test from those factors with a p -value less than 0.2 in the univariate analysis. Each factor was found to be a statistically significant independent predictor of the endpoint, with the overall model significance of $p < 0,001$.

Results. The study included 139 patients (55 — LAAO group; 84 — control group) with a 3-year follow-up period. Most patients in the study had class I-III HF with preserved left ventricular ejection fraction (93,5%). In both groups, the level of BNP increased significantly over the observational period. Despite the initial differences between the groups, no differences were observed between the groups 1-3 years after the start of the study, which may indicate a tendency towards a lower growth rate of BNP in the LAAO group. The achievement rate of all endpoints was similar in both groups without significant differences. Multivariate analysis identified significant predictors of HF decompensation in the study cohort including left atrial volume, BNP levels, and HF class.

Conclusion. Our study hasn't shown any negative impact of endovascular LAO on HF course in patients with AF. Additionally, several predictors of HF decompensation were identified in this patient cohort.

Keywords: atrial fibrillation, heart failure, left atrial appendage occlusion, cardioembolic events.

For citation: Pevzner D. V., Kostritsa N. S., Merkulova I. A., Dorogun O. B., Yavelov I. S., Komarov A. L. Clinical features of heart failure in patients with atrial fibrillation: the role of the endovascular left atrial appendage closure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):350-358. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2934. EDN NKPMO

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nataliakostritsaffm@gmail.com

Received/Поступила: 13.07.2023

Review received/Рецензия получена: 17.07.2023

Accepted/Принята в печать: 25.08.2023

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – самое распространенное нарушение ритма сердца как в популяции, так и среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. В когорте больных ХСН частота встречаемости данной аритмии возрастает с 4,2% у больных с I функциональным классом (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association) до 49,8% с IV ФК по классификации NYHA [2].

Частое сочетание этих заболеваний объясняется общими факторами риска и взаимосвязанными патофизиологическими процессами [3]. Так, ХСН увеличивает риск возникновения ФП ввиду повышения давления и растяжения камер предсердий, а также развития фиброза. Ремоделирование миокарда приводит к развитию нарушений проводимости и возникновению триггерной активности. ФП способствует развитию или усугублению течения ХСН из-за снижения сердечного выброса вследствие нерегулярного ритма с потерей адекватной систолы предсердий и высокой частоты сокращений желудочков [3].

Кроме того, в исследовании A. M. Chamberlain и соавт. было продемонстрировано, что присоединение ФП к ранее имеющейся ХСН увеличивает риск смерти примерно в 2 раза, а риск смерти при развитии ХСН *de novo* на фоне ФП увеличивается на 29% [4].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, для профилактики кардиоэмболических осложнений и снижения риска смерти пациентам с ФП показано применение антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К или прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК). В качестве альтернативной стратегии при наличии абсолютных противопоказаний или отказе пациентов от приема антикоагулянтов может применяться эндоваскулярная изоляция ушка левого предсердия (УЛП) с использованием окклюдирующих устройств [5]. Данная методика в настоящий момент успешно применяется в том числе у пациентов с ФП и ХСН. Однако УЛП является важным образованием, участвующим в регуляции гомеостаза путем выработки мозговых натрий-

уретических пептидов (BNP). В литературе влияние изоляции УЛП на их выработку и течение сердечной недостаточности изучено мало, а недостатки существующих исследований – малые объемы выборки и недостаточная длительность наблюдения [6].

Таким образом, цель нашего исследования – оценка связи имплантации окклюдера УЛП с течением ХСН у пациентов с ФП в отдаленном периоде.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое когортное исследование с 2011 по 2018 годы было включено 139 пациентов с неклапанной формой ФП, высоким риском кардиоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и ХСН. Критериями невключения в исследование были возраст младше 18 лет и наличие тромбоза УЛП.

Диагноз ХСН был установлен при поступлении и ретроспективно уточнялся в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского кардиологического общества 2021 года: сочетание симптомов и/или признаков сердечной недостаточности с объективным доказательством наличия кардиальной дисфункции (эхокардиографические критерии и уровень BNP > 35 пг/мл) [6]. Лечение ХСН проводилось согласно рекомендациям, актуальным на момент включения пациентов в исследование. Пациенты были разделены на две группы: в первой (группа окклюдера, n=55) с целью профилактики кардиоэмболических осложнений была выполнена эндоваскулярная изоляция УЛП; во второй (группа контроля, n=84) установка окклюдера УЛП не выполнялась, а в качестве профилактики кардиоэмболических осложнений пациенты получали терапию ПОАК (n=35) или варфарином (n=36). Часть пациентов (n=13) группы контроля не получала профилактики кардиоэмболических осложнений в связи с наличием абсолютных противопоказаний и отказом от имплантации окклюдера УЛП. Абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии были следующие: активные крупные кровотечения, сопут-

ствующие заболевания, сопровождающиеся высоким риском кровотечений (например, тромбоцитопения $<50 \times 10^9/\text{л}$, тяжелая анемия $<70 \text{ г/л}$ на этапе обследования), или недавние кровотечения высокого риска (например, внутримозговое кровоизлияние), а также скорость клубочковой фильтрации менее $15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Выбор тактики лечения определялся лечащим врачом с учетом мнения пациента. В ряде случаев выбор в пользу установки окклюдера УЛП осуществлялся в связи с наличием абсолютных противопоказаний к антикоагулянтной терапии при наличии высокого риска кардиоэмболических осложнений, в ряде случаев – в связи с наличием относительных противопоказаний и отказом пациента от длительной антикоагулянтной терапии. В случае проведения эндоваскулярной окклюзии УЛП использовались окклюдирующие устройства Watchman (Boston Scientific, США) или Amplatzer Amulet (St Jude Medical, США).

Период наблюдения составил 3 года. Для оценки влияния имплантации окклюдера УЛП на течение ХСН оценивались следующие конечные точки:

- частота декомпенсации ХСН,
- частота госпитализации, связанной с декомпенсацией ХСН,
- прогрессирование ХСН в виде увеличения ФК по классификации NYHA.

Также оценивалась динамика уровня BNP во всех контрольных точках и изменение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) через 3 года после начала исследования. С целью общей характеристики эндоваскулярной окклюзии УЛП у пациентов с ХСН регистрировались также такие показатели, как технический и процедурный успех вмешательства, летальность и частота кардиоэмболических событий за 3 года наблюдения. Под техническим успехом подразумевалось сочетание окклюзии УЛП, отсутствия осложнений, связанных с устройством, отсутствия параокклюдерного потока более 5 мм по результатам цветового доплеровского исследования, под процедурным – сочетание технического успеха с отсутствием осложнений, связанных с процедурой.

Всем пациентам в момент включения в исследование проводилось стандартное обследование, включавшее исследования для диагностики и определения тяжести ХСН: эхокардиография (ЭхоКГ), определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), а также оценку стандартных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Все конечные точки регистрировались на следующих визитах: 45 дней, 6 месяцев, 1 год, 2 года и 3 года от момента включения в исследование, а также при внеплановых госпитализациях. Декомпенсация ХСН определялась, как внезапное нарастание или возникновение одышки, сопровождавшееся признаками застоя крови по большому и/или малому кругу кровообращения (повышение центрального венозного давления, признаки отека легких и/или нарастания перифе-

рических отеков). Любая госпитализация в связи с данными симптомами регистрировалась, как связанная с декомпенсацией ХСН. Прогрессирование ХСН регистрировалось при увеличении значения ФК по классификации NYHA хотя бы на одно значение при плановом осмотре или при госпитализации по поводу ХСН.

Статистический анализ проводился с применением статистической программы SPSS Statistics 26 (IBM, США). Проверка на нормальность распределения количественных показателей проводилась методом Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса при $n > 50$ или методом Шапиро-Уилка при $n < 50$. Сравнение непараметрических количественных переменных между группами проводилось согласно критерию Манна-Уитни. Сравнение дискретных переменных проводилось применением точного критерия Фишера или теста χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. Сравнение зависимых количественных переменных проводилось при помощи критерия Уилкоксона.

Для оценки различий между группой окклюдера и группой контроля в отношении вероятности достижения конечных точек, отражающих неблагоприятное течение ХСН, применялся критерий log-rank Манта-Хансена. Для выявления независимых предикторов достижения конечных точек неблагоприятного течения ХСН у пациентов с ФП применялся анализ методом регрессии Кокса. Предварительно был выполнен однофакторный анализ с вовлечением всех клинико-анамнестических факторов. Факторы, значимость ассоциации которых с исходом составила $p \leq 0,2$, были протестированы в многофакторной регрессионной модели, выполненной методом исключения Вальда. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Общая клинико-анамнестическая характеристика пациентов в зависимости от способа профилактики кардиоэмболических осложнений (группа окклюдера УЛП и группа контроля) представлена в табл. 1. В группе окклюдера успех имплантации устройства был достигнут у 100% пациентов, технический успех – у 98,2% пациентов, процедурный успех – у 90,9% пациентов. Наличие осложнений, связанных с процедурой (преимущественно малые кровотечения), не повлияло на дальнейшую тактику ведения пациентов. В течение 3 лет наблюдения общая летальность в группе окклюдера составила 10,9%, в группе контроля – 25,0%. Частота кардиоэмболических осложнений за 3 года составила 5,4% в группе окклюдера и 7,1% в группе контроля.

При анализе исходных клинико-анамнестических характеристик группа окклюдера и группа контро-

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов группы окклюдера и группы контроля

Параметр	Группа окклюдера УЛП (n=55)	Группа контроля (n=84)	p
Возраст, лет	66 [59;70]	72 [64;76]	<0,001
Возраст старше 70 лет, n (%)	14 (25,5)	52 (61,9)	<0,001
Пол (мужчины), n (%)	25 (45,5)	42 (50,0)	0,608
ИМТ, кг/м ²	31,4 [26,1;34,3]	30,2 [28,1;32,5]	0,717
Ожирение, n (%)	32 (58,2)	47 (56,0)	0,862
Курение, n (%)	9 (16,4)	17 (20,2)	0,659
Непароксизмальная ФП, n (%)	37 (67,3)	40 (47,6)	0,025
АГ, n (%)	35 (63,6)	54 (64,3)	>0,999
ИБС, n (%)	17 (30,9)	39 (46,4)	0,079
ИМ, n (%)	11 (20,0)	26 (31,0)	0,174
СД, n (%)	14 (25,5)	25 (29,9)	0,700
АКШ, n (%)	3 (5,5)	4 (4,8)	>0,999
ЧКВ, n (%)	11 (20,0)	25 (29,8)	0,268
Онкология, n (%)	0	4 (4,8)	0,152
Заболевания щитовидной железы некомпенсированные*, n (%)	12 (21,8)	11 (13,1)	0,243
Индекс коморбидности Чарльсона, балл	6 [4;7]	5 [3;8]	0,371
CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	4 (ИКР: 3-5)	4 [3;5]	0,678
HAS-BLED, балл	3 (ИКР: 2-3)	3 [2;3]	0,543
Уровень BNP, пг/мл	352,5 [193,9;569,1]	164,5 [123,8;307,8]	<0,001
ХСНнФВ, n (%)	6 (10,9)	3,6% (3/84)	0,155
Функциональный класс ХСН, n (%)	I – 15 (27,3) II – 35 (63,6) III – 5 (9,1)	I – 5 (6,0) II – 59 (70,2) III – 20 (23,8)	0,001
Препараты:			
Бета-блокаторы, n (%)	49 (89,1)	60 (71,4)	0,019
иАПФ, n (%)	29 (52,7)	57 (67,9)	0,078
АРА, n (%)	16 (29,1)	20 (23,8)	0,554
АМКР, n (%)	16 (29,1)	36 (42,9)	0,110
Петлевые диуретики, n (%)	37 (67,3)	60 (71,4)	0,706
Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное			
*не достигнуты целевые значения			
АГ – артериальная гипертензия, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий, ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.			

ля были сопоставимы по большинству параметров. Тем не менее, обращает на себя внимание наличие статистически значимых различий между группами по ряду таких потенциальных факторов риска прогрессирования ХСН, как возраст и непароксизмальная форма ФП. При этом пациенты группы окклюдера оказались моложе, чем в группе контроля, но непароксизмальная форма ФП в группе окклюдера регистрировалась чаще. Также следует отметить, что в группе окклюдера исходный уровень BNP был значимо выше несмотря на то, что в группе контроля большая доля пациентов имела III ФК ХСН по NYHA. Пациентов с исходным IV ФК в исследовании не было. Большинство пациентов обеих групп получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина, при этом в группе окклюдера большая часть пациентов получала бета-блокаторы на момент выписки из стационара по сравнению

с пациентами, которым не проводилась эндоваскулярная окклюзия УЛП.

У большинства пациентов обеих групп на момент включения в исследование диагностировалась ХСН с сохранной или промежуточной фракцией выброса. В группе окклюдера отмечался больший объем ЛП. Более детальный анализ исходных эхокардиографических данных представлен в табл. 2.

Для того, чтобы определить влияние имплантации окклюдера УЛП на частоту конечных точек, отражающих неблагоприятное течение ХСН (кумулятивная частота декомпенсации ХСН, госпитализаций по поводу ХСН, повышения ФК по NYHA), был проведен анализ методом log-rank критерия Манта-Хансена. При этом частота достижения всех конечных точек была сходной в обеих группах, статистически значимых различий выявлено не было (рис. 1), значение $p > 0,05$. Кумулятивная частота декомпенсации ХСН за 3 года наблюдения составила 15,2 на 100 пациен-

Таблица 2. Эхокардиографические данные пациентов группы окклюдера и группы контроля на момент включения в исследование

Параметр	Группа окклюдера (n=55)	Группа контроля (n=84)	p
ФВ ЛЖ, %	60 [45;64]	55 [50;60]	0,152
СДЛА, мм рт.ст.	32 [27;40]	33 [25;40]	0,544
Диастолическая дисфункция, n (%)	Нет – 37 (67,3) 1 тип – 11 (20,0) 2 тип – 6 (10,9) 3 тип – 1 (1,8)	Нет – 56 (66,7) 1 тип – 21 (25,0) 2 тип – 4 (4,8) 3 тип – 3 (3,6)	0,482
Объём ЛП, мл	98 [80;103]	90 [66;100]	0,032
КДР ЛЖ, см	5,4 [5,1;6,1]	5,5 [5,2;5,8]	0,753

Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное
КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

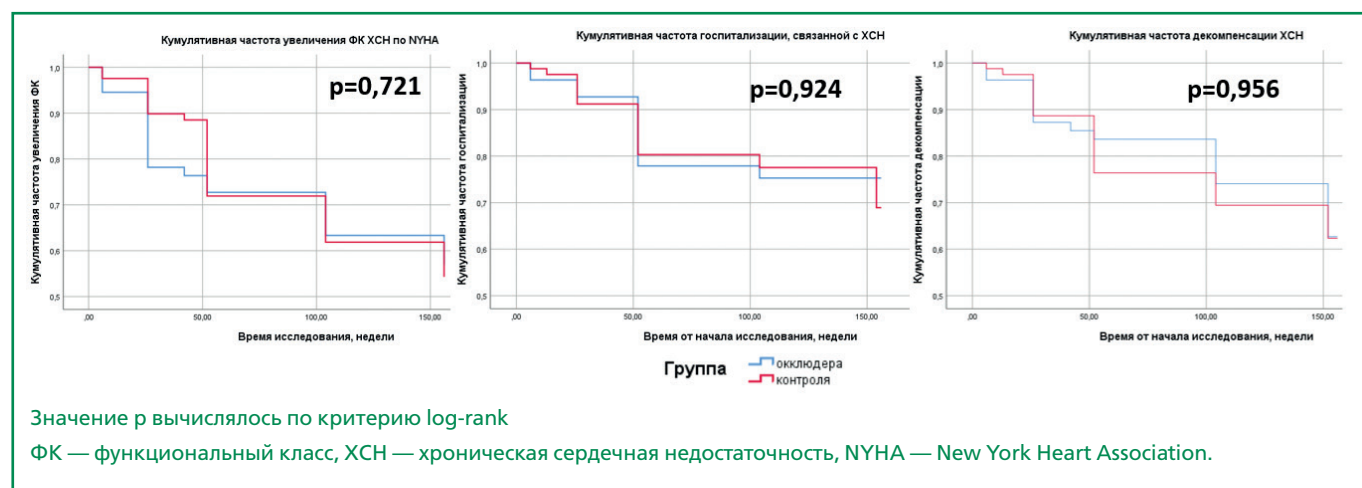


Рисунок 1. Сравнение групп окклюдера УЛП и контроля по конечным точкам (частота декомпенсации ХСН, госпитализации, связанные с ХСН, увеличение ФК ХСН по NYHA)

то-лет (27%) в группе окклюдера и 16,9 на 100 пациенто-лет (35%) в группе контроля. Кумулятивная частота госпитализаций по поводу ХСН и повышения ФК составила 13,2 и 20 на 100 пациенто-лет соответственно для группы окклюдера и 13,1 и 24 на 100 пациенто-лет для группы контроля.

Помимо описанных выше конечных точек, оценивалась динамика уровня BNP и изменение ФВЛЖ в группе окклюдера и группе контроля. При анализе динамики уровня BNP обращает на себя внимание однонаправленное изменение концентрации данного маркера у пациентов обеих групп: статистически значимое снижение в начале наблюдения ($p < 0,001$ по критерию Уилкоксона в обеих группах) с последующим повышением (рис. 2). При этом следует отметить, что если при включении в исследование уровень BNP в группе окклюдера был значимо выше (352,5 [193,9;569,1] против 164,5 [123,8;307,8], $p < 0,001$), то в дальнейшем данные различия были нивелированы и уже через год после начала исследования уровень BNP был сопоставим в обеих группах (367,2 [247,4;611,5] в группе окклюдера против

354,1 [260,0;466,2] в группе контроля, $p = 0,294$). Отсутствие статистически значимых различий по данному показателю было зарегистрировано также через 2 и через 3 года наблюдения ($p = 0,988$ и $0,677$ соответственно). Таким образом, можно говорить о тенденции к менее выраженному росту уровня BNP в группе окклюдера по сравнению с группой контроля.

При анализе ФВЛЖ не было получено статистически значимых различий как между группой окклюдера и группой контроля в начале наблюдения (60% [45;64] и 55% [50;60] соответственно, $p = 0,152$), так и через 3 года (49% [43;55] и 50% [46;59], $p = 0,394$) соответственно (рис. 3). При этом обращает на себя внимание тенденция к снижению ФВЛЖ за время наблюдения как в группе окклюдера, так и в группе контроля (статистически не значимая, $p = 0,067$ и $0,264$ соответственно).

Для того, чтобы выявить предикторы декомпенсации ХСН у пациентов исследуемой когорты среди исходных клинико-анамнестических факторов был проведен однофакторный анализ методом регрессии Кокса, в котором были отобраны факторы, для

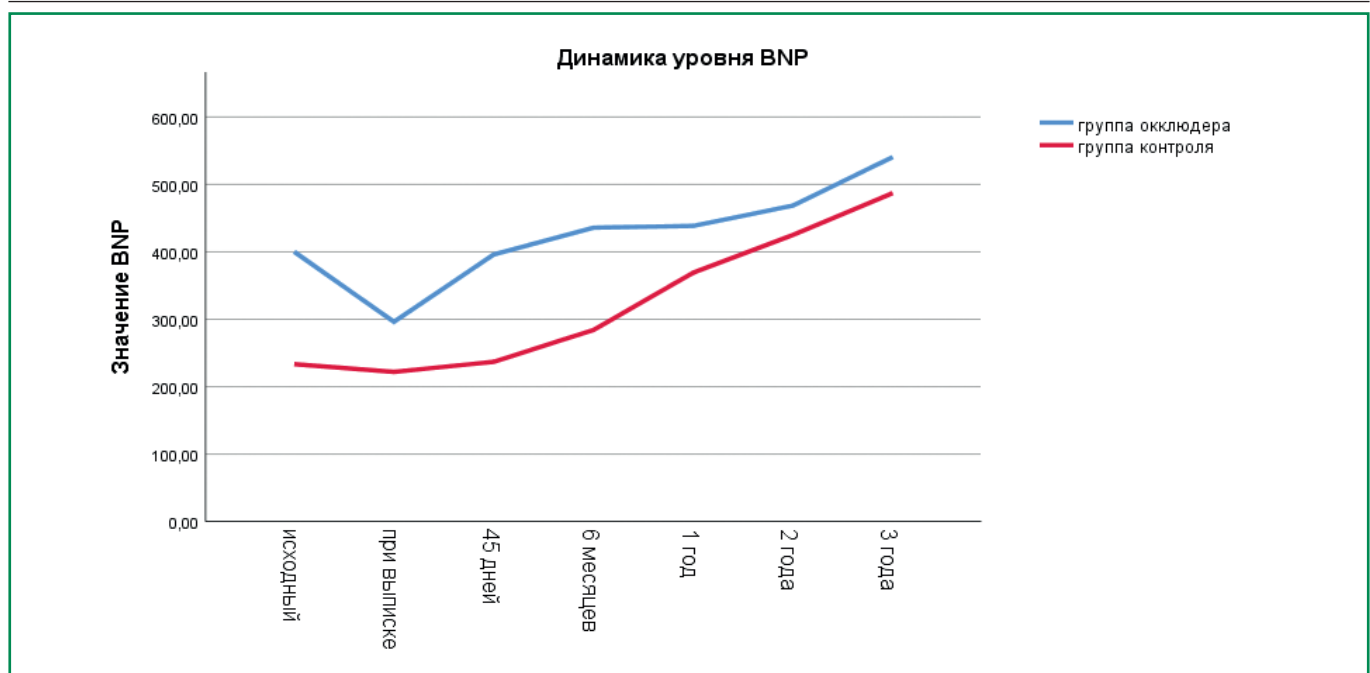


Рисунок 2. Изменение уровня BNP за время наблюдения в группах окклюдера УЛП и контроля

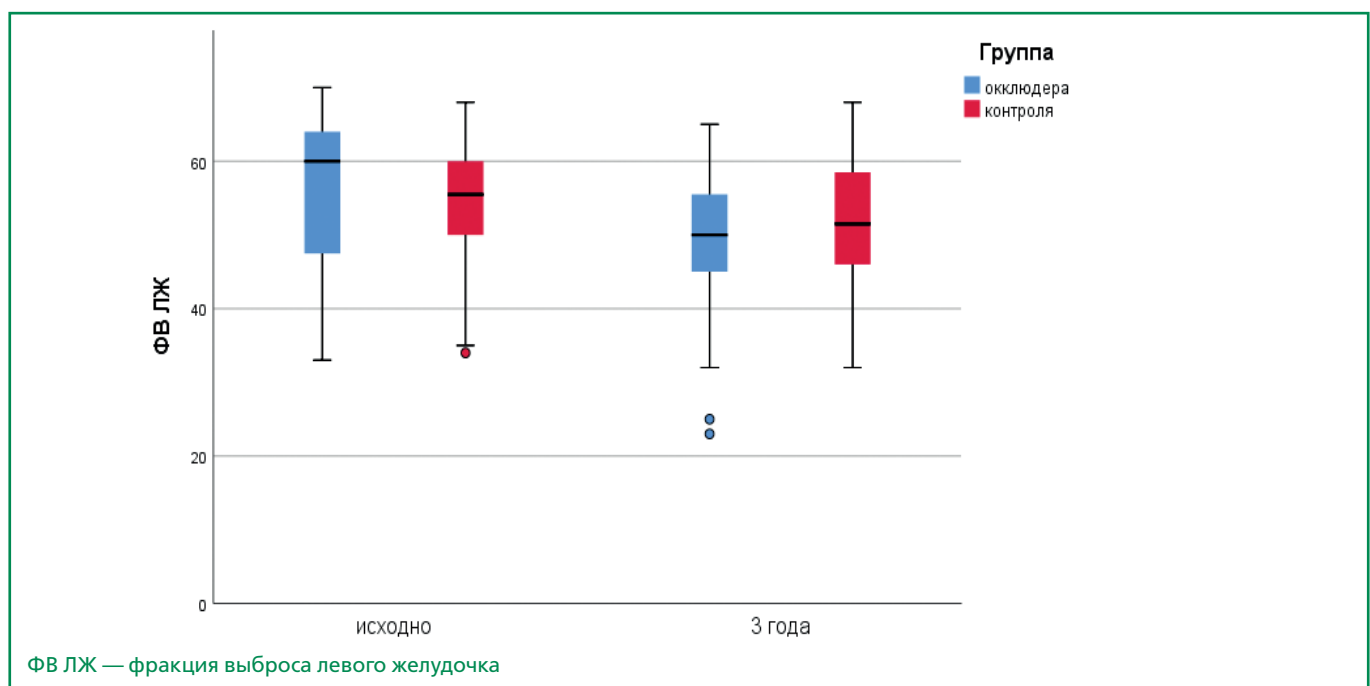


Рисунок 3. Изменение ФВ ЛЖ через 3 года после начала наблюдения в группах окклюдера УЛП и контроля

которых значение p составило менее 0,2: мужской пол, курение, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, индекс коморбидности Чарльсона, уровень BNP, ФВЛЖ, ФК ХСН по NYHA, систолическое давление в легочной артерии, диастолическая дисфункция, объём левого предсердия, конечно-диастолический размер левого желудочка, приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов и петлевых диуретиков на

момент выписки. При этом статистически значимыми предикторами в однофакторном анализе были объём левого предсердия, уровень BNP, ФК ХСН по NYHA, чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе (табл. 3).

Также был выполнен многофакторный анализ методом регрессии Кокса, в котором отбор предикторов проводился методом исключения Вальда из тех факторов, для которых значение p в однофакторном

Таблица 3. Независимые предикторы декомпенсации ХСН у пациентов с ФП в настоящем исследовании

Предиктор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ*		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Объём ЛП**	1,015	1,007-1,024	<0,001	1,014	1,004-1,023	0,004
Исходный уровень BNP**	1,003	1,002-1,004	<0,001	1,002	1,001-1,003	0,002
ФК ХСН***	1,965	1,147-3,366	0,014	2,086	1,142-3,811	0,017
ЧКВ в анамнезе	2,050	1,118-3,760	0,020			

* — отбор предикторов для многофакторного регрессионного анализа проводился методом исключения Вальда среди факторов, для которых значение p по данным однофакторного анализа составило менее 0,2;
 ** — для повышения на среднеквадратичное отклонение;
 *** — для повышения на 1
 ДИ — доверительный интервал, ЛП — левое предсердие, ОР — отношение рисков, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

анализе было менее 0,2. В итоговую многофакторную модель вошли следующие факторы: объём левого предсердия, уровень BNP, ФК ХСН. Каждый из указанных факторов был статистически значимым независимым предиктором конечной точки.

Обсуждение

ФП и ХСН связаны между собой общими факторами риска, единством патофизиологических механизмов, а также двунаправленным увеличением риска и усугублением течения [7]. По данным метаанализа, наличие ФП повышает риск развития ХСН в 6 раз [8]. Один из краеугольных камней в терапии пациентов с ФП — профилактика тромбоэмболических осложнений. Одной из перспективных методик, в особенности при наличии противопоказаний к антикоагулянтной терапии, является эндоваскулярная окклюзия УЛП. Можно предположить, что у пациентов с ХСН при выраженной систолической и диастолической дисфункции, повышении конечно-диастолического давления в левом желудочке и левом предсердии может происходить более выраженное нарушение кровотока в УЛП и, соответственно, повышаться риск образования тромбов. Данный патофизиологический механизм находит подтверждение в ограниченных клинических данных [9]. Таким образом, эндоваскулярная изоляция УЛП может быть особенно актуальной у таких пациентов.

С другой стороны, поскольку известно, что УЛП является одним из источников BNP [10], нельзя исключить негативное влияние изоляции УЛП на течение ХСН за счет уменьшения выраженности диуретического, натрийуретического и гипотензивного действия BNP [11]. В настоящий момент данный аспект применения окклюдеров УЛП остается практически не изученным. Наиболее крупные рандомизированные исследования — PROTECT-AF и PREVAIL, посвященные эндоваскулярной изоляции УЛП и продемонстрировавшие высокую эффективность и безопасность данной процедуры, включали в том числе

пациентов с ХСН (23,4% в исследовании PREVAIL). Тем не менее, связь установки окклюдеров УЛП с дальнейшим течением ХСН в обоих исследованиях прицельно не изучалась [12, 13]. Исследование D-Y. Kim и соавт., включило 98 пациентов, которым была выполнена окклюзия УЛП [14]. Авторами показано, что данная процедура может повышать вероятность развития ХСН за счет изменений гемодинамических параметров УЛП. В данном исследовании наличие предшествующей ХСН, отношение E/e', большая масса миокарда левого желудочка и меньшая продольная деформация левого предсердия были независимыми предикторами госпитализации по поводу ХСН у пациентов после эндоваскулярной окклюзии УЛП [14].

Наше исследование демонстрирует высокие показатели технического и процедурного успеха имплантации окклюдера УЛП у пациентов с ХСН, а также высокую эффективность в виде низкой частоты тромбоэмболических событий. Эффективность и безопасность эндоваскулярной изоляции УЛП у пациентов с ХСН была также изучена в небольшом исследовании M. Szymala и соавт., в которое было включено 80 пациентов с ХСН II-III ФК, неклапанной формой фибрилляции предсердий и высоким риском кардиоэмболических осложнений [15]. В исследование включались как пациенты с низкой ФВ ЛЖ (n=19, средний уровень NT-proBNP 2048±3312 пг/мл (548,8-7863), так и с промежуточной и сохранной ФВ ЛЖ (n=61, средний уровень NT-proBNP 580±1210,6 пг/мл (5-3062)). Таким образом, в данной работе процедура проводилась пациентам с достаточно выраженной ХСН (отмечается большая доля пациентов с низкой ФВЛЖ и III ФК по NYHA по сравнению с нашим исследованием). При этом были получены высокие значения клинической эффективности, под которой понималось отсутствие кардиоэмболических осложнений в течение 6 месяцев после процедуры: 100% в группе пациентов с низкой ФВЛЖ и 98,4% в группе пациентов с промежуточной и сохранной ФВЛЖ. Тем не менее, в данном исследовании также не оценивалось дальнейшее течение ХСН, динамика уровня BNP и ФВЛЖ. В нашем исследовании было получено снижение уровня BNP как

в группе окклюдера, так и в группе контроля в начале исследования, что, вероятнее всего, было связано с назначением оптимальной терапии ХСН во время госпитализации. Аналогичные результаты были получены в исследовании I. Cruz-Gonzalez и соавт., у 37 пациентов с ФП и ХСН, которым были установлены окклюдера УЛП [7]. Значимое снижение уровня BNP отмечалось через 45-60 дней после процедуры (с 759,9 до 636,9 пг/мл, $p=0,004$). В нашем исследовании уровень BNP в дальнейшем значимо повысился в обеих группах, но меньше в группе окклюдера, что может быть связано с уменьшением продукции BNP из-за окклюзии УЛП. Тем не менее, данный факт не оказал какого-либо значимого влияния на другие параметры, отражающие течение ХСН: не было получено значимых различий в уровне ФВЛЖ между группой окклюдера и группой контроля через 3 года наблюдения, а также в кумулятивной частоте конечных точек, отражающих неблагоприятное течение ХСН: декомпенсация ХСН, госпитализация по поводу ХСН, повышение ФК ХСН по NYHA [7]. Отличие результатов нашего исследования от исследования Kim D-Y и соавт. [14] может быть связано с тем, что в наше исследование были включены только пациенты с уже диагностированной ХСН, таким образом, не рассматривалась вероятность развития ХСН *de novo*.

Интерес представляет также выявление предикторов декомпенсации ХСН у пациентов с ФП и ХСН, в том числе после выполнения эндоваскулярной изоляции УЛП. Данный аспект также мало освещен в литературе. Известно, что уровень BNP/NT-proBNP является предиктором декомпенсации ХСН [16]. Также в качестве предикторов выделяют низкую ФВЛЖ, острый коронарный синдром, гипонатриемию, возраст пациентов [17, 18]. Тем не менее, указанные исследования касаются общей когорты пациентов с ХСН и учитывают преимущественно декомпенсацию в течение 30 дней от начала исследования. Учитывая, что частота декомпенсации ХСН не различалась между группами, поиск предикторов в нашем исследовании проводился в общей группе. Было получено, что объем ЛП, исходный уровень BNP и ФК

ХСН по NYHA независимо связаны с большей частотой декомпенсации ХСН.

Таким образом, наше исследование впервые продемонстрировало отсутствие влияния эндоваскулярной окклюзии УЛП на течение ХСН у пациентов с ФП. Кроме того, был выявлен ряд предикторов декомпенсации ХСН в данной когорте пациентов.

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования следует отнести небольшой объем выборки, отсутствие рандомизации, представление опыта одного центра, а также отсутствие детальной оценки гемодинамических характеристик левого предсердия. Дальнейшие исследования должны быть направлены на подтверждение или опровержение полученных нами результатов, а также изучение влияния эндоваскулярной изоляции УЛП на вероятность развития ХСН *de novo*.

Заключение

Продemonстрирована высокая эффективность эндоваскулярной изоляции УЛП у пациентов с ХСН. При этом не выявлено негативного влияния окклюзии УЛП на течение ХСН. Также были выявлены предикторы декомпенсации ХСН у пациентов с ФП: объем левого предсердия, исходный уровень BNP, ФК ХСН.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Funding. The study was performed with the support of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E. I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation.

References/Литература

1. Reddy YNV, Borlaug BA, Gersh BJ. Management of Atrial Fibrillation Across the Spectrum of Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2022;146(4):339-57. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057444.
2. Karnik AA, Gopal DM, Ko D, et al. Epidemiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Cardiol Clin*. 2019;37(2):119-29. DOI:10.1016/j.ccl.2019.01.001.
3. Ariyaratnam JP, Lau DH, Sanders P, Kalman JM. Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):47-62. DOI:10.1016/j.ccep.2020.11.004.
4. Chamberlain AM, Redfield MM, Alonso A, et al. Atrial Fibrillation and Mortality in Heart Failure: A Community Study. *Circ Heart Fail*. 2011;4(6):740-6. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962688.
5. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russ. J. Cardiol*. 2021;26(7):4594 (In Russ.) [Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
7. Cruz-Gonzalez I, Palazuelos Molinero J, Valenzuela M, et al. Brain natriuretic peptide levels variation after left atrial appendage occlusion: BNP and Left Atrial Appendage Occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(1):E39-43. DOI:10.1002/ccd.25985.
8. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482. DOI:10.1136/bmj.i4482.
9. Vigna C, Russo A, De Rito V, et al. Frequency of left atrial thrombi by transesophageal echocardiography in idiopathic and in ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;70(18):1500-1. DOI:10.1016/0002-9149(92)90310-U.
10. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene Expression of Brain Natriuretic Peptide in Isolated Atrial and Ventricular Human Myocardium: Influence of Angiotensin II and Diastolic Fiber Length. *Circulation*. 2000;102(25):3074-9. DOI:10.1161/01.CIR.102.25.3074.
11. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, et al. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1221-7. DOI:10.1016/S0735-1097(01)01172-X.
12. Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Am Heart J*. 2006;151(5):956-61. DOI:10.1016/j.ahj.2006.02.005.
13. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12. DOI:10.1016/j.jacc.2014.04.029.
14. Kim D-Y, Kim M, Seo J, et al. Predictors of Subsequent Heart Failure After Left Atrial Appendage Closure. *Circ J*. 2022;86(7):1129-1136. DOI:10.1253/circj.CJ-21-0642.
15. Szymala M, Streb W, Mitrega K, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion procedures in patients with heart failure. *Kardiol Pol*. 2017;75(9):868-876. DOI:10.5603/KPa.2017.0115.
16. Gorris Magana J, Abad Romero R, Nieto Ibanez D, et al. Predictors of Acute Heart Failure Decompensation at 30 days After Discharge. Results from a Multidisciplinary Heart Failure unit. *Eur Heart J*. 2021;42. DOI:10.1093/eurheartj/ehab724.1042.
17. Sarteschi C, Viera De Souza W, Medeiros C, et al. Predictors of Post-Discharge 30-Day Hospital Readmission in Decompensated Heart Failure Patients. *Int J Cardiovasc Sci*. 2020; 33(2):175-184. DOI:10.36660/ijcs.20180088.
18. Baldasseroni S, Virciglio S, Herbst A, et al. Predictors of 1-year outcome in very old patients managed in a Heart Failure Unit after an acute decompensation. *Eur Geriatr Med*. 2022;13(6):1417-24. DOI:10.1007/s41999-022-00679-5.

Сведения об Авторах/About the Authors

Певзнер Дмитрий Вольфович [Dmitry V. Pevzner]
eLibrary SPIN 9982-5926, ORCID 0000-0002-5290-0065
Кострица Наталья Сергеевна [Natalia S. Kostritca]
eLibrary SPIN 9540-0177, ORCID 0000-0002-8746-8727
Меркулова Ирина Алексеевна [Irina A. Merkulova]
eLibrary SPIN 6169-1588, ORCID 0000-0001-7461-3422

Дорогун Олег Борисович [Oleg B. Dorogun]
eLibrary SPIN 9036-7444, ORCID 0000-0002-2586-4820
Явлов Игорь Семенович [Igor S. Yavelov]
eLibrary SPIN 7248-9323, ORCID 0000-0003-2816-1183
Комаров Андрей Леонидович [Andrei L. Komarov]
eLibrary SPIN 2850-9853, ORCID 0000-0001-9141-103X

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Использование биомаркеров в прогнозировании смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

Илов Н. Н.^{1,2*}, Петрова О. В.^{1,2}, Твердохлебова Д. К.², Каримов И. Р.¹, Нечепуренко А. А.², Бойцов С. А.³

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия

Цель. Изучение роли биомаркеров крови в прогнозировании наступления смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНФВ) в течение года после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД).

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование было включено 319 больных ХСНФВ (мужчины 83%, ХСН III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) – 74%, ХСН ФК IV – 7%), подвергнувшиеся проспективному наблюдению в течение 1 года после имплантации ИКД. Проведено изучение оригинальной панели современных биомаркеров (электролиты крови, С-реактивный белок, креатинин, растворимый стимулирующий фактор роста (sST-2), N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектин-3), позволяющих оценить основные механизмы патогенеза ХСН. На основании концентрации креатинина крови проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Результаты. В ходе однолетнего наблюдения первичная конечная точка была зарегистрирована у 35 больных (11%). При использовании однофакторной логистической регрессии выделены 3 биомаркера с наибольшим прогностическим потенциалом ($p < 0,01$), связанных с возникновением исследуемой конечной точки. Концентрация калия крови и NT-proBNP, величина СКФ (CKD-EPI) вошли в состав многофакторной прогностической модели с диагностической эффективностью 68% (чувствительность 60% специфичность 71%). Было показано, что риск смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний повышался в 2,64 раза (ОШ=2,64; 95% ДИ: 1,28-5,46; $p=0,007$) при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и возрастал в 3,32 раза (ОШ=3,32; 95% ДИ: 1,26-8,73; $p=0,012$) при концентрации NT-proBNP > 2000 пг/мл.

Заключение. Исследование биомаркеров крови является перспективным и востребованным для прогноза неблагоприятных исходов ХСН. Согласно полученным данным, факторы «СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²» и «NT-proBNP > 2000 пг/мл» могут иметь значение для определения вероятности однолетней летальности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, биомаркеры, прогнозирование, кардиовертер-дефибриллятор.



Для цитирования: Илов Н. Н., Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Каримов И. Р., Нечепуренко А. А., Бойцов С. А. Использование биомаркеров в прогнозировании смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):359-366. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2938. EDN YUSZMT

Biomarkers in predicting mortality from cardiovascular events in patients with heart failure and an implanted cardioverter-defibrillator

Ilov N. N.^{1,2*}, Petrova O. V.^{1,2}, Tverdokhlebova D. K.², Karimov I. R.¹, Nechepurenko A. A.², Boytsov S. A.³

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim. To study the role of blood biomarkers in predicting death from cardiovascular events in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) within one year after cardioverter defibrillator (ICD) implantation.

Material and methods. This one-center observation study included 384 HFrEF patients (men, 84%, NYHA class III – 74%, NYHA class IV – 7%), who underwent prospective observation for 1 year after ICD implantation. The study of the original panel of modern biomarkers (blood electrolytes, C-reactive protein, creatinine, soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3), allowing to evaluate HF pathogenesis was conducted. Based on the blood creatinine concentration, the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula was used to estimate the glomerular filtration rate (GFR).

Results. In a one-year observation, the primary endpoint was recorded in 35 patients (11%). Single-factor logistic regression showed 3 biomarkers with the greatest predictive potential ($p < 0,01$), related to the occurrence of the investigated endpoint. The concentration of potassium and NT-proBNP, the GFR (CKD-EPI) was included in the multi-factor predictive model with diagnostic efficiency of 68% (sensitivity of 60%, specificity 71%). It was shown that the cardiovascular death risk increased by 2,64 (OR=2,64; 95% CI: 1,28-5,46; $p=0,007$) at GFR < 60 ml/min/1,73 м² and increased by 3,32 (OR=3,32; 95% CI: 1,26-8,73; $p=0,012$) at NT-proBNP > 2000 pg/ml.

Conclusion. The study of blood biomarkers is promising and in demand for the prediction of adverse outcomes of HF. According to the data obtained, the factors «GFR <60 ml/min/1,73 m²» and «NT-proBNP >2000 pg/ml» may be relevant for one-year mortality prediction.

Keywords: heart failure, mortality from cardiovascular events, biomarkers, prognosis, cardioverter-defibrillator.

For citation: Ilov N. N., Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Karimov I. R., Nechepurenko A. A., Boytsov S. A. Biomarkers in predicting mortality from cardiovascular events in patients with heart failure and an implanted cardioverter-defibrillator. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):359-366. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2938. EDN YUSZMT

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Nikolay.ilov@gmail.com

Received/Поступила: 25.07.2023

Review received/Рецензия получена: 13.09.2023

Accepted/Принята в печать: 14.09.2023

Введение

Пристальное внимание специалистов к проблеме оценки прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) объясняется необходимостью проведения стратификации рисков, лежащей в основе персонализированного подхода к лечению. Современными требованиями к оценке рисков неблагоприятных событий являются максимальная индивидуализация и точность. Создание прогностических систем на основании этих принципов позволит определить наиболее уязвимых в отношении достижения конечной точки пациентов, для которых или оправдана тактика по интенсификации терапевтических вмешательств или, наоборот, диапазон интервенционного лечения должен быть ограничен.

Больные ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 35\%$ имеют высокий риск внезапной сердечной смерти (ВСС) и по этой причине даже при отсутствии анамнестических указаний на ранее возникавшие желудочковые тахикардии имеют 1 класс показаний для постановки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Вместе с тем, действующие рекомендации указывают на отсутствие такой необходимости (3 класс показаний) при высоком риске смерти в течение ближайшего года наблюдения [1]. При этом рутинных инструментов оценки такого риска не предлагается, что ставит клинициста перед непростым выбором, часто основанным только на личном клиническом опыте.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что концентрации биомаркеров крови могут оказаться полезными при проведении оценки индивидуального риска, в том числе для прогноза летального исхода больных ХСНнФВ. На сегодняшний день к наиболее достоверным маркерам риска наступления летального исхода у пациентов этой когорты относят растворимый стимулирующий фактор роста (sST-2) [2], мозговой натрийуретический пептид (и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP) [3], галектин-3 [4], маркеры почечной дисфункции [5].

Несмотря на значительное число исследовательских работ, посвященных изучению прогностического потенциала биомаркеров, налицо ряд проблем, ограничивающих применение опубликованных данных в реальной клинической практике. Так, чаще всего в качестве конечной точки наблюдений используют сердечно-сосудистую летальность, не позволяющую структурировать причины наступления смерти. Имеются существенные различия в оценке концентраций биомаркеров (пороговые значения, сроки оценки, используемые тест-системы). На результаты исследований оказывает влияние и гетерогенность включенных больных ХСНнФВ, связанная с появлением новых классов лекарственных препаратов, внедрением современных методов интервенционного лечения ХСН. Несомненно, каждый из вышеперечисленных факторов подчеркивает важность продолжения исследований в этом направлении.

Цель исследования – изучение роли биомаркеров крови в прогнозировании наступления смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных ХСНнФВ в течение года после имплантации ИКД.

Материал и методы

Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Астраханского ГМУ Минздрава России (Протокол № 3 заседания ЛЭК от 30.12.2021г), представлен в публичном регистре clinicaltrials.gov (NCT05539898). Все пациенты, подвергнутые наблюдению, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор больных

В качестве критериев включения в исследование выступали действующие показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [6]: ХСН III-IV функционального класса по классифика-



ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ОССЗ — осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, CPT-D — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии

Рисунок 1. Поточная диаграмма процесса (flow chart), отражающая дизайн исследования.

ции Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Большинство пациентов с ХСН IV функционального класса, при отсутствии показаний к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии, находились в листе ожидания на трансплантацию сердца.

В исследование не включались пациенты с гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, верифицированными наследственными каналопатиями, наличием показаний к кардиохирургическому вмешательству (реваскуляризации, коррекции клапанной недостаточности).

После проверки на соответствие критериям включения/исключения в исследование было включено 319 пациентов, которым в период с 2012 по 2020 гг. в качестве средства первичной профилактики ВСС был имплантирован ИКД. При выраженных нарушениях внутрижелудочковой проводимости имплантировали ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии (CPT-D) — 190 пациентов (60%), остальным больным был имплантирован двухкамерный ИКД (рис. 1).

Определение концентрации биомаркеров крови

Для определения концентрации биомаркеров проводили взятие крови натошак из локтевой вены методом венепункции в специальную стерильную вакуум-

ную систему “BD Vacutainer®” с активатором свертывания. Полученные образцы крови инкубировали при комнатной температуре 30–45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали при 3000 об/мин. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки, замораживали и хранили при 40°C . Лабораторные исследования проводили на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics, Германия) и анализаторе «Cobas c311» (Roche Diagnostica, Германия).

Включенным в исследование больным определяли уровни электролитов крови (калия, магния, натрия, кальция) и С-реактивного белка (СРБ). Определяли уровень креатинина в сыворотке крови, который в дальнейшем использовался для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Части больных определяли концентрации NT-proBNP, sST-2 и галектина-3. Для количественного измерения концентрации sST-2 в сыворотке крови использовали набор «Presage® ST2 Assay Kit» (Critical Diagnostics, США), основанный на «сэндвич» иммуноферментном анализе в микропланшетном формате. Определение концентрации галектина-3 выполняли методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с ис-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Все больные (n=319)	Выжившие (n=284)	Умершие (n=35)	p ₂₋₃
	1	2	3	
Возраст, лет	57 (51-63)	58 (51-63)	55 (50-59)	0,074
Мужской пол, n (%)	265 (83)	237 (84)	28 (80)	0,607
ИМТ, кг/м ²	28,7 (25,4-32,5)	28,7 (25,4-32,3)	28,4 (25-29,7)	0,166
ИБС, n (%)	160 (50)	143 (50)	17 (49)	0,842
ПИКС из числа больных ИБС, n (%)	118 (37)	105 (37)	13 (37)	0,996
ДКМП, n (%)	159 (50)	141 (50)	18 (51)	0,913
ХСН 3 ФК, n (%)	233 (74)	205 (73)	28 (80)	0,356
ХСН 4 ФК, n (%)	22 (7)	18 (6)	4 (11)	0,268
АГ в анамнезе, n (%)	180 (56)	168 (59)	12 (34)	0,005
Сахарный диабет, n (%)	61 (19)	51 (18)	10 (29)	0,132
Ожирение в анамнезе	119 (37)	115 (41)	4 (11)	0,001
Мозговой инсульт, n (%)	20 (6)	16 (6)	4 (11)	0,182
ХБП, n (%)	139 (46)	125 (47)	14 (40)	0,447
Анемия, n (%)	21 (8)	19 (8)	2 (6)	0,681
ФП (пароксизмальная/персистирующая форма), n (%)	90 (28)	81 (29)	9 (26)	0,728
ФП (постоянная форма), n (%)	26 (8)	22 (8)	4 (11)	0,461
ЖТнеуст, n (%)	43 (14)	37 (13)	6 (17)	0,501
САД, мм рт. ст.	120 (110-130)	120 (110-130)	110 (100-130)	0,025
ДАД, мм рт. ст.	80 (70-80)	80 (70-80)	70 (60-83)	0,281
ЧСС, уд/мин.	78 (68-88)	78 (68-88)	80 (67-90)	0,896
ФВ ЛЖ по Simpson, %	29 (24-33)	29 (25-33)	27 (20-32)	0,043
Хирургические вмешательства на сердце:				
Реваскуляризация (коронарное шунтирование либо чрескожное коронарное вмешательство), n (%)	134 (43)	120 (43)	14 (40)	0,747
Коррекция клапанной недостаточности, n (%)	62 (20)	54 (19)	8 (23)	0,616
Пластика ЛЖ, n (%)	29 (9)	24 (9)	5 (14)	0,270
Получаемая медикаментозная терапия:				
Бета-адреноблокаторы, n (%)	319 (100)	284 (100)	35 (100)	-
иАПФ/БРА, n (%)	208 (65)	189 (66)	19 (54)	0,212
АРНИ, n (%)	111 (35)	95 (34)	16 (46)	0,151
Антагонисты минералокортикоидов, n (%)	283 (89)	250 (88)	33 (94)	0,270
Петлевые диуретики, n (%)	311 (98)	277 (98)	34 (97)	0,889
иНГКТ-2, n (%)	52 (16)	43 (15)	9 (26)	0,110
Соталол, n (%)	38 (12)	36 (13)	2 (6)	0,230
Амиодарон, n (%)	85 (27)	74 (26)	11 (31)	0,498
Имплантированный ИКД:				
ИКД с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, n (%)	190 (60)	170 (60)	20 (57)	0,757
Двухкамерный ИКД, n (%)	129 (40)	114 (40)	15 (43)	0,814
Данные представлены в виде Me (Q1-Q3), если не указано иное.				
Представлена медикаментозная терапия, актуальная на момент включения в исследование.				
ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, ФП – фибрилляция предсердий, ЖТнеуст – неустойчивые пробежки желудочковых тахикардий, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, иНГКТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор.				

пользованием тест-системы «Human Galectin-3 ELISA Kit» (RayBiotech Inc., США). Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера «Multiskan FC» (Финляндия).

Оценку и интерпретацию результатов лабораторных исследований осуществляли с помощью референтных интервалов, указанных в инструкции к наборам реактивов.

Послеоперационное наблюдение

Включенные в исследование пациенты наблюдались в течение года кардиологами центра, в ко-

Таблица 2. Исследуемые биомаркеры в группах сравнения

Параметр	Все больные (n=384)	Выжившие (n=284)	Умершие (n=35)	p ₂₋₃
	1	2	3	
Кальций, ммоль/л	2,2 (2,1-2,3)	2,2 (2,1-2,3)	2,3 (2,2-2,3)	0,103
Магний, ммоль/л	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	0,585
Калий, ммоль/л	4,4 (4,2-4,8)	4,4 (4,1-4,7)	4,5 (4,2-5,1)	0,049
Натрий, ммоль/л	138 (135-141)	139 (135-141)	136 (135-141)	0,194
СРБ, мг/л	7 (4-11)	7 (4-11)	6 (2-9)	0,224
Галектин-3, нг/мл	12,7 (11,6-13,9)	12,8 (11,6-14)	12,6 (11,9-12,9)	0,495
sST2, нг/мл	28,8 (18,2-57,7)	28,9 (18,4-56,9)	27,7 (14,9-67)	0,789
NT-proBNP, пг/мл	2686 (1379-5303)	2307 (1253-4122)	4559 (2456-6255)	0,003
СКФ (CKD EPI), мл/мин/1,73 м ²	67 (58-76)	68 (60-78)	61 (54-69)	0,007

СРБ – С-реактивный белок, sST-2 – растворимый стимулирующий фактор роста, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.

тором была проведена имплантация (визиты в клинику через 3, 6, 12 мес). При декомпенсации ХСН пациент внепланово выходил на связь с врачом-исследователем, коррекция терапии и оценка клинического статуса проводилась совместно с кардиологами по месту жительства. В качестве первичной конечной точки оценивали наступление смерти от осложнений ССЗ. Учитывая наличие ИКД и ранее проведенную полную реваскуляризацию миокарда, наиболее вероятно причиной сердечно-сосудистой смерти выступала острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН). Информация о возникновении конечной точки поступала из медицинской документации и при опросе родственников.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ и визуализация результатов осуществлялись с использованием программ IBM SPSS Statistics 23 и Jamovi (версия 2.3.28.0). Протокол статистического анализа был подробно описан авторами ранее [7].

Результаты

Летальный исход был зарегистрирован у 42 включенных в исследование больных (13%). Доминировала смерть от осложнений ССЗ, которая была зарегистрирована у 35 больных (11%). Некардиальные причины смерти были связаны с прогрессированием онкологического заболевания (n=2), развитием острой хирургической патологии (n=2) либо возникновением несчастного случая (n=3).

Сформированные в зависимости от достижения конечной точки группы оказались сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик. Были выявлены статистические различия по на-

личию в анамнезе ожирения и артериальной гипертензии, а также по величине ФВ ЛЖ (табл. 1).

Группы различались по уровню калия, концентрации NT-proBNP и величине СКФ (CKD EPI; табл. 2).

С использованием метода бинарной логистической регрессии были разработаны прогностические модели, позволяющие определять вероятность наступления сердечно-сосудистой смерти вследствие у больных ХСН на основании исследуемых биомаркеров.

Лучшая прогностическая модель была описана следующим уравнением (1):

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

$$z = -4,276 + 0,0001 \times X_{\text{NT-proBNP}} - 0,026 \times X_{\text{СКФ}} + 0,945 \times X_{\text{калий}} \quad (1)$$

где p – вероятность наступления сердечно-сосудистой смерти, $X_{\text{NT-proBNP}}$ – концентрация NT-proBNP, $X_{\text{СКФ}}$ – СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI, $X_{\text{калий}}$ – концентрация калия, e – математическая константа, приблизительно равная 2,71828.

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкера 23,9% дисперсии зависимой переменной (вероятности наступления сердечно-сосудистой смерти) объясняется дисперсией изучаемых факторов.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения первичной конечной точки и значения регрессионной функции, составила $0,753 \pm 0,048$ [95% доверительный интервал (ДИ) 0,659-0,848; $p < 0,0001$].

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составило 0,27. Значения равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу возникновения смерти от осложнений ССЗ в течение ближайшего года. После корректировки порога классификации, исходя из результатов анализа ROC-кривой, диагностическая эффективность полученной прогностической модели составила 68% (чувствительность 60% специфичность 71%).

Для определения критических значений выявленных количественных предикторов ($p < 0,05$) проведен ROC-анализ. Было обнаружено, что при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² риск смерти от осложнений ССЗ

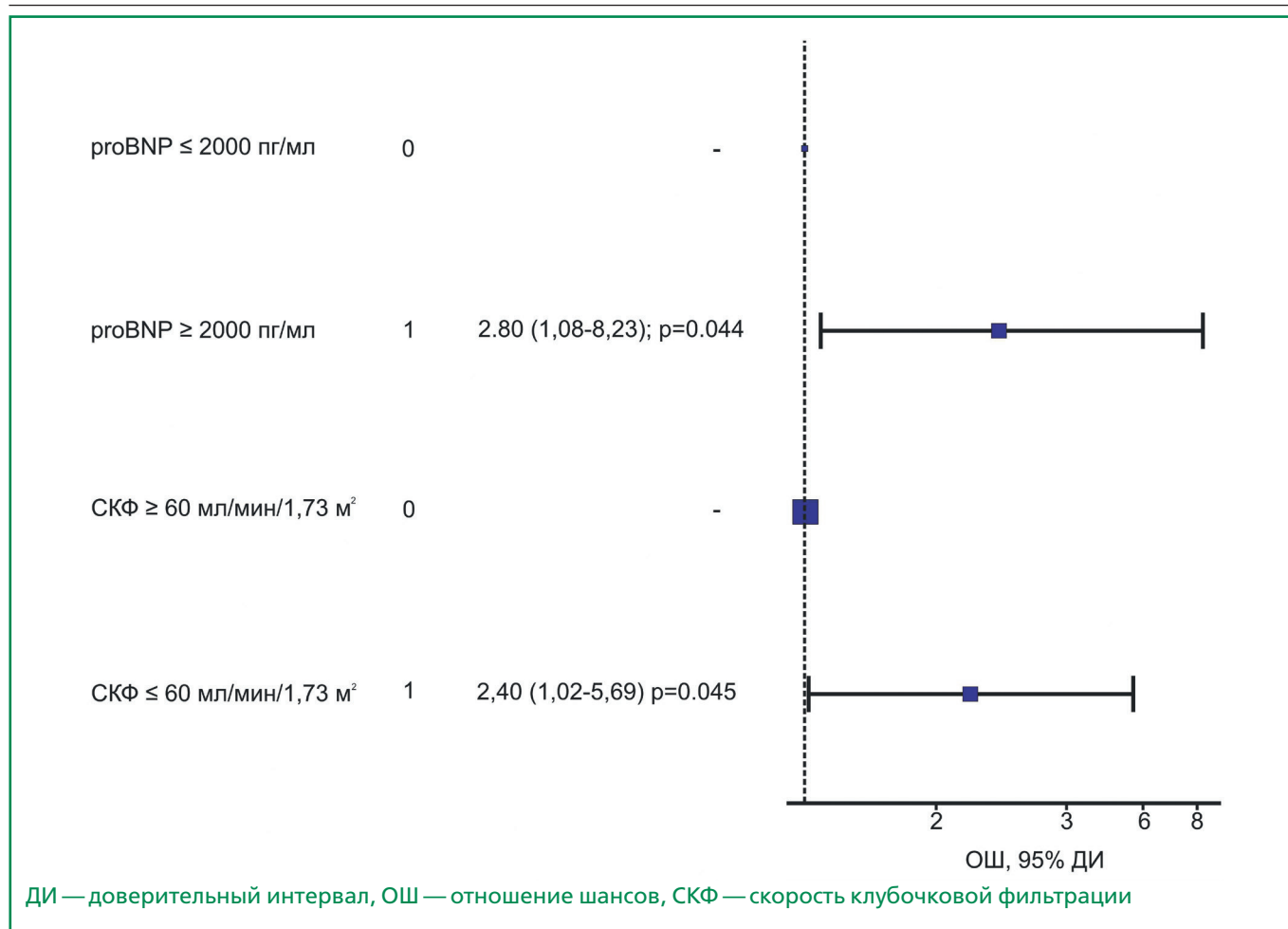


Рисунок 2. График отношения шансов (многофакторный анализ) возникновения конечной точки (смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний) в зависимости от регистрации бинарных факторов.

в течение года после имплантации ИКД повышался в 2,64 раза (отношение шансов (ОШ) 2,64; 95% ДИ 1,28-5,46; $p=0,007$). В случае увеличения концентрации NT-proBNP >2000 пг/мл риск того же исхода возрастал в 3,32 раза (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,26-8,73; $p=0,012$). Прогностическое значение этих факторов доказано результатами многофакторного анализа (рис. 2).

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали, что около 10% больных ХСНнФВ умирают по причинам, связанным с ССЗ, в ближайший год после имплантации ИКД, несмотря на получение оптимальной медикаментозной терапии, интервенционного лечения ХСН (кардиоресинхронизирующей терапии при наличии показаний) и регулярного наблюдения у кардиолога. В ходе проведенного исследования изучена оригинальная панель современных биомаркеров, позволяющих оценить основные механизмы патогенеза ХСН, с целью определения их роли в стратифи-

кации однолетнего риска сердечно-сосудистой смерти больных ХСНнФВ.

Наши данные свидетельствуют о том, что этот неблагоприятный исход можно было прогнозировать до проведения имплантации ИКД, на основании оценки функции почек и принимая во внимание уровень NT-proBNP. Оба биомаркера часто включаются в список предикторов изучаемой конечной точки. Так, составленная согласно результатам исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure), прогностическая система включала логарифм концентрации NT-proBNP (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,41-1,84; $p<0,001$), в то время как фактор «уровень СКФ до 60 мл/мин/1,73 м²» продемонстрировал свою предиктивную способность только при однофакторном анализе (ОШ 0,96; $<0,001$) [8].

Выявленный нами более высокий уровень ка-
лия крови в группе умерших больных, вероятно, выступает в качестве маркера, а не медиатора риска сердечно-сосудистой смерти. К похожим выводам пришли J. P. Ferreira и соавт., описавшие тесные кор-

реляции между гипер- и гипокалиемией и вероятностью любой смерти, включая смерть при ОДСН [9]. Мы считаем, что полученные данные следует связывать с прогрессированием почечной дисфункции, одним из признаков которой считается гиперкалиемия. При этом важно отметить, что в целом медиана и 50% межквартильный диапазон концентраций этого биомаркера находились в референсном интервале нормальных значений (до 5,1 ммоль/л). Все вышеперечисленное в сочетании с полученным критическим уровнем статистической значимости ($p=0,049$) требует переосмысления значения концентраций калия крови для прогноза исследуемого неблагоприятного события с учетом результатов будущих исследований.

Ранее были описаны взаимосвязи между повышением давления в правом предсердии и наличием почечной дисфункции [10], снижением СКФ и повышенным центральным венозным давлением [11]. Клиническая оценка вклада патологии почек в негативные исходы у больных ХСН привела к формированию концепции хронического кардиоренального синдрома – состояния, при котором зачастую невозможно установить причинно-следственные связи между ХСН и хронической болезнью почек (ХБП), и оба синдрома оказывают негативное влияние на обоюдное течение [12]. Согласно клинко-демографическим данным пациентов, подвергшихся наблюдению, частота ХБП в группах умерших и выживших больных значимо не различалась ($p=0,631$). Между тем было выявлено двукратное повышение риска сердечно-сосудистой смерти при снижении СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Считается, что этот диапазон биомаркера соответствует потере 50% массы действующих нефронов, результатом чего может быть повышение вероятности госпитализаций, связанных с ОДСН, на 11%, увеличение риска смерти на 17% [13].

На сегодняшний день определение уровня натрийуретических пептидов входит в алгоритмы диагностики, представленные в действующих клинических рекомендациях [14]. Концентрация биомаркеров увеличивается в прямой зависимости от выраженности симптомов ХСН, а также ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти и вероятности госпитализации по причине ОДСН [15]. Большинство исследователей признает отсутствие общепринятого отрезного значения концентрации NT-proBNP, обладающего оптимальным соотношением чувствительности и специфичности в отношении прогноза смерти, связанной с ОДСН. Так, отечественные авторы обнаружили максимальный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений и повторной декомпенсации сердечной недостаточности в течение года у пациентов, с концентрацией NT-proBNP при выписке из стационара ≥ 1696 пг/мл [2]. Однако стоит заметить, что биомаркер, отражая реакцию организма на «гемодинамический» (перегрузка давлением или объемом) миокардиальный стресс, может повышаться и по внекардиальным причинам, включая ХБП [16].

Стоит отметить, что в нашем исследовании не было выявлено статистически значимых ассоциаций между концентрацией sST-2 и галектина-3 в крови больных ХСНнФВ и летальным исходом, зарегистрированным в ходе однолетнего наблюдения. В то же время В.Н. Протасов и соавт. [2] показали, что риск достижения конечных точек (включая смерть от ОДСН) при длительном наблюдении больного после перенесенной декомпенсации ХСН был статистически значимо выше при наличии у пациента отрезных значений концентрации sST2 $\geq 37,8$ нг/мл (относительный риск 4,31; 95% ДИ 2,34-7,93; $p<0,0001$). Более того, использование этого предиктора повышало диагностическую ценность моделей, имеющих в своем составе дополнительные биомаркеры [2].

Известно, что галектин-3 принимает участие в воспалении, атерогенезе, реакциях иммунного ответа, функционирует в составе ряда сигнальных систем, ассоциированных с ремоделированием сердца при ХСН. В исследования CARE-HF была изучена связь галектина-3 с прогнозом у пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, имеющих признаки систолической дисфункции ЛЖ и диссинхронию миокарда, диагностированные при эхокардиографии. Концентрация галектина-3 в плазме крови измерялась при включении и через 3 и 18 мес наблюдения. Как следует из результатов исследования, начальная концентрация галектина-3 имеет прямую связь с показателями смертности и госпитализации по причине декомпенсации ХСН. Концентрация галектина-3 плазмы крови >30 нг/мл в 3 раза повышала риск наступления конечных точек: смерти и госпитализации по причине ХСН (ОШ 2,98%; 95% ДИ 1,65-7,1; $p=0,001$) [4]. Между тем, имеются результаты, подвергающие сомнению подобный прогностический потенциал галектина-3 [2, 17].

Появление в последние годы большого числа новых биомаркеров крови, потенциально имеющих точки клинического приложения, значительно расширяет возможности в стратификации рисков у больных ХСН [18]. Анализ существующей по проблеме литературы формирует принятую многими исследователями концепцию многофакторного («мультимаркерного») подхода к прогнозу, в том числе, летального исхода, осуществляемого с использованием различных наборов биомаркеров, что полностью согласуется с полученными нами данными.

Ограничение исследования

К ограничениям проведенного исследования можно отнести одноцентровый характер. Больные, включенные в исследование, соответствовали критериям отбора, регламентируемым действующими клиническими рекомендациями. Соответственно, части больных ХСНнФВ имплантация кардиовертера-дефибриллятора могла быть не выполнена ввиду предполагаемой продолжительности жизни менее 1 года. Установление точного механизма смерти вне стационара по объективным причинам было затруднено. Небольшое значение коэффициента детерминации

Найджелкерка может быть связано с необходимостью включения в прогностическую модель дополнительных факторов, имеющих прогностический потенциал применимо к исследуемому исходу.

Заключение

Исследование биомаркеров крови является перспективным и востребованным для прогноза неблагоприятных исходов ХСН. Согласно полученным данным, факторы «СКФ <60 мл/мин/1,73 м²» и «NT-proBNP >2000 пг/мл» могут иметь значение для

определения вероятности однолетней летальности от осложнений ССЗ.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Funding. The study was performed with the support of E. I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation

References/Литература

1. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4600 (In Russ.) [Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминущий Н. М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
2. Protasov VN., Narusov OYu, Skvortsov AA, et al. Multimarker Approach in Risk Stratification of Patients with Decompensated Heart Failure. Kardiologiya. 2019;59(1S):53-64. (In Russ.) [Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Скворцов А. А., и др. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(1S):53-64]. DOI: 10.18087/cardio.2637.
3. Gürgöze MT, van Vark LC, Baart SJ, et al. Multimarker Analysis of Serially Measured GDF-15, NT-proBNP, ST2, GAL-3, cTnI, Creatinine, and Prognosis in Acute Heart Failure. Circ Heart Fail. 2023;16(1):e009526. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009526.
4. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. Eur J Heart Fail. 2012;14(1):74-81. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr151.
5. Chicco D, Jurman G. Machine learning can predict survival of patients with heart failure from serum creatinine and ejection fraction alone. BMC Med Inform Decis Mak. 2020;20(1):16. DOI: 10.1186/s12911-020-1023-5.
6. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. National recommendations on risk estimation and sudden cardiac death prevention (2-nd edition). Moscow: MedPraktika-M; 2018 (In Russ.) [Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., и др. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти (2-е издание). М.: МедПрактика-М; 2018].
7. Ilov NN, Stompel DR, Boytsov SA, et al. Perspectives on the Use of Transthoracic Echocardiography Results for the Prediction of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Non-ischemic Cardiomyopathy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(3):251-60 (In Russ.) [Илов Н. Н., Стомпель Д. Р., Бойцов С. А., и др. Перспективы использования результатов трансторакальной эхокардиографии для прогнозирования желудочковых тахикардий у больных неишемической кардиомиопатией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(3):251-60]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-06-01.
8. Shen L, Claggett BL, Jhund PS, et al. Development and external validation of prognostic models to predict sudden and pump-failure death in patients with HFrEF from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. Clin Res Cardiol. 2021;110(8):1334-49. DOI: 10.1007/s00392-021-01888-x.
9. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):2056-64. DOI: 10.1002/ehfj.1987.
10. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated Intra-Abdominal Pressure in Acute Decompensated Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2008;51(3):300-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.043.
11. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(7):582-8. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.080.
12. Shutov AI, Serov VA. Cardioresenal and renocardial syndromes. Nephrology (Saint-Petersburg). 2009;13(4):59-63 (In Russ.) [Шутов А. М., Серов В. А. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы. Нефрология. 2009;13(4):59-63]. DOI: 10.24884/1561-6274-2009-13-4-59-63.
13. Lawson CA, Testani JM, Mamas M, et al. Chronic kidney disease, worsening renal function and outcomes in a heart failure community setting: A UK national study. Int J Cardiol. 2018;267:120-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.090.
14. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) [Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
15. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2020;13(2):e006541. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541.
16. Larina VN, Lunev VI. The Value of Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Heart Failure in Older Age. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021;11(2):98-110 (In Russ.) [Ларина В. Н., Лунев В. И. Значение биомаркеров в диагностике и прогнозировании сердечной недостаточности в старшем возрасте. Архив внутренней медицины. 2021;11(2):98-110]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-98-110.
17. McDowell K, Campbell R, Simpson J, et al. Incremental prognostic value of biomarkers in PARADIGM-HF. Eur J Heart Fail. 2023;25(8):1406-14. DOI: 10.1002/ehfj.2887.
18. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2021;23(10):1610-32. DOI: 10.1002/ehfj.2346.

Сведения об Авторах/About the Authors

Илов Николай Николаевич [Nikolay N. Ilov]

eLibrary SPIN 7426-3796, ORCID 0000-0003-1294-9646

Петрова Ольга Владимировна [Olga V. Petrova]

eLibrary SPIN 7076-9968, ORCID 0000-0003-3544-2266

Твердохлебова Диана Камилевна [Diana K. Tverdokhlebova]

eLibrary SPIN 9331-3779, ORCID 0000-0001-6754-6348

Каримов Ильфат Рамилович [Ilfat R. Karimov]

ORCID 0000-0001-8326-2644

Нечепуренко Анатолий Анатольевич [Anatoly A. Nechepurenko]

eLibrary SPIN 5582-8428, ORCID 0000-0001-5722-9883

Бойцов Сергей Анатольевич [Sergey A. Boytsov]

eLibrary SPIN 7961-5520, ORCID 0000-0001-6998-8406

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром Велленса в клинической практике

Переверзева К. Г.^{1,2}, Дубова Н. В.¹, Бирюков С. А.^{1,2}, Ножов Г. В.^{2*}, Якушин С. С.^{1,2}

¹Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

²Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Россия

Несмотря на снижающиеся показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ) по-прежнему высока, в связи с чем вопросы своевременной диагностики данной патологии остаются чрезвычайно актуальными. Помимо основных диагностических критериев и типичных электрокардиографических (ЭКГ) признаков существует множество второстепенных паттернов, которые позволяют подозревать развитие ИМ. Синдром Велленса (СВ) — один из таких ЭКГ-паттернов, который свидетельствует о наличии у пациента высокого риска развития ИМ передней стенки левого желудочка, вызванного окклюзией передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) или критическим ее стенозом. Несмотря на относительно невысокую частоту возникновения СВ, необходимо повышать осведомленность врачей о нем с целью предотвращения развития ИМ и уменьшения возможных негативных последствий его развития. В статье представлены клинические случаи СВ, которые показывают важность диагностики данного ЭКГ паттерна при ведении пациентов с ангинозной болью. Первый пациент 43 лет с диагнозом «Стенокардия напряжения III функционального класса», анамнезом ангинозной боли, наличием инвертированных зубцов Т в отведениях V2-V3. Стентирование ПМЖА проведено пациенту на 7 сутки нахождения в стационаре. Второй пациент 67 лет с аналогичными диагнозом и анамнезом, двухфазными зубцами Т в I, aVL, V1-V3 и V5-V6 отведениях, глубоко инвертированным зубцом Т в V4. Стентирование ПМЖА и правой коронарной артерии (ПКА) выполнено на 5-6 сутки после наиболее сильного эпизода ангинозной боли, после того, как ангинозная боль стала рецидивирующей. В обоих случаях СВ не был диагностирован. Третий пациент 57 лет с инверсией зубца Т во II, III, aVF отведениях, элевацией сегмента ST менее 1 мм в III отведении, минимальной депрессией сегмента ST в aVL и V2-V3 отведениях, сменившимися в течение менее 2 часов подъемом сегмента ST во II, III, aVF отведениях. У данного пациента СВ диагностирован своевременно, экстренно проведена коронароангиография, выявлен 99% стеноз ПКА, выполнено стентирование ПКА. В исходе — не-Q-ИМ нижней стенки левого желудочка. Последний приведенный случай СВ свидетельствует от том, что данный синдром развивается не только при поражении ПМЖА, но и при поражении других коронарных артерий.

Ключевые слова: синдром Велленса, инфаркт миокарда, электрокардиографический паттерн, передняя межжелудочковая артерия, окклюзия коронарной артерии.



Для цитирования: Переверзева К. Г., Дубова Н. В., Бирюков С. А., Ножов Г. В., Якушин С. С. Синдром Велленса в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):367-374. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2927. EDN WGTIVV

Wellens' syndrome in clinical practice

Pereverzeva K. G.^{1,2}, Dubova N. V.¹, Biryukov S. A.^{1,2}, Nozhov G. V.^{2*}, Yakushin S. S.^{1,2}

¹Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan, Russia

²Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Despite the declining cardiovascular mortality, the incidence of myocardial infarction (MI) is still high, and therefore the issues of its timely diagnosis remain extremely relevant. In addition to the main diagnostic criteria and typical electrocardiographic (ECG) signs, there are many secondary patterns that suggest MI. Wellens' syndrome (WS) is one of these ECG patterns, which indicates that the patient is at high risk of left ventricular anterior wall MI, caused by occlusion of the anterior interventricular artery (AIA) or its critical stenosis. Despite the relatively low incidence of WS, it is necessary to increase physicians' awareness in order to prevent MI and reduce its possible negative consequences.

This article presents clinical cases of WS, which show the importance of its diagnosis in the management of patients with anginal pain. The first patient is 43-year-old with a diagnosis of class III exertional angina, a history of anginal pain, and the presence of inverted T waves in V2-V3 leads. AIA stenting was performed on the 7th day of hospitalization. The second patient is 67-year-old with a similar diagnosis and history, biphasic T waves in I, aVL, V1-V3 and V5-V6 leads, deeply inverted T waves in V4. Stenting of the AIA and right coronary artery (RCA) was performed on days 5-6 after the most severe episode of anginal pain and after the anginal pain became recurrent. In both cases, WS was not diagnosed.

The third patient, 57-year-old, with T wave inversion in II, III, aVF, leads ST segment elevation of less than 1 mm in lead III, minimal ST segment depression in aVL and V2-V3 leads, followed in less than 2 hours by ST segment elevation in II, III, aVF leads. In this patient, WS was diagnosed in a timely manner, urgent coronary angiography was performed, 99% RCA stenosis was detected, and RCA stenting was performed. The outcome is left ventricular inferior wall non-Q wave MI. The last cited case of WS indicates that this syndrome develops not only with AIA damage, but also with damage to other coronary arteries.

Keywords: Wellens' syndrome, myocardial infarction, electrocardiographic pattern, anterior interventricular artery, coronary artery occlusion.

For citation: Pereverzeva K. G., Dubova N. V., Biryukov S. A., Nozhov G. V., Yakushin S. S. Wellens' syndrome in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):367-374. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2927. EDN WGTIVV

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): glebnzhov@yandex.ru

Received/Поступила: 06.07.2023

Review received/Рецензия получена: 11.07.2023

Accepted/Принята в печать: 22.09.2023

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой одну из актуальных проблем современного здравоохранения. Несмотря на научный прогресс в изучении ССЗ, широкий арсенал современных лекарственных средств и внедрение высокотехнологической помощи, эффективность лечения больных ССЗ требует дальнейшего совершенствования, а показатели сердечно-сосудистой смертности в России остаются высокими [1]. В настоящее время признано существование паттернов электрокардиограммы (ЭКГ), которые не соответствуют традиционным диагностическим критериям инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST ЭКГ, но могут свидетельствовать об ИМ, вызванном окклюзией эпикардиальной коронарной артерии (КА) [2].

Одним из таких ЭКГ-паттернов является синдром Велленса (СВ), описанный в 1982 году C. de Zwann, F.W. Bär и H.J.J. Wellens [3]. СВ — это острый коронарный синдром без подъема сегмента ST ЭКГ, обусловленный критическим стенозом эпикардиальной КА (в большинстве случаев передней межжелудочковой артерии, ПМЖА), возможной ее окклюзией и последующей спонтанной реперфузией. Патогенетическая основа СВ — временная окклюзия ПМЖА, обычно она вызвана разрывом атеросклеротической бляшки и последующей спонтанной реперфузией [4]. В связи с нестабильностью коронарного кровотока и возможной повторной окклюзией ПМЖА, пациенты с СВ имеют высокий риск развития ИМ и должны быть подвергнуты экстренной коронароангиографии (КАГ) и реваскуляризации миокарда [3].

По данным современных авторов, частота СВ составляет 5,7% [5]. При ранней реваскуляризации миокарда наличие СВ не связано с неблагоприятным прогнозом [5]. В связи с чем важнейшей задачей врача, осуществляющего первичный контакт с пациентом и анализирующего его ЭКГ, является своевременная диагностика СВ.

В настоящей статье представлены три клинических случая СВ для повышения информированности врачей о СВ и характерных изменениях на ЭКГ.

Описание клинических случаев

Пациент 1

Пациент У.Н., 43 лет, доставлен в кардиологический стационар бригадой скорой медицинской помощи из межрайонной больницы 07.07.2021 г. с диагнозом «Стенокардия напряжения III функционального класса». На момент осмотра ангинозных болей нет. С 24.06.2021 г. впервые отмечает повышение артериального давления (АД) до 170 и 110 мм рт. ст., на этом фоне также стал отмечать давящую боль за грудиной. С этого же времени принимает периндоприл 4 мг/сутки, метопролола тар-

трат (дозировку уточнить не может), ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сутки. 07.07.2021 г. на фоне повышения АД до 170 и 110 мм рт. ст. беспокоила давящая боль за грудиной, купировавшаяся на фоне снижения АД плановой антигипертензивной терапией, принятой досрочно. При поступлении общее состояние удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное, тоны сердца ослаблены, ритм правильный. ЧСС 60 в минуту. АД — 124 и 90 мм рт. ст. По остальным органам и системам — без особенностей. На зарегистрированной в приемном отделении ЭКГ (рис. 1А) обращают на себя внимание инвертированные зубцы Т в V2-V3 отведениях. Уровень тропонина I 07.07.2021 г. — 0,033 нг/мл (N=0,02 нг/мл). Больной госпитализирован. По шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) у пациента 97 баллов (риск смерти и развития инфаркта миокарда — низкий).

08.07.2021 г. пациенту проведен качественный тропониновый тест, результат которого — отрицательный. Уровни МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) 08.07.2021 г. и 09.07.2021 г. — 25,4 Е/л и 17,2 Е/л соответственно, Уровень общего холестерина (ОХС) — 5,27 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) — 2,18 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — 0,91 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 3,89 ммоль/л. Остальные биохимические анализы без особенностей. 08.07.2021 г. пациенту выполнено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) — нарушений локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) не выявлено. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Тейхольцу — 65%, умеренная недостаточность митрального клапана (регургитация 1-2 степени), уплотнение восходящей аорты.

13.07.2021 г. пациенту в плановом порядке проведена КАГ, на которой выявлен протяженный стеноз ПМЖА в верхнем и среднем сегментах 70-90% (рис. 2А). Выполнено стентирование ПМЖА двумя стентами (рис. 2Б). До КАГ пациенту зарегистрирована ЭКГ, на которой наблюдается реверсия зубцов Т в V2-V3 отведениях (рис 1 Б). В дальнейшем ЭКГ пациента — без динамики. Выписан в удовлетворительном состоянии 19.07.2021 г.

Пациент 2

Больной А.А., 67 лет, переведен из терапевтического в кардиологический стационар. На момент осмотра ангинозной боли не было. В течение двух лет повышение АД до 200 и 105 мм рт.ст., боль за грудиной и одышка при ходьбе на расстояние ~500 м. Боль купируется нитроглицерином в течение 10 минут. Принимает эналаприл, эпизодически — метопролола тартрат (дозировки уточнить не может).

Ухудшение в течение недели — усиление боли, снижение толерантности к физической нагрузке. Наибольшая интенсивность боли в ночь с 10 на 11 июля, при попытке купирования приступов нитроглицерином — без эффекта. 12 июля обратил-

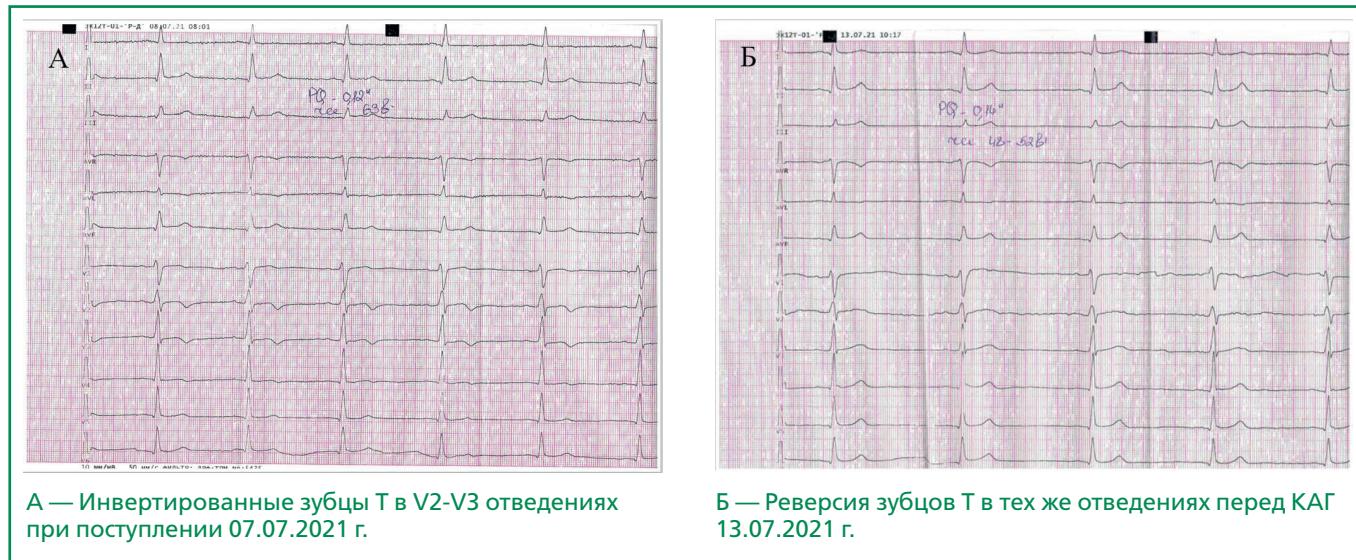


Рисунок 1. ЭКГ пациента У.Н.

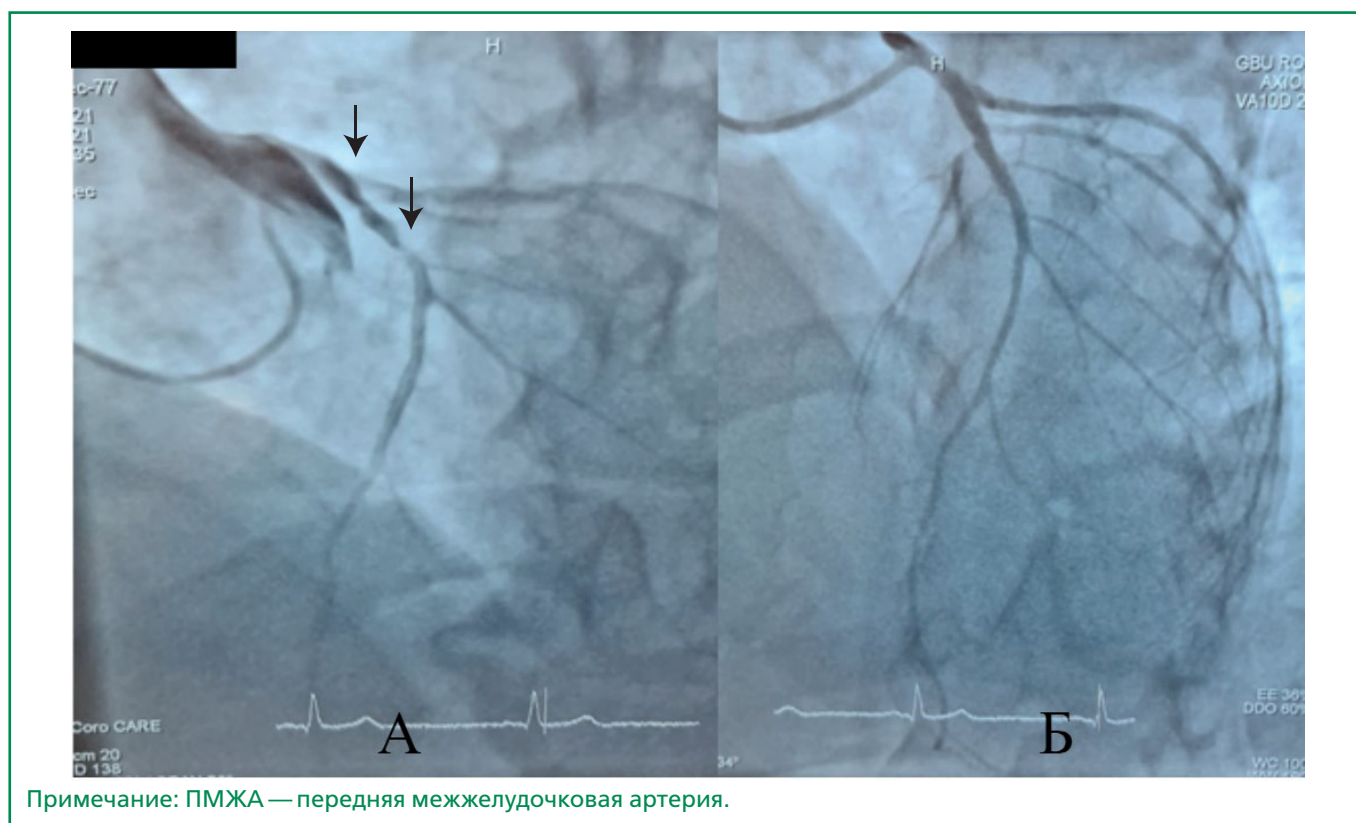


Рисунок 2. Данные КАГ пациента У.Н. Протяженный стеноз ПМЖА в верхнем и среднем сегментах 70-90% (А) и ПМЖА после стентирования (Б)

ся в терапевтический стационар по месту жительства, был госпитализирован. На ЭКГ, зарегистрированной 12.07.2021 г. в терапевтическом стационаре: депрессия сегмента ST менее 1 мм, двухфазный зубец Т в I и aVL отведениях, двухфазный зубец Т в V1-V3 и V6 и глубоко инвертированный зубец Т в V4-V5 (рис. 3А).

14 июля переведен в кардиологический стационар с диагнозом «Стенокардия напряжения III функцио-

нального класса». При поступлении: общее состояние удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное, тоны сердца ослаблены, ритм правильный. ЧСС 68 в минуту. АД — 170 и 100 мм рт. ст. По остальным органам и системам — без патологии. На ЭКГ, зарегистрированной в приемном отделении, двухфазный зубец Т в I и aVL, V1-V3 и V5-V6 отведениях, глубоко инвертированный Т в V4 отведении (рис. 3Б).

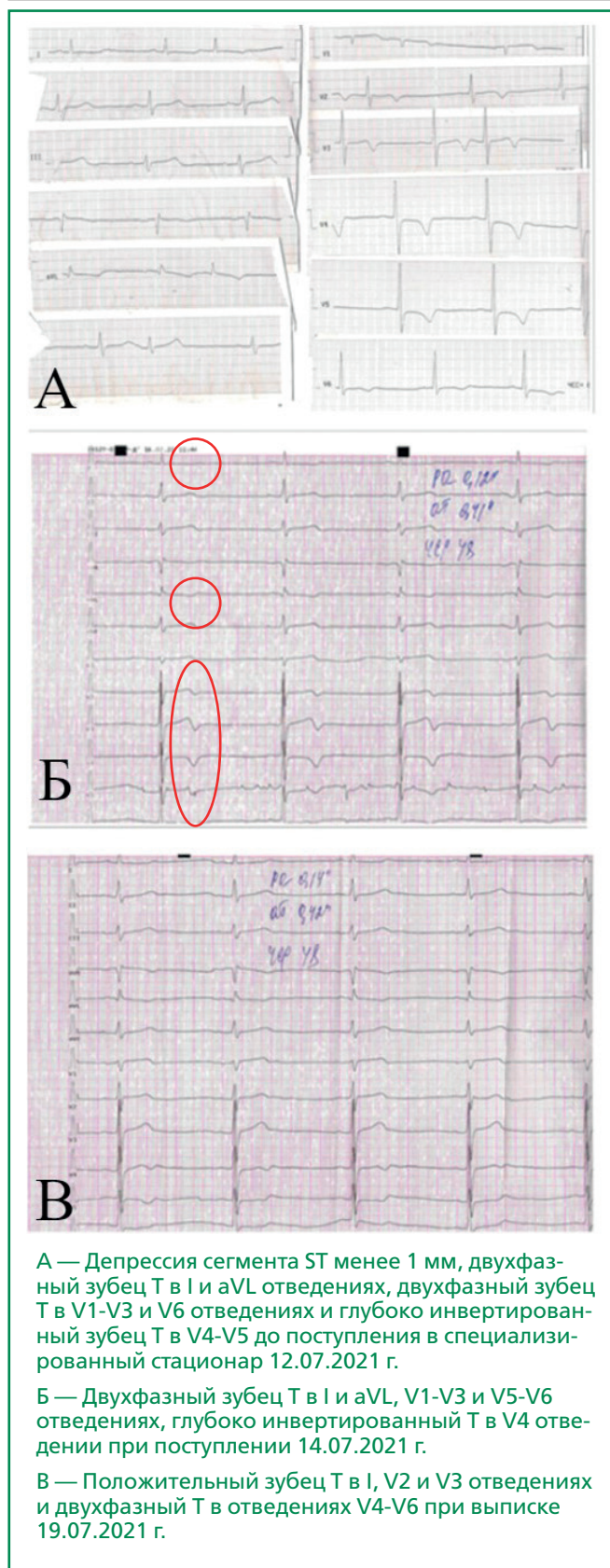


Рисунок 3. ЭКГ пациента А.А.

Уровень тропонина I 14.07.2021 г. — 0,003 нг/мл. По шкале GRACE у пациента 192 балла (риск смерти и развития инфаркта миокарда — высокий). Уровни МВ-КФК 14.07.2021 г. и 15.07.2021 г. —

8,3 Е/л и 7,6 Е/л соответственно. Уровень ОХС — 4,3 ммоль/л, ТГ — 1,08 ммоль/л, ЛПВП — 1,0 ммоль/л, ЛПНП — 2,81 ммоль/л. Остальные биохимические анализы — без особенностей.

14.07.2021 г. пациенту выполнена ЭхоКГ, выявлены: умеренная гипокинезия нижней трети межжелудочковой перегородки. ФВ ЛЖ по Тейхольцу — 62%. Гипертрофия межжелудочковой перегородки (толщина — 1,23 см). Нарушение диастолической функции ЛЖ. Недостаточность митрального клапана (регургитация 2 степени), аортального клапана (регургитация 1 степени). Атеросклероз аорты.

В связи с рецидивирующим болевым синдромом пациенту 15.07.2021 г. проведена КАГ: ПМЖА в среднем сегменте имеет протяженный стеноз 90%, в нижнем сегменте — стеноз 50%; диагональная ветвь в устье — стеноз 50%, в верхнем сегменте — 50%; огибающая артерия в верхнем и нижнем сегментах имеет стенозы по 50%; ветвь тупого края в верхнем сегменте — 70%; правая коронарная артерия (ПКА) в среднем сегменте — стеноз 50%, в нижнем сегменте — более 90%. Выполнено стентирование ПМЖА и ПКА (рис. 4).

Выписан в удовлетворительном состоянии 20.07.2021 г. На ЭКГ, зарегистрированной перед выпиской 19.07.2021 г.: положительный зубец Т в I, V2 и V3 отведениях (рис. 3В).

Пациент 3

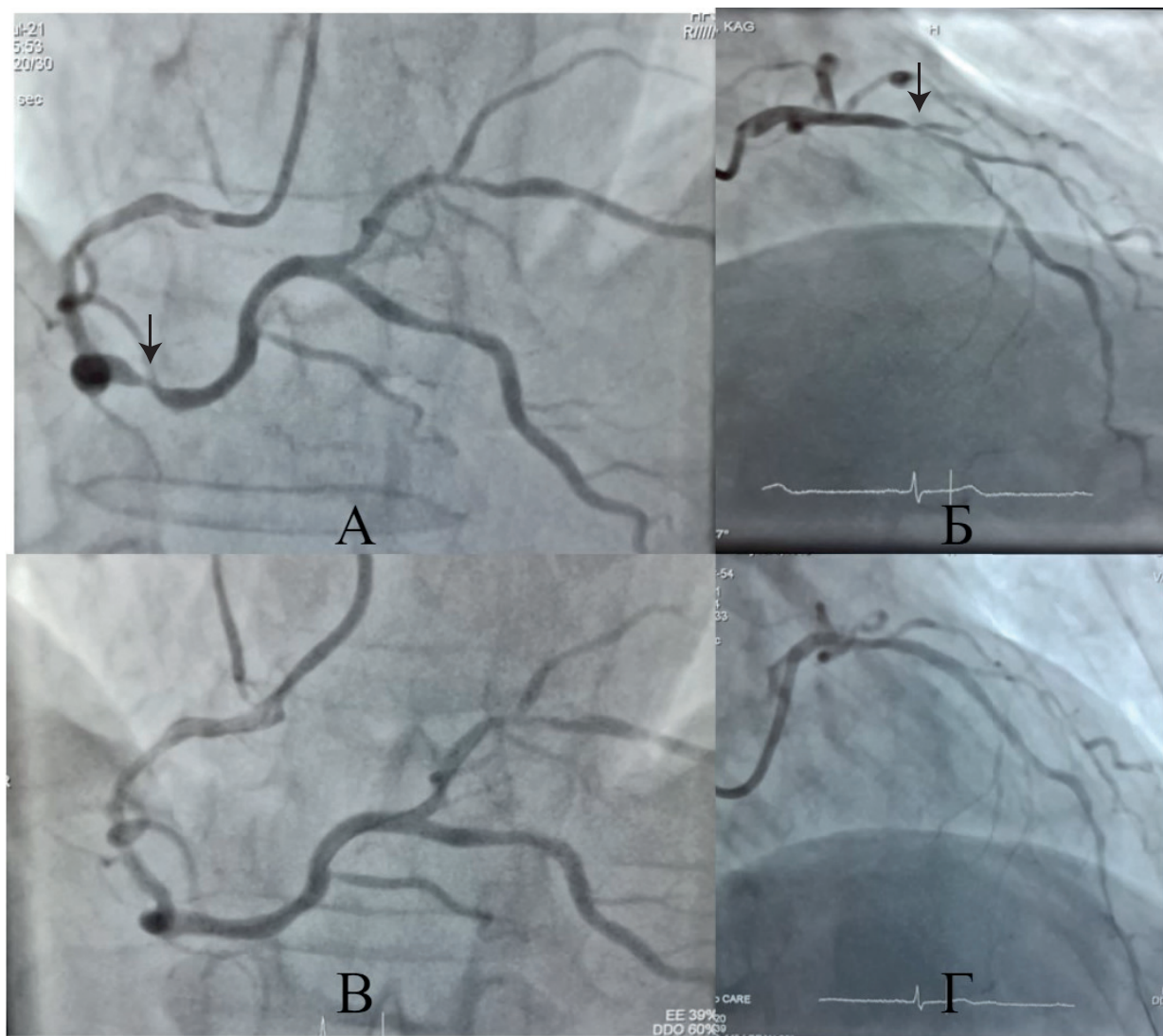
Больной А. В., 57 лет, обратился в 25.03.2021 г. в приемное отделение в 13:48 по направлению участкового терапевта в связи с изменениями на ЭКГ (от 12:01 25.03.2021 г.) в виде инверсии зубца Т во II, III, aVF отведениях, элевации сегмента ST менее 1 мм в III отведении, минимальной депрессии сегмента ST в aVL и V2-V3 отведениях (рис. 5А)

В момент осмотра в приемном отделении у пациента появился дискомфорт за грудиной. Утром этого же дня (около 7 час.) пациент предъявлял жалобы на тупую, давящую, сжимающую боль за грудиной и слева от грудины с иррадиацией в левую руку продолжительностью 30 мин.

Подобную боль в грудной клетке, но меньшей продолжительности, отмечал в течение предыдущих двух недель, по поводу них обращался к неврологу, получал амбулаторное лечение. В прошлом регистрировались редкие эпизоды повышения АД до 140 и 90 мм рт. ст., постоянную антигипертензивную терапию не получал.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести. В легких дыхание везикулярное, тоны сердца ослаблены, ритм правильный. ЧСС 76 в минуту. АД — 160 и 100 мм рт. ст. По остальным органам и системам — без патологии.

На ЭКГ, зарегистрированной в приемном отделении в 13:50, отмечался подъем сегмента ST во II, III, aVF отведениях и реципрокная депрессия сегмента ST в I, aVL, V1-V4 отведениях (рис. 5Б)



Примечание: ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия; ПКЖА — правая коронарная артерия.

Рисунок 4. Данные КАГ пациента А. А. Протяженный стеноз ПМЖА 90% и стеноз 50% в нижнем сегменте (А). Стеноз ПКЖА в среднем сегменте –50%, в нижнем сегменте — более 90% (Б). ПМЖА (В) и ПКЖА (Г) после стентирования.

В 14:00 начата КАГ, в среднем сегменте ПКЖА выявлен стеноз 99%, выполнено стентирование ПКЖА (рис. 6).

Динамика биомаркеров некроза миокарда: тропонин I 25.03.2021 г. и 26.03.2021 г. — отрицательный, 27.03.2021 г. — слабо положительный; МВ-фракция креатинфосфокиназы: 25.03.2021 г. — 25,4 Е/л, 26.03.2021 г. — 12,3 Е/л, 27.03.2021 г. — 13,6 Е/л. Уровень ОХС — 5,69 ммоль/л, ТГ — 1,15 ммоль/л, ЛПВП — 1,08 ммоль/л, ЛПНП — 3,43 ммоль/л. Остальные биохимические анализы без особенностей. 26.03.2021 г. пациенту выполнена ЭхоКГ, выявлена умеренная гипокинезия верхней трети нижней стенки ЛЖ. ФВ ЛЖ по Тейхольцу — 61%. Нарушение диастолической функции ЛЖ. Атеросклероз аорты.

При выписке проведена контрольная ЭКГ, на которой сегмент ST находится на изолинии, регистрируется отрицательный зубец Т во II и III отведениях (рис. 5В). Выписан 05.04.2021 г. с основным диагнозом «ИБС: нижний не-Q инфаркт миокарда. Стентирование ПКЖА 25.03.2021 г.»

Во всех случаях от пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Обсуждение

К диагностическим ЭКГ — критериям СВ относят [4]:

- глубоко инвертированные или двухфазные зубцы Т в V2-3 отведениях (могут наблюдаться в V1-6),

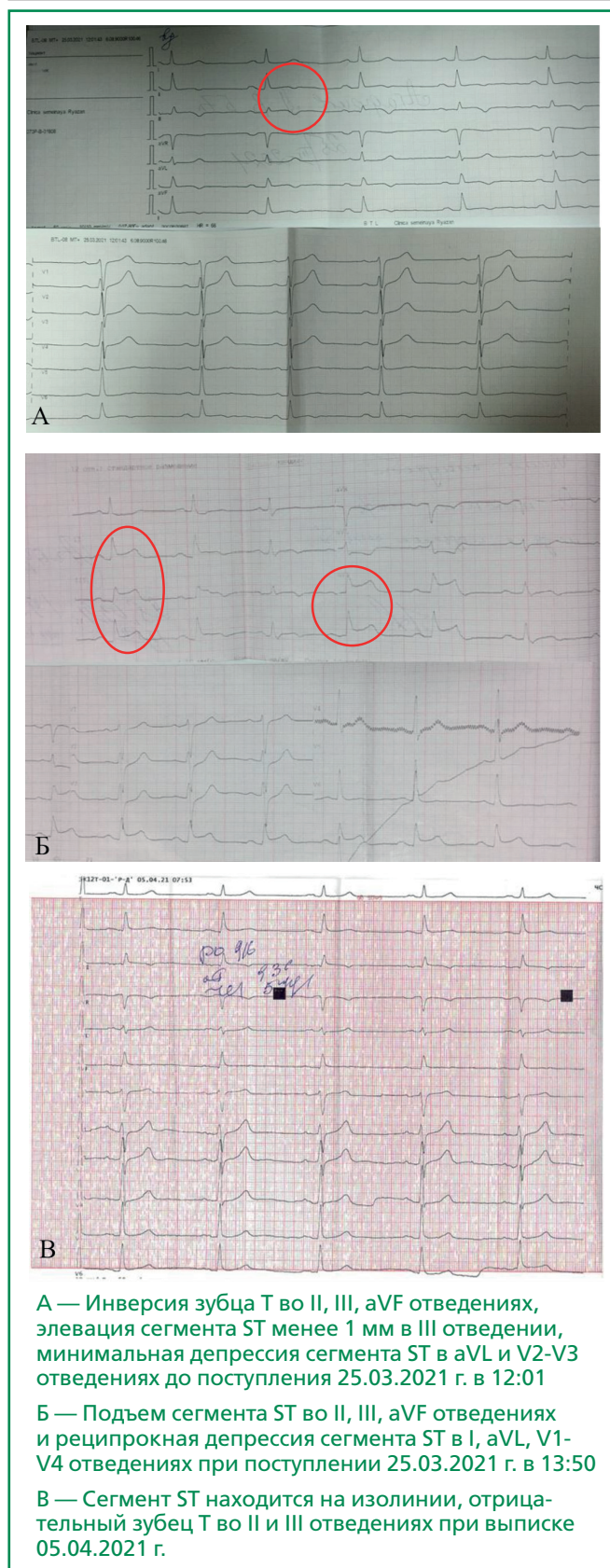


Рисунок 5. ЭКГ пациента А.В.

- изоэлектрический или минимальный, не достигающий критериев диагностической значимости, подъем сегмента ST (<1 мм),

- отсутствие прекардиальных зубцов Q,
- сохранение прекардиальных зубцов R.

На момент регистрации ЭКГ у таких пациентов отсутствует ангинозная боль, она отмечается в анамнезе, а также определяются нормальные или слегка повышенные уровни биомаркеров некроза миокарда. Вместе с тем и сохранение болевого синдрома на момент регистрации ЭКГ не исключает СВ.

Помимо диагностических критериев на ЭКГ СВ включает в себя стеноз проксимального отдела ПМЖА >50% по данным КАГ [5].

Различают два типа СВ. Первый тип (тип А) регистрируется примерно у 25% пациентов, второй тип (тип В) — у 75%. Для типа А характерны двухфазные зубцы Т чаще в отведениях V2 и V3, реже в V1-V5/V6, для типа В — глубокие инвертированные симметричные зубцы Т, регистрируемые в тех же отведениях [6].

Первый приведенный клинический случай — классический СВ при поражении ПМЖА, который не был диагностирован, в результате чего недооценка ЭКГ-изменений и низкий риск по шкале GRACE (97 баллов) привели к отсроченному (на 7 день после поступления) проведению КАГ, на которой был выявлен критический стеноз ПМЖА в верхнем и среднем сегментах 70-90%.

В настоящее время описаны случаи синдрома СВ при поражении и других КА, а также при многососудистом поражении КА, когда значительно поражена и ПМЖА [7].

При СВ, вызванном поражением ПКА, возможно развитие нижнезаднего ИМ, который может проявляться инвертированными или двухфазными зубцами Т в отведениях III и aVF при отсутствии зубцов Q и сохранении зубцов R и высокими зубцами Т в V2-V3 [8].

Также при СВ, возникающем при поражении ПКА или (реже) огибающей артерии, возможно развитие изолированного заднего инфаркта миокарда, при этом на стандартной ЭКГ будут регистрироваться только высокие зубцы Т в отведениях V2 и V3 и/или глубоко инвертированные или двухфазные зубцы Т в V7-9 отведениях с изоэлектрическим или минимальным подъемом сегмента ST при отсутствии зубцов Q и сохранении зубцов R [9].

Логично предположить, что аналогичные изменения сегмента ST и зубца Т в иных отведениях или группах смежных отведений, могут свидетельствовать о поражении той или иной области миокарда и значимом поражении кровоснабжающей/их ее КА [8].

Именно два таких случая СВ также приведены в данном сообщении. Второй клинический случай — СВ при многососудистом поражении КА, включающем поражение ПМЖА, который также не был диагностирован, что привело к тому, что пациенту с изменениями на ЭКГ, высоким риском по шкале GRACE (162 балла) КАГ и стентирование были проведены



ПКА — правая коронарная артерия

Рисунок 6. Данные КАГ пациента А. В. Стеноз 99% ПКА (А) и ПКА после стентирования (Б)

на 5-6 сутки после наиболее сильного эпизода ангинозной боли и в первые сутки после поступления в специализированный стационар и только после того, как ангинозная боль стала рецидивирующей.

Третий клинический случай СВ при поражении ПКА с развитием нижнего не-Q инфаркт миокарда подчеркивает важность своевременной диагностики СВ, так как демонстрирует быструю динамику ЭКГ от инверсии зубца Т до типичного подъема сегмента ST у пациента без ангинозных болей в течение менее двух часов. В данном клиническом случае СВ был диагностирован своевременно, что привело к раннему направлению пациента в специализированный стационар, позволившему зарегистрировать подъем сегмента ST на ЭКГ в первые минуты его возникновения и провести пациенту своевременные КАГ и стентирование, результатом чего, несмотря на подъем сегмента ST, стало развитие не-Q-нижнего ИМ.

Обращает на себя внимание выраженность поражения причинной КА — 90% и более. Данный факт

был установлен еще в 1982 году в работе С. de Zwaan с соавт., при описании СВ, где процент поражения ПМЖА в среднем составлял — 89% [3].

Заключение

Приведённые клинические случаи отчётливо показывают важность осведомлённости врачей о различных ЭКГ-паттернах ИМ, в частности о СВ, который сопровождается высоким риском смерти и требует скорейшего проведения чрескожного коронарного вмешательства. Своевременная его диагностика позволяет снизить частоту развития серьёзных осложнений, а в отдельных случаях предотвратить развитие ИМ или уменьшить зону распространённости некроза миокарда.

В первом из трех приведенных клинических случаев при критическом стенозе ПМЖА в верхнем и среднем сегментах 70-90% СВ не был диагно-

стирован своевременно, что привело к тому, что КАГ и стентирование КА были проведены этому пациенту только на 7 сутки нахождения в стационаре в плановом порядке. Во втором приведенном случае у пациента с многососудистым поражением КА, включающем поражение ПМЖА, СВ также не был диагностирован, в результате чего КАГ и стентирование КА были проведены пациенту только после рецидива ангинозной боли. В третьем клиническом случае СВ был диагностирован своевременно, что привело к раннему направлению пациента в специализированный стационар, своевременному проведению стентирования ПКА и несмотря на развившийся подъем сегмента ST во II, III, aVF отведениях — формированию не-Q нижнего ИМ. Данный клинический случай подтверждает, что не-

смотря на то, что классический СВ описан при поражении ПМЖА и изменениях на ЭКГ, соответствующих передней локализации ИМ, разумно всех пациентов с изменениями сегмента ST и зубца Т на ЭКГ иной локализации, соответствующими ЭКГ критериям данного синдрома (инвертированные или двухфазные зубцы Т, минимальный подъем сегмента ST или изоэлектрический сегмент ST при отсутствии зубцов Q и сохранении зубцов R), зарегистрированными в момент и/или после эпизода ангинозной боли, неотложно направлять на КАГ с намерением выполнить чрескожное коронарное вмешательство.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References/Литература

1. Chernykh EA. Dynamics of mortality from diseases of the circulatory system in the Voronezh region. Science of the Young (Eruditio Juvenium). 2021;9(4):533-54 (In Russ.) [Черных Е.А. Динамика смертности от болезней системы кровообращения в Воронежской области. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021;9(4):533-542. DOI:10.23888/HMJ202194533-542].
2. Macias M, Peachey J, Mattu A, Brady WJ. The electrocardiogram in the ACS patient: high-risk electrocardiographic presentations lacking anatomically oriented ST-segment elevation. Am J Emerg Med. 2016;34(3):611-7. DOI:10.1016/j.ajem.2015.11.047.
3. de Zwann C, Bär FW, Wellens HJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. Am Heart J. 1982;103(4 Pt 2):730-6.
4. Miner B, Grigg WS, Hart EH. Wellens Syndrome. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
5. Zhou L, Gong X, Dong T, et al. Wellens' syndrome: incidence, characteristics, and long-term clinical outcomes. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):176. DOI:10.1186/s12872-022-02560-6.
6. Gabidullova DA, Buentsova MV, Khokhlunov SM, Duplyakov DV. Wellens syndrome — electrocardiographic syndrome of high risk of sudden death. Cardiology: News, Opinions. 2016;3(10):83-6 (In Russ.) [Габидуллоva Д.А., Буенцова М.В., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В. Синдром Велленса — электрокардиографический синдром высокого риска внезапной смерти. Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. 2016;3(10):83-6].
7. Mathew R, Zhang Y, Izzo C, Reddy P. Wellens' Syndrome: A Sign of Impending Myocardial Infarction. Cureus. 2022;14(6):e26084. DOI:10.7759/cureus.26084.
8. Piña-Paz SA, Singh A. T-wave inversions in inferior ST-elevation myocardial infarction — A case of "inferior Wellens sign". Am J Emerg Med. 2021;44:478.e1-478.e4. DOI:10.1016/j.ajem.2020.10.053.
9. Driver BE, Shroff GR, Smith SW. Posterior reperfusion T-waves: Wellens' syndrome of the posterior wall. Emerg Med J. 2017;34(2):119-23. DOI:10.1136/emered-2016-205852.

Сведения об Авторах/About the Authors

Переверзева Кристина Геннадьевна [Kristina G. Pereverzeva]
eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994

Дубова Наталья Викторовна [Natalya V. Dubova]
ORCID 0009-0005-9838-1853

Бирюков Сергей Александрович [Sergey A. Biryukov]
ORCID 0000-0002-5603-5400

Ножов Глеб Владимирович [Gleb V. Nozhov]
eLibrary SPIN 3929-3155, ORCID 0000-0002-8552-7383

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]
eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Влияние длительной терапии никорандилом на показатели перфузии миокарда по данным стресс-объемной компьютерной томографии с трифосаденином у пациентки с ишемической болезнью сердца при неизмененных коронарных артериях

Егоркина О. Ф.^{1*}, Соболева Г. Н.¹, Гаман С. А.¹, Карпов Ю. А.¹, Терновой С. К.^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Представлен клинический случай положительной динамики перфузии миокарда по данным объемной компьютерной томографии (ОБКТ) сердца с фармакологической пробой с трифосаденином на фоне оптимальной медикаментозной терапии, включая никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в течение 3,5 лет, у пациентки с установленным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) при неструктурном изменении коронарных артерий. В 2019 г. была выявлена стресс-индуцированная ишемия миокарда перегородочной и боковой локализации в левом желудочке. При повторном исследовании, проведенном спустя 3,5 года на фоне оптимальной медикаментозной терапии, отмечается уменьшение объема ишемии в виде исчезновения ранее обнаруженных дефектов в базальных сегментах передне-боковой и нижне-боковой стенках и средних сегментов передне-перегородочной и нижне-боковой стенках левого желудочка.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарная микрососудистая дисфункция, перфузия миокарда, объемная компьютерная томография, никорандил.



Для цитирования: Егоркина О. Ф., Соболева Г. Н., Гаман С. А., Карпов Ю. А., Терновой С. К. Влияние длительной терапии никорандилом на показатели перфузии миокарда по данным стресс-объемной компьютерной томографии с трифосаденином у пациентки с ишемической болезнью сердца при неизмененных коронарных артериях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19 (4): 375–382. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2913. EDN CGESMO

Effect of long-term nicorandil therapy on myocardial perfusion parameters according to triphosadenine stress-volume computed tomography in a patient with non-obstructive coronary artery disease: a care report

Egorkina O. F.^{1*}, Soboleva G. N.¹, Gaman S. A.¹, Karpov Y. A.¹, Ternovoy S. K.^{1,2}

¹E. I. Chazov Institute National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

A case of a patient with myocardial perfusion improvement according to volume computed tomography (VCT) of the heart with triphosadenine infusion against the background of optimal therapy, including nicorandil for 3,5 years, is presented. In a patient with an established diagnosis of non-obstructive coronary artery disease (CAD) in 2019, stress-induced myocardial ischemia of left ventricular (LV) septal and lateral area was detected. Repeated investigation 3,5 years later against the background of optimal therapy showed an ischemia decrease in the form of the disappearance of previously detected defects in the basal segments of the anterior-lateral and inferior-lateral walls and the middle segments of the anterior-septal and inferior-lateral walls of the LV.

Keywords: coronary artery disease, coronary microvascular dysfunctional, myocardial perfusion, volume computed tomography, nicorandil.

For citation: Egorkina O. F., Soboleva G. N., Gaman S. A., Karpov Y. A., Ternovoy S. K. Effect of long-term nicorandil therapy on myocardial perfusion parameters according to triphosadenine stress-volume computed tomography in a patient with non-obstructive coronary artery disease: a care report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19 (4): 375–382. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2913. EDN CGESMO

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): radost0903@mail.ru

Received/Поступила: 29.05.23

Review received/Рецензия получена: 06.06.23

Accepted/Принята в печать: 07.09.23

Введение

Неизменные коронарные артерии (КА) выявляются до 40% случаев среди пациентов, направленных на инвазивную коронароангиографию (КАГ) с диагнозом «вероятная стенокардия» [1, 2], причиной которой являются функциональные нарушения в системе микроциркуляции [3]. Очевидно, что верификация ишемии миокарда при неизменных КА (или необструктивном их изменении, стенозах <50%) на этапе неинвазивного обследования позволит сократить количество КАГ, не завершающихся реваскуляризацией миокарда. Согласно актуальным рекомендациям Российского кардиологического общества, одобренным Минздравом России, и Европейского кардиологического общества, первоочередным неинвазивным методом оценки КА является мультиспиральная компьютерная томография (КТ) сердца, в том числе перфузионная объемная компьютерная томография (ОБКТ) [4, 5]. Дополнение визуализации КА перфузионной КТ миокарда левого желудочка (ЛЖ) с фармакологической пробой с трифосаденином позволяет выявить стресс-индуцированную ишемию при любом типе поражения КА и оптимизировать тактику лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в том числе при неизменных КА [6, 7].

Другой, не менее важной проблемой пациентов с ИБС при неизменных КА или необструктивном их поражении является недостаточная эффективность антиангинальной терапии, проводимой в режиме одно-двухкомпонентной терапии, включающей β -блокаторы/антагонисты кальция или нитраты [4, 5]. Перспективным для лечения такой формы ИБС является никорандил, обеспечивающий эффект фармакологического preconditionирования и вазодилатации как за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов гладкомышечных клеток сосудов и мембран митохондрий [8], так и NO-опосредованной вазодилатации, что обеспечивает его антиангинальный эффект у 70% пациентов ИБС [9].

Нами представлено клиническое наблюдение пациентки с ИБС при неизменных КА на фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение 3,5 лет с проведением стресс-ОБКТ сердца с трифосаденином.

Описание клинического случая

Пациентка 60 лет с клиническим диагнозом: «ИБС. Стенокардия напряжения II функционального класса. Депрессивное расстройство. Панические атаки», обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (НМИЦК) в декабре 2019 г. с жалобами на боль в грудной клетке, давящего характера, возникающую при умеренной физической нагрузке (ходьба более 500 м), купиро-

ующуюся самостоятельно в покое, нитраты короткого действия не использовала.

В 2018 г. впервые стала отмечать появление за-грудинной боли при физической нагрузке (ходьба более 500 м), проходящей в покое. За медицинской помощью не обращалась, постоянного лечения не получала. В дальнейшем толерантность к нагрузкам прогрессивно снижалась. Повышения уровня артериального давления (АД) не отмечалось. Вредные привычки, в частности курение, пациентка отрицает. 11.07.2019 амбулаторно была проведена нагрузочная проба (тредмил-тест): проба положительная, отмечалась безболевого депрессия сегмента ST в грудных отведениях V4-V6 до 2,5 мм. В июле 2019 г. проведен ряд диагностических исследований. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) зарегистрирован синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 79 уд./мин, признаков депрессии/элевации сегмента ST выявлено не было. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) камеры сердца не увеличены, зон нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ не отмечено, глобальная сократимость удовлетворительная. По данным суточного мониторирования ЭКГ зарегистрировано 2 эпизода депрессии сегмента ST >1 мм, общей продолжительностью до 11 минут при ЧСС в начале эпизода в среднем 107 уд./мин (максимальное снижение сегмента ST 1,2 мм), во время ходьбы, сопровождавшиеся болевыми ощущениями в грудной клетке. Проведена стресс-ЭхоКГ — исходно и на максимуме нагрузки зон нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено; на фоне исходных изменений конечной части желудочкового комплекса, на максимуме нагрузки наблюдалась косовосходящая депрессия сегмента ST до 1 мм в отведениях II, III, aVF. По данным ультразвукового исследования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий гемодинамически значимых стенозов не выявлено. В биохимическом анализе крови от 19.07.2019 — общий холестерин 4,22 ммоль/л, липопротеин низкой плотности (ЛНП) 2,0 ммоль/л. Учитывая характер болевого синдрома, полученные данные лабораторно-инструментальных методов обследования, а также наличие факторов риска атеросклероза (дислипидемия, менопауза) пациентке было рекомендовано проведение КАГ, от которой она отказалась. Был установлен диагноз: «ИБС. Стенокардия напряжения II функционального класса. Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стеноз в устье правой внутренней сонной артерии 30–35%). Дислипидемия. Депрессивное расстройство. Панические атаки». Назначена следующая терапия: антиангинальная (бисопролол 2,5 мг), гиполипидемическая (аторвастатин 20 мг), антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 75 мг), также продолжена терапия антидепрессантами (пароксетин 30 мг, тразодон 100 мг), назначенная ранее неврологом по месту жительства в связи с тревожностью, эмоциональной лабильностью.

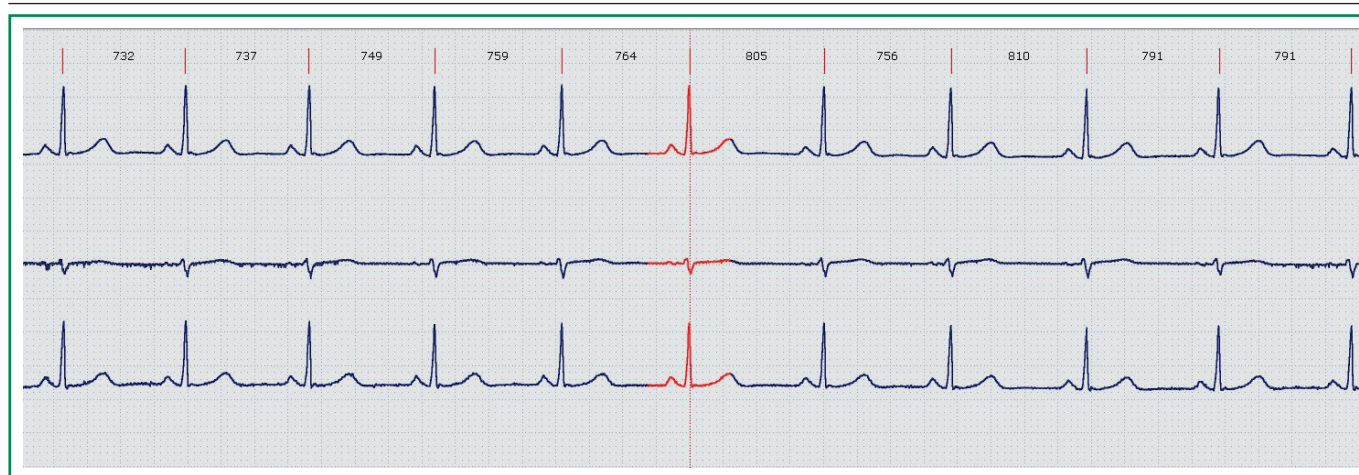


Рисунок 1. Суточное мониторирование ЭКГ (27.11.2019 г). Регистрируется синусовый ритм.



Рисунок 2. Суточное мониторирование ЭКГ (27.11.2019 г). Депрессия сегмента ST

Объективный статус при поступлении (26.11.2019): состояние средней степени тяжести. Вес 65 кг, рост 163 см, индекс массы тела 23 кг/м². Дыхание в легких везикулярное, хрипы над всей поверхностью легких не выслушиваются, частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца ясные, патологические шумы в точках аускультации не выслушиваются, ЧСС 64 уд./мин. АД 120/80 мм рт.ст. Периферических отеков нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах.

На момент повторной госпитализации пациентка принимала: бисопролол 2,5 мг/сут., аторвастатин 20 мг/сут., пароксетин 30 мг/сут. и тразодон 100 мг/сут., ацетилсалициловая кислота 75 мг.

На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 69 уд./мин, отмечается укорочение интервала PQ, особенности внутрижелудочковой проводимости, признаки изменения миокарда. По данным ЭхоКГ: размеры камер сердца не увеличены, зон нарушения сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. Общая сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная

(фракция выброса 60% по Симпсону), клапанные регургитации незначимые.

По данным суточного мониторирования, ЭКГ регистрируется основной ритм синусовый со средней ЧСС 79 уд./мин (рис. 1), отмечается 3 эпизода депрессии сегмента ST более 1 мм (рис. 2), общей продолжительностью 5 минут при ЧСС в начале эпизода в среднем 121 уд./мин, во время ходьбы, максимальная продолжительность эпизода 2 минуты 15 секунд, максимальная депрессия сегмента ST 1,9 мм. Общая продолжительность депрессий за сутки составила 5 минут. Эпизодов элевации сегмента ST не выявлено. Значимых нарушений ритма и проводимости сердца не выявлено.

В связи с наличием приступов стенокардии напряжения, ранее выявленных ишемических изменений на ЭКГ при проведении стресс-ЭхоКГ с целью визуализации коронарных артерий и ишемии миокарда пациентке 28.11.2019 проведена стресс-ОбКТ с фармакологической пробой с трифосаденином на компьютерном томографе с 320 рядами детек-

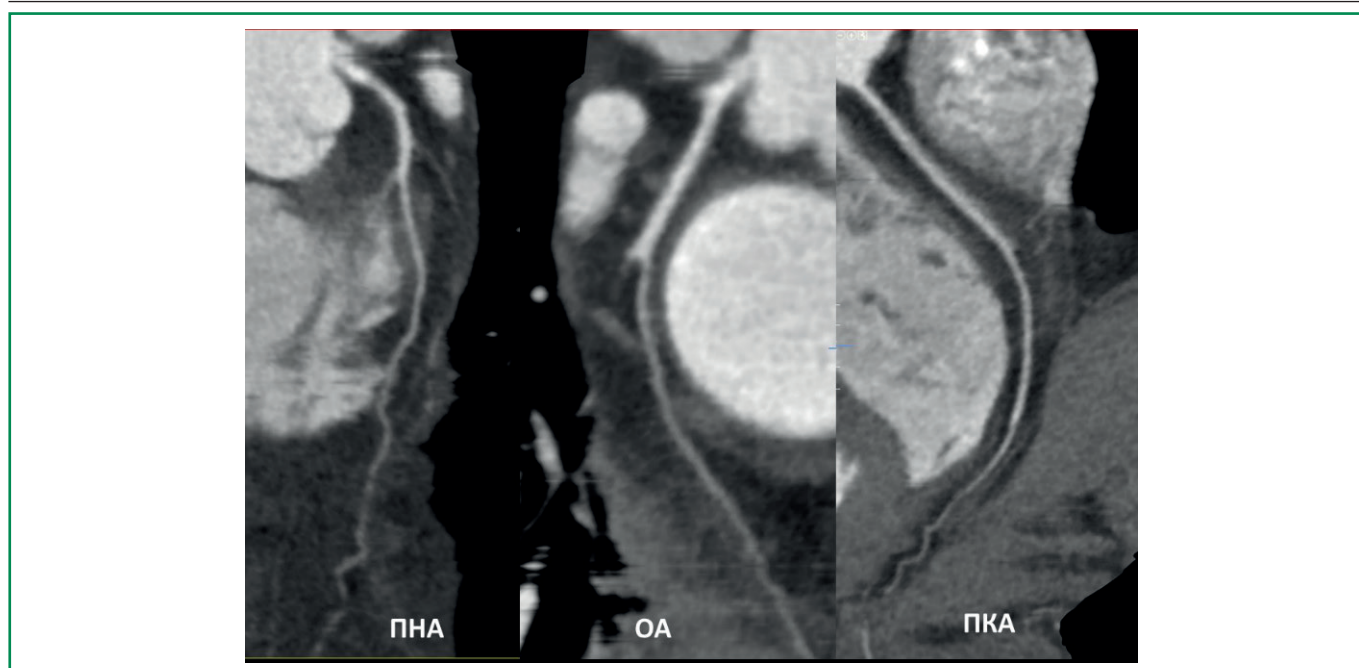


Рисунок 3. Объемная компьютерная томография коронарных артерий в покое, мультипланарная реконструкция через ось ПНА, ОА и ПКА.

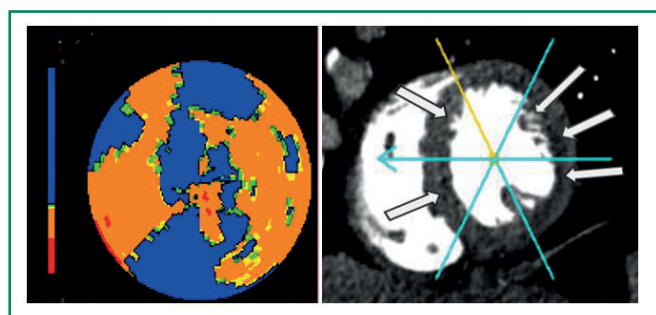


Рисунок 4. Объемная компьютерная томография сердца во время фармакологической пробы с АТФ, фаза нагрузки. Изображение миокарда ЛЖ в артериальную фазу контрастирования, поперечный срез на уровне средних сегментов, и детализированная полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии (КТП). Определяются субэндокардиальные дефекты контрастирования среднего и базального сегмента боковой стенки и среднего сегмента перегородочной стенки миокарда ЛЖ. Значение КТП в перечисленных сегментах миокарда ЛЖ ниже 0,99.

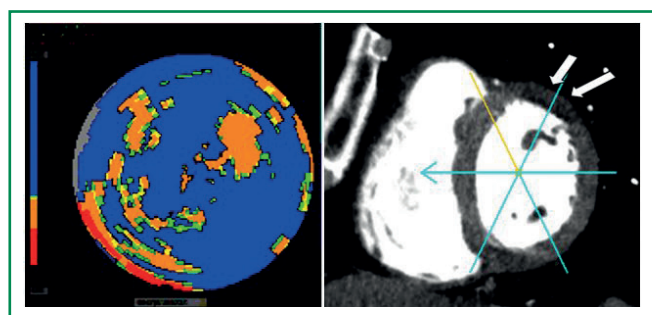


Рисунок 5. Объемная компьютерная томография сердца во время фармакологической пробы с АТФ, фаза нагрузки. Изображение миокарда ЛЖ в артериальную фазу контрастирования, поперечный срез на уровне средних сегментов, и детализированная полярная карта распределения коэффициента трансмуральной перфузии (КТП). Определяются субэндокардиальные дефекты контрастирования среднего и базального сегментов перегородочной стенки миокарда ЛЖ. Значение КТП в перечисленных сегментах миокарда ЛЖ ниже 0,99.

торов Aquilion One (Cannon). Исследование проводилось по методике, описанной нами ранее [10]. Качественная оценка перфузии миокарда ЛЖ проводилась визуально на предмет выявления участков относительной гипоперфузии миокарда ЛЖ. Полуколичественная оценка перфузии миокарда ЛЖ проводилась путем вычисления показателей перфузии в фазах покоя и нагрузки: ослабление плотности,

индекс перфузии, коэффициент трансмуральной перфузии (КТП) — значение которого менее 0,99 соответствует зонам нарушения перфузии. Стенозов коронарных артерий не выявлено (рис. 3). В покое достоверных дефектов контрастирования миокарда ЛЖ не определяется. На фоне введения трифосаденина в течение 3 мин 55 секунд на высоте нагрузки определяется субэндокардиальный дефект контрастиро-

Таблица 1. Динамика клинико-инструментальных данных пациентки

Показатель	Исходно (27.11.2019)	Через 3 года (01.03.2023)
ОХ (ммоль/л)	3,78	4,20
ЛНП (ммоль/л)	1,55	2,06
ЛВП (ммоль/л)	1,81	1,69
ТГ (ммоль/л)	0,92	1,00
Глюкоза (ммоль/л)	5,40	4,79
Опросник SAQ (%)	67	83
Депрессия сегмента ST по ХМ ЭКГ (общая прод. мин)	5	6
Количество эпизодов депрессии сегмента ST	3	2
Дефект преходящей перфузии (% от массы миокарда ЛЖ)	Передне-перегородочной и боковой стенок миокарда ЛЖ (60)	Передне-перегородочной стенки миокарда ЛЖ (18)
TPR	0,74–0,99	0,81–0,96

ОХ — общий холестерин; ЛНП — липопротеин низкой плотности; ЛВП — липопротеин высокой плотности; ТГ — триглицериды; Опросник SAQ — Seattle Angina Questionnaire; ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование; TPR — коэффициент трансмуральной перфузии.

вания миокарда среднего и базального сегмента боковой стенки и среднего сегмента перегородочной стенки ЛЖ (рис. 4). Таким образом, была верифицирована ишемия миокарда.

Проведена оценка качества жизни по опроснику Seattle Angina Questionnaire — 67%, определяющий меру тяжести стенокардии [11].

На основании проведенного комплекса диагностических обследований установлен клинический диагноз: «Ишемическая болезнь сердца. Неизмененные коронарные артерии. Стенокардия напряжения II функционального класса». Соответственно рекомендациям [4, 5] в связи с сохраняющимися приступами стенокардии к бисопрололу 5 мг/сут. был добавлен никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) 30 мг/сут. Также в связи с недостижением целевого уровня ЛНП проведена коррекция гиполипидемической терапии — добавлен эзетимиб 10 мг (от увеличения дозы аторвастатина пациентка категорически отказалась).

В последующем на протяжении 3,5 лет отмечала улучшения состояния в виде увеличения толерантности к физическим нагрузкам (боль в груди появлялась при значительных нагрузках), уменьшения частоты и интенсивности приступов стенокардии, на фоне приема оптимальной медикаментозной терапии, включая антидепрессанты, назначенные неврологом по поводу тревожно-депрессивного расстройства.

07.03.2023 пациентка повторно госпитализирована в НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова для динамической оценки состояния. При осмотре: состояние средней степени тяжести. Дыхание в легких везикулярное, хрипы над всей поверхностью легких не выслушиваются, частота дыхательных движений 15 в минуту. Тоны сердца ясные, патологические шумы в точках аускультации не выслушиваются, ЧСС 62 уд./мин. АД 128/80 мм рт.ст. Периферических отеков нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. По данным проведенных

лабораторно-инструментальных методов обследования отмечалась положительная динамика в виде уменьшения количества эпизодов депрессии сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ от 1.03.2023 — основной ритм синусовый со средней ЧСС 70 уд./мин, зарегистрировано 2 эпизода депрессии сегмента ST общей продолжительностью 6 минут при ЧСС в начале эпизода в среднем 105 уд./мин, максимальная продолжительность эпизода 5 минут, максимальная депрессия сегмента ST 1,2 мм), улучшения качества жизни по опроснику Seattle Angina Questionnaire (83%). Данные ОБКТ сердца в фармакологической пробе с трифосаденином на фоне оптимальной антиангинальной терапии продемонстрировала отсутствие стенозов коронарных артерий, уменьшение площади стресс-индуцированных дефектов перфузии (исчезновения ранее обнаруженных дефектов перфузии по боковой стенке и уменьшения на 42% площади дефекта перфузии по перегородочной стенке миокарда ЛЖ (рис. 5). Динамика клинико-инструментальных параметров представлена в табл. 1. Нами применялась модифицированная 16 сегментная модель «бычьего глаза» (17-й сегмент — верхушка ЛЖ не оценивалась). Чтобы определить относительную площадь дефекта перфузии миокарда ЛЖ в %, за 100% принимали все сегменты ЛЖ, таким образом каждый сегмент ЛЖ составлял 6,25%. Умножая этот показатель на количество сегментов с дефектами перфузии, получали относительную площадь дефектов перфузии. Таким образом, отмечена положительная динамика перфузии у данной пациентки.

Обсуждение

Мы представили клинический случай пациентки, длительное время наблюдающейся с диагнозом «ИБС. Неизмененные коронарные артерии. Стенокардия напряжения». Подразумевая, что си-

нонимом такого диагноза является микрососудистая стенокардия, формально мы не ставим этот диагноз до утверждения МКБ-11 в Российской Федерации, где уже будет принята данная нозологическая единица. В конце 80-х годов XX века было установлено, что пациенты с неизменными КА и приступами стенокардии обладают повышенной чувствительностью сосудов коронарной микроциркуляции к вазоконстрикторным стимулам и сниженным резервом вазодилатации, что позволило определить такое заболевание термином «Микрососудистая стенокардия» [12]. В последние годы появились разные гипотезы нарушения коронарной микрососудистой дисфункции (КМД): дисфункция эндотелия сосудов микроциркуляции, изменение несоответствия между метаболическими сигналами и микрососудистой адаптацией. Прогноз в этой группе пациентов неблагоприятен в связи с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [13, 14], в связи с чем очевидна необходимость раннего выявления ИБС при необструктивном изменении КА и медикаментозная коррекция КМД.

Согласно актуальным рекомендациям по стабильной ИБС Российского кардиологического общества, одобренным Минздравом России и Европейского кардиологического общества [4, 5] постановка диагноза микрососудистой стенокардии требует проведения ряда инвазивных исследований, подтверждающих нарушенный тонус микрососудов, в т.ч. измерение внутрисосудистого сопротивления. Из-за отсутствия соответствующего оборудования реальным в клинической практике представляется верифицировать ишемию миокарда методами визуализации и определять необструктивный характер изменений КА методом КАГ или МСКТ-КАГ. В нашем наблюдении продемонстрирована возможность перфузионной ОБКТ в пробе с трифосаденином для верификации ишемии миокарда при неизменных КА, то есть одним неинвазивным методом возможно решить две задачи.

Нами были использованы критерии ишемии миокарда качественные и полуколичественные, которые по данным перфузионной МСКТ сердца с фармакологической пробой с аденозином в международном исследовании CORE 320 с включением 381 пациента продемонстрировали чувствительность в оценке гемодинамической значимости стенозов КА 80%, специфичность 74%, диагностическую точность — 87% [6]. В ранее проведенном нами исследовании чувствительность и специфичность ОБКТ сердца с фармакологической пробой с трифосаденином в выявлении ишемии миокарда при различном типе поражения КА в сравнении с наличием ИБС по данным комплексного обследования (неинвазивными стресс-тестами и КАГ) составили 75% и 100%, соответственно [10].

У пациентки с положительной динамикой клинических проявлений стенокардии, улучшением пока-

зателей качества жизни по опроснику Seattle Angina Questionnaire, достоверной положительной динамикой перфузии миокарда по данным ОБКТ с пробой трифосаденином по данным холтеровского мониторирования сохраняются депрессии сегмента ST, что подчеркивает ограничение методов холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов со стабильной ИБС без нарушения ритма и проводимости сердца [4, 5]. Другим важным обстоятельством является достоверное уменьшение объема ишемии миокарда при неизменных КА по результатам стресс-ОБКТ с пробой трифосаденином спустя 3,5 года от начала терапии никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА), который был добавлен к базовой терапии. Дополнительно к базовой терапии был добавлен и эзетимиб, но в связи с тем, что целевой уровень ЛНП не был достигнут после коррекции гиполипидемической терапии, но наблюдалось уменьшение приступов стенокардии при регулярном приеме никорандила, мы посчитали улучшение перфузии миокарда и качества жизни наиболее вероятным результатом вазодилатирующего действия никорандила. Исходно, у пациентки на базовой терапии бисопрололом, аторвастатином, ацетилсалициловой кислотой, антидепрессантами было отмечено нарушение перфузии миокарда передне-перегородочной и боковой стенки ЛЖ (что составило 60% массы ЛЖ) по данным ОБКТ с пробой трифосаденином. Постоянный прием никорандила привел к уменьшению объема ишемии до 18% массы ЛЖ, причиной которой у данной пациентки является КМД. Ранее возможность нивелировать КМД никорандилом была продемонстрирована у пациентов с реперфузионными повреждением при остром инфаркте миокарда [15].

Закключение

Стресс-ОБКТ миокарда с трифосаденином позволяет не только верифицировать ишемию миокарда, но и проводить оценку эффективности лекарственной терапии неинвазивно и безопасно. В данном клиническом наблюдении мы получили убедительные доказательства положительного эффекта никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) на клинический статус и перфузию миокарда по данным ОБКТ с пробой с трифосаденином у пациентки с ИБС при неизменных коронарных артериях.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией ООО ПИК-ФАРМА, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities. The publication of the article is supported by PIK-PHARMA LLC, but it did not affect own opinion of the authors.

References/Литература

1. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8 (2):210–220. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.12.008.
2. Paul TK, Sivanesan K, Schulman-Marcus J. Sex differences in nonobstructive coronary artery disease: recent insights and substantial knowledge gaps. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27 (3):173–179. DOI:10.1016/j.tcm.2016.08.002.
3. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J*. 2021;42 (44):4592–4600. DOI:10.1093/eurheartj/ehab282.
4. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25 (11):4076:201–250 (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25 (11):201–250]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076.
5. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25 (2):3757:119–180 (In Russ.) [2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25 (2):373:119–180]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
6. Vavere A, Simon G, George R, et al. Diagnostic Performance of Combined Non-invasive Coronary Angiography and Myocardial Perfusion Imaging Using 320 Row Detector Computed Tomography: Design and Implementation of the CORE320 Multicenter, Multinational Diagnostic Study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5 (6):370–381. DOI:10.1016/j.jcct.2011.11.001.
7. Soboleva GN, Gaman SA, Ternovoy SK, et al. Clinical case: Disturbance of myocardial perfusion in non-obstructive coronary arteries by volume computed tomography combined with adenosine triphosphate pharmacological test. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018;8 (3):273–278 (In Russ.) [Соболева Г.Н., Гаман С.А., Терновой С.К., и др. Клинический случай: нарушение перфузии миокарда левого желудочка при неизмененных коронарных артериях по данным объемной компьютерной томографии, совмещенной с фармакологической пробой аденозинтрифосфатом. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018;8 (3):273–278]. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-3-273-278.
8. Horinaka S. Use of Nicorandil in Cardiovascular Disease and Its Optimization. *Drugs*. 2011;71 (9):1105–1119. DOI:10.2165/11592300-000000000-00000.
9. Martsevich SY, Kutishenko NP, Deev AD, et al. The assessment of nicorandil effect on the quality of life in patients with stable angina in the «KVAZAR» study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12 (6):654–660 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., и др. Изучение влияния никорандила на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией в рамках исследования «КВАЗАР». Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12 (6):654–660]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-654-660.
10. Minasyan AA, Gaman SA, Soboleva GN, et al. Parameters of volume computed tomography combined with adenosine triphosphate test in diagnosis of stable coronary artery disease. *Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16 (2):53–58 (In Russ.) [Минасян А.А., Гаман С.А., Соболева Г.Н., и др. Показатели объемной компьютерной томографии сердца с фармакологической пробой с натрия аденозинтрифосфатом в диагностике стабильной ишемической болезни сердца. Кардиологический вестник. 2021;16 (2):53–58]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20211602153.
11. Thomas J, Ford H, Bethany S, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72 (23 Pt A):2841–2855. DOI:10.1016/j.jacc.2018.09.006.
12. Epstein SE, Cannon RO 3rd. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8 (2):459–461. DOI:10.1016/S0735-1097 (86) 80067–5.
13. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33 (6):734–744. DOI:10.1093/eurheartj/ehr331.
14. Tschöpe C, Van LS. New insights in (inter) cellular mechanisms by heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11 (4):436–444. DOI:10.1007/s11897-014-0219-3.
15. Ito N, Nanto S, Doi Y, Yuma YD, et al. Beneficial effects of intracoronary nicorandil on microvascular dysfunction after primary percutaneous coronary intervention: demonstration of its superiority to nitroglycerin in a cross-over study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27 (4):279–87. DOI:10.1007/s10557-013-6456-y.

Сведения об Авторах/About the Authors

Егоркина Ольга Федоровна [Olga F. Egorkina]
ORCID 0009–0008–2698–8869

Соболева Галина Николаевна [Galina N. Soboleva]
eLibrary SPIN 5070–7752, ORCID 0000–0002–6484–5884

Гаман Светлана Анатольевна [Svetlana A. Gaman]
eLibrary SPIN 6222–0788, ORCID 0000–0002–2165–3911

Карпов Юрий Александрович [Yuri A. Karpov]
eLibrary SPIN 8961–9362, ORCID 0000–0003–1480–0458

Терновой Сергей Константинович [Sergey K. Ternovoy]
eLibrary SPIN 8805–2041, ORCID 0000–0003–4374–1063

Систематический обзор и метаанализ: критический взгляд на методологию проведения

Марцевич С. Ю.¹, Навасардян А. Р.^{1,2*}, Лобастов К. В.³, Микаелян М. В.², Михайленко Е. В.⁴, Суворов А. Ю.⁴, Счастливцев И. В.³, Джигоева О. Н.¹, Матвеев В. В.^{5,6}, Акимова Е. С.⁷, Сытков В. В.⁷, Дубар Э.⁸, Драпкина О. М.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

²АО «БАЙЕР», Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия

⁶ООО «Сименс Здравоохранение», Москва, Россия

⁷ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

⁸ГКБ им. С. С. Юдина, Москва, Россия

Согласно современным представлениям, принцип пирамиды доказательств является основной моделью, на которую ориентируются специалисты здравоохранения при принятии решений. В рамках этой концепции, данные отдельных рандомизированных клинических исследований (РКИ) стоят ниже данных, полученных в систематических обзорах (СО) и метаанализах (МА). При этом нет ясности, насколько правомерно ставить результаты, полученные в крупном РКИ с жесткими конечными точками ниже выводов СО и МА, объединяющих данные небольших РКИ спорного качества или даже данные проспективных или ретроспективных наблюдательных исследований. Также необходимо учитывать, что помимо оценки качества входящих в СО и МА исследований, следует оценивать корректность самих СО и МА, которые при недостаточно добросовестном подходе авторов также могут содержать некоторое количество систематических ошибок, что может приводить к увеличению рисков манипуляции данными. В данной публикации отражены основные этапы и принципы подготовки СО и МА, рассмотрены основные виды систематических ошибок, которые могут возникать на каждом этапе, а также методы их минимизации. Мы верим, что предложенными нами инструментами, знания и навыки помогут практикующим врачам и всем специалистам здравоохранения критически оценивать результаты, полученные в СО и МА, с точки зрения методологии проведения и минимизации риска возможных манипуляций данными.

Ключевые слова: систематический обзор, метаанализ, рандомизированные контролируемые исследования, пирамида доказательств, доказательная медицина, описательный обзор, систематическая ошибка, публикационная ошибка.



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Лобастов К. В., Микаелян М. В., Михайленко Е. В., Суворов А. Ю., Счастливцев И. В., Джигоева О. Н., Матвеев В. В., Акимова Е. С., Сытков В. В., Дубар Э., Драпкина О. М. Систематический обзор и метаанализ: критический взгляд на методологию проведения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):382-397. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2923. EDN WHYFSZ

Systematic review and meta-analysis: a critical examination of the methodology

Martsevich S. Yu.¹, Navasardyan A. R.^{1,2*}, Lobastov K. V.³, Mikaelyan M. V.², Mikhaylenko E. V.⁴, Suvorov A. Yu.⁴, Schastlivtsev I. V.³, Dzhigoeva O. N.¹, Matveev V. V.^{5,6}, Akimova E. S.⁷, Sytkov V. V.⁷, Dubar E.⁸, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

²AO Bayer, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

⁵M. F. Vladimirov Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

⁶Siemens healthineers LLC, Moscow, Russia

⁷A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁸S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Nowadays, the pyramid of evidence is the main model of decision-making for healthcare professionals. According to this concept, data from randomized clinical trials (RCTs) are considered lower in hierarchy than data obtained from systematic reviews (SRs) and meta-analyses (MAs). However, it is not established whether it is appropriate to rate large RCTs with hard endpoints lower than SRs and MAs that combine data from smaller RCTs of questionable quality, or even from prospective or retrospective observational studies. It is also important to consider that in addition to assessing the quality of the studies included in the SRs and MAs, it is necessary to assess the accuracy of the SRs and MAs themselves. If not rigorously conducted, they can also contain systematic errors, leading to increased risks of data manipulation. The publication covers the main stages and principles of preparing SRs and MAs, common types of systematic errors that can arise at each stage, and methods to minimize them. We believe that the tools, knowledge, and skills we offer will help practicing doctors and healthcare professionals critically assess the results obtained from SRs and MAs in terms of methodology and the mitigation of potential data manipulation risks.

Keywords: systematic review, meta-analysis, randomized controlled trials, pyramid of evidence, evidence-based medicine, narrative review, bias, publication bias.

For citation: Martsevich S. Yu., Navasardyan A. R., Lobastov K. V., Mikaelyan M. V., Mikhaylenko E. V., Suvorov A. Yu., Schastlivtsev I. V., Dzhioeva O. N., Matveev V. V., Akimova E. S., Sytkov V. V., Dubar E., Drapkina O. M. Systematic review and meta-analysis: a critical examination of the methodology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):382-397. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2923. EDN WHYFSZ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): bk_nar@mail.ru

Received/Поступила: 25.06.2023

Review received/Рецензия получена: 07.07.2023

Accepted/Принята в печать: 22.09.2023

Введение

Последние 25-30 лет принцип медицины, построенной на доказательствах, приобретает главенствующую роль в принятии клинических решений. В вопросах профилактики и лечения заболеваний клиницисты и администраторы здравоохранения основываются на лучших современных доказательствах. В качестве модели достоверности знаний доказательная медицина использует принцип пирамиды (пирамида доказательств) [1]. На ее вершине располагаются знания, полученные в рамках проведения систематического обзора (СО) и последующего метаанализа (МА) результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), тогда как данные оригинальных РКИ стоят на ступень ниже. Кроме того, практически все профессиональные общества, которые создают клинические рекомендации и другие согласительные документы, ссылаются на СО и МА, как на наиболее весомый источник знаний в той или иной области. При этом нет градаций, какие именно исследования включаются в сами СО и МА: только РКИ или РКИ и проспективные/ретроспективные наблюдательные исследования. Стоит учитывать, что в ряде случаев, СО и МА могут быть выполнены некорректно, что может приводить к манипуляциям данными и получению ложноположительных (чаще всего) или ложноотрицательных выводов.

В рамках этого литературного (описательного) обзора авторы опишут методологию создания и проведения СО и МА, особенности дизайна исследования и сложности, которые возможны при их планировании, проведении и интерпретации. Настоящая работа может быть полезной врачам, которые в своих решениях опираются на принципы доказательной медицины и аспирантам/соискателям, которые в рамках своих диссертационных работ ссылаются на те или иные СО и МА. В обоих случаях необходимо грамотно оценивать качество проведенного СО и МА, понимать этапность проведения и риски, которые могут возникать на всех этих этапах и приводить к возможным последствиям.

История создания систематических обзоров и метаанализов и их вклад в медицину

Основоположником подхода объединения данных нескольких исследований в одно можно считать Karl Pearson [2]. Именно он внес идею объединения схожих исследований с целью увеличения статистической мощности и снижения вероятности ошибки второго рода, т.е. вероятности не обнаружить различия там, где они присутствуют: «Многие из групп... они слишком малы, чтобы вообще можно было сформулировать какое-либо определенное мнение, принимая во внимание размер возможной ошибки» [2]. С 70-х годов прошлого века, когда стали проводиться РКИ, возникла потребность объединения полученных результатов между собой. В 1976 г. Gene Glass впервые вводит термин МА и обосновывает необходимость «управлять массивом» данных, чего не было до эры доказательной медицины [3]. МА («meta-analysis») — это статистический анализ объединения результатов нескольких исследований между собой согласно выбранным критериям и выдвинутой авторами гипотезе. Частота публикаций МА увеличивается из года в год. С методологической точки зрения современные СО и МА обязаны Archibald Cochrane, одному из основоположников доказательной медицины. Именно он предложил широко использовать МА как основу метода обобщения имеющихся современных данных для принятия клинических решений. В 1992 г. он организовал Кокрановское сотрудничество (Cochrane Collaboration), цель которого — создание качественных СО и МА в разных областях медицины¹.

Вклад СО и МА в современную медицину сложно переоценить. В ряде специальностей они предоставили информацию, которая легла в основу клинических рекомендаций даже при отсутствии качественных и крупных РКИ. Ярким примером является оценка эффективности применения ацетилсалици-

¹ Cochrane. Our evidence [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://www.cochrane.org/ru/evidence>.

ловой кислоты (АСК) в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [4]. На момент проведения СО и МА не было ни одного крупного РКИ, где бы использовали длительную терапию АСК в качестве вторичной профилактики. В большинстве небольших РКИ АСК назначали не дольше 1 года. Проведенный МА продемонстрировал эффективность препарата у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний в отношении риска острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти [5]. МА, в свою очередь, способен подтвердить нецелесообразность проведения того или иного вида терапии. К примеру, на основании противоречивых данных РКИ гиполипидемическая терапия была признана неэффективной у пациентов со сниженной фракцией выброса [5].

К еще одному достоинству СО и МА можно отнести возможность оценить профиль безопасности препарата: риск развития нежелательных явлений или дополнительные свойства препарата, т.к. в рамках РКИ мощности исследования может быть недостаточно. В качестве примера можно привести исследования, где была оценена длительная терапия статинами на предмет возникновения деменции, стеатоза печени, поликистоза яичников и других состояний [6]; были выявлены органопротективные действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в сочетании с антагонистами кальция у пациентов с артериальной гипертензией [7].

Таким образом, в ряде случаев, когда отсутствуют данные крупных РКИ, грамотно проведенные СО и МА могут быть полезны для уточнения эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Вопросы, на которые «классическая» пирамида доказательств не может дать ответ

Когда речь заходит о медицине, построенной на доказательствах, один из главных ее принципов отражен в виде пирамиды доказательств. Она позволяет оценить качество полученных данных в клинических исследованиях согласно их дизайну. Предполагается, что, чем выше клиническое исследование находится в пирамиде, тем выше достоверность полученных в нем результатов. Но данный подход надо рассматривать через призму возникновения возможных систематических ошибок в исследовании. Согласно документу ICH E9 («International Conference on Harmonisation» (Международная конференция по гармонизации)), систематическая ошибка («systematic bias») — это систематическая тенденция любых факторов, связанных с дизайном, проведением, анализом и оценкой результатов клинических исследований, вызывать отклонение оценки эффекта вмешательства от его истинного значения [8]. При этом выделяются

две разновидности систематических ошибок — «операционные» и «статистические» [8]. Первая разновидность включает в себя все ошибки, связанные с дизайном исследования, его проведением и сбором материала, вторая — некорректные статистические методы обработки полученных данных. Стоит отметить, что ни один статистический метод не позволяет нивелировать операционные ошибки, которые возникли на этапе сбора материала. Также необходимо отметить, что разные литературные источники могут предлагать отличающиеся друг от друга классификации и трактовки ошибок, тем не менее, сходясь в основных тенденциях².

Предполагается, что проспективные исследования имеют более низкий риск развития систематических ошибок в сравнении с ретроспективными. Среди всех проспективных исследований максимальной достоверностью характеризуются двойные слепые РКИ. Их дизайн включает рандомизацию и использование слепого метода, что позволяет имитировать чистые экспериментальные условия, сводя к минимуму вероятность возникновения любых отклонений результатов от истины (bias). Таким образом, формируются группы, которые отличаются только по изучаемому признаку. Другие факторы, которые могут оказать влияние на результат, сведены к минимуму. При этом с помощью рандомизации можно свести к минимуму влияние как учтенных факторов, так и неучтенных, чего нельзя сделать в наблюдательных исследованиях. Кроме того, в рамках РКИ можно выделить внутренний и внешний контроль качества. Риск развития систематических ошибок связан не только с дизайном самого исследования, но и с качеством его проведения, включая заполнение первичной документации, корректную оценку первичных исходов всеми участниками исследования, репрезентативность включенных пациентов и т.д. Эти аспекты выходят за рамки «классической» пирамиды доказательств. Вместе с тем, возникает ряд других вопросов. Могут ли крупные когортные исследования давать более качественные результаты, чем небольшие РКИ? Насколько правомерно данные, полученные в крупном РКИ с жесткими конечными точками, ставить ниже выводов СО и МА, объединяющих данные небольших РКИ спорного качества? [9] Необходимо понимать, что иерархия доказательств справедлива только для исследований, которые проведены с высоким методологическим качеством [10]. Кроме того, при постановке ряда исследовательских вопросов может быть невозможно проведение РКИ по этическим или финансовым соображениям, и будут использоваться различные виды наблюдательных исследований. Необходимо также учитывать тот факт, что при объединении разных РКИ нарушается

² European Medicines Agency. ICH E9 statistical principles for clinical trials — Scientific guideline [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline>.

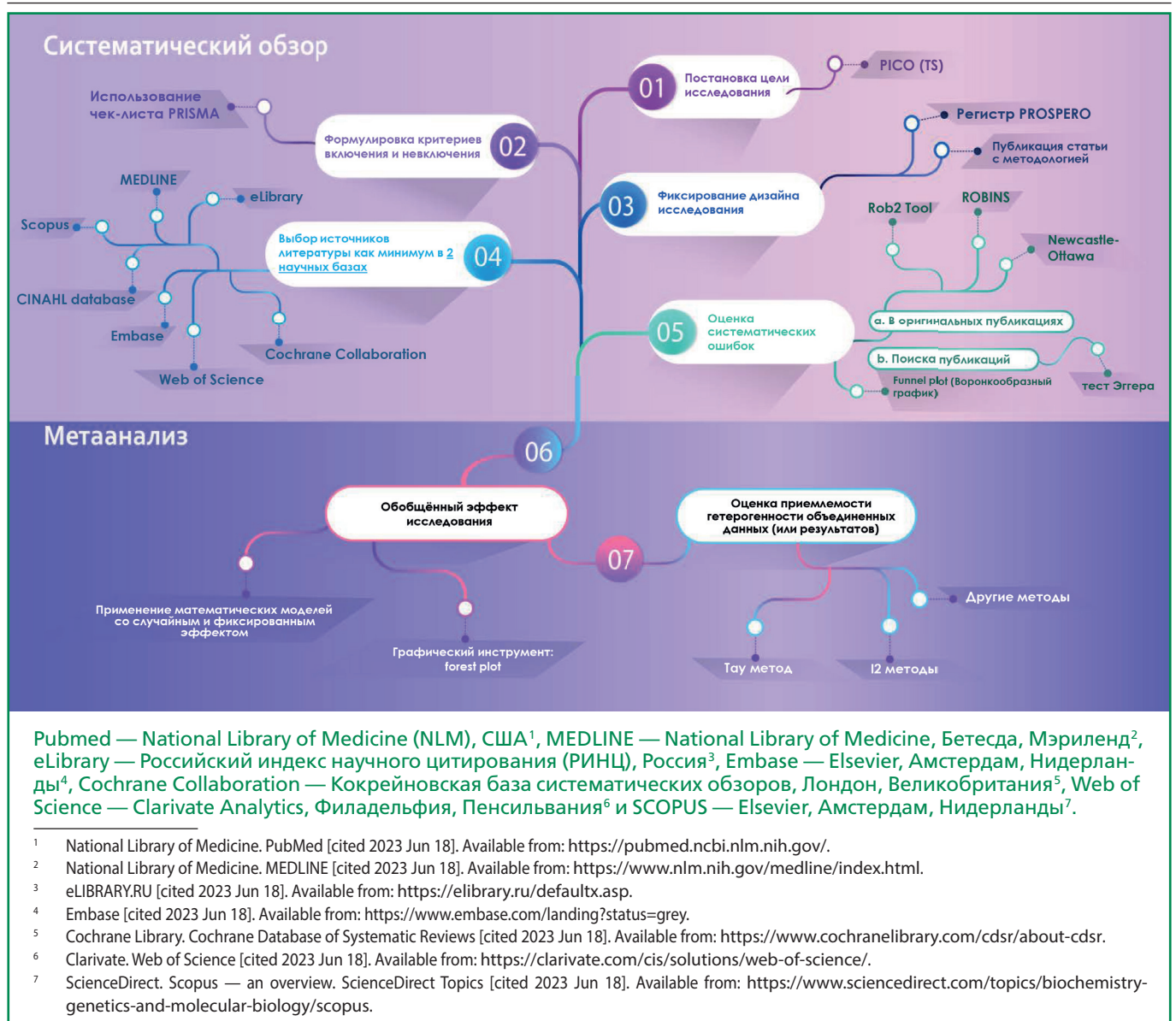


Рисунок 1. Алгоритм проведения систематических обзоров и метаанализов

принцип рандомизации. Принимая во внимание перечисленные аспекты, ряд авторов предлагает модифицировать пирамиду доказательств. Одни рекомендуют проводить не прямые разграничения между исследованиями, а делать волнистые линии [11], что отражает сомнения, описанные в первом вопросе. Другие предлагают вывести из пирамиды СО и МА и представлять их в виде линзы, через которую более пристально рассматриваются фактические данные, полученные в РКИ или других исследованиях [12, 13]. Также существуют рекомендации, которые отличаются от классического представления пирамиды в сторону построения «греческого храма» с учетом этапов получения научного знания, источников этих знаний и сделанных выводов [14].

Таким образом, в рамках эволюции мышления доказательной медицины классическая пирамида не позволяет ответить на ряд вопросов. Иерархия

доказательств — это, скорее, иерархия методологий. Каждая из них может предоставлять как хорошие (максимальное снижение систематических ошибок), так и плохие результаты в зависимости от корректности использования, интерпретации и ряда других факторов [15, 16].

Классический описательный обзор литературы и его отличия от систематического обзора литературы

Для того, чтобы перейти к рассмотрению СО, необходимо провести грань между описательным (классическим, повествовательным, нарративным) и систематическим обзорами литературы. Первый, как правило, включает только те работы, которые уже известны автору и подтверждают его гипотезу.

Таблица 1. Критерии постановки цели систематических обзоров и метаанализов (PICO(TS))

Критерии	Комментарии
P (Patient)	Какую группу пациентов (заболевание, его стадия, клиническая ситуация) планируется оценить
I (Intervention)	Какое вмешательство планируется изучить
C (Comparison)	С каким вмешательством планируется сравнить исследуемое вмешательство
O (Outcome)	Каков конечный исход исследования
T (Time)	Временной промежуток времени, который планируется оценить
S (Setting)	Оценка включаемой популяции с точки зрения оказания медицинской помощи (стационарная, амбулаторная помощь, дома престарелых и другие учреждения длительного ухода) и соответствие ее реальным клиническим условиям.

Он проводится без какой-либо четкой методологии, хотя в современных обзорных статьях можно встретить скудное и неполноценное описание литературного поиска, который, в большинстве случаев, трудно воспроизводится. Описательные обзоры присутствуют в монографиях, учебниках и диссертационных работах, не относятся к оригинальным исследованиям и отличаются невысоким уровнем достоверности [17]. В отличие от описательного, главным критерием достоверности систематического обзора является его воспроизводимость, полнота, прозрачность и понятная методология получения данных.

Тем не менее, классический описательный обзор литературы (коим является данная публикация) может быть полезен, например, в рамках переосмысления старых концепций и разработки новых путем объединения многих исследований. Также они позволяют произвести исторический экскурс в отношении развития той или иной научной мысли. Среди обзорных работ часто выделяют особую категорию – экспертное мнение («expert opinion»), отражающее представления известного и авторитетного исследователя по отношению к конкретному научному вопросу, что позволяет получить ценное субъективное мнение отдельного автора.

Систематические обзоры

Любой качественный СО должен соответствовать четырем принципам, демонстрирующим непредвзятость авторов исследования в отношении изучаемых вопросов, в соблюдении которых должен удостовериться читатель при ознакомлении с работой [17, 18]:

- Принцип методичности означает, что обзор подготовлен в соответствии с современными установленными требованиями, имеет строгую последовательность и систематичность действий.
- Принцип полноты или всеобъемлемости означает, что авторы приложили все усилия, чтобы найти и проанализировать все научные работы, которые соответствуют заявленным требованиям.
- Принцип прозрачности демонстрирует четкую последовательность действий, их логичность и наличие причинно-следственных связей.
- Принцип воспроизводимости. Он предполагает, что любой читатель при наличии соответствующих зна-

ний может воспроизвести полученные в СО данные, опираясь на заявленные базы данных и ключевые слова.

В рамках написания СО необходимо выделить следующие основные этапы, которые также представлены на рис. 1:

1. Постановка исследовательского вопроса;
2. Формулировка четких критериев отбора публикаций (включения и невключения);
3. Регистрация протокола исследования;
4. Всесторонний поиск имеющейся по этому вопросу литературы;
5. Оценка качества включенных исследований;
6. Оценка риска систематических ошибок.

Именно эти шаги позволяют ограничить риск систематической ошибки или предвзятости в рамках подготовки СО, что отличает его от описательного обзора и позволяет причислить к категории оригинальных исследовательских работ. При подготовке СО и МА следует пользоваться известными руководствами: PRISMA (предпочтительные компоненты для подготовки СО и МА («Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses» (Предпочтительные параметры отчетности для СО и МА)) [19], MARS (стандарты отчетности по МА) [20]; MOOSE (МА обзорных исследований в эпидемиологии) [21]. В них подчеркивается необходимость прозрачности и полноты методов представления данных и результатов СО и МА [22]. Кроме того, рекомендуется ознакомиться с одним из базовых документов – Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [23].

Наиболее популярными и авторитетными являются рекомендации PRISMA³, призывающие разработать протокол СО, в котором закрепляется обоснование проведения исследования, его основной вопрос (цель), а также методы поиска, отбора и анализа данных. Протокол должен быть обнародован и зарегистрирован в открытых базах данных (например, регистр PROSPERO⁴) до начала работы, что позволяет повысить достоверность полученных данных и избежать нецелесообразного дублирования результатов. Также возможна публикация протокола СО в виде самостоятельной статьи.

³ PRISMA Statement. TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES [cited 2023 Jun 16]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/>.

⁴ National Institute for Health and Care Research. PROSPERO. International prospective register of systematic reviews [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>.

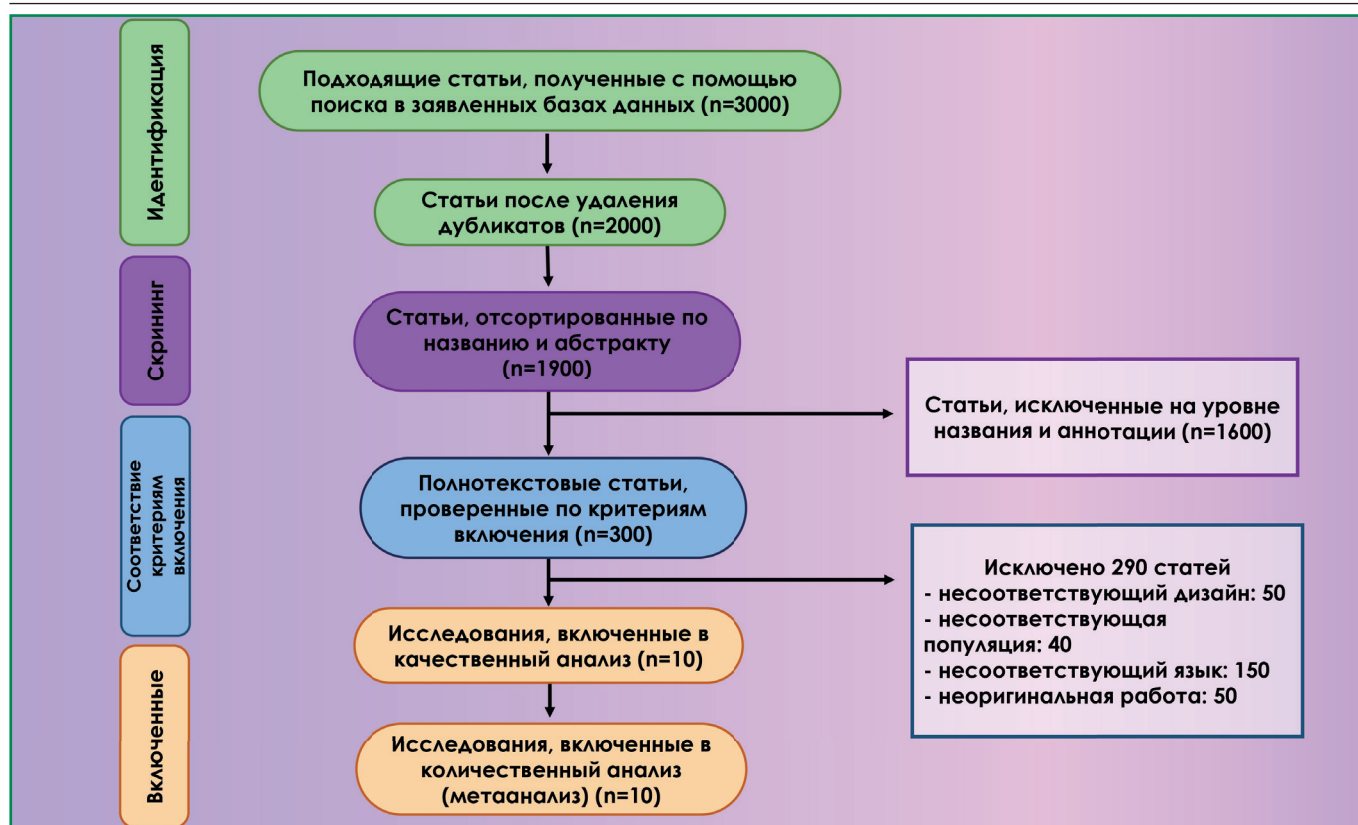


Рисунок 2. Диаграмма поиска литературы (диаграмма PRISMA).

Постановка конкретного исследовательского вопроса

Как при проведении любого оригинального исследования, перед началом СО литературы необходимо сформировать его цель. Она должна включать нулевую и альтернативную гипотезу (наличие или отсутствие разницы по изучаемому признаку в исследуемых когортах). Для СО и МА существуют критерии постановки цели, описываемые в терминах PICO(TS) [24]. Они представлены в табл. 1. С возможными примерами постановки цели читатель может ознакомиться в приведенных СО и МА [25, 26].

Постановка критериев исследования и выбор источников литературы

После постановки цели СО и МА формулируются критерии включения и невключения публикаций и их анализ, которые определяют границы обзора, в т.ч. временные. Те исследования, которые могут ответить на поставленный вопрос, должны быть найдены в рамках литературного поиска. Однако, не все найденные исследования будут включены в финальный анализ. Некоторые исследования могут оказаться ненадлежащего качества. Могут отсутствовать полнотекстовые статьи и т.д. [16].

Корректный поиск требует формулировки правильных ключевых слов и запросов, для чего реко-

мендуется использовать словарь терминов MeSH («Medical Subject Headings» (Рубрикатор медицинских заголовков)⁵. Согласно рекомендациям PRISMA необходимо выбрать не менее 2 источников поиска литературы, для чего могут быть использованы разнообразные базы данных (см. рис. 1). Поиск литературы должен проводиться не менее чем двумя авторами по выбранным ключевым словам и базам данных независимо друг от друга. Это позволяет снизить риск ошибки и предвзятости анализа. Первичный литературный поиск осуществляется по заголовкам и аннотациям, на основании чего формируется список потенциально релевантных публикаций, которые оценивают на предмет соответствия критериям включения и невключения при анализе полнотекстовых версий. Список включенных исследований должен быть согласован обоими авторами. Процесс разрешения разногласий между экспертами должен быть заранее определен и отражен в протоколе СО. Например, разногласия по поводу включения решаются консенсусом после рассмотрения критериев включения и невключения, соответствия статьи заявленной цели исследования и ее качества. При этом читатели должны понимать, почему исследования, которые могли быть включены, в итоге не попали в анализ, или почему были выбраны те или иные критерии отбора.

⁵ National Library of Medicine. MeSH — NCBI [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>.

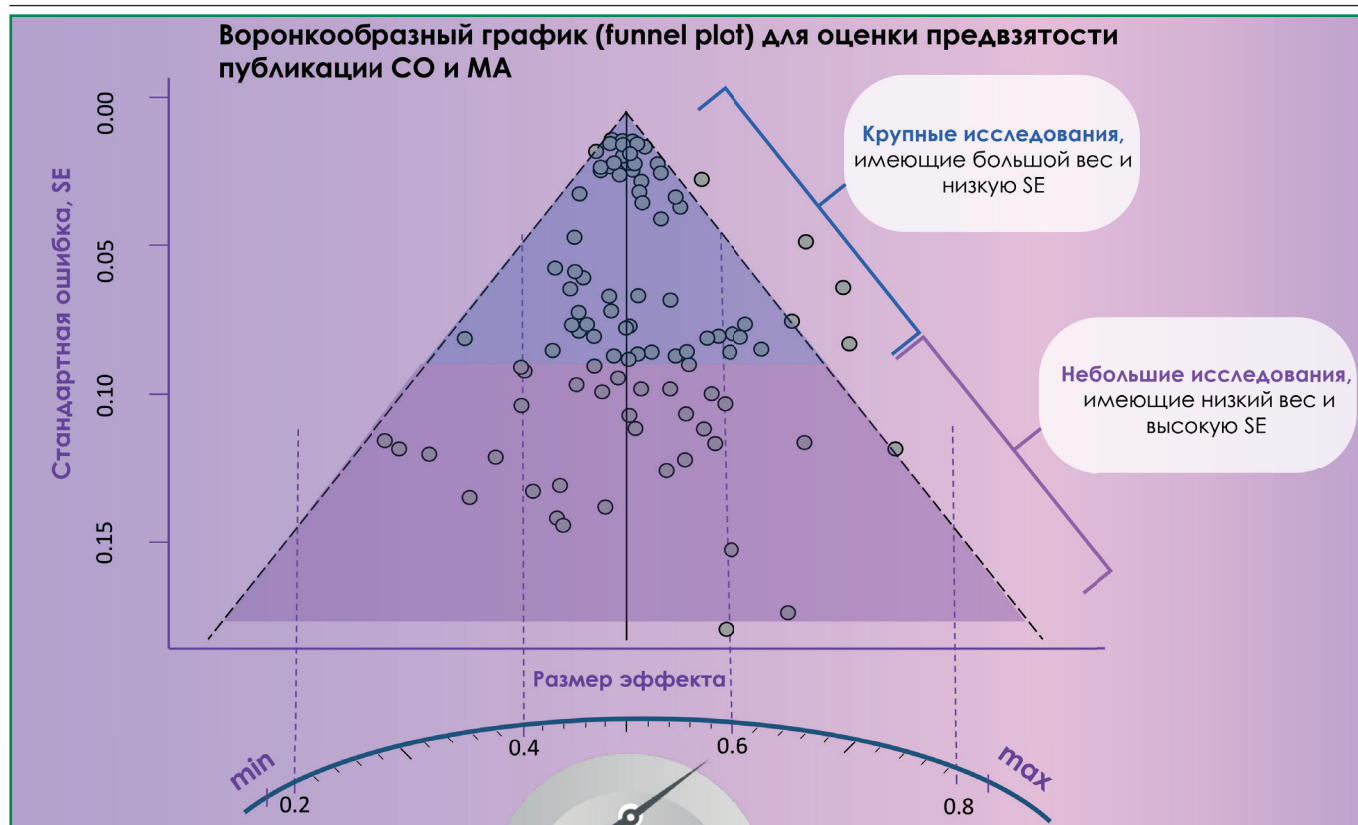


Рисунок 3. Воронкообразный график (funnel plot) для оценки предвзятости публикации СО и МА.

Стоит отметить, что сами авторы на основании разработанных критериев отбора задают чувствительность (поиск как можно большего количества статей, которые могут быть релевантными) и специфичность (проверка того, что эти статьи действительно релевантны) своего анализа. При этом регламентирующие документы по этому поводу отсутствуют.

Весь вышеописанный процесс должен быть зафиксирован диаграммой поиска источников литературы, пример которой представлен на рис. 2 [27].

Если на этапе поиска литературы были внесены изменения в его процесс (изменены критерии отбора, базы поиска или другие критические изменения), то их необходимо внести как в протокол исследования, так и в общедоступную регистрационную запись (PROSPERO)⁶.

Оценка качества включенных исследований и оценка публикационной ошибки (Publication bias)

Краеугольным камнем СО и МА является поиск качественной литературы [15, 16]. Тем не менее, даже если поиск проведен должным образом, риск

систематических ошибок может оставаться и быть связан не столько с процессом поиска, но и с качеством опубликованных исследований. Здесь можно выделить два аспекта: риск публикационной ошибки («publication bias» или более широкое понятие — «dissemination bias») и оценка качества найденных публикаций [15].

Публикационная ошибка — это явление, связанное с тенденцией публиковать в основном статистически значимые (положительные) результаты. Исторически считается, что работы с наличием статистической значимости ($p < 0,05$) публикуются чаще, чем исследования с негативным результатом. Более того, рецензенты и редакторы научных журналов охотнее принимают в печать положительные работы [28]. Также считается, что отрицательный результат может быть следствием низкого качества исследования. Такого рода подход в научном обществе несет за собой ряд негативных последствий. Во-первых, профили безопасности и эффективности вмешательства воспринимаются лучше, чем они могут быть, что представляет опасность для пациентов. Во-вторых, исследователи, не зная о факте проведения подобного исследования, могут самостоятельно и независимо запустить аналогичную работу, что ведет к потере времени и ресурсов. Таким образом, СО и МА могут сильно исказить сведения о препарате при отсутствии публикаций с негативными результатами.

⁶ National Institute for Health and Care Research. PROSPERO. International prospective register of systematic reviews [cited 2023 Jun 16]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Генерация случайных последовательностей (Ошибка отбора)	+	+	?	?	+	?	+	?
Скрытие распределения (Ошибка отбора)	?	?	?	?	+	?	?	+
Ослепление участников и исследователей (Ошибка, связанная с ходом исследования)	?	-	?	?	-	?	?	-
Ослепление оценки данных (Ошибка выявления)	?	+	?	?	+	?	?	+
Неполные данные (Ошибка, связанная с выбытием участников)	+	?	-	+	?	+	+	+
Выборочная отчетность (Ошибка в отчетности)	?	+	?	+	?	?	?	+
Другая ошибка	?	?	+	?	+	?	+	?

(+) — низкий риск систематической ошибки, (?) — имеются опасения в отношении риска систематической ошибки, (-) — высокий риск систематической ошибки. (+) — low risk of bias, (?) — unclear risk of bias, (-) high risk of bias.

Рисунок 4. Пример использования инструмента Rob 2 tool для оценки риска систематической ошибки в РКИ

Описанная проблема диктует необходимость включения в анализ не только опубликованных, но и неопубликованных данных. Для этого авторам необходимо оценить зарегистрированные в открытых базах данных (например, регистр clinicaltrials.gov⁷), но не опубликованные исследования, которые могут отвечать на поставленный вопрос [16]. Также дополнительные сведения могут быть получены при анализе материалов конференций, тезисов, допечатных сервисов (preprints.org⁸), на которых часто выкладываются результаты исследований задолго до официальной публикации. Другой возможностью может быть прямая связь с исследователями и прямой запрос результатов работы, которые могли быть опубликованы в журналах, не индексируемых в традиционных базах данных.

Для оценки риска публикационной ошибки принято использовать воронкообразный график (рис. 3) и тест Эггера («Egger's test») [29]. Первый представляет собой диаграмму, на которой по вертикальной оси размещается показатель точности измерения эффекта (чаще всего, это стандартная ошибка, величина которой обратно пропорцио-

нальна мощности исследования, или объём выборки), а по горизонтальной оси — размер эффекта. В результате такого построения крупные исследования с минимальной стандартной ошибкой и максимально точной оценкой эффекта вмешательства концентрируются на вершине воронки и формируют средний размер эффекта (вертикальная линия посередине), а остальные работы с меньшим размером выборок и большей стандартной ошибкой должны располагаться в пределах воронки симметрично относительно среднего эффекта. При этом исследования с меньшей выборкой дают более значимое отклонение размера эффекта от центральной величины, которое должно всегда носить симметричный характер. Основным признаком публикационного смещения является несимметричное распределение результатов в воронке, что свидетельствует о наличии пропущенных, вероятнее всего, неопубликованных, данных. Визуальную оценку симметричности воронкообразного графика рекомендуется дополнять проведением теста Эггера. При получении значения $p < 0,05$ асимметрию следует считать статистически значимой [29, 30].

Второй причиной возникновения ошибок при проведении СО и МА может быть включение некачественных исследований или отсутствие контроля качества. В исследованиях D. Moher и соавт. [19, 31]

⁷ National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/>.

⁸ Preprints.org. The Multidisciplinary Preprint Platform [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.preprints.org/>.

Таблица 2. Пример оценка качества нерандомизированных клинических исследований с помощью шкалы Newcastle-Ottawa

Автор	Отбор	Сопоставимость	Исход	Балл	Оценка качества
Автор 1	****	**	***	9	хорошее
Автор 2	**	**	**	6	удовлетворительное
Автор 3	*	*	**	4	низкое
Автор 4	***	**	*	6	низкое

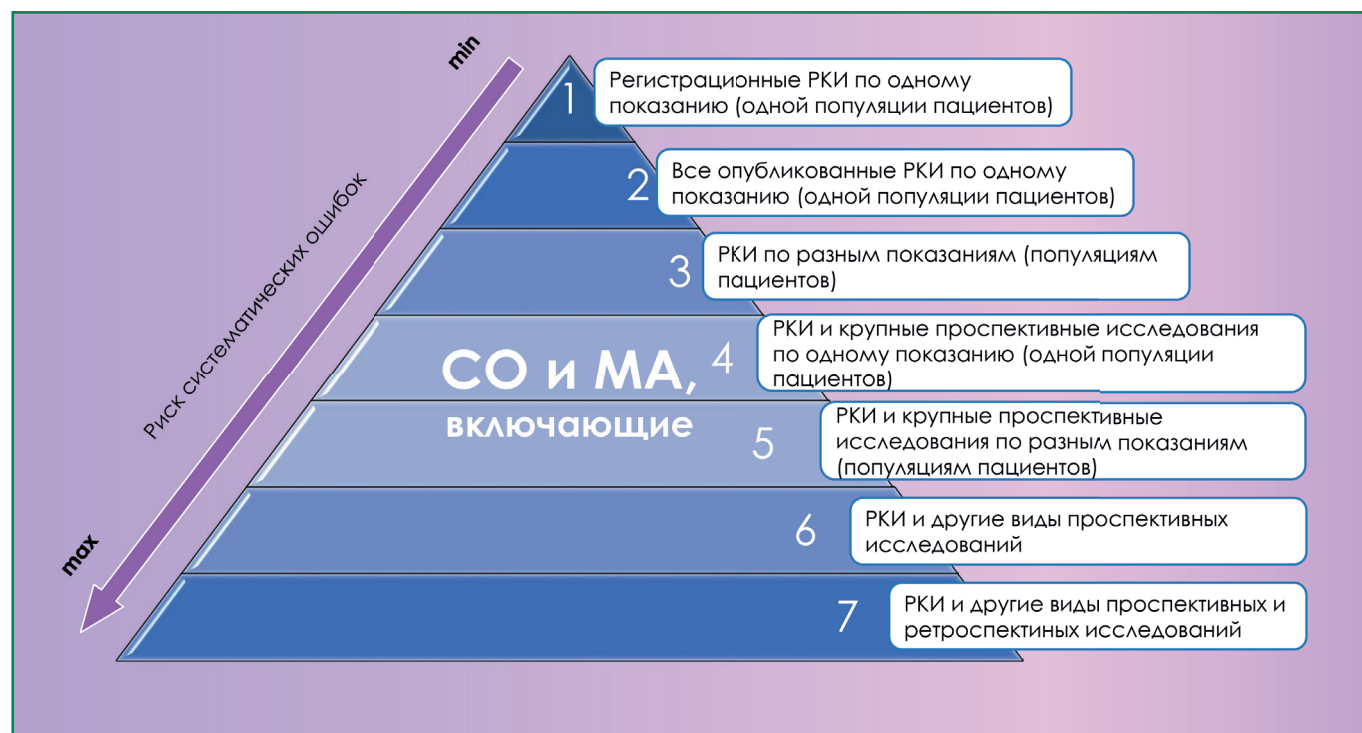


Рисунок 5. Риск систематических ошибок в зависимости от дизайна включенных исследований.

были оценены 240 СО и МА, и только в 48% случаев авторы проводили оценку качества включаемых публикаций. Дополнительная сложность состоит в отсутствии однозначных критериев оценки и рекомендаций по их интерпретации. В литературе имеются разнообразные чек-листы для определения качества РКИ, в частности шкалы Jadad, Delphi, шкала коллаборации Кокрана (Cochrane Back Review Group) [16]. Многие авторы и редколлегии журналов рекомендуют проводить оценку с помощью чек-листа CONSORT⁹, который, однако, создавался не столько для оценки качества РКИ, сколько для создания содержательных и полноценных отчетов о завершеном клиническом исследовании.

В рамках выполнения СО и МА для снижения риска систематических ошибок и оценки качества РКИ принято использовать инструмент – Cochrane Collaboration risk of bias assessment tool (RoB2 tool), представляющий собой валидированный опро-

сник по пяти доменам (рандомизация, отклонения от вмешательства, пропущенные значения исходов, измерение исхода, отбор результатов для публикации) с оценкой общей вероятности систематической ошибки, которая может быть низкой, высокой или вызывать некоторые опасения [22, 32]. Обычно результаты такой оценки приводятся в виде разноцветной таблицы с обозначением качества исследования по каждому домену и общей оценки (рис. 4). С помощью разработанного Cochrane Collaboration инструмента в формате Excel весь процесс проводится в автоматическом порядке с формированием финальной таблицы. На текущий момент есть переведенная на русский язык предыдущая версия инструмента – RoB1. Она может быть проще для восприятия и понимания, чем RoB2 tool [33]. Для нерандомизированных клинических исследований были предложены самостоятельные инструменты, в частности, шкала Newcastle-Ottawa и ROBINS-I [34-37]. Первая представляет собой опросник по трем доменам, в которых исследование в сумме может получить от 0 до 9 баллов: отбор (0-4 звезды), сопоставимость (0-2 звезды) и исходы (0-3

⁹ EQUATOR Network. Reporting guideline. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>.

звезды). При этом не существует однозначной интерпретации результатов: одни авторы предлагают учитывать общую сумму (≤ 5 — низкое качество, 6-7 — умеренное качество, 8-9 — высокое качество) [37], в то время как другие делают акцент на распределении звезд по доменам [38] (хорошее качество: 3-4 звезды в домене отбора, и 1-2 звезды в домене сопоставимости, и 2-3 звезды в домене исходов; удовлетворительное качество: 2 звезды в домене отбора, и 1-2 звезды в домене сопоставимости, и 2-3 звезды в домене исходов; низкое качество: 0-1 звезда в домене отбора, или 0 звезд в домене сопоставимости, или 0-1 звезда в домене исходов). Пример интерпретации шкалы Newcastle-Ottawa приведен в табл. 2. Более подробная информация по данной шкале читатель представлена в статье О. Ю. Ребровой и В. К. Федяевой [37]. С помощью инструмента ROBINS-I [34] оценка производится также по трем доменам: до вмешательства (конфаундеры, отбор), во время вмешательства (классификация вмешательств), после вмешательства (отклонения от вмешательств, пропущенные значения, измерение исхода, отбор результатов), однако интерпретация полученных результатов усложнена, а автоматизированная форма по аналогии с инструментом RoB2 tool [35] до сих пор не разработана, что ограничивает удобство использования инструмента.

Отдельно стоит отметить, какие исследования авторы включают в СО и МА, т.к. их дизайн напрямую влияет на риск возникновения систематических ошибок. Можно выделить несколько возможных ситуаций, которые представлены на рис. 5.

Тем не менее, вопросы, связанные с включением отобранных работ и оценкой их качества, представляют большую проблему. Авторы могут найти только те работы, которые были опубликованы. Таким образом, объединение данных может приводить не только к уменьшению ошибки второго рода, но и к увеличению риска систематических ошибок. Наиболее предпочтительным с точки зрения строгости проведения является объединение результатов всех регистрационных РКИ у одной (схожей) популяции пациентов, например: пациентов с фибрилляцией предсердий или хронической сердечной недостаточностью.

Среди прочих регистрационные РКИ (РКИ, результат которых привел к регистрации нового препарата или нового показания), являются наиболее предпочтительными, т.к. проходят как внутренний, так и внешний этап контроля качества. Внешний контроль качества проводит Министерство здравоохранения (или несколько министерств, если РКИ международное) в момент получения разрешения и подачи финального отчета. Внутреннюю валидацию проводят внутри компании-производителя на этапе инициации исследования и подачи досье на регистрацию. Эксперты внутри компании оценивают

как бизнес-необходимость, так и клиническую необходимость, исходя из полученного профиля эффективности/безопасность. Другими словами, сам факт регистрации повышает достоверность полученных данных в РКИ. Менее предпочтительной является оценка результата всех РКИ, посвященных изучению конкретной популяции пациентов. Риск развития систематических ошибок может быть выше при объединении разных популяций пациентов, получающих вмешательство по различным показаниям. В таких ситуациях необходимо разделять клиническую гетерогенность, которую оценивают авторы МА и статистическую, которую оценивает выбранный статистический пакет [32]. Объединение работ с разными дизайнами, например РКИ и крупных наблюдательных проспективных исследований (когортных или медицинских регистров) может увеличивать риск ошибки, что связано, как с более низким общим уровнем доказательности, так и с размером самих когорт, определяющих удельный вес эффекта в процессе синтеза данных. При существенном различии популяций когортного исследования и РКИ, результаты последнего могут «раствориться» в первом. Наименее предпочтительным с этой точки зрения является включение результатов ретроспективных исследований в СО и МА.

Предложенная авторами настоящей статьи пирамида имеет один большой недостаток. Она не включает информацию о дизайне РКИ (двойное слепое исследование или простое; какие конечные точки оценивались, были ли использованы релевантные статистические методы и много другое), что также может влиять на достоверность полученных данных. Впрочем, факт прохождения регистрации (регистрационные РКИ) может нивелировать этот недостаток, т.к. в каждом конкретном случае, эксперты, которые работают в регулирующих органах оценивают все эти аспекты и риск влияния этих аспектов на результат исследования.

Математический синтез результатов исследований и анализ обобщенного эффекта

Не все СО заканчиваются выполнением МА, но все МА должны начинаться с проведения СО. МА — статистическая технология для объединения индивидуальных эффектов отдельных исследований с целью оценки его обобщенной величины. Он выполняется в том случае, когда отобранные работы схожи по клиническим характеристикам, используемой методологии, а также гомогенны в отношении величины эффекта вмешательства [16, 39]. Результатом синтеза данных является обобщенная величина отношения шансов (ОШ) или относительного риска (ОР) для качественных показателей или (стандартизированная) разность средних для количественных величин

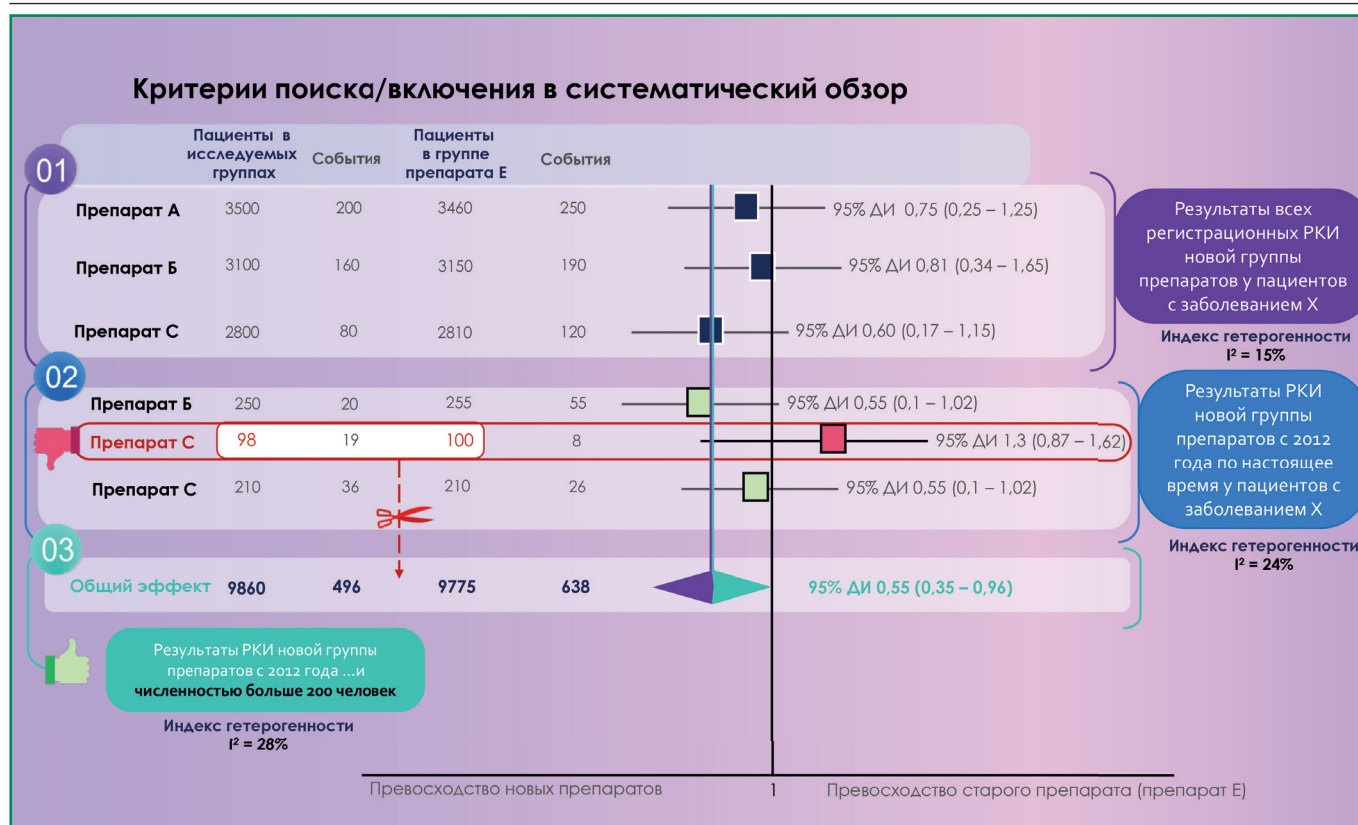


Рисунок 6. Обобщение результатов систематических обзоров и метаанализов по данным всех опубликованных РКИ с 2012 г. по настоящее время и численностью более 200 человек (гипотетический пример).

с расчетом их 95% доверительного интервала (ДИ). Визуально это представляется в виде графика forest plot, позволяющего оценить размер эффекта в каждом из включенных исследований, наличие или отсутствие разнонаправленности результатов, а также вклад каждой конкретной работы в обобщенный результат [40].

ДИ – это диапазон значений, содержащий истинную величину эффекта всех включенных исследований, который традиционно задается на уровне 95% [41]. Это означает, что при многократном отборе различных выборок из одной и той же генеральной совокупности 95% из них будут содержать истинный параметр величины эффекта [41, 42]. Графически ДИ принято представлять в виде ромба, ширина которого соответствует величине интервала для обобщенной оценки, а по центру проходит вертикальная пунктирная линия, отражающее среднее значение [43]. Чем шире ДИ, тем выше неопределенность в отношении величины эффекта. При этом величина ДИ обратно пропорциональна размеру выборки, поэтому исследования с большим числом включенных пациентов дают более узкие границы ДИ. Его ширина также зависит от вариабельности изучаемого параметра во включенных исследованиях. Чем выше вариабельность, тем больше ДИ. Определенная вариабельность всегда присутствует в МА, поскольку каждое исследование имеет свою выборку с различной величиной эффекта.

Выбор уровня статистической значимости также влияет на ширину ДИ: она будет больше при значимости в 99% и меньше при значимости в 90% [41, 42, 44].

Оценка гетерогенности объединенных исследований

Данный этап подразумевает оценку адекватности объединения результатов разных исследований между собой [44]. При этом можно выделить математическую и клиническую оценку. Например, при объединении исследований, оценивающих влияние употребления томатов, картофеля, моркови и других овощей на риск развития рака толстого кишечника, общий эффект в рамках МА будет свидетельствовать о влиянии всех продуктов на заявленный исход, но не сможет дать информацию о воздействии каждого из них. Поэтому результаты любого МА необходимо оценить с клинической точки зрения на предмет целесообразности объединения различных воздействий и популяций. Например, можно ли объединять результаты исследований, изучавших использование низких доз препарата у легкой категории больных и высоких доз у пациентов с тяжелыми формами заболевания [45]? Таким образом, возможность выявления причинно-следственных связей в рамках

СО и МА, объединяющих различных пациентов с неодинаковым периодом наблюдения, разными условиями оказания медицинской помощи и сопутствующими состояниями, носит ограниченный характер. Именно поэтому основной клинический вопрос СО и МА рекомендуется формулировать в соответствии с терминами PICOS(TS) [24], что позволяет конкретизировать популяцию и условия измерения эффекта.

Потенциально важные различия отдельных исследований, объединенных в рамках МА, называют гетерогенностью. Под ней понимают различия в истинных размерах эффекта и потенциально влияющих на него факторах [22]. Для ее оценки разработано несколько статистических критериев: Q-критерий Кокрана (показатель общей дисперсии внутри исследования), статистика I² (отношение вариативности результатов между исследованиями к общей наблюдаемой вариации) и t² (показатель дисперсии между исследованиями) [22]. Обычно показатель I² <0,25 (25%) характеризует низкую гетерогенность, от 0,25 (25%) до 0,5 (50%) – умеренную гетерогенность и >0,5 (50%) – высокую гетерогенность. Неоднородность можно исследовать и иногда управлять ею, но ее нельзя устранить [22].

Возможность манипулирования данными в рамках подготовки СО и МА

Для того, чтобы обсудить риск манипуляций данными в рамках подготовки СО и МА, приведем гипотетический пример. Есть группа новых лекарственных препаратов, каждый из которых был изучен в рамках регистрационного РКИ в схожей популяции пациентов сравнении со стандартной терапией. При этом во всех РКИ выявлена тенденция к снижению частоты развития какого-либо события (например, по критериям безопасности или эффективности у определенной группы больных). Для того чтобы провести методологически правильный СО и МА, необходимо сформулировать клинический вопрос в соответствии с терминами PICO(TS), определить критерии поиска и зарегистрировать протокол в регистре PROSPERO.

Результаты математического объединения данных регистрационных РКИ представлены на рис. 6, этап 1. Величина обобщенного эффекта демонстрирует отсутствие статистически значимых различий по изучаемому исходу: ОШ, 0,70; 95% ДИ, 0,55-1,19. В результате объединения данных обобщенный 95% ДИ оказался меньше такового для каждого отдельного исследования, но его верхняя граница пересекает единицу, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий. Результаты выполненной работы должны быть опубликованы с выводом об отсутствии значимых различий. Между тем, расположение верхней границы 95% ДИ недалеко от единицы позволяет предположить наличие статистически значимых различий при дальнейшем увеличении

числа участников исследования, чего можно добиться путем включения в СО и МА ранее неучтенных работ. Но проведение повторного анализа с расширенными критериями включения требует обновления протокола и его повторной публикации в открытых регистрах во избежание спекуляций.

Допустим, что авторы решили пойти таким путем, и после публикации результатов первой работы, изменили исходные критерии поиска и отбора литературных источников, включив в анализ все возможные РКИ, которые были опубликованы в период 2012-2023 годов. При этом из критериев поиска исключается слово «регистрационные», т.к. для регистрации показаний достаточно одного качественного РКИ, а все последующие исследования не обязаны находить отражение в официальной инструкции к препарату. Тем не менее, это позволит увеличить выборку пациентов и мощность МА для подтверждения ранее выявленной статистически незначимой тенденции (рис. 6, этап 2).

Обновленный анализ с включением трех дополнительных исследований также не продемонстрировал значимых преимуществ новых препаратов: ОШ, 0,60; 95% ДИ, 0,40-1,02. Несмотря на увеличение количества пациентов, обобщенный эффект не достиг уровня статистической значимости, но было отмечено увеличение индекса гетерогенности I² с 15% до 24%, который все еще сохранил низкое значение. Результаты обновленного анализа также должны быть опубликованы, но авторы решают продолжить литературный поиск с дальнейшим изменением критериев отбора.

Во всех исследованиях тренд изучаемого показателя был направлен в пользу новой группы препаратов за исключением единственной работы (см. рис. 6, этап 2.) Несмотря на небольшой размер выборки негативного исследования, именно его вклад, по-видимому, не позволил общему эффекту достичь уровня статистической значимости. При формировании других критериев отбора, которые бы исключили из анализа негативную работу, обобщенный 95% ДИ может выйти за пределы единицы, как представлено на рис. 6, этап 3.

Этого можно достичь очередным изменением критериев включения и невключения, которые позволяют проигнорировать негативное исследование путем введения нового ограничения по численности участников. Включение РКИ с определенным количеством пациентов может быть логичным и оправдано авторами. Например, небольшие исследования зачастую имеют более низкое качество, что, однако касается не только размера выборки, но и использования слепого метода, наличия плацебо-контроля и прочих методологических особенностей, которые должны быть оценены с использованием валидных инструментов. Таким образом, более обоснованным выглядит исключение работ по критериям оценки качества, а не по размеру выборки.

Если авторы следуют необходимым правилам, то они должны каждый раз публиковать обновленные результаты, даже если статистической разницы получить не удастся (см. рис. 6). В реальной практике последний вариант работы может стать единственно опубликованным, в особенности, когда не проводилась заблаговременная регистрация протокола СО и МА в открытых источниках. Дополнительным источником манипуляции может быть выбор модели МА. Например, модель фиксированных эффектов (fixed effects) или модель случайных эффектов (random effects). При отсутствии зарегистрированного протокола возможен выбор той модели, которая дает статистические различия между группами. С целью минимизации манипуляций, критерии выбора модели МА рекомендуется описывать в протоколе исследования, а выбор модели должен быть обоснован результатами оценки статистической гетерогенности.

Таким образом несмотря на наличие строгих правил и регламента выполнения СО и МА, необходимо опасаться таких ситуаций, когда финальный анализ может предшествовать регистрации протокола в регистре PROSPERO. В таком случае, СО и МА превращается по методологии проведения в ретроспективное когортное исследование, что не позволяет ставить его выше РКИ.

Пример изменения итогового результата МА в зависимости от включенных клинических исследований

Пациенты с перенесенным венозным тромбозом с осложнением (ВТЭО) на фоне онкологического заболевания, согласно современным клиническим рекомендациям, нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии и вторичной профилактики. До недавнего времени «золотым стандартом» был далтепарин, который в отличие от антагонистов витамина К позволял снизить риск рецидива ВТЭО без увеличения геморрагических осложнений и летального исхода [46]. Однако длительный прием инъекционного препарата снижал приверженность к терапии у пациентов [47]. Поэтому, когда появились прямые оральные антикоагулянты, которые были лишены необходимости ежедневных инъекций, встал вопрос о клинической возможности их назначения пациентам с ВТЭО и онкологическим заболеванием. Всего было проведено 4 РКИ с ПОАК, 3 из которых оценивали эффективность (SELECT-D (ривароксабан), HOKUSAI-VTE Cancer (эдоксабан), CARAVAGGIO (апиксабан)). и одно исследование (ADAM VTE (апиксабан)) оценивало безопасность в качестве первичной конечной точки. В ряде РКИ ПОАК демонстрировали снижение частоты рецидива ВТЭО. Для оценки возможности снижения рецидивов ВТЭО на фоне применения ПОАК по сравнению с далтепаринном были проведены СО и МА. При этом, при

включении всех исследований удалось продемонстрировать статистическое значимое снижение рецидивов [48], при включении исследований с хорошим качеством (исключив исследование ADAM VTE) — такого эффекта продемонстрировано не было [49]. Более подробно с деталями неоднозначности результатов исследования ADAM VTE можно ознакомиться в публикации К. В. Лобастова и И. В. Счастливецца [46].

Разные данные наблюдаются по оценке катетер-управляемого тромболиза (КУТ) и системного тромболиза на риск развития посттромботической болезни (ПТБ) у пациентов, перенесших проксимальный тромбоз глубоких вен. Так, МА 4 РКИ утверждает, что КУТ снижает риск развития ПТБ [50]. Аналогично, МА 6 РКИ показал, что КУТ снижает риск развития ПТБ [51]. Другой МА 6 РКИ утверждает, что системный тромболитизис и КУТ не снижает риск развития ПТБ [52]. МА 10 когортных исследований и РКИ утверждает, что КУТ снижает риск развития ПТБ, но этот эффект наблюдается только в когортных исследованиях, но не в РКИ [53]. МА 19 РКИ утверждает, что любой тромболитизис, включая системный и КУТ, снижает риск развития ПТБ [54]. Сетевой МА 7 РКИ утверждает, что ни один эндоваскулярный способ, включая КУТ, механическую тромбэктомия, фармако-механическую тромбэктомия, не снижает риск развития ПТБ [55]. При этом, исследования, которые входили в представленные МА, не всегда совпадали. Таким образом, в рамках поиска в представленных МА авторы включали зачастую разные исследования, что и влияло на результат.

Таким образом, приведенные примеры демонстрируют, как могут меняться результаты СО и МА в зависимости от критериев включения публикаций в СО и оценки качества включаемых исследований.

Нерешенные вопросы методологии проведения СО и МА

В 1976 г. G. Glass назвал метаанализ анализом анализов [3, 16]. Продиктовано это было первоочередной необходимостью снижения вероятности ошибки второго рода путем увеличения мощности исследования. Современное понимание МА соответствует этому заявлению. Стоит отметить, что несмотря на вторичный анализ данных, в рамках МА не принято проводить коррекцию ошибки первого рода в отличие от РКИ, где всегда должна проводиться поправка на множественные сравнения. Кроме того, синтез данных несет угрозу суммирования риска возможных систематических ошибок каждого оригинального исследования [56]. При этом ни один из статистических пакетов не позволяет оценить возможные операционные ошибки. Основным механизмом снижения их вероятности

в рамках в МА можно считать адекватные критерии объединения исследований и критическую оценку включенных публикаций. По данным D. Moher и соавт. [19] из 240 МА качество исследований включенных РКИ было оценено только в 48% случаев. При этом необходимо понимать, что любое включение некачественных данных снижает достоверность результатов СО и МА [30]. Такого рода МА могут транслировать вводящую в заблуждение информацию. Ряд авторов в качестве критерия качества МА рассматривает только число включенных событий. Так, МА с общим числом событий <200 могут быть полезны только для выработки гипотез. Валидными и надежными МА можно считать анализ с событиями больше 200. Впрочем, данный подход не оценивает качество включаемых исследований. События, которые были оценены в рамках РКИ, могут отличаться по достоверности от событий, которые были зафиксированы в крупных проспективных исследованиях, не говоря о ретроспективных анализах. Последние, в свою очередь, по размеру выборки часто превышают РКИ, а их удельный вес доминирует в обобщенном анализе.

Особую роль в методологии проведения СО и МА играет качественный поиск литературы по заранее спланированным критериям. В исследовании A. Dechartres и соавт. [57] было показано, что разные подходы к включению исследований приводят к различным оценкам размера эффекта и интерпретации результатов. Ключевой вывод их анализа заключается в том, что используемый исследователем подход к отбору публикаций во многих случаях не только влияет на величину предполагаемого эффекта оцениваемого вмешательства, но и в некоторых случаях изменяет статическую значимость различий [22, 54]. Кроме того, ряд экспертов уделяют внимание дате завершения включенных в СО и МА РКИ. Чем позже были проведены РКИ, тем более был выражен изучаемый эффект [58]. Это возможно объяснить снижением остаточного риска. Каждое последующее исследование проводится на фоне системной терапии, которая продемонстрировала свой эффект ранее, и каждому последующему препарату необходимо показать дополнительную дельту эффективности [9].

Для любого оригинального исследования (коим являются СО и МА) важным аспектом считается критическая оценка полученных результатов самими авторами исследования. Они должны описать ограничения исследования, его методологическое качество и влияние этих и других факторов на конечный результат. Отсутствие этой информации или формальный подход в ее предоставлении может свидетельствовать о недостаточной прозрачности в описании исследования и сокрытии важных его аспектов. Напротив, в качественных СО и МА эта информация должна быть представлена в достаточном объеме и позволять провести всеобъемлющую оценку результатов исследования читателем.

Большую проблему доверия к результатам СО и МА несет риск публикационной ошибки, о чем говорилось ранее. Относительно редкая публикация исследований с негативными (статистически незначимыми) результатами приводит к переоценке величины изучаемого в рамках СО и МА эффекта. Поэтому для корректного изучения исследовательского вопроса возникает потребность поиска неопубликованных результатов. Авторы СО и МА должны четко прописывать, какие действия предпринимались для такого рода поиска. С целью минимизации риска публикационной ошибки, редакторам журналов, рецензентам и редакционным коллегиями следует уделять особое внимание исследованиям, не достигшим статистически значимых результатов, но имеющим высокий методологический уровень и качество.

Эти и многие другие аспекты потенциально влияют на количественные результаты и качественную интерпретацию МА [22]. Тем не менее, учитывая огромный объем научной информации, публикуемой каждый год, СО и МА являются важным инструментом оценки медицинских методов лечения, особенно в тех случаях, когда данных РКИ недостаточно [17]. Правильно проведенный СО и МА требует привлечения междисциплинарных команд, которые проведут грамотный поиск литературы и последующий синтез данных. СО и МА должны быть проведены методически корректно, включая, но не ограничиваясь этапами, которые были приведены на рис. 1. При написании работы авторы должны руководствоваться принципами методичности, полноты, прозрачности и воспроизводимости, а информация должна быть представлена в непредвзятой, структурированной, ясной и прямой форме [44].

Закключение

Учитывая возможность манипуляции данными в рамках создания СО и МА не совсем корректно результаты, полученные в них ставить выше результатов, полученных в качественных РКИ. СО и МА могут дополнить или дать информацию, которую невозможно получить в рамках РКИ в связи с низкой мощностью. Особенно это важно при анализе профиля безопасности препаратов, а также, дополнительных свойств, что может быть хорошей базой для проведения последующих РКИ.

Отношения и Деятельность. Навасардян А. Р. является руководителем региональных медицинских советников в компании АО «БАЙЕР», Микаелян М. В. является руководителем медицинской поддержки бизнеса бизнес-юнита «Общая терапия» АО «БАЙЕР» на момент написания статьи. Этот факт не оказал влияния на содержание публи-

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

Relationships and Activities. Navasardyan A. R. is the MSL Manager (Bayer JSC), and Mikaelyan M. V. is the Medical Affairs Manager for Cardiovascular Portfolio (Russia and CIS) (Bayer JSC) at the time of writing. This fact did not influence the content of the publication, and all authors declare no potential conflicts of interest that need to be disclosed in this article.

References/Литература

1. Paul M, Leibovici L. Systematic review or meta-analysis? Their place in the evidence hierarchy. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:97–100.
2. Pearson K. Report on Certain Enteric Fever Inoculation Statistics. *Br Med J*. 1904;2(2288):1243–6.
3. Greco T, Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G. Meta-analysis: pitfalls and hints. *Heart Lung Vessels*. 2013;5(4):219–25.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. DOI:10.1136/bmj.324.7329.71.
5. Al-Gobari M, Le HH, Fall M, et al. No benefits of statins for sudden cardiac death prevention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171168. DOI:10.1371/journal.pone.0171168.
6. 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.
7. Pongpanich P, Pitakpaiboonkul P, Takkavatakarn K, et al. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(12):2261–78. DOI:10.1007/s11255-018-1991-x.
8. Pannucci CJ, Wilkins EG. Identifying and avoiding bias in research. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(2):619–25. DOI:10.1097/PRS.0b013e3181de24bc.
9. Navasardyan AR, Martsevich SYu. Endpoints: types, selection, interpretation of the results obtained on the example of cardiology studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3243 (In Russ.) [Навасардьян А.Р., Марцевич С.Ю. Конечные точки: виды, особенности выбора, интерпретация полученных результатов на примере кардиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3243]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3243.
10. Greenhalgh T. How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine. Trans. from Eng./edit. by Denisova IN, Saytkulova KI, Leonova VP. 4th edition. M.: GEOTAR-Media, 2019 (In Russ.) [Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. Пер. с англ./под ред. Денисовой И.Н., Сайткуловой К.И., Леоновой В.П. 4-е изд. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2019].
11. Chloros GD, Prodromidis AD, Giannoudis PV. Has anything changed in Evidence-Based Medicine? *Injury*. 2022;50(20):1383(22)00289–3. DOI:10.1016/j.injury.2022.04.012.
12. Arieta-Miranda JM, Ruiz-Yasuda CC, Pérez Vargas LF, et al. New Pyramid Proposal for the Levels of Scientific Evidence According to SIGN. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149(4):841e–3e. DOI:10.1097/PRS.00000000000008946.
13. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med*. 2016;21(4):125–7. DOI:10.1136/ebmed-2016-110401.
14. Salvador-Carulla L, Lukersmith S, Sullivan W. From the EBM pyramid to the Greek temple: a new conceptual approach to Guidelines as implementation tools in mental health. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2017;26(2):105–14. DOI:10.1017/S2045796016000767.
15. Schulte MC. Evidence-Based Medicine — A Paradigm Ready To Be Challenged? How Scientific Evidence Shapes Our Understanding And Use Of Medicine. 1st edition. Berlin: J.B. Metzler; 2020.
16. Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. Systematic review and meta-analysis: pitfalls of methods. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):180–185 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Систематический обзор и мета-анализ: подводные камни методов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):180–185]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-2-180-185.
17. Vetter TR. Systematic Review and Meta-analysis: Sometimes Bigger Is Indeed Better. *Anesth Analg*. 2019;128(3):575–83. DOI:10.1213/ANE.00000000000004014.
18. Murad MH, Jaeschke R, Devereaux P, et al. Chapter 22: The Process of a Systematic Review and Meta-analysis. In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, eds. *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. 3rd edition. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015. pp. 459–69.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. DOI:10.1371/journal.pmed.1000097.
20. APA Publications and Communications Board Working Group on Journal Article Reporting Standards. Reporting standards for research in psychology: why do we need them? What might they be? *Am Psychol*. 2008;63(9):839–51. DOI:10.1037/0003-066X.63.9.839.
21. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283(15):2008–12. DOI:10.1001/jama.283.15.2008.
22. Berlin JA, Golub RM. Meta-analysis as evidence: building a better pyramid. *JAMA*. 2014;312(6):603–5. DOI:10.1001/jama.2014.8167.
23. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2019.
24. Riva JJ, Malik KMP, Burnie SJ, et al. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc*. 2012;56(3):167–71.
25. Lobastov KV, Schastlivtsev IV, Kovalchuk AV, et al. Rivaroxaban in comparison with low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Angiology and Vascular Surgery*. 2022;28(4):126–34 (In Russ.) [Лобастов К.В., Счастливец И.В., Ковальчук А.В., Пяцкая А.В. и др. Ривароксабан в сравнении с низкомолекулярными гепаринами при лечении онко-ассоциированного тромбоза: систематический обзор и метаанализ. Ангиология и сосудистая хирургия. 2022;28(4):126–134]. DOI:10.33029/1027-6661-2022-28-4-126-134.
26. Gould D, Dowsey M, Spelman T, et al. Patient-related risk factors for unplanned 30-day readmission following total knee arthroplasty: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019;8(1):215. DOI:10.1186/s13643-019-1140-3.
27. Schober P, Vetter TR. Systematic Review in Clinical Research. *Anesth Analg*. 2020;131(3):762–3.
28. Vlasov VV. How to write a review of literature. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011;11(6):94–100 (In Russ.) [Власов В.В. Как написать обзор литературы. Российский Вестник Акушера-Гинеколога. 2011;(6):94–100].
29. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–34. DOI:10.1136/bmj.315.7109.629.
30. Lin L, Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2018;74(3):785–94. DOI:10.1111/biom.12817.
31. Berger VW, Alpersen SY. A general framework for the evaluation of clinical trial quality. *Rev Recent Clin Trials*. 2009;4(2):79–88. DOI:10.2174/157488709788186021.
32. Muka T, Glisic M, Milic J, et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(1):49–60. DOI:10.1007/s10654-019-00576-5.
33. Rebrova OYu, Fedyaeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and validation of the Cochrane Questionnaire to assess risks of bias in randomized controlled trials. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2015;(1):9–17 (In Russ) [Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские Технологии. Оценка и выбор. 2015;(1):9–17].
34. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. DOI:10.1136/bmj.i4919.
35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. DOI:10.1136/bmj.l4898.
36. Lo CKL, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:45. DOI:10.1186/1471-2288-14-45.

37. Rebrova OYu, Fediaeva VK. The Questionnaire to Assess the Risk of Systematic Bias in Non-Randomized Comparative Studies: the Russian-Language Version of the Newcastle-Ottawa Scale. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2016;3(25):14-9 (In Russ.) [Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016;3(25):14-9].
38. Hartling L, Hamm M, Milne A, et al. Validity and Inter-Rater Reliability Testing of Quality Assessment Instruments [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012. Report No.:12-EHC039-EF.
39. Khan KS, Zamora J. Systematic reviews to support evidence-based medicine: how to appraise, conduct and publish reviews. 3rd edition. Boca Raton: CRC Press; 2023.
40. Shim SR, Kim SJ. Intervention meta-analysis: application and practice using R software. Epidemiol Health. 2019;41:e2019008. DOI:10.4178/epih.e2019008.
41. Schober P, Bossers SM, Schwarte LA. Statistical Significance Versus Clinical Importance of Observed Effect Sizes: What Do P Values and Confidence Intervals Really Represent? Anesth Analg. 2018;126(3):1068-72. DOI:10.1213/ANE.0000000000002798.
42. Brożek J, Falavigna M. Chapter 12.3: What Determines the Width of the Confidence Interval? In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, eds. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 3rd edition. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
43. Murad MH, Montori VM, Ioannidis JPA, et al. Chapter 23: Understanding and Applying the Results of a Systematic Review and Meta-analysis. In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, eds. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 3rd edition. New York, NY: McGraw-Hill Education Medical; 2015.
44. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. Annu Rev Psychol. 2019;70:747-70. DOI:10.1146/annurev-psych-010418-102803.
45. Hammad TA, Neyarapally GA, Pinheiro SP, et al. Reporting of meta-analyses of randomized controlled trials with a focus on drug safety: an empirical assessment. Clin Trials Lond Engl. 2013;10(3):389-97. DOI:10.1177/1740774513479467.
46. Lobastov KV, Schastlivtsev IV. The Current Status of Direct Oral Anticoagulants in Cancer-Related Venous Thromboembolism Treatment. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(2):286-95 (In Russ.) [Лобастов К.В., Счастливцев И.В. Актуальный статус прямых оральных антикоагулянтов при лечении венозных тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(2):286-95]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-10.
47. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. Res Pract Thromb Haemost. 2017;1(1):14-22. DOI:10.1002/rth2.12002.
48. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2020;120(7):1128-36. DOI:10.1055/s-0040-1712098.
49. Mulder FJ, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2020;136(12):1433-41. DOI:10.1182/blood.2020005819.
50. Mastoris I, Kokkinidis DG, Bikakis I, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulation for the prevention and treatment of post-thrombotic syndrome in deep vein thrombosis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Phlebology. 2019;34(10):675-82. DOI:10.1177/0268355519835618.
51. Alhazmi L, Moustafa A, Mangi MA, et al. Efficacy and Safety of Catheter-directed Thrombolysis in Preventing Post-thrombotic Syndrome: A Meta-analysis. Cureus. 2019;11(2):e4152. DOI:10.7759/cureus.4152.
52. Xing Z, Tang L, Zhu Z, Hu X. Effects of thrombolysis on outcomes of patients with deep venous thrombosis: An updated meta-analysis. PLoS ONE. 2018;13(9):e0204594. DOI:10.1371/journal.pone.0204594.
53. Lu Y, Chen L, Chen J, Tang T. Catheter-Directed Thrombolysis Versus Standard Anticoagulation for Acute Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Meta-Analysis of Clinical Trials. Clin Appl Thromb. 2018;24(7):1134-43. DOI:10.1177/1076029617739703.
54. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. Cochrane Database Syst Rev. 2021;1(1):CD002783. DOI:10.1002/14651858.CD002783.pub5.
55. Ashrafi M, Ahmad SB, Antoniou SA, et al. Treatment Strategies for Proximal Deep Vein Thrombosis: A Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;63(2):323-34. DOI:10.1016/j.ejvs.2021.10.058.
56. Tierney JF, Stewart LA. Investigating patient exclusion bias in meta-analysis. Int J Epidemiol. 2005;34(1):79-87. DOI:10.1093/ije/dyh300.
57. Dechartres A, Altman DG, Trinquart L, Boutron I, et al. Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses. JAMA. 2014;312(6):623-30. DOI:10.1001/jama.2014.8166.
58. Smail-Faugeron V, Tan A, Caille A, et al. Meta-analyses frequently include old trials that are associated with a larger intervention effect: a meta-epidemiological study. J Clin Epidemiol. 2022;145:144-53. DOI:10.1016/j.jclinepi.2022.01.023.

Сведения об Авторах/About the Authors

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

Навасардян Артур Рубенович [Artur R. Navasardyan]
eLibrary SPIN 8497-8485, ORCID 0000-0002-4022-2981

Лобастов Кирилл Викторович [Kirill V. Lobastov]
eLibrary SPIN 2313-0691, ORCID 0000-0002-5358-7218

Микаелян Максим Вадимович [Maksim V. Mikaelyan]
ORCID 0009-0009-3022-7648

Михайленко Елизавета Вячеславовна [Elizaveta V. Mikhaylenko]
eLibrary SPIN 4538-1530, ORCID 0000-0002-6175-8179

Суворов Александр Юрьевич [Alexander Yu. Suvorov]
eLibrary SPIN 8440-1840, ORCID 0000-0002-2224-0019

Счастливцев Илья Вениаминович [Ilya V. Schastlivtsev]
eLibrary SPIN 7329-6994, ORCID 0000-0002-1306-1502

Джиева Ольга Николаевна [Olga N. Dzhioeva]
eLibrary SPIN 1803-5454, ORCID 0000-0002-5384-3795

Матвеев Виталий Владимирович [Vitaly V. Matveev]
ORCID 0009-0002-6212-7499

Акимова Елизавета Сергеевна [Elizaveta S. Akimova]
ORCID 0000-0001-9261-009X

Сытьков Валентин Вячеславович [Valentin V. Sytkov]
eLibrary SPIN 2792-6214, ORCID 0000-0001-6152-5693

Дубар Эмель [Emel Dubar]
ORCID 0009-0000-7451-7967

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Легочная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: альтернативные индексы правожелудочково-артериального сопряжения

Мареева В. А.^{1,2}, Клименко А. А.¹, Шостак Н. А.¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова
Минздрава России, Москва, Россия

²ООО «Европейский медицинский центр», Москва, Россия

Легочная гипертензия — это тяжелая патология сердечно-сосудистой системы, нередко осложняющая течение хронической сердечной недостаточности (ХСН). Чрезмерное повышение давления в легочной артерии, увеличивает постнагрузку на правый желудочек и постепенно приводит к его дисфункции, что, как известно, связано с неблагоприятными исходами независимо от фракции выброса левого желудочка. В связи с этим, определению состояния правого желудочка важно уделять больше внимания. В настоящее время, с целью оценки функции правых отделов сердца, у пациентов с легочной гипертензией и ХСН, все чаще используется практичный эхокардиографический показатель — правожелудочково-артериальное сопряжение (ПЖАС). Классической формулой для вычисления этого параметра, является отношение амплитуды систолического движения кольца трикуспидального клапана к систолическому давлению в легочной артерии (TAPSE/СДЛА). Данный индекс, показал себя как мощный предиктор неблагоприятных исходов, при этом его компоненты доступны визуализации и просты при интерпретации. Но такой метод вычисления имеет ряд ограничений и может приводить к ошибкам. При оценке прогноза особенно важно исключить или минимизировать любые погрешности, именно поэтому сравнительно недавно стали появляться работы, посвященные поиску альтернативных вариантов вычисления ПЖАС. Рассмотрены трудности, с которыми можно столкнуться при визуализации TAPSE и СДЛА, способы модификации оценки правых отделов сердца у пациентов с легочной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Обсуждена ценность альтернативных «суррогатных» индексов ПЖАС.

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



Для цитирования: Мареева В. А., Клименко А. А., Шостак Н. А. Легочная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: альтернативные индексы правожелудочково-артериального сопряжения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):398-402. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2929. EDN JCEAVK

Pulmonary hypertension and heart failure: alternative indexes of right ventricular-pulmonary artery coupling

Mareyeva V. A.^{1,2}, Klimenko A. A.¹, Shostak N. A.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²European Medical Center, Moscow, Russia

Pulmonary hypertension is a serious cardiovascular pathology, often complicating the course of heart failure (HF). Excessive pulmonary artery pressure increases right ventricular afterload and progressively leads to dysfunction, which is associated with adverse outcomes regardless of left ventricular ejection fraction. In this regard, more attention should be paid to determining the right ventricular condition. Currently, in order to assess the right heart function in patients with pulmonary hypertension and HF, the right ventricular (RV)-pulmonary arterial (PA) coupling, is increasingly being used. The conventional formula to calculate this parameter is the ratio of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and pulmonary artery systolic pressure (PASP). This index has proven to be a powerful predictor of adverse outcomes. But this calculation method has a number of limitations and can lead to errors. It is extremely important to exclude or minimize any possible inaccuracies during prognostic assessment, which is why new researches of alternative RV-PA calculation options have been recently published. Such things as problems that can occur during TAPSE and PASP evaluation, ways of modifying the assessment of right heart's functioning in patients with pulmonary hypertension and heart failure have been addressed. The value of new RV-PA alternative «surrogate» indexes has been discussed.

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

For citation: Mareyeva V. A., Klimenko A. A., Shostak N. A. Pulmonary hypertension and chronic heart failure: alternative indexes of right ventricular-pulmonary arterial coupling. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):398-402. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2929. EDN JCEAVK

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): m.varvara07@yandex.ru

Received/Поступила: 06.07.2023

Review received/Рецензия получена: 09.08.2023

Accepted/Принята в печать: 23.09.2023

Введение

Дисфункция правого желудочка (ПЖ) в настоящее время является установленным маркером плохого прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1-4]. Несмотря на то, что размеры, морфологию и функцию правых отделов сердца можно наиболее точно оценить с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5], эхокардиографическое исследование, с определением правожелудочкового-артериального сопряжения (ПЖАС, в англ. Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling), приобретает все большее значение для прогностической оценки в клинической практике.

ПЖАС является комплексным подходом к изучению взаимодействия в системе ПЖ-легочная артерия (ЛА). Определяется этот показатель в виде наиболее распространенного соотношения амплитуды систолического движения кольца трикуспидального клапана (в англ. TAPSE – Tricuspidal Annular Plane Systolic Excursion) к систолическому давлению в ЛА (СДЛА). Такое соотношение TAPSE/СДЛА – диагностически значимый и надежный неинвазивный маркер неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН и ЛГ [2, 6-9], а также, с 2022 года, в новых Европейских клинических рекомендациях, используется как дополнительный эхокардиографический признак вероятности наличия ЛГ [10].

Еще одним преимуществом использования индекса TAPSE/СДЛА, является простота его вычисления. TAPSE – это относительно несложное измерение продольного перемещения латеральной части трехстворчатого кольца к верхушке ПЖ, отражающего его систолическую функцию [11]. Допплеровская оценка СДЛА выполняется рутинно с целью заподозрить, в комплексе с другими параметрами, подтвердить наличие ЛГ [10]. СДЛА поддается измерению в большом количестве случаев [12] и является клинически значимой в популяционных исследованиях [13, 14].

Тем не менее, на практике, нередко осуществимость оценки ПЖАС таким методом бывает затруднительной. Это, в свою очередь, приводит к активному поиску других доступных и простых аналогов оценки состояния системы ПЖ – ЛА.

Недостатки индекса TAPSE/СДЛА

Определение СДЛА, по сумме давления в правом предсердии (ПП) и градиента давления между ПП и ПЖ, признано надежным с момента публикации P.G. Rorpp и R.L. Rorpp в 1984 году [15]. Однако, ультразвуковая оценка СДЛА может быть неудовлетворительной из-за ряда факторов. Причем, сложности могут возникнуть при определении обеих составляющих.

M.R. Fisher с соавт. в своей работе отметили, что доплеровская эхокардиография (ЭхоКГ) была неточной в 48% случаев определения СДЛА, что ча-

стично связано с неправильным определением давления в ПП [16]. В исследовании J.D. Rich и соавт. оценка СДЛА неинвазивным способом, по сравнению с катетеризацией правых отделов сердца, была неточной в 50,6% (81/160) случаев. При этом давление в ПП было завышено на 2,5 мм рт. ст. в 64,1% (41/64) случаев и занижено на 2,5 мм рт. ст. в 35,9% (23/64) случаев [17].

В свою очередь, давление в ПП напрямую зависит от характеристик нижней полой вены (НПВ). Частота неудач при ее визуализации в некоторых исследованиях достигает 14,9% случаев [18]. Это может быть связано, например, с увеличением толщины подкожно-жировой клетчатки, что встречается нередко в условиях распространенной проблемы ожирения. Повышенное газообразование в желудочно-кишечном тракте, при неправильной подготовке к исследованию, препятствует передаче ультразвука и также может исказить результаты исследования.

При изучении пациентов с ЛГ, в исследовании J.M. Brennan и соавт., у 15% обнаруживалась комбинация нерасширенной НПВ с плохим ее коллабированием и наоборот, расширенной НПВ с адекватным ее коллабированием. Такие результаты не укладываются в современную классификацию давления в ПП [19]. При отсутствии референсных значений, точное определение показателей становится затруднительным. Более того, в классификации действительно представлен лишь примерный диапазон давления в ПП, без указания на конкретную цифру.

Градиент давления между ПП и ПЖ может быть рассчитан с помощью модифицированного коэффициента Бернулли, включающий в себя максимальную скорость трикуспидальной регургитации (в англ. TRV – Tricuspid Regurgitation Velocity) [20]. Во время ультразвукового исследования, при несоблюдении поправки на угол между ультразвуковым лучом и током крови, TRV может отсутствовать или быть искаженной, что не позволяет надежно оценивать СДЛА [17, 21]. Так, неполное или неадекватное определение максимальной TRV, приводило к неверной интерпретации СДЛА в 10 из 12 случаев заниженных результатов [16]. Регистрация TRV может быть затруднена у 15-25% пациентов, в зависимости от опыта специалиста ультразвуковой диагностики [22]. Из 1262 пациентов, TRV не была зарегистрирована у 459 (36%) человек. При этом, ЛГ подтвержденная инвазивными методами наблюдалась в 47% случаев [23].

В свою очередь, при удачной попытке визуализации TRV, можно столкнуться с другими проблемами. Так, тяжелая трикуспидальная регургитация (ТР) может исказить диагностику или оценку степени тяжести ЛГ [24] и зависеть от других экстракардиальных факторов. Например, TRV может быть завышена у пациентов с серповидно-клеточной анемией [25, 26]. Иными словами, определение TRV и вычисление СДЛА может быть ненадежным у пациентов с ЛГ и ХСН.

TAPSE, в свою очередь, представляет собой чрезмерное упрощение сократительной функции ПЖ и также может иметь свои недостатки при измерении. Диагностическая значимость TAPSE значительно снижается у пациентов с тяжелой степенью ТР. Это связано с тем, что прогрессирующая дилатация ПЖ, вследствие тяжелой ТР, приводит к увеличению угла между ультразвуковым лучом и кольцом трехстворчатого клапана, что не позволяет учитывать движение всего трехстворчатого кольца от основания к вершине [27]. На TAPSE влияет не только систолическая функция ПЖ, но и сократительная функция левого желудочка [28].

Стоит также отметить, что для оценки функции ПЖ одного показателя бывает недостаточно и требуется системный многопараметрический подход. Например, было показано, что продольная пиковая систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана (S'), измеренная в режиме тканевой доплерографии, умеренно коррелирует с ФВ ПЖ [29], однако, аналогично TAPSE, позволяет оценить лишь региональную сократительную его функцию. В двухмерной (2D) Speckle Tracking ЭхоКГ, продольная деформация ПЖ, с высокой прогностической ценностью отражает глобальную систолическую функцию ПЖ. В то же время, такой параметр требует хорошего качества визуализации и пренебрегает вкладом выносящего отдела ПЖ в оценку его работы [30]. Известно, что ФВ ПЖ, вычисленная методом MPT, остается лучшим индикатором глобальной сократительной функции ПЖ [31], а вычисление ее с помощью трехмерной визуализации (3D) позволяет обойти многие ограничения, возникающие в режиме 2D [32]. Тем не менее, 3D сильно зависит от качества изображения, имеет ограниченную доступность, требует специальное оборудование, программное обеспечение и обучение врачей [30].

Таким образом, в связи со сложностью интерпретации ПЖАС через индекс TAPSE/СДЛА, появляется необходимость в поиске альтернативных, так называемых «суррогатных» индексов, при вычислении которых ошибок можно было бы избежать или минимизировать.

«Суррогатные индексы ПЖАС»

В настоящее время, рассматриваются различные подходы для оценки правых отделов сердца. Так, например, S. Ghio и соавторами была предложена стратификация риска смертности от всех причин у пациентов с ЛГ, без определения ПЖАС, в виде простой суммарной оценки трех показателей: TAPSE + степень ТР + диаметр НПВ. Такая модель имела более высокую степень корреляции, по сравнению с индивидуальной оценкой каждого из приведенных параметров [33].

В работе 2020 года, представлено сопоставление трех «суррогатных» индексов ПЖАС у пациентов с декомпенсацией ХСН: хорошо известное соотношение TAPSE/СДЛА, а также две другие формы: TAPSE/TRV и TAPSE pACT (pulmonary artery acceleration time — время ускорения в ЛА) [34].

TAPSE/TRV

Индекс TAPSE/TRV концептуально аналогичен соотношению TAPSE/СДЛА, с той лишь разницей, что более не учитывается определение давления в ПП, и таким образом, появляется возможность минимизировать потенциальные ошибки и/или неточности.

TRV является значимым ЭхоКГ показателем. Так, в рекомендациях Европейского кардиологического сообщества, среди четырех рекомендуемых параметров для определения диастолической дисфункции ЛЖ, также используется TRV [35]. Модель, состоящая из комбинированной оценки TRV, TAPSE и давления в ПП, наиболее точно предсказывает наличие ЛГ у пациентов с ХБП [36]. Индекс TAPSE/TRV, наравне с TAPSE/СДЛА, показал себя как мощный маркер прогноза, в исследовании M. Vicenzi и соавторов, у пациентов с ЛГ [37]. Благодаря TAPSE/TRV удалось разделить группу больных с промежуточным риском на подгруппы средне-низкого и средне-высокого риска. В последнем случае, определение прогноза играло значимую роль. Показатели пациентов с более низким соотношением TAPSE/TRV, коррелировали с более высокими инвазивными данными давления в ЛА и повышенным NT-proBNP (N-концевой пропептид натриуретического гормона) [37].

В группе пациентов с ТЭЛА среднего риска, показатели TAPSE <20 мм и TRV/TAPSE > 4,5, ассоциировались с 21,1% риском 30-дневной смертности и/или необходимостью в проведении экстренного тромболизиса [38].

Соотношение TRV/TAPSE нашло применение и в педиатрической практике. У детей с ЛГ увеличивается TRV/TAPSE по мере ухудшения функционального класса NYHA [39]. Таким образом, TAPSE/TRV может быть полезен в клинической практике.

TAPSE×pACTn

pACT — это интервал времени от начала выброса крови ПЖ до максимальной скорости потока через ЛА [40]. Еще в 1983 году было предложено использование этого параметра для неинвазивной оценки давления в ЛА, продемонстрировав обратную корреляцию между укорочением pACT по мере нарастания среднего давления в ЛА (СрДЛА) [41]. pACT доступна визуализации до 99,6% пациентов, хорошо коррелирует с максимальной TRV и пиковым СДЛА в большой популяции случайно выбранных пациен-

тов, проходящих ЭхоКГ [42]. Также показатель рАСТ коррелирует как с неинвазивной оценкой СДЛА, так и с инвазивно измеренными СДЛА и СрДЛА [43]. Точка отсечения рАСТ в 100 мс, соответствующая СДЛА более 38 мм рт.ст. и СрДЛА более 25 мм рт.ст., по данным исследования S. O. Granstam и соавторами, обладала 89% чувствительностью и 84% специфичностью [43].

У детей неинвазивно определенный рАСТ также обратно связан с показателями легочной гемодинамики, полученными при катетеризации правых отделов сердца [44]. Продemonстрировано, что рАСТ менее 107 мс, определенное с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, выявляет ЛГ с чувствительностью 75% и специфичностью 94,8% у кардиохирургических пациентов в условиях операционной. Более того, рАСТ, по всей видимости, является достоверным показателем ЛГ у пациентов с различной степенью TR [45]. По данным систематического обзора 21 научной работы, чувствительность и специфичность рАСТ составила 84% при определении ЛГ у взрослых. На его значения не влияли аритмия или этиология ЛГ [40].

Иными словами, прогностические взаимосвязи позволяют рассматривать рАСТ в качестве неинвазивного инструмента для оценки и мониторинга легочной гемодинамики. Исключения составляют пациенты с острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, у которых измерение рАСТ для определения давления в ЛА оказалось ненадежным [46].

В сравнительном исследовании G. Pestelli и соавт. показано, что TAPSE/СДЛА остается наиболее

мощным предиктором смертности [34]. За ним, по степени значимости, следует TAPSE×рАСТ, TAPSE/TRV и TAPSE. Для TAPSE×рАСТ и TAPSE/TRV определены пороговые значения: 140 см·мс и 5,5 мс соответственно, что имело прогностическую ценность — у скончавшихся пациентов показатели были значительно ниже пороговых, чем у выживших. Индекс TAPSE/СДЛА показал сильную значимую корреляцию с TAPSE×рАСТ ($R=0,748$, $P<0,001$) и очень сильную значимую корреляцию с TAPSE/TRV ($R=0,948$, $P<0,001$); кроме того, продемонстрирована сильная корреляционная связь TAPSE×рАСТ с TAPSE/TRV ($R=0,822$, $P<0,001$) [34].

Заклучение

Несмотря на то, что соотношение TAPSE/СДЛА пока остается лидирующим для стратификации прогноза у пациентов с ХСН и ЛГ, TAPSE×рАСТ и TAPSE/TRV можно рассматривать в качестве альтернативных и информативных суррогатных индексов ПЖАС, с целью нивелирования погрешностей, а также в тех случаях, когда вычисление TAPSE/СДЛА затруднено. Дальнейшее изучение и, впоследствии, возможное внедрение этих методов оценки системы ПЖ-ЛА, потенциально может обеспечить более точный многопараметрический подход стратификации риска у пациентов с ЛГ и ХСН.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

References/Литература

1. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and Additive Prognostic Value of Right Ventricular Systolic Function and Pulmonary Artery Pressure in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):183-8. DOI:10.1016/s0735-1097(00)01102-5.
2. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;19(7):873-879. DOI:10.1002/ehf.664.
3. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1472-1487. DOI:10.1002/ehf.630.
4. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, et al. Right Ventricular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. A Community-Based Study. *Circulation*. 2014;130(25):2310-2320. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461.
5. Benza R, Biederman R, Murali S, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1683-1692. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.033.
6. Deaconu S, Deaconu A, Scarlatescu A, et al. Right ventricular-arterial coupling — A new perspective for right ventricle evaluation in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography*. 2021;38(7):1157-1164. DOI:10.1111/echo.15096.
7. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(9):1373-1381. DOI:10.1152/ajpheart.00157.2013.
8. Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10):1211-1221. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.12.024.
9. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;266:229-235. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.053.
10. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. DOI:10.1093/eurheartj/ehac237.
11. Noordegraaf VA, Galiè N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2011;20(122):243-53. DOI:10.1183/09059180.00006511.
12. Shalaby A, Voigt A, El-Saed A, Saba S. Usefulness of pulmonary artery pressure by echocardiography to predict outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;101(2):238-241. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.07.064.
13. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):222-231. DOI:10.1016/j.jacc.2011.06.076.
14. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-1126. DOI:10.1016/j.jacc.2008.11.051.
15. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70(4):657-62. DOI:10.1161/01.cir.70.4.657.
16. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):615-21. DOI:10.1164/rccm.200811-1691OC.
17. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, et al. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest*. 2011;139(5):988-993. DOI:10.1378/chest.10-1269.
18. Duwat A, Zogheib E, Guinot P, et al. The gray zone of the qualitative assessment of respiratory changes in inferior vena cava diameter in ICU patients. *Crit Care*. 2014;18(1):R14. DOI:10.1186/cc13693.

19. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(7):857-861. DOI:10.1016/j.echo.2007.01.005.
20. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713. DOI:10.1016/j.echo.2010.05.010
21. Lau EM, Manes A, Celermajer DS, Galiè N. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J.* 2011;32(20):2489-2498. DOI:10.1093/eurheartj/ehr160.
22. Borgeson DD, Seward JB, Miller FA Jr, et al. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:832-837. DOI: 10.1016/s0894-7317(96)90475-7.
23. O'Leary JM, Assad TR, Xu M, et al. Lack of a tricuspid regurgitation Doppler signal and pulmonary hypertension by invasive measurement. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):e009362. DOI:10.1161/JAHA.118.009362.
24. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632. DOI:10.1093/eurheartj/ehab395.
25. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, et al. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J.* 2012;39(1):112-118. DOI:10.1183/09031936.00134410.
26. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011;365(1):44-53. DOI:10.1056/NEJMoa1005565.
27. Hsiao S-H, Lin S-K, Wang W-C, et al. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(7):902-10. DOI.org/10.1016/j.echo.2006.01.014.
28. Lopez-Candales A, Rajagopalan N, Saxena N, et al. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. *Am J Cardiol.* 2006;98(7):973-977. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.04.041.
29. Pavlicek M, Wahl A, Rutz T, et al. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(11):871-80. DOI:10.1093/EJECARD/JER138.
30. Surkova E, Cosyns B, Gerber B, et al. The dysfunctional right ventricle: the importance of multi-modality imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(7):885-97. DOI:10.1093/EHJCI/JEAC037.
31. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J.* 2004;147(2):218-23. DOI:10.1016/j.ahj.2003.10.005.
32. Addetia K, Lang RM. Decoding the right ventricle in 3 dimensions. *JAMA Cardiol.* 2018;3(10):910-1. DOI:10.1001/jamacardio.2018.2452.
33. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, et al. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2020;56(3):2000513. DOI:10.1183/13993003.00513-2020.
34. Pestelli G, Fiorencis A, Trevisan F, et al. New measures of right ventricle-pulmonary artery coupling in heart failure: An all-cause mortality echocardiographic study. *Int J Cardiol.* 2021;329:234-241. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.12.057.
35. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;29(4):277-314. DOI:10.1093/ehjci/jew082.
36. Edmonston DL, Rajagopal S, Wolf M. Echocardiography to Screen for Pulmonary Hypertension in CKD. *Kidney Int Rep.* 2020;5(12):2275-2283. DOI:10.1016/j.ekir.2020.09.033.
37. Vicenzi M, Caravita S, Rota I, et al. The added value of right ventricular function normalized for afterload to improve risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2022;17(5):e0265059. DOI:10.1371/journal.pone.0265059.
38. Ciurzynski M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, et al. Tricuspid Regurgitation Peak Gradient (TRPG)/Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion (TAPSE) — A novel parameter for stepwise echocardiographic risk stratification in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Circ J.* 2018;82(4):1179-85. DOI:10.1253/circj.CJ-17-0940.
39. Koestenberger M, Avian A, Cantinotti M, et al. A novel echocardiographic approach indicates disease severity in pediatric pulmonary hypertension. *Pediatr Int.* 2020;0:1-3. DOI:10.1111/ped.14163.
40. Wang Y-C, Huang C-H, Tu Y-K. Pulmonary hypertension and pulmonary artery acceleration time: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(2):201-210. DOI:10.1016/j.echo.2017.10.016.
41. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation.* 1983;68(2):302-9. DOI:10.1161/01.cir.68.2.302.
42. Yared K, Noseworthy P, Weyman AE, et al. Pulmonary Artery Acceleration Time Provides an Accurate Estimate of Systolic Pulmonary Arterial Pressure during Transthoracic Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(6):687-92. DOI:10.1016/j.echo.2011.03.008.
43. Granstam SO, Bjorklund E, Wikstrom G, Roos MW. Use of echocardiographic pulmonary acceleration time and estimated vascular resistance for the evaluation of possible pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ultrasound.* 2013;11:7. DOI:10.1186/1476-7120-11-7.
44. Levy PT, Patel MD, Groh G, et al. Pulmonary artery acceleration time provides a reliable estimate of invasive pulmonary hemodynamics in children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(11):1056-65. DOI:10.1016/j.echo.2016.08.013.
45. Cowie B, Kluger R, Rex S, Missant C. The relationship between pulmonary artery acceleration time and mean pulmonary artery pressure in patients undergoing cardiac surgery: an observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(1):28-33. DOI:10.1097/EJA.0000000000000314.
46. Dammasa V, Corradi F, Colombo CNJ, et al. Pulmonary artery acceleration time accuracy for systolic pulmonary artery pressure estimation in critically ill patients. *Ultrasound J.* 2022;14(1):26. DOI:10.1186/s13089-022-00276-4.

Сведения об Авторах/About the Authors

Мареева Варвара Андреевна [Varvara A. Mareyeva]
eLibrary SPIN 1145-1636, ORCID 0000-0001-8302-6916

Клименко Алеся Александровна [Alesya A. Klimenko]
eLibrary SPIN 8396-9251, ORCID 0000-0002-7410-9784

Шостак Надежда Александровна [Nadezhda A. Shostak]
eLibrary SPIN 1950-6838, ORCID 0000-0003-4669-1006

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Изменение представлений о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов при лечении артериальной гипертензии

Гиляревский С. Р.^{1*}, Ладыгина Д. О.²

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Обзор литературы посвящен современным представлениям о роли гиперальдостеронизма как одного из важных патофизиологических звеньев развития артериальной гипертензии (АГ). Приводятся данные о механизмах, регулирующих образование альдостерона в организме как в норме, так при патологии, в частности при первичном гиперальдостеронизме (ПГА), а также в некоторых случаях вторичного гиперальдостеронизма. Обсуждаются результаты современных исследований, в которых установлена возможность автономного образования альдостерона у лиц пожилого и старческого возраста даже в отсутствие формальных критериев ПГА. Рассматриваются наиболее важные этапы изучения проблемы гиперальдостеронизма и ее решения с помощью хирургических или медикаментозных методов. Представлены данные о механизмах поражения органов-мишеней, которые обусловлены повышенной концентрацией альдостерона в крови. Обсуждается влияние взаимодействия между повышенным потреблением натрия с пищей и выраженностью влияния гиперальдостеронизма на тяжесть поражения органов сердечно-сосудистой системы. Отдельно рассматривается роль субклинического гиперальдостеронизма в развитии АГ, а также о возможности в таких случаях поражения органов-мишеней, несмотря на нормальный уровень артериального давления. Приводятся современные данные о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), в частности спиронолактона, при лечении пациентов с гиперальдостеронизмом и резистентной АГ. Рассматриваются ограничения применения АМКР, которые в основном обусловлены сниженной функцией почек. В том числе обсуждаются результаты наиболее важных клинических исследований, которые стали основанием для более частого использования препаратов, относящихся к такому классу, при лечении пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, спиронолактон.



Для цитирования: Гиляревский С. Р., Ладыгина Д. О. Изменение представлений о роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов при лечении артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):403-412. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2918. EDN KDMMD C

Paradigm shift on the role of mineralocorticoid receptor antagonists in hypertension therapy

Gilyarevsky S. R.^{1*}, Ladygina D. O.²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The literature review is devoted to modern ideas about the role of hyperaldosteronism as one of the important pathophysiological links in hypertension (HTN) development. Data are presented on aldosterone synthesis mechanisms both in healthy and sick people, in particular in primary aldosteronism (PA), as well as in some cases of secondary aldosteronism. The results of modern studies are discussed, which established autonomous formation of aldosterone in elderly and senile people even without formal criteria for PA. The most important stages of studying and solving the hyperaldosteronism problem using surgical or conservative methods are considered. Data are presented on target organ damage caused by an increased blood concentration of aldosterone. The influence of the interaction between increased dietary sodium intake and the severity of cardiovascular damage is discussed. Separately, the role of subclinical hyperaldosteronism in the development of hypertension is considered, as well as the possibility of target organ damage in such cases, despite the normal blood pressure level. Modern data on the role of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), in particular spironolactone, in the treatment of hyperaldosteronism and resistant hypertension are presented. The limitations of MRA use, which are mainly due to reduced kidney function, are considered. In particular, the results of the most important clinical studies are discussed, which became the basis for higher prescription rate of MRAs in the treatment of hypertensive patients.

Keywords: hyperaldosteronism, hypertension, resistant hypertension, mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone.

For citation: Gilyarevsky S. R., Ladygina D. O. Paradigm shift on the role of mineralocorticoid receptor antagonists in hypertension therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(4):403-412. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2918. EDN KDMMD C

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sgilyarevsky@rambler.ru

Received/Поступила: 13.06.2023

Review received/Рецензия получена: 23.06.2023

Accepted/Принята в печать: 16.08.2023

Введение

Несмотря на то, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) давно одобрены к применению как препараты первого ряда для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, а также как препараты второго ряда при лечении артериальной гипертензии (АГ), частота их использования в клинической практике даже по таким показаниям остается неоптимальной. В связи с этим одна из задач данного обзора состоит в том, чтобы напомнить практикующим врачам о важности применения АМКР при наличии соответствующих показаний, а также о необходимости своевременного выявления заболеваний, при которых использование АМКР позволяет нивелировать последствия повышенной концентрации альдостерона, независимо от того носит ли такое повышение первичный характер (при первичном гиперальдостеронизме – ПГА) или вторичный характер, который отмечается при широком круге заболеваний, включая, например, сердечную недостаточность, стенозирующий атеросклероз почечных артерий, ожирение и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

Цель данной статьи состоит в отражении современных представлений о роли гиперальдостеронизма, как одной из частых причин развития АГ и поражения органов-мишеней как у пациентов с АГ, так и у лиц нормальным уровнем артериального давления (АД). В статье будут представлены данные о возможности применения препаратов, относящихся к классу АМКР, и в частности, спиронолактона как наиболее доступного и часто применяющегося АМКР.

Роль альдостерона в физиологических и патологических условиях

Альдостерон представляет собой основной минералокортикоидный гормон, который синтезируется в клубочковой зоне коры надпочечников за счет фермента альдостеронсинтазы, который превращает 11-деоксикортикостерон в альдостерон [1]. Альдостерон оказывает свое действие за счет как геномных, так и негеномных механизмов: геномные эффекты опосредуются за счет влияния на минералокортикоидные рецепторы (МКР), находящиеся в ядре клетки, а негеномные – за счет воздействия на мембранный МКР, возможно мембранный белок GPR30 (G-protein-coupled receptor 30), который связывается с альдостероном и характеризуется высокой аффинностью [2].

Избыточное количество альдостерона может быть следствием разных причин: 1) физиологического повышения уровня альдостерона в крови в условиях очень низкого потребления натрия; 2) чрезмерной активации ренин-ангиотензиновой системы; 3) авто-

номной секреции альдостерона. В последнем случае образование альдостерона не зависит от стимуляции ангиотензином II, а клинический спектр выраженности гиперальдостеронизма в таких случаях находится в диапазоне от спонтанной гипокалиемии без АГ у молодых пациентов до резистентного течения АГ, быстрого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), развития сахарного диабета 2 типа, СОАС, остеопороза, депрессивного расстройства [3].

Наиболее известным примером физиологического повышения концентрации альдостерона стали данные исследования, в которое были включены представители родственных индейских племен яномами, которые проживали либо в местности, оторванной от западной цивилизации и с очень низким уровнем потребления натрия, либо в местности с условиями питания, характерными для западных стран с высоким потреблением натрия [4]. По данным исследования, выполненного в 1975 году, количество выделяемого в течение 24 часов с мочой натрия составляло ~1 ммоль у представителей яномов с крайне низким уровнем потребляемого натрия, в то время как у жителей США такая концентрация достигается в среднем 180 ммоль [5].

Таким образом, физиологические условия в указанной популяции яномов приводили к максимальной стимуляции образования альдостерона за счет очень низкой концентрации натрия и уменьшения внутрисосудистого объема крови. Несмотря на такой хронический «гиперальдостеронизм» у изолированных от условий западной цивилизации представителей племени яномов не развивалась АГ или связанное с возрастом повышение АД. Более того, средний уровень АД у них был ниже, чем у здоровых жителей США с нормальным уровнем АД [5]. Следует отметить, что средняя активность ренина плазмы (АРП) в указанной популяции яномов была существенно повышена и достигала 13 нг/мл/час с соответствующим увеличением экскреции альдостерона в течение 24 часов >70 мкг [6] в отличие от таковых показателей в современной популяции жителей США и Европы, у которых концентрация ренина и альдостерона в крови относительно низкая вследствие потребления большого количества натрия и увеличения внутрисосудистого объема циркулирующей крови [7].

Таким образом, гиперальдостеронизм может различаться по патофизиологическим звеньям. Физиологическое увеличение продукции альдостерона носит адаптивный характер и необходимо для поддержания уровня АД и гомеостаза калия, в то время как гиперальдостеронизм в условиях увеличения внутрисосудистого объема и достаточного или избыточного потребления натрия считается патологическим, и будет отрицательно влиять на сердечно-сосудистую систему, почки, приводить к развитию метаболических нарушений. В настоящее время установлено, что альдостерон специфично повышает

риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при автономной его секреции в том числе на фоне повышенного потребления натрия [8, 9]. Механизмы такого эффекта будут обсуждаться далее.

Роль повышенной концентрации альдостерона в поражении органов-мишеней

Установлено, что альдостерон за счет различных механизмов участвует в развитии повреждений сердца и сосудов, которые в конечном счете приводит к увеличению риска ССЗ, а также осложнений ССЗ и смерти [1]. Несмотря на большое число исследований, посвященных оценке патофизиологических звеньев развития ССЗ, на которые влияет альдостерон, еще далеко до полного понимания всех его эффектов.

Недавно были получены данные о том, что помимо прямого отрицательного влияния на клетки сосудов и сердца [10-12], повышенный уровень альдостерона приводит к повреждению органов сердечно-сосудистой системы и за счет не прямых механизмов, включая изменение количества и состава циркулирующих внеклеточных пузырьков, которые в такой ситуации становятся переносчиками матричной РНК эндотелина-1. Достигая клеток эндотелия, содержимое таких пузырьков приводит к развитию дисфункции эндотелия, которое реализуется за счет действия альдостерона [13]. Сходным образом, циркулирующие внеклеточные пузырьки при гиперальдостеронизме приводят к изменению экспрессии нескольких поверхностных антигенов, способных изменять экспрессию генов в клетках эндотелия, что также может отрицательно влиять на функцию эндотелия [14]. В будущем полное понимание биомолекулярных механизмов, которые становятся причиной повышенного риска развития ССЗ, обусловленных действием альдостерона, по мнению экспертов [1], позволит найти более совершенные пути уменьшения такого риска.

Результаты метаанализа 200 исследований, который недавно был выполнен для оценки связи между повышенным уровнем альдостерона и риском ССЗ, определенно свидетельствовали о связи такого уровня с увеличением риска развития сердечной недостаточности [15]. Кроме того, были получены данные о том, что автономная секреция альдостерона сопровождается увеличением риска развития фибрилляции предсердий и инфаркта миокарда. Так, известно, что в экспериментальной модели ишемии — реперфузии в сердце крыс спиронолактон действует как обратный агонист альдостерона (или кортизола, как фактора, повреждающего ткани) [16, 17]. Такая способность уменьшать размер инфаркта миокарда и область миокарда с повышенным риском повреждения за счет применения спиронолактона отмечалась при достижении очень низких наномолярных

концентраций, при которых АМКР может связаться не более чем с 10-15% МКР кардиомиоцитов [18].

Недавно были получены данные о том, что в культуре клеток кардиомиоцитов присутствие альдостерона подавляет функцию митохондрий за счет того, что активация МКР приводит к увеличению свободнорадикального окисления [19].

Повышенная концентрация натрия считается ключевым фактором повреждения органов сердечно-сосудистой системы, что обусловлено действием альдостерона. Однако, считается, что преимущества ограничения потребления натрия при ПГА и вторичном гиперальдостеронизме пока изучены недостаточно. Результаты предварительных исследований позволяют предположить, что ограничение потребления натрия с пищей приводит к снижению АД у пациентов с ПГА и слабовыраженной и умеренной АГ [20], а также усиливает эффективность специфичной терапии ПГА по влиянию на ремоделирование сердца [21].

Убедительным подтверждением того, что автономная продукция альдостерона приводит к развитию патологической гипертрофии левого желудочка, могут служить результаты исследования, в которое было включено 129 пациентов с аденомой, вырабатывающей альдостерон, и 120 пациентов с эссенциальной АГ [22]. Для формирования групп, сходных по многим демографическим и клиническим характеристикам, использовали шкалу Propensity Score. В результате в каждую группу было включено по 105 пациентов. Пациентов с аденомой, продуцирующей альдостерон, оценивали повторно через 1 год после адреналэктомии. Несмотря на сходные характеристики, в группе пациентов с аденомой были более выражены нарушения диастолической функции. Результаты многофакторного анализа свидетельствовали о статистически значимой связи между выраженностью изменений диастолической функции и такими показателями как возраст, пол, индекс массы тела, уровень систолического АД, уровень креатинина в крови, а также альдостерон-рениновое соотношение (АРС) в крови. Через год после адреналэктомии в группе с аденомой, продуцирующей альдостерон, было отмечено статистически значимое улучшение диастолической функции, что позволяет предполагать причинно-следственную связь между повышенной концентрацией альдостерона и выраженностью диастолической дисфункции.

Связь между концентрацией альдостерона в крови и увеличением риска прогрессирования хронической болезни почек и сопутствующего риска развития осложнений ССЗ

Известна связь между концентрацией альдостерона в крови и прогрессированием хронической

болезни почек (ХБП). Такая связь была недавно подтверждена в ходе выполнения обсервационного исследования, в которое было включено 3680 пациентов с ХБП [23]. Была установлена статистически значимая связь между исходной концентрацией альдостерона в крови и более низкой расчетной СКФ, более низкой концентрацией калия в крови, а также более высокой концентрацией калия в моче и экскрецией белка. В ходе наблюдения прогрессирование ХБП отмечалось у 1412 пациентов. По данным многофакторного анализа было установлено, что при каждом увеличении в 2 раза концентрации альдостерона в крови на 11% увеличивается риск прогрессирования ХБП. В подгруппе пациентов, у которых концентрация альдостерона в крови соответствовала верхнему квартилю, на 45% был выше риск прогрессирования ХБП по сравнению с подгруппой, в которой концентрация соответствовала нижнему квартилю. Следует отметить, что такая связь не зависела от наличия или отсутствия сахарного диабета. На основании полученных результатов авторы делают вывод о наличии предпосылок к более широкому использованию АМКР при лечении пациентов с ХБП.

Несмотря на получение в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) данных об эффективности применения селективного нестероидного АМКР финеренона, как для профилактики прогрессирования ХБП (РКИ FIDELIO-DKD [24]), так и для профилактики осложнений ССЗ у пациентов с ХБП (FIGARO-DKD [25]), в клинической практике вряд ли в ближайшее время препарат будет доступен широкому кругу пациентов. В связи с этим представляют интерес данные о применении спиронолактона при ХБП. Несмотря на то, что использование спиронолактона считается противопоказанным у пациентов с устойчивой к лечению артериальной гипертензией (УЛАГ) при СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м², и уровне калия в крови $>4,5$ мэкв/л, результаты мета-анализа 16 РКИ по оценке эффектов применения спиронолактона или эплеренона по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП, при которой требовалось выполнение гемодиализа, свидетельствовали о высокой эффективности использования АМКР в такой ситуации [26]. Результаты анализа позволяют предположить, что прием АМКР сопровождался снижением относительного риска (ОР) смерти от осложнений ССЗ и риска смерти от любой причины на 63 и 55% соответственно в отсутствие статистически значимого увеличения риска развития гиперкалиемии (ОР=1,41 при 95% доверительного интервала (ДИ) от 0,72 до 2,78). Следует, однако, отметить необходимость осторожной интерпретации таких данных в связи с небольшим числом пациентов, включенных в РКИ, а также небольшим периодом наблюдения. Более определенные данные об эффектах применения спиронолактона по сравнению с плацебо по влиянию на риск осложнений ССЗ у пациентов с терминальной стадией ХБП должны быть получены в ходе

выполнения продолжающихся РКИ ALCHEMIST (Aldosterone Antagonist Chronic Hemodialysis Interventional Survival Trial) и ACHIEVE (Aldosterone Blockade for Health Improvement Evaluation in End-Stage Renal Disease).

В любом случае, представляют интерес результаты двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ AMBER по оценке эффективности применения связывающего калий препарата патиомер при использовании спиронолактона для лечения УЛАГ у пациентов с выраженной ХБП [27]. Результаты исследования, в которое было включено 295 пациентов с ХБП, в том числе 66 пациентов с СКФ от 25 до 30 мл/мин/1,73 м², свидетельствовали о статистически значимом снижении систолического АД, которое в целом достигало 13 мм рт.ст., а также об увеличении устойчивости применения спиронолактона по сравнению с плацебо в подгруппе с наиболее выраженным снижением функции почек (у 84 и 56% пациентов; $p=0,02$).

Ограничения применения спиронолактона, обусловленные влиянием на рецепторы половых гормонов (т.е. связанные с развитием гинекомастии у мужчин и гирсутизма), хорошо известны практикующим врачам и не будут обсуждаться подробно.

Роль гиперальдостеронизма в развитии устойчивой к лечению АГ

В 1954 году Jerome Conn впервые описал синдром, который включал периодическую слабость в мышцах, тетанию, парестезии, гипокалиемию, гипернатриемию, алкалоз и АГ, но в отсутствие признаков синдрома Кушинга [28, 29]. Описанный синдром характеризовался существенным увеличением выделением альдостерона с мочой. Такой синдром в 1955 году был обозначен как новый клинический синдром «первичного альдостеронизма» [28], и в течение года было еще не менее 30 сообщений о клинических наблюдениях такого синдрома [29]. Концепция ПГА и вторичного гиперальдостеронизма была быстро осознана практикующими врачами и под вторичным гиперальдостеронизмом понимали случаи увеличения концентрации альдостерона в крови в качестве ответной реакции на «изменения внеклеточного объема жидкости», «изменения концентрации электролитов в тканях» и «гемодинамики в почках», а триггером такого повышения считалось повышение АРП и в меньшей степени адренокортикотропного гормона.

Напротив, под ПГА стали понимать такую его форму, при которой имеется непропорциональная секреция альдостерона и минералокортикоидная активность, а также увеличение объема внеклеточной жидкости, несмотря на подавление образования ренина и ангиотензина II (до неопределяемого уровня) [30].

В течение 10 лет после первого описания ПГА стало очевидно, что хирургическая резекция продуцирующих альдостерон аденом может устранить чрезмерное образование альдостерона, снизить АД и повысить уровень ренина в крови до определяемого [30].

К 1975 году в целом эксперты стали считать, что ПГА представляет собой «редкую причину АГ», частота выявления которой в популяции пациентов с АГ составляет от 0,46 до 1,0% [31]. Более того, и такая частота считалась преувеличенной. Следует, однако, отметить, что сам Jerome Conn, основываясь на собственном клиническом опыте и данных исследований, выдвинул гипотезу о том, что распознавание ПГА не должно ограничиваться только случаями клинически выраженного заболевания, при котором отмечается тяжелая АГ и гипокалиемия, но, скорее, ее следует распознавать раньше у лиц, имеющих нормальный уровень АД и концентрацию калия в крови [30, 32]. Далее будут приведены данные, полученные впоследствии, которые подтверждают обоснованность этих предположений.

Относительно недавно были получены данные, что ПГА занимает лишь определенное место среди всего спектра случаев чрезмерного повышения концентрации альдостерона в крови [33]. Так, результаты исследования J. M. Brown и соавт. [34] подтверждают мнение о необходимости учета возможности ПГА даже при отрицательном результате теста, при котором оценивается APC в крови. Авторы исследования сопоставляли результаты теста APC с экскрецией альдостерона с мочой после повышения потребления хлорида натрия (до достижения выделения 180-200 натрия с мочой в сутки) у 691 участника обсервационного исследования с пониженной АРП. При использовании порогового уровня альдостерона в моче для установления диагноза ПГА, составляющего 12 мкг/24 часа, частота выявления ПГА в группе лиц с нормальным уровнем АД и группе лиц с АГ достигала 11,3% и 22%, соответственно, с увеличением числа пациентов с ПГА при увеличении уровня АД. Следует отметить, что определение APC имело низкую чувствительность и низкую прогностическую значимость отрицательного результата, особенно при более выраженном снижении АРП [34].

Имеются данные об очень низкой частоте определения APC у пациентов с УЛАГ. По данным J. B. Cohen и соавт. [35], в системе здравоохранения Veterans Administration определение APC в группе УЛАГ проводится в 1,6% случаев, что позволяет предположить, что во многих случаях ПГА был не распознан. Такие данные также позволяют предполагать, что повышенное образование альдостерона может играть роль и в развитии так называемой эссенциальной АГ и становится одним из нераспознанных факторов, участвующих в развитии УЛАГ.

Таким образом, очевидно, что у пациентов со сниженной АРП, особенно при недостижении це-

левых значений артериального давления при АГ или УЛАГ, важно не только определение APC, но и более углубленное обследование с измерением экскреции альдостерона в условиях нагрузки натрием [33].

Накопившиеся данные о роли повышенного уровня альдостерона в развитии АГ позволяют объяснить эффективность применения АМКР в ходе выполнения исследования PATHWAY-2 trial (Spironolactone versus Placebo, Bisoprolol and Doxazosin to Determine an Optimal Treatment for Drug-Resistant Hypertension trial) перекрестного рандомизированного исследования по оценке эффективности применения спиронолактона по сравнению с приемом плацебо, бисопролола и доксазозина при УЛАГ [36].

Далее остановимся подробнее на доказательной информации, свидетельствующей о высокой эффективности применения спиронолактона при УЛАГ.

Роль лабораторных методов в диагностике ПГА

В клинических рекомендациях по тактике диагностики и лечения ПГА [37] представлен относительно широкий диапазон пороговых значений APC в крови, что отражает вариабельность результатов, полученных при использовании различных реактивов. В разных центрах приняты локальные пороговые значения APC, которые часто не совпадают с указанным в рекомендациях диапазоном значений [38]. Кроме того, в рекомендациях четко не указано, должна ли концентрация альдостерона в крови быть выше определенного уровня, чтобы ее можно было использовать при расчете APC. Так, при очень низкой концентрации ренина (например, при АРП 0,1 нг/мл/ч) значение APC будет повышенным даже при низкой концентрации альдостерона (например, 4 нг/дл или 110 пкомоль/л) и очевидно не будет указывать на ПГА. С целью преодоления таких ошибок в интерпретации результатов оценки APC такой показатель рассчитывают только при концентрации альдостерона в крови 10 нг/дл (277 пкомоль/л) или более.

По мнению авторов метаанализа, посвященного проблеме оценки APC с целью диагностики ПГА, при патологически повышенном значении APC следует направить пациента к специалисту для подтверждения результатов с помощью более надежных тестов для выявления ПГА [39]. В случае высокой предтестовой вероятности ПГА даже в отсутствии повышения APC тест следует повторить, учитывая индивидуальную вариабельность результатов. Несмотря на установленную в ходе выполнения метаанализа гетерогенность пороговых значений APC для предположения ПГА, авторы считают, что оценка APC повышает вероятность установления диагноза ПГА по сравнению с отсутствием применения такого теста.

Эффективность применения спиронолактона при лечении пациентов с УЛАГ

В ходе выполнения перекрестного рандомизированного клинического исследования PATHWAY-2 [36], включавшего 335 пациентов с УЛАГ (АД >140 мм рт.ст, несмотря на прием в течение не менее 3 месяцев антигипертензивных препаратов, относящихся к 3 классам, пациентов распределяли в группы начального приема спиронолактона, доксазозина, бисопролола или плацебо в течение 12 недель. Каждый из исследуемых препаратов применялся у 230 пациентов. Наиболее выраженное снижение АД достигалось в период применения спиронолактона (в среднем на 12,8 мм рт.ст.). Прием спиронолактона по сравнению с приемом плацебо, бисопролола и доксазозина приводил к снижению уровня систолического АД на 8,7; 4,48 и 4,03 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,0001$ для всех сравнений). Очевидно, что высокая эффективность применения спиронолактона в исследовании PATHWAY-2, учитывая исключение у участников исследования вторичного характера АГ, могла быть обусловлена прежде всего более эффективным выделением натрия из организма, хотя нельзя исключить и другие механизмы.

Важная доказательная информация об эффективности применения спиронолактона у пациентов с УЛАГ была получена в ходе выполнения вторичного анализа данных об участниках РКИ TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) по оценке эффективности применения спиронолактона по сравнению с плацебо у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) [40]. В целом, в исследование было включено 3445 пациентов, мужчин и женщин, 50 лет или старше, с ХСНсФВ, в том числе 1004 пациента, у которых в анамнезе было указание на УЛАГ (уровень систолического АД 130 мм рт.ст или более и/или диастолического АД 80 мм рт.ст. или более, несмотря на прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II, антагониста кальция и диуретика, а также при необходимости для достижения целевого уровня АД применять 4 антигипертензивных препарата или более). Результаты анализа основного комбинированного показателя частоты развития таких неблагоприятных исходов, как смерть от осложнений ССЗ, остановка кровообращения с успешной реанимацией или госпитализация по поводу сердечной недостаточности свидетельствовали о его статистически значимом снижении при применении спиронолактона по сравнению с плацебо в подгруппе пациентов с УЛАГ (отношение риска 0,70 при 95% ДИ от 0,53 до 0,91; $p = 0,009$). В то же время риск развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, не снижался при применении спиронолак-

тона по сравнению с плацебо (отношение риска 1,00 при 95% ДИ от 0,83 до 1,20; $p = 0,97$). Следует также отметить статистически значимое взаимодействие между эффективностью применения спиронолактона и УЛАГ (p для взаимодействия $= 0,03$). Таким образом, полученные в ходе анализа результаты позволяют предположить, что добавление спиронолактона может быть полезно у пациентов с ХСНсФВ и УЛАГ, которые принимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II, антагонист кальция или диуретик.

Связь между повышенным потреблением натрия с пищей и повреждающим действием альдостерона

Можно ли считать, что если повышенное потребление натрия и повышенное содержание натрия в организме оказывает токсический эффект при автономной гиперпродукции альдостерона, то такой же или более высокий уровень альдостерона в условиях дефицита натрия не будет оказывать отрицательного действия? Если учитывать данные о том, что повышенный уровень АД не становится основной причиной такого эффекта или он не ограничен только повышением АД, то возникает вопрос – «как работает натрий»? Попробуем ответить на этот вопрос.

Одно из возможных объяснений токсического влияния натрия на сердечно-сосудистую систему состоит в действии эндогенного убаина или подобных убаину веществ (например, маринобуфагенина). Такие вещества секретируются в очень малых количествах (в 10 раз меньших, чем альдостерон) в той же зоне, что и альдостерон, т.е. клубочковой зоне (*zona glomerulosa*) коры надпочечников. Их секреция, как и секреция альдостерона, стимулируется адренокортикотропным гормоном, а также ангиотензином II, но за счет действия на рецепторы ангиотензина II 2-го типа, а не 1-го типа. Напомним, что рецепторы 1-го типа имеют более высокую аффинность к ангиотензину II и их стимуляция приводит к увеличению образования альдостерона. В отличие от альдостерона, выработка которого стимулируется при снижении концентрации натрия, рецепторы 2-го типа активируются в условиях повышенной нагрузки натрием [41, 42].

За счет действия эндогенного убаина развивается вазоконстрикция и, соответственно, повышение АД. Физиологическое значение эффектов убаина объясняют ответной реакцией на увеличение концентрации натрия в виде увеличения натрийуреза, обусловленного повышением АД. Учитывая диаметрально противоположную секреторную ответную реакцию на изменение уровня натрия у эндогенного убаина и альдостерона, автономная секреция альдостерона и обусловленная ею задержка натрия может приводить к продленной секреции эндогенного убаина, и соответственно, к повышению АД, вазо-

констрикции и, в конечном итоге, к различным поражениям органов сердечно-сосудистой системы, которое наблюдается при ПГА. Следует отметить, что повышенную концентрацию эндогенного убаина отмечали как у пациентов с ПГА, так и с эссенциальной АГ, а также у экспериментальных животных с АГ [18, 41]. Таким образом, более высокий риск развития поражения органов-мишеней и осложнений ССЗ при ПГА по сравнению с эссенциальной АГ может быть отражением отрицательных эффектов сочетания секреции эндогенного убаина и увеличения внутрисосудистого объема.

Возможное клиническое значение данных о сочетанном влиянии повышенного уровня альдостерона и высокого потребления натрия на поражение органов-мишеней

Осознание важности взаимодействия между концентрацией альдостерона и уровнем натрия в организме может иметь большое значение для клинической практики. Во-первых, необходимо учитывать негативные последствия чрезмерного потребления натрия с пищей у пациентов, имеющих более высокую концентрацию альдостерона в крови. Важность такого факта становится все более и более актуальной, поскольку концентрация альдостерона может быть повышена у все большего числа пациентов с АГ, включая лиц с ожирением [43], число которых неуклонно увеличивается в популяции лиц с АГ.

Во-вторых, следует учитывать существенное увеличение риска осложнений ССЗ при сочетанном действии альдостерона и избытка натрия. Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить, что устранение действия даже одного из таких факторов существенно уменьшает выраженность отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему, а может быть, позволяет полностью устранить его [44]. Негативные эффекты чрезмерного потребления натрия можно нивелировать за счет уменьшения его потребления с пищей, что могло бы быть предпочтительнее по сравнению с фармакологическим вмешательством [45], но изменить пищевые привычки, как и другие стереотипы поведения, крайне трудно.

Наконец, следует учитывать прерывания указанного взаимодействия за счет блокады действия альдостерона с помощью использования АМКР. Можно предполагать, что блокада действия альдостерона, концентрация которого нередко достаточно высока у пациентов с АГ, особенно при УЛАГ, позволит существенно снизить выраженность отрицательного влияния избытка натрия на органы-мишени. Такие преимущества применения АМКР, в частности спиронолактона, по влиянию на обратное развитие гипертрофии левого желудочка было отмечено у пациентов с УЛАГ,

которые потребляли большие количества натрия (экскреция натрия с мочой ~180 мэкв/24 ч) [46]. Следует отметить, что положительное действие приема спиронолактона отмечалось, не только при повышенном уровне альдостерона в крови, но и при его нормальном уровне, но, что вполне закономерно, наиболее выраженные положительные эффекты были отмечены у пациентов с гиперальдостеронизмом.

Так как применение АМКР оказывается эффективным для уменьшения выраженности поражения органов-мишеней, которые обусловлены высоким потреблением поваренной соли, их использование должно считаться наиболее обоснованным у пациентов с АГ при наличии у них повышенной чувствительности к соли или при сочетании перегрузки натрием с гиперальдостеронизмом различной природы, в частности у пациентов с ожирением или СОАС.

Кроме того, представляет интерес гипотеза об эффективности приема АМКР для уменьшения выраженности поражения органов-мишеней вследствие потребления больших количеств натрия и у широкого круга пациентов с АГ, т.е. в общей популяции таких пациентов [44]. Если такое предположение верно, то даже частичная блокада патологического изменения органов-мишеней у такого большого числа пациентов с АГ могла бы сопровождаться существенным снижением риска развития осложнений ССЗ в популяции. Естественно, что предположение о таком важном эффекте в широкой популяции лиц с АГ, подразумевает у них высокий уровень потребления поваренной соли, что и наблюдается во многих странах мира [47].

На обоснованность более широкого применения АМКР при лечении пациентов с УЛАГ указано и в европейских клинических рекомендациях по лечению АГ 2018 г. [48]. Такое мнение экспертов основывалось, в первую очередь, на результатах РКИ PATHWAY 2 [36] и мета-анализа РКИ по оценке эффектов применения АМКР по таким показаниям [49]. В настоящее время публикуются данные о дополнительном снижении АД у пациентов с УЛАГ с использованием альтернативных подходов к снижению концентрации альдостерона, в частности за счет подавления фермента альдостеронсинтазы с помощью селективного блокатора такого фермента — баксдростата [50]. Очевидно, что для его широкого внедрения в клиническую практику необходимы дополнительные исследования, но даже после одобрения регуляторными органами его широкое использование будет возможно только в случае приемлемой стоимости.

Роль субклинического гиперальдостеронизма в развитии АГ

Очевидно, представляет большой интерес ответ на вопрос, насколько распространен гиперальдостеронизм у лиц с нормальным уровнем АД. Такой гиперальдостеронизм, несмотря на отсутствие клиниче-

ских проявлений, может становиться фактором риска развития АГ и ее осложнений. Для ответа на вопрос о правомочности такого предположения обратимся к результатам крупного когортного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), включавшего 850 пациентов, у которых оценивали концентрацию альдостерона и АРП [5]. Основная задача анализа состояла в проверке гипотезы о связи между концентрацией альдостерона в крови и риском развития АГ при разных физиологических фенотипах АРП («подавленный фенотип» $\leq 0,50$ мкг/л в час, «промежуточный фенотип» в диапазоне 0,51-0,99 мкг/л в час и «неподавленный фенотип» $\geq 1,0$ мкг/л в час). Кроме того, с помощью анализа концентрации калия в крови и фракционной экскреции калия с мочой оценивали наличие связи между концентрацией альдостерона в крови и активностью МКР.

Полученные результаты свидетельствовали о связи между подавленным фенотипом АРП и частотой развития АГ. Так, частота развития АГ при подавленном фенотипе достигала 85,4 случая на 1000 человеко-лет, при промежуточном фенотипе — 53,3 случая на 1000 человеко-лет и при неподавленном фенотипе — 54,5 случая на 1000 человеко-лет. Только при подавленной АРП отмечалась независимая связь между более высокой концентрацией альдостерона в крови и риском развития АГ, в то время такая связь не выявлялась в отсутствие подавления АРП. Кроме того, имелась связь между более высокой концентрацией альдостерона в крови и более выраженной экскрецией калия с мочой, но только в случае подавления АРП.

Таким образом, результаты крупного когортного исследования, включавшего лиц разной этнической принадлежности, свидетельствовали о связи между более высокой концентрацией альдостерона в условиях подавленной активности ренина (что указывает на ПГА) с увеличением риска развития АГ, несмотря на в целом формально невысокую абсолютную концентрацию альдостерона. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что риск развития АГ, связанной с действием альдостерона, определяется не абсолютной концентрацией альдостерона, но, скорее, автономной секрецией альдостерона, которая не зависит от основных регулирующих факторов, т.е. ренина и ангиотензина II. В целом полученные данные указывают на более широкий спектр клинически значимых концентраций альдостерона, если имеется относительно независимая секреция этого гормона, которые могут отмечаться в группе лиц и с нормальным уровнем АД, у которых ранее не предполагалась автономное образование альдостерона, то есть ПГА [5].

Увеличение образования альдостерона у лиц пожилого возраста

Известно, что с увеличением возраста несоответствующая физиологическим условиям повышенная

секреция альдостерона становится важным фактором риска развития осложнений ССЗ. В связи с этим представляет особый интерес данные о влиянии возраста на секрецию альдостерона, а также на регуляцию такой секреции.

В ходе выполнения обсервационного исследования K. Nanba и соавт. оценивали связь между возрастом и экспрессией фермента альдостеронсинтазы надпочечников (CYP11B2) в 127 нормальных надпочечников, которые были удалены из организма доноров почек, возраст которых находился в диапазоне от 9 до 68 лет [51]. После применения иммуногистохимических методов анализировали области, в которых в нормальных условиях экспрессируется CYP11B2, а также выявляли патологически измененные участки с клетками, экспрессирующими CYP11B2 (т.н. кластеры клеток, относительно автономно вырабатывающие альдостерон). В дополнительном клиническом исследовании, включавшего 677 участников, у которых отсутствовал ПГА (как в отсутствие АГ, так при наличии АГ 1 степени), оценивали связь между возрастом и уровнем альдостерона в крови в условиях низкого и высокого потребления натрия.

Результаты исследования свидетельствовали о статистически значимой обратной связи между площадью ткани коры надпочечников, в которой в норме экспрессируется CYP11B2 ($r = -0,431$, $p < 0,0001$), и возрастом. В то же время связь между общей площадью кластера клеток, автономно вырабатывающих альдостерон, и возрастом была прямой ($r = 0,390$, $p < 0,0001$). Наиболее сильная связь была установлена между возрастом и соотношением площади кластеров клеток, вырабатывающих альдостерон, и площади области с экспрессией CYP11B2 ($r = 0,587$, $p < 0,0001$).

Полученные в клинической части исследования данные свидетельствовали о том, что в период потребления большого количества натрия (около 200 ммоль/день) АРП прогрессивно снижалась с увеличением возраста, но такое снижение не сопровождалось существенным снижением концентрации альдостерона в крови (стандартизованное $\beta = +5,54$ при увеличении возраста на каждые 10 лет; $p < 0,001$). Напротив, в период выраженного ограничения потребления натрия (до 10 ммоль/день) физиологическая стимуляция образования альдостерона подавлялась ($\beta = -4,6$ нг/дл при увеличении возраста на каждые 10 лет; $p < 0,0001$).

Таким образом, были получены убедительные данные о том, что с возрастом отмечается патологический характер образования альдостерона. В надпочечниках молодых лиц была отмечена нормальная экспрессия CYP11B2. Однако в надпочечниках пожилых лиц с увеличением возраста отмечалось прогрессирующее снижение нормальной экспрессии CYP11B2 и увеличение кластеров клеток, вырабатывающих альдостерон. В клинической части исследования была установлена независимая связь между более пожилым возрастом

и неспособностью подавлять уровень альдостерона при потреблении большого количества натрия, а также сопутствующей утратой способности стимулировать образования альдостерона при ограничении потребления натрия. В целом, такие данные позволяют предположить, что гистопатологические изменения CYP11B2 и прогрессирующая дисрегуляция физиологической выработки альдостерона может быть феноменом, зависимым от возраста. Указанные закономерности имеют не только теоретическое значение, расширяя представления о регуляции образования альдостерона в зависимости от возраста, но также и могут влиять на тактику лечения широкого круга пациентов с АГ, так как несоответствующая секреция альдостерона может быть распространенным модифицируемым фактором риска развития осложнений ССЗ у лиц пожилого возраста. Таким образом, получены данные, позволяющие объяснить высокую распространенность независимого от уровня ренина гиперальдостеронизма, дисрегуляции образования альдостерона у лиц пожилого возраста. Более того, полученные результаты позволяют предположить обоснованность более широкого применения АМКР при лечении АГ у лиц пожилого возраста.

Заключение

Имеется большое число данных, свидетельствующих не только о высокой распространенности

ПГА в популяции пациентов с АГ, особенно УЛАГ, но и о том, что повышенная концентрация альдостерона может становиться автономной даже в отсутствие классического ПГА. Такие признаки автономной продукции альдостерона могут отмечаться у лиц пожилого и старческого возраста, у лиц с ожирением. Даже умеренное повышение уровня альдостерона при его автономной продукции в сочетании с избыточным потреблением натрия становится важным фактором поражения органов-мишеней и увеличения риска развития осложнений ССЗ. В таких условиях существенное ограничение потребления натрия с пищей (что, к сожалению, трудно достичь в условиях клинической практики), а также применение АМКР, в частности, наиболее доступного и хорошо изученного препарата спиронолактон (Верошпирон®, компания Гедеон Рихтер) может уменьшить повреждающее влияние гиперальдостеронизма на органы-мишеней и, вероятно, снизить риск развития осложнений ССЗ.

Отношения и Деятельность. Статья подготовлена при поддержке компании Гедеон Рихтер, что не повлияло на мнение авторов.

Relationships and Activities. The article was prepared with the support of Gedeon Richter, which did not affect the independence of the opinion of the authors.

References/Литература

1. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension*. 2022;79(9):1899-1911. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964.
2. Gros R, Ding Q, Sklar LA, et al. GPR30 expression is required for the mineralocorticoid receptor-independent rapid vascular effects of aldosterone. *Hypertension*. 2011;57(3):442-451. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161653.
3. Buffolo F, Monticone S, Pecori A, et al. The spectrum of low-renin hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(3):101399. DOI:10.1016/j.beem.2020.101399.
4. Rikimaru T, Fujita Y, Okuda T, et al. Responses of sodium balance, blood pressure, and other variables to sodium loading in Papua New Guinea highlanders. *Am J Clin Nutr*. 1988;47:502-508.
5. Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, et al. The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):630-641. DOI:10.7326/M17-0882.
6. Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. *Circulation*. 1975;52(1):146-151. DOI:10.1161/01.cir.52.1.146.
7. Jin Y, Kuznetsova T, Maillard M, et al. Independent relations of left ventricular structure with the 24-hour urinary excretion of sodium and aldosterone. *Hypertension*. 2009;54(3):489-495. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130492.
8. Catena C, Colussi G, Sechi LA. Aldosterone, organ damage and dietary salt. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(12):922-928. DOI:10.1111/1440-1681.12145.
9. Funder JW. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors-Physiology and Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1032. DOI:10.3390/ijms18051032.
10. Nagata D, Takahashi M, Sawai K, et al. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial no synthase activity. *Hypertension*. 2006;48(1):165-171. DOI:10.1161/01.HYP.0000226054.53527.bb.
11. Leopold JA, Dam A, Maron BA, et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med*. 2007;13(2):189-197. DOI:10.1038/nm1545.
12. López-Andrés N, Martín-Fernández B, Rossignol P, et al. A role for cardiotrophin-1 in myocardial remodeling induced by aldosterone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(6):H2372-H2382. DOI:10.1152/ajpheart.00283.2011.
13. Burrello J, Gai C, Tetti M, et al. Characterization and gene expression analysis of serum-derived extracellular vesicles in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2019;74(2):359-367. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12944.
14. Burrello J, Tetti M, Forestiero V, et al. Characterization of circulating extracellular vesicle surface antigens in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2021;78(3):726-737. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17136.
15. Parksook WW, Williams GH. Aldosterone and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2023;119(1):28-44. DOI:10.1093/cvr/cvac027.
16. Le Loan TY, Mardini M, Howell VM, et al. Low-dose spironolactone prevents apoptosis repressor with caspase recruitment domain degradation during myocardial infarction. *Hypertension*. 2012;59(6):1164-1169. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190488.
17. Mihailidou AS, Le TYL, Mardini M, Funder JW. Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension*. 2009;54(6):1306-1312. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136242.
18. Funder JW. Primary aldosteronism and salt. *Pflugers Arch*. 2015;467(3):587-594. DOI:10.1007/s00424-014-1658-0.
19. Hung CS, Chang YY, Tsai CH, et al. Aldosterone suppresses cardiac mitochondria. *Transl Res*. 2022;239:58-70. DOI:10.1016/j.trsl.2021.08.003.
20. Williams JS, Williams GH, Raji A, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens*. 2006;20(2):129-136. DOI:10.1038/sj.jhh.1001948.
21. Catena C, Colussi G, Novello M, et al. Dietary salt intake is a determinant of cardiac changes after treatment of primary aldosteronism: a prospective study. *Hypertension*. 2016;68(1):204-212. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07615.
22. Chang YY, Liao CW, Tsai CH, et al. Left Ventricular Dysfunction in Patients With Primary Aldosteronism: A Propensity Score-Matching Follow-Up Study With Tissue Doppler Imaging. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(22):e013263. DOI:10.1161/JAHA.119.013263.
23. Verma A, Vaidya A, Subudhi S, Waikar SS. Aldosterone in chronic kidney disease and renal outcomes. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3781-3791. DOI:10.1093/eurheartj/ehac352.
24. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, et al; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-

- Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep.* 2021;7(1):36-45. DOI:10.1016/j.ekir.2021.10.008.
25. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(24):2252-2263. DOI:10.1056/NEJMoa2110956.
26. Hasegawa T, Nishiwaki H, Ota E, et al. Aldosterone antagonists for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD013109. DOI:10.1002/14651858.CD013109.pub2.
27. Agarwal R, Rossignol P, Budden J, et al. Patiromer and Spironolactone in Resistant Hypertension and Advanced CKD: Analysis of the Randomized AMBER Trial. *Kidney360.* 2021;2(3):425-434. DOI:10.34067/KID.0006782020.
28. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955;45(1):3-17.
29. Conn JW. Aldosterone in clinical medicine; past, present, and future. *AMA Arch Intern Med.* 1956; 97(2):135-144.
30. Conn JW. Plasma renin activity in primary aldosteronism. importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension. *JAMA.* 1964;190:222-225.
31. Ross EJ. Aldosterone and aldosteronism. London: Lloyd-Luke, 1975.
32. Conn JW, Rovner DR, Cohen EL. Normal and Altered Function of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Man: Applications in Clinical and Research Medicine. *Ann Intern Med.* 1965;63:266-284. DOI:10.7326/0003-4819-63-2-266.
33. Carey RM, Wright JT, Taler SJ, Whelton PK. Guideline-Driven Management of Hypertension: An Evidence-Based Update. *Circ Res.* 2021;128(7):827-846. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318083.
34. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(1):10-20. DOI:10.7326/M20-0065.
35. Cohen JB, Cohen DL, Herman DS, et al. Testing for Primary Aldosteronism and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use Among U.S. Veterans: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2021;174(3):289-297. DOI:10.7326/M20-4873.
36. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059-2068. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
37. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. DOI:10.1210/jc.2015-4061.
38. Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(3):619-632, xi. DOI:10.1016/S0889-8529(02)00013-0.
39. Ariens J, Horvath AR, Yang J, Choy KW. Performance of the aldosterone-to-renin ratio as a screening test for primary aldosteronism in primary care. *Endocrine.* 2022;77(1):11-20. DOI:10.1007/s12020-022-03084-x.
40. Tsujimoto T, Kajio H. Spironolactone Use and Improved Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With Resistant Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(23):e018827. DOI:10.1161/JAHA.120.018827.
41. Hasegawa T, Masugi F, Ogihara T, Kumahara Y. Increase in plasma ouabainlike inhibitor of Na⁺, K⁺-ATPase with high sodium intake in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens.* 1987;3(4):419-429.
42. Laredo J, Shah JR, Lu ZR, et al. Angiotensin II stimulates secretion of endogenous ouabain from bovine adrenocortical cells via angiotensin type 2 receptors. *Hypertension.* 1997;29(1 Pt 2):401-407. DOI:10.1161/01.hyp.29.1.401.
43. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, et al. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2566-2571. DOI:10.1210/jc.2008-0251.
44. Acelajado MC, Pimenta E, Calhoun DA. Salt and aldosterone: a concert of bad effects. *Hypertension.* 2010;56(5):804-805. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160960.
45. Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1067-1077. DOI:10.1056/NEJMoa2105675.
46. Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension.* 2010;55(5):1137-1142. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141531.
47. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1159-1164. DOI:10.1001/archinte.168.11.1159.
48. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
49. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(3):257-263. DOI:10.1080/10641963.2016.1246564.
50. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al; BrigHTN Investigators. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388(5):395-405. DOI:10.1056/NEJMoa2213169.
51. Nanba K, Vaidya A, Williams GH, et al. Age-Related Autonomous Aldosteronism. *Circulation.* 2017;136(4):347-355. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028201.

Сведения об Авторах/About the Authors

Гиларевский Сергей Руджерович [Sergey R. Gilyarevsky]
eLibrary SPIN 1683-2709, ORCID 0000-0002-8505-1848

Ладыгина Дарья Олеговна [Daria O. Ladygina]
eLibrary SPIN 7958-9435, ORCID 0000-0001-6418-7060

К юбилею — Якушин Сергей Степанович

Переверзева К. Г.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

Для цитирования: Переверзева К. Г. К юбилею — Якушин Сергей Степанович. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(4):413-414. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2961. EDN JGHCCQ

For the anniversary of Sergey S. Yakushin

Pereverzeva K. G.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

9 августа 2023 г. исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу Российской Федерации (РФ), заслуженному деятелю науки РФ Сергею Степановичу Якушину.

Сергей Степанович Якушин родился 9 августа 1953 г. в г. Ярославле в семье врачей. В 1976 г. окончил Рязанский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова, обучался в аспирантуре, работал ассистентом, затем доцентом кафедры факультетской терапии, с 1991 по 1993 гг. возглавлял кафедру внутренних болезней, а с 1993 г. и по настоящее время руководит кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ.

С. С. Якушин является известным клиницистом, ученым, педагогом, организатором здравоохранения. Большое внимание он уделяет клинической и педагогической работе со студентами, ординаторами, врачами, является известным ученым. Якушину С. С. принадлежит разработка и выполнение в Рязанской области научных направлений эпидемиологических и регистровых исследований при кардиологических заболеваниях, результаты которых в настоящее время признаны не только российским, но и международным научным сообществом. Это изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции Рязанской области (исследование МЕРИДИАН-РО), исследования при острых формах ишемической болезни сердца (ИБС) (многоцентровое российское исследование РЕЗОНАНС) и хронической сердечной недостаточности (многоцентровое российское исследование ЭПОХА), в которых не только впервые была показана реальная распространенность факторов риска в региональной популяции, а также заболеваемость и смертность при острых формах ИБС и хронической сердечной недостаточности, но и определены направления и мероприятия (профилактические, лечебные, организационные) практического использования полученных результатов.

В частности, в исследовании РЕЗОНАНС впервые использовалась методология верификации показателей заболеваемости и смертности при острых формах ИБС; наиболее важным результатом этого исследования явились данные, свидетельствующие о бо-



лее высоких показателях смертности от острых форм ИБС (инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть) на догоспитальном этапе как у мужчин, так и у женщин, в том числе и у лиц пожилого возраста. Результаты данной работы неоднократно докладывались на российских и международных конгрессах, а также на заседании экспертного Совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению в 2011 г., а в последующем явились основой для разработки и утверждения единой клинической, патоморфологической и статистической классификации ИБС.

Эпидемиологическое исследование МЕРИДИАН-РО, начатое с 2011 г. и проводимое в Рязанском регионе, явилось пилотным проектом для отработки методологии оценки факторов риска в русско-этнической популяции населения Рязанской области для последующего выполнения по данной методологии подобной работы под эгидой Министерства здравоохранения (МЗ) Российской Федерации в 12 других регионах России. В последующем результаты данной работы были использованы для разработки и выполнения впервые в Российской Федерации областной территориальной



Кардиологическая школа профессора Якушина С. С.

программы «Комплексная профилактика неинфекционных заболеваний в Рязанской области».

В эпидемиологическом проекте ЭПОХА, проводимом под руководством С.С. Якушина в Рязанском регионе, начиная с 2002 г., при обследовании 2000 лиц городского и сельского населения была установлена высокая распространенность хронической сердечной недостаточности в регионе, выявлены недостатки в диагностических и лечебных подходах и намечены пути их устранения. Через 5 лет дважды (2007 и 2012 гг.) в той же популяции проведены повторные обследования и установлены положительные закономерности в улучшении лечебных подходов у данной категории больных.

Значителен вклад С.С. Якушина в организацию и выполнение регистровых исследований (РЕКВАЗА — амбулаторный регистр сердечно-сосудистых заболеваний, РЕГАТА и РЕГИОН — регистры больных при инфаркте миокарда и инсультах, ГРОЗА — регистр осложнений пульсурежающей терапии и др.), что позволило оценить качество диагностики и лечения пациентов, включая период пандемии новой коронавирусной инфекции и опубликовать информационно-методические письма совместно с главным кардиологом МЗ РФ академиком С.А. Бойцовым и главным терапевтом МЗ РФ академиком О.М. Драпкиной.

Высокая научная значимость исследований профессора С.С. Якушина была подтверждена в многочисленных российских и международных публикациях (более 900), 17 монографиях и руководствах, научных докладах на крупнейших конгрессах в России и за рубежом, защищенными его учениками кандидатскими (41) и докторскими (5) диссертациями, возросшем авторитете научной школы профессора С.С. Якушина, что послужило основаниям для включения его в редакционные коллегии и советы ведущих терапевтических журналов страны, состав экспертного совета Высшей

аттестационной комиссии Министерства образования и науки РФ, президиум и правления различных российских и международных обществ.

Научная востребованность публикаций профессора С.С. Якушина подтверждается высокими индексами цитирования: по данным Российского индекса научного цитирования число цитирований — 45387, индекс Хирша — 67, в Scopus — 14 940 и 23 соответственно. Он является председателем и членом диссертационных советов, созданных на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Профессор С.С. Якушин имеет большой опыт организационной работы, в том числе проведения научных конгрессов и съездов, включая национальные и региональные конгрессы по кардиологии, ревматологии и терапии, в том числе и в Рязани. Он является членом экспертных комиссии по кардиологии, аритмологии и ревматологии при МЗ РФ, в 2011-2013 гг. входил в состав экспертного совета по здравоохранению при Комитете Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению. В Рязанском регионе с 1992 г. возглавляет Рязанскую областную ассоциацию врачей терапевтов. Является председателем Рязанских региональных обществ по кардиологии и терапии.

В своей работе С.С. Якушин всегда обращается к достижениям российской и советской кардиологической школы, с огромным уважением относится к своим учителям и ученикам. Его отличают вдохновение в работе и новые творческие планы.

Ученики, коллеги и редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» сердечно поздравляют Сергея Степановича Якушина с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов!

Received/Поступила: 31.08.2023

Accepted/Принята в печать: 07.09.2023



14
НОЯБРЯ
2022

online

RUSSIA PREVENT 2022 ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Приурочен ко Всемирному дню борьбы
с сахарным диабетом



Формат участия -
дистанционный



Для участия в мероприятии
необходимо подать заявку
до 30.09.2022 г.

■ Информация о
мероприятии доступна
на сайте www.ropniz.ru

Основные темы мероприятия:

- Развитие системы укрепления общественного здоровья в Российской Федерации;
- Эпидемиология заболеваний эндокринной системы в Российской Федерации.
- Регистры в эндокринологии;
- Всероссийская диспансеризация;
- Диспансерное наблюдение за пациентами с заболеваниями эндокринной системы;
- Особенности ведения пациентов с заболеваниями эндокринной системы после перенесенной COVID-инфекции;
- Методы индивидуальной и популяционной профилактики и коррекции факторов риска развития заболеваний эндокринной системы;
- Мультидисциплинарный подход и его особенности при ведении пациентов с заболеваниями/состояниями эндокринной системы и коморбидной патологии;
- Геномный анализ заболеваний эндокринной системы и его интеграция в повседневную практику врача ПМСП;
- Неотложные состояния в эндокринологии – тактика врача ПМСП;
- Орфанные заболевания в эндокринологии и тактика ведения в условиях ПМСП;
- Медико-социальная реабилитация при заболеваниях эндокринной системы в условиях ПМСП;
- Особенности ведения пожилых пациентов с заболеваниями эндокринной системы;
- Фундаментальные медицинские и биологические исследования в эндокринологии;
- Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии непрерывного медицинского образования, дистанционные формы обучения, вопросы аккредитации врачей.

Программа подана на аккредитацию в Координационный совет НМО при Минздраве России для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

