

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

21(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

2025



Приверженность лечению после инфаркта миокарда

**Гемосорбция при инфаркт-ассоциированном
кардиогенном шоке**

Эндотелиальная функция и стресс у мужчин

**Показатели состава тела и уровень NT-proBNP
у мужчин с ХСН**

**Эмпаглифлозин и острая декомпенсация
сердечной недостаточности**

**Деформация левого предсердия и прогноз
при сахарном диабете 2 типа**

**Кардиоренометаболический фенотип ХСН
с сохраненной фракцией выброса**

Предиабет в амбулаторной практике кардиолога

**Кардио-лодыжечный васкулярный индекс
и ангиологический скрининг**

Плейотропные свойства прямых оральных антикоагулянтов

**20 лет
с РФК**

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (98%)



www.rpcardio.online

РФК

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 2025; т. 21, № 4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2025; v. 21, N 4

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован
Роскомнадзором 31.03.2022 (ПИ № ФС 77-82859)

Учредитель — ФГБУ "НМИЦ ТПМ" МЗ РФ

Установочный тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Информация о подписке:

<https://roscardio.ru/subscription>

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

Журнал с открытым доступом/Open Access Journal

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК, К1

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals
Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования
(включен в ядро РИНЦ) Science Index (9%)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала
www.rpcardio.online 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.rfc@mail.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

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

Отпечатано:

ООО "Издательство Проспект"

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

Издатель:

ООО "СИЛИЦЕЯ-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.

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Верстка

Издательство "Проспект"

Desktop publishing

"Prospect" Publishing

Ответственный переводчик

Аветисян Г.Р.

Senior translator

Avetisyan G.R.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Лицензия на шрифты: 23071940 от 14 июля 2023 г.

Номер подписан в печать 20 октября 2025 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2025

Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

Editor-in-Chief

Drapkina O.M. (Moscow, Russia)

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шальнова С.А. (Москва, Россия)

Deputies Editor-in-Chief

Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)

Shalnova S.A. (Moscow, Russia)

Ответственный секретарь

Бутина Е.К. (Москва, Россия)

Executive Editor

Butina E.K. (Moscow, Russia)

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)

Гильяревский С.Р. (Москва, Россия)

Горбунов В.М. (Москва, Россия)

Дошчичин В.Л. (Москва, Россия)

Ежов М.В. (Москва, Россия)

Задонченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Имаева А.Э. (Москва, 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)

Лукина Ю.В. (Москва, Россия)

Лукьянов М.М. (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 (Эль-Кувейт, Кувейт)

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)

Якушевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

Научный редактор

Демидова Н.А. (Москва, Россия)

Scientific Editor

Demidova N.A. (Moscow, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приверженность лечению и льготное лекарственное обеспечение пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (по данным наблюдательного исследования)
Веретенникова А. В., Концевая А. В.,
Куценко В. А. и др.310

Цитокиновая гемосорбция при инфаркт миокарда-ассоциированном кардиогенном шоке: протокол рандомизированного клинического исследования
Керчева М. А., Диль С. В., Румянцева А. А. и др.318

Функциональное состояние терминальных мышечных артерий и распределительных артериол у мужчин с различным уровнем психосоциального стресса
Исайкина О. Ю., Королев А. И.,
Котова М. Б. и др.327

Ассоциации показателей состава тела с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида у мужчин с хронической сердечной недостаточностью
Яралиева Э. К., Скрипникова И. А.,
Мясников Р. П. и др.335

Влияние раннего назначения эмпаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на среднесрочный прогноз (3 и 6 месяцев)
Голубовская Д. П., Каретникова В. Н.,
Барбараш О. Л.343

Роль деформации левого предсердия в прогнозировании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса
Кобалава Ж. Д., Хуцишвили Н. И.,
Сафарова А. Ф. и др.354

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Adherence to treatment and state-sponsored drug coverage in patients with myocardial infarction (data from an observational study)
Veretennikova A. V., Kontsevaya A. V.,
Kutsenko V. A., et al.310

Cytokine hemoadsorption in myocardial infarction-associated cardiogenic shock: protocol for a randomized clinical trial
Kercheva M. A., Dil S. V., Rumyantseva A. A., et al.318

Functional state of terminal muscular arteries and distributing arterioles in men with different levels of psychosocial stress
Isaykina O. Yu., Korolev A. I.,
Kotova M. B., et al.327

Associations of body composition parameters with N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in men with chronic heart failure
Yaraliev E. K., Skripnikova I. A.,
Myasnikov R. P., et al.335

Impact of early administration of empagliflozin in patients with acute decompensated heart failure on medium-term prognosis (3 and 6 months)
Golubovskaya D. P., Karetnikova V. N.,
Barbarash O. L.343

The role of left atrial strain in predicting cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction
Kobalava Zh. D., Khutsishvili N. I.,
Safarova A. F., et al.354

Профиль биомаркеров и краткосрочный прогноз кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Пономарева О. В., Смирнова Е. А., Никифоров А. А.,
Никифорова Л. В.362

Оценка потребности в электрокардиостимуляции после протезирования аортального клапана и других сочетанных кардиохирургических вмешательств

Столбиков Ю. Ю., Матюшин Г. В.,
Протопопов А. В. и др.372

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Пациенты с предиабетом в амбулаторной практике кардиолога: проблемы диагностики и лечения начальных углеводных нарушений

Лукина Ю. В., Царегородцева В. В.,
Кутишенко Н. П. и др.380

ОБЗОРЫ

Предиктивный потенциал сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в рамках ангиологического скрининга лиц молодого возраста

Евсевьева М. Е., Ерёмин М. В.,
Сергеева О. В. и др.387

Плейотропные свойства прямых оральных антикоагулянтов — новые горизонты терапии

Давтян П. А., Загидуллин Н. Ш.396

Biomarker profile and short-term prognosis of “cardio-reno-metabolic phenotype” in chronic heart failure with preserved ejection fraction

Ponomareva O. V., Smirnova E. A., Nikiforov A. A.,
Nikiforova L. V.362

Assessment of the need pacemaker implantation following aortic valve replacement with combined cardiac surgery

Stolbikov Yu. Yu., Matyushin G. V.,
Protopopov A. V., et al.372

**PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY
OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY**

Patients with prediabetes in the outpatient cardiology practice: challenges in the diagnosis and management of initial carbohydrate metabolism disorders

Lukina Y. V., Tsaregorodtseva V. V.,
Kutishenko N. P., et al.380

REVIEWS

Predictive potential of the cardio-ankle vascular index in the framework of angiological screening of young people

Evsevieva M. E., Eremin M. V.,
Sergeeva O. V., et al.387

Pleiotropic properties of direct oral anticoagulants — new therapeutic horizons

Davtyan P. A., Zagidullin N. S.396

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приверженность лечению и льготное лекарственное обеспечение пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (по данным наблюдательного исследования)

Веретенникова А. В.^{1*}, Концевая А. В.¹, Куценко В. А.¹, Сопленкова А. Г.^{1,2}, Драпкина О. М.¹

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

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель. Оценить приверженность медикаментозной терапии, получение льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО), а также выявить факторы, влияющие на приверженность пациентов лечению в течение года после инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Наблюдательное многоцентровое исследование включало выборку пациентов с ИМ, госпитализированных в 13 регионах Российской Федерации с июня 2015 по август 2016 гг. — 1107 пациентов с ИМ в возрасте 35-75 лет. С помощью шкалы Мориски-Грин (MMAS-4) выполнен анализ приверженности лечению 889 пациентов через 12 мес. после ИМ. Также собирались анамнестические данные, проводился опрос на предмет получения ЛЛО для выявления факторов, ассоциированных с высокой приверженностью лечению.

Результаты. Через 12 мес. после перенесенного ИМ 59,9% пациентов были полностью привержены лечению, 21,8% — недостаточно привержены и 18,3% — не привержены медикаментозной терапии. Мужчины менее привержены лечению по сравнению с женщинами ($p=0,003$), молодые пациенты менее привержены по сравнению со старшей возрастной группой ($p=0,028$). Полностью лекарственные препараты за счет ЛЛО через 6 мес. получали 10,7%, через 12 мес. — 6,5% пациентов. Статистически значимо чаще льготные препараты получали лица старшей возрастной группы ($p<0,001$) и женщины ($p=0,006$). Факторами, ассоциированными с получением ЛЛО, оказались контакты с системой здравоохранения: наблюдение терапевтом (отношение шансов (ОШ) 1,53; доверительный интервал (ДИ): 1,01-2,34; $p=0,044$), кардиологом (ОШ 1,61; ДИ: 1,04-2,51; $p=0,035$), диспансерное наблюдение (ОШ 3,56; ДИ: 2,2-6,22; $p<0,001$), повторная госпитализация (ОШ 1,57; ДИ: 1,03-2,39; $p=0,036$). Единственным фактором, статистически значимо ассоциированным со снижением вероятности получения ЛЛО, оказалось курение (ОШ 0,54; ДИ: 0,33-0,9; $p=0,018$). Фактором, статистически значимо связанным с высокой приверженностью лечению, оказался перенесенный инсульт (ОШ 5,89; ДИ: 1,75-36,76; $p=0,016$). Получение ЛЛО на протяжении года после ИМ статистически значимо не влияло на приверженность (ОШ 1,03; ДИ: 0,66-1,61; $p=0,902$).

Заключение. Выявлена недостаточная приверженность пациентов лечению в течение года после ИМ. Менее привержены лечению мужчины и молодые пациенты. Наблюдается небольшая доля полного ЛЛО (6,5%), однако на момент проведения исследования пациенты с ИМ без инвалидности и социальных льгот не попадали под программы ЛЛО. Значимо чаще ЛЛО получали пациенты, контактировавшие с системой здравоохранения: те, кто был на приеме кардиолога или терапевта, состоял на диспансерном наблюдении, был повторно госпитализирован. Единственным фактором, значимо ассоциированным со снижением вероятности получения ЛЛО, оказалось курение. Среди факторов, значимо ассоциированных с высокой приверженностью лечению, можно выделить наличие инсульта в анамнезе. Получение же ЛЛО на протяжении года после ИМ значимо не влияло на приверженность.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, диспансерное наблюдение, приверженность лечению, льготное лекарственное обеспечение, медикаментозная терапия, социальные льготы, консервативная терапия, амбулаторное лечение.



Для цитирования: Веретенникова А. В., Концевая А. В., Куценко В. А., Сопленкова А. Г., Драпкина О. М. Приверженность лечению и льготное лекарственное обеспечение пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (по данным наблюдательного исследования). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):310-317. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3197. EDN: FUNUWL

Adherence to treatment and state-sponsored drug coverage in patients with myocardial infarction (data from an observational study)

Veretennikova A. V.^{1*}, Kontsevaya A. V.¹, Kutsenko V. A.¹, Soplenkova A. G.^{1,2}, Drapkina O. M.¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To assess adherence to pharmacotherapy and access to state-sponsored drug coverage (SSDC), as well as to identify factors influencing treatment adherence within a year after myocardial infarction (MI).

Material and methods. This observational multicentre study included a sample of patients with MI hospitalized in 13 regions of the Russian Federation from June 2015 to August 2016. The study included 1107 patients with MI aged 35-75 years. Using the Morisky-Green compliance scale (MMAS-4), an analysis of treatment adherence was performed in 889 patients 12 months after MI. Anamnestic data were also collected, a survey was conducted on the receipt of SSDC to identify factors associated with high treatment adherence.

Results. At 12 months after MI, 59.9% of patients were fully adherent to treatment, 21.8% were insufficiently adherent, and 18.3% were not adherent to drug therapy. Men were less adherent to treatment than women ($p=0.003$), and younger patients were less adherent than older patients ($p=0.028$). 10.7% of patients received medications at the expense of the SSDC after 6 months, and 6.5% of patients after 12 months. Older age group individuals ($p<0.001$) and women ($p=0.006$) received subsidized medications significantly more often. The factors associated with receiving SSDC were contacts with the healthcare system: observation by a therapist (OR 1.53; CI: 1.01-2.34; $p=0.044$), cardiologist (OR 1.61; CI: 1.04-2.51; $p=0.035$), dispensary observation (OR 3.56; CI: 2.2-6.22; $p<0.001$), rehospitalization (OR 1.57; CI: 1.03-2.39; $p=0.036$). The only factor significantly associated with a reduced likelihood of receiving SSDC was smoking (OR 0.54; CI: 0.33-0.9; $p=0.018$).

Conclusion. The results of this study revealed insufficient patient treatment adherence during the year after MI. Men and young patients were less adherent to treatment. We observe a small percentage of full subsidized drug provision (6.5%), however, at the time of the study, patients with MI without disabilities and social benefits did not qualify for subsidized provision programs. Patients who had contact with the healthcare system were significantly more likely to receive preferential SSDC: those who had been to a cardiologist or therapist, were under dispensary observation, were re-hospitalized. The only factor significantly associated with a decrease in the likelihood of receiving preferential drug provision was smoking. Among the factors reliably associated with high adherence to treatment according to the results of this study, one can highlight the presence of a stroke in the anamnesis. Receipt of preferential drug provision during the year after MI did not reliably affect adherence.

Keywords: myocardial infarction, clinical follow-up, adherence to treatment, medication adherence, state-sponsored drug coverage, pharmacotherapy, social benefits, conservative treatment, outpatient treatment.

For citation: Veretennikova A. V., Kontsevaya A. V., Kutsenko V. A., Soplenkova A. G., Drapkina O. M. Adherence to treatment and state-sponsored drug coverage in patients with myocardial infarction (data from an observational study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):310-317. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3197. EDN: FUNUWL

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vereana22@gmail.com

Received/Поступила: 23.05.2025

Review received/Рецензия получена: 24.06.2025

Accepted/Принята в печать: 04.08.2025

Введение

Несмотря на совершенствование методов лечения пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), включая чрескожное коронарное вмешательство, риск смерти и развития других неблагоприятных исходов в долгосрочном периоде существенно выше, чем в общей популяции. По результатам исследования С. Ю. Марцевича и соавт. за 6 лет наблюдения умерли 35 (25,2%) пациентов, перенесших первичный ИМ и 25 (64,1%) пациентов, перенесших повторный ИМ [1]. По данным исследования Д. В. Крюкова и соавт. семилетняя выживаемость при первичном ИМ составила 49,8%, при повторном — 31,5% [2]. Одной из причин высокой отсроченной летальности является недостаточная приверженность пациентов рекомендованной терапии и, как следствие, развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно многим зарубежным исследованиям, приверженность консервативному лечению у пациентов в отсроченном периоде после ИМ с течением времени снижается. Так, по данным корейского регистра из 12 815 пациентов после выписки из стационара привержены лечению были 70,2%, а через 3 года 54,6% пациентов [3]. В отечественных исследованиях также прослеживается недостаточная приверженность лечению: по данным регистра РЕКВАЗА в отдаленном периоде наблюдения (48 мес.) число больных ишемической болезнью сердца, недостаточно приверженных лечению, возрастало с 62,1 до 69,1%, а высоко приверженных лечению снижалось с 31,9 до 26,3% [4].

Несоблюдение назначенной терапии является серьезным ограничением длительного лечения больных, перенесших ИМ, что связано с медицинскими, социальными и экономическими факторами. Особое место, как фактор, влияющий на приверженность лечению, занимает доступность препаратов. По данным

российского социологического исследования из 5159 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) 13% пациентов прекратили прием препарата ввиду отсутствия возможности покупать препараты за свои деньги, а льготные лекарственные препараты, согласно опросу, получали чуть больше трети пациентов с ССЗ — 36%. [5]

Льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО) — важная мера государственной социальной поддержки, направленная на повышение доступности медицинской помощи и, как следствие, на повышение приверженности лечению. Всего на 2024 г. на эти цели в федеральном бюджете выделено почти 58 млрд рублей¹. Согласно Федеральному закону от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи»² определены категории граждан, которые могут получать ЛЛО, а приказ Минздрава России от 9 января 2020 г. № 1н³ расширил этот список, включив пациентов, перенесших ИМ, аортокоронарное шунтирование, ангиопластику коронарных артерий со стентированием. Введение ЛЛО направлено на вторичную профилактику ССЗ путем повышения доступности медицинской помощи и приверженности лечению. Однако исследования влияния компенсации затрат на лекарственные препараты на приверженность лечению дают неоднозначные результаты. Так, в мета-анализе исследований приверженности и ЛЛО было показано, что компенсация затрат на медикаментоз-

¹ Из вступительного слова М. В. Мишустина на оперативном совещании с вице-премьерами: Правительство Российской Федерации. <http://government.ru/docs/51832/>.

² Федеральный закон «О государственной социальной помощи» от 17.07.1999 № 178-ФЗ.

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.01.2020 № 1н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний».

ные препараты в целом повышает приверженность, но при этом максимальная приверженность наблюдается у пациентов, которым компенсируется часть затрат, а при полном возмещении затрат на лекарственные препараты приверженность снижается [6].

Цель настоящего исследования — оценить приверженность медикаментозной терапии, получение ЛЛО, а также выявить факторы, влияющие на приверженность пациентов лечению в течение года после ИМ.

Материал и методы

Проведено наблюдательное исследование. Включение пациентов с ИМ, госпитализированных в 16 клиник в 13 регионах Российской Федерации, проводили в период с июня 2015 по август 2016 гг. В исследование изначально включены 1107 пациентов в возрасте от 37 до 75 лет с ИМ, которые были живы на следующий день после госпитализации. Для формирования репрезентативной выборки использовалась специальная схема включения в исследование. В течение периода включения центральная координационная группа составляла список случайных дат, составленный таким образом, чтобы даты для разных учреждений не повторялись. Ежедневно в каждой больнице составлялся список всех пациентов с подтвержденным диагнозом ИМ, поступивших в течение предыдущего дня. Пациент, которого планировалось включить в исследование, был первым в списке случайно выбранной даты. Если этого пациента не удавалось включить в исследование, то обращались к следующему в порядке поступления. Результаты анализа госпитального этапа лечения пациентов опубликованы ранее [7].

Применяли специально разработанный опросник, согласно которому определялись занятость, семейное положение, статус курения, наблюдение специалистом, диспансерное наблюдение, наличие инвалидности, перенесенных операций по реваскуляризации миокарда, получение ЛЛО. Опросник заполнялся на госпитальном этапе, через 6 и 12 мес. после ИМ. Приверженность лечению оценивалась с помощью шкалы Мориски-Грина (4-item Morisky Medication

Adherence Scale, MMAS-4) через 12 мес. после ИМ. За каждый отрицательный ответ пациенты получали один балл. Приверженными лечению считались пациенты, набравшие 4 балла, недостаточно приверженными — 3 балла, неприверженными — 0-2 балла. С учетом возраста все пациенты разделены на 4 группы: 1 группа — 35-44 лет, 2 группа — 45-54 лет, 3 группа — 55-64 лет, 4 группа — 65-74 лет.

Статистическая обработка выполнена с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 4.2.1) с открытым исходным кодом. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка различий по полу для показателей в каждой возрастной группе проводилась при помощи точного теста Фишера. Наличие тренда по возрасту для дискретных показателей проверялось при помощи логистической регрессии отдельно для мужчин и женщин, а также без разделения по полу. Проведена оценка ассоциаций при помощи логистической регрессии с поправкой на следующие ковариаты: пол, возраст и регион проживания участника. Значимость различий для всех проверяемых гипотез принята на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Из 1107 пациентов через 12 мес. на вопросы о приверженности лечению ответили 889 человек (80,3%). 24 пациента (2,2%) умерли в течение года наблюдения, 194 человека (17,5%) не ответили на вопросы о приверженности лечению. О получении ЛЛО через 6 мес. после ИМ отклик составил 914 человек (82,6%), а через 12 мес. — 780 человек (70,4%), 303 человека (27,4%) не ответили на вопросы о ЛЛО.

Через 12 мес. после перенесенного ИМ оказалось, что 59,9% пациентов были полностью привержены лечению, 21,8% — недостаточно привержены и 18,3% — не привержены медикаментозной терапии (табл. 1). Мужчины менее привержены лечению по сравнению с женщинами (57,4% приверженных мужчин и 69,2% женщин, $p = 0,003$). Статистически значимые различия выявлены и по возрастным

Таблица 1. Приверженность пациентов лечению по шкале Мориски-Грина через 12 мес. после ИМ, распределение по полу и возрасту (%)

Возраст	Все			Мужчины			Женщины		
	0-2 балла	3 балла	4 балла	0-2 балла	3 балла	4 балла	0-2 балла	3 балла	4 балла
35-44 лет	26,0	18,0	56,0	27,7	19,1	53,2	0,0	0,0	100,0
45-54 лет	23,0	24,2	52,8	22,8	24,8	52,3	25,0	16,7	58,3
55-64 лет	15,9	22,9	61,2	17,3	23,6	59,1	10,9	20,7	68,5
65-74 лет	17,8	19,5	62,6	18,9	21,8	59,2	15,4	14,3	70,3
Все	18,3	21,8	59,9	19,6	23,1	57,4	13,6	17,2	69,2
p-значение	0,034	0,539	0,028	0,053	0,935	0,105	0,677	0,813	0,907

группам: молодые пациенты менее привержены по сравнению со старшей возрастной группой (56,0% приверженных в группе 35-44 лет и 62,6% в группе 56-74 лет, $p=0,028$).

Полностью лекарственные препараты за счет ЛЛО через 6 мес. получали 10,7%, а через 12 мес. 6,5% пациентов. Через год наблюдается перераспределение групп в пользу пула пациентов, получавших льготные препараты частично (с 23,0% через 6 мес. до 29,4% через 12 мес.), с небольшим сокращением числа пациентов, которые не получали ЛЛО (с 66,3% через 6 мес. до 63,8% через 12 мес.) и которые получали все препараты за счет ЛЛО (с 10,7% до 6,8%) (рис. 1). Статистически значимо чаще льготные препараты получали лица старшей возрастной группы (44,9% в группе 65-74 лет и 19,5% в груп-

пе 35-44 года, $p<0,001$). Кроме того, женщины чаще получают ЛЛО по сравнению с мужчинами (45,5% и 33,6%, $p=0,006$) (табл. 2).

Факторами, статистически значимо ассоциированными с получением ЛЛО на этапе 12 мес. наблюдения, оказались контакты с системой здравоохранения: наблюдение терапевтом (отношение шансов (ОШ) 1,53; доверительный интервал (ДИ): 1,01-2,34; $p=0,044$), наблюдение кардиологом (ОШ 1,61; ДИ: 1,04-2,51; $p=0,035$), диспансерное наблюдение (ОШ 3,56; ДИ: 2,2-6,22; $p<0,001$), повторная госпитализация (ОШ 1,57; ДИ: 1,03-2,39; $p=0,036$). Единственным фактором, статистически значимо ассоциированным со снижением вероятности получения ЛЛО, оказалось курение (ОШ 0,54; ДИ: 0,33-0,9; $p=0,018$) (рис. 2).

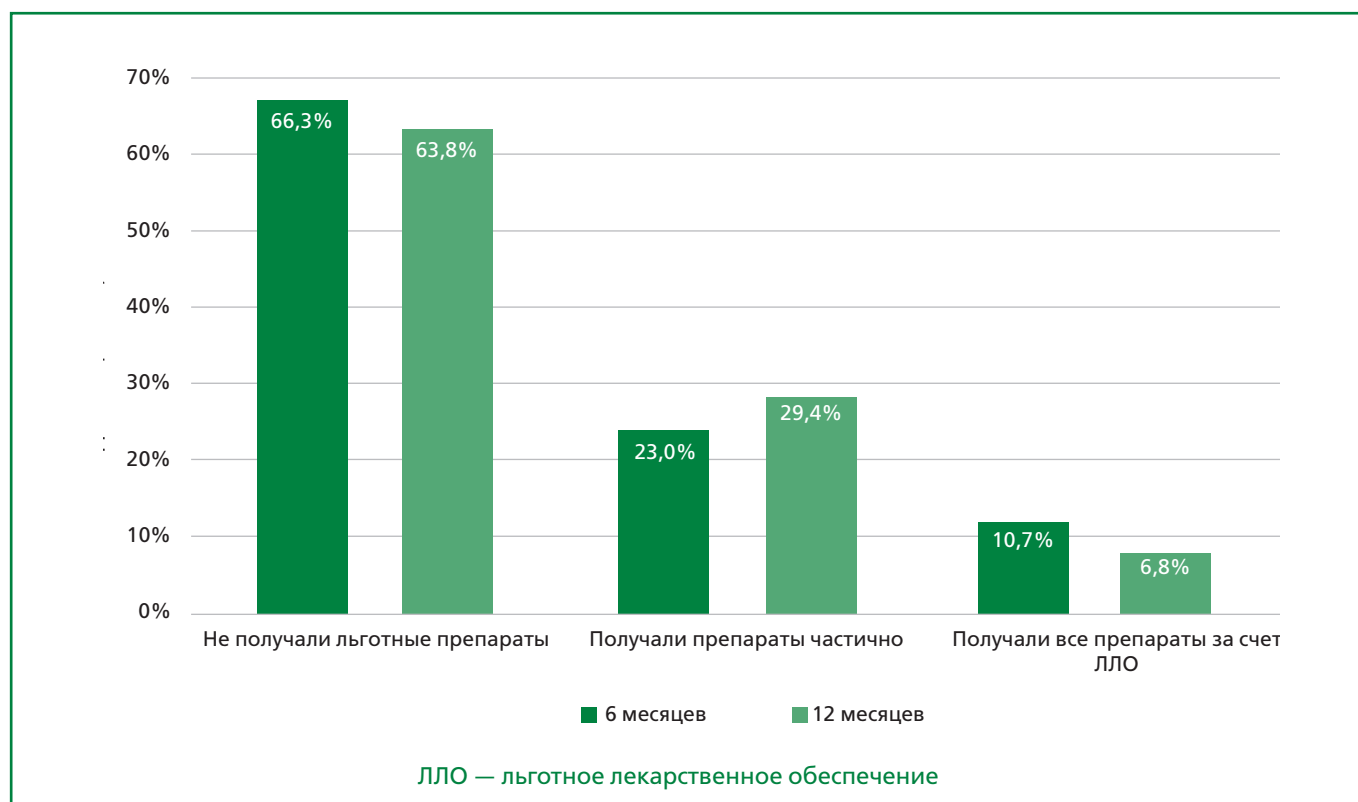


Рисунок 1. Динамика получения ЛЛО через 6 и 12 мес. после ИМ (%).

Таблица 2. Распределение пациентов, получавших и не получавших ЛЛО через 12 мес. после ИМ по полу и возрасту (%)

Возраст	Все		Мужчины		Женщины		p-значение различий по полу
	Получали	Не получали	Получали	Не получали	Получали	Не получали	
35-44 лет	19,5	80,5	18,4	81,6	33,3	66,7	0.488
45-54 лет	35,7	64,3	32,2	67,8	72,1	27,3	0.017
55-64 лет	32,0	68,0	31,8	68,2	32,9	67,1	0.888
65-74 лет	44,9	55,1	40,7	59,3	53,8	46,2	0.057
Все	36,2	63,8	33,6	66,4	45,5	54,5	0.006
P-значение различий по возрасту	<0,001		<0,001		0,896		

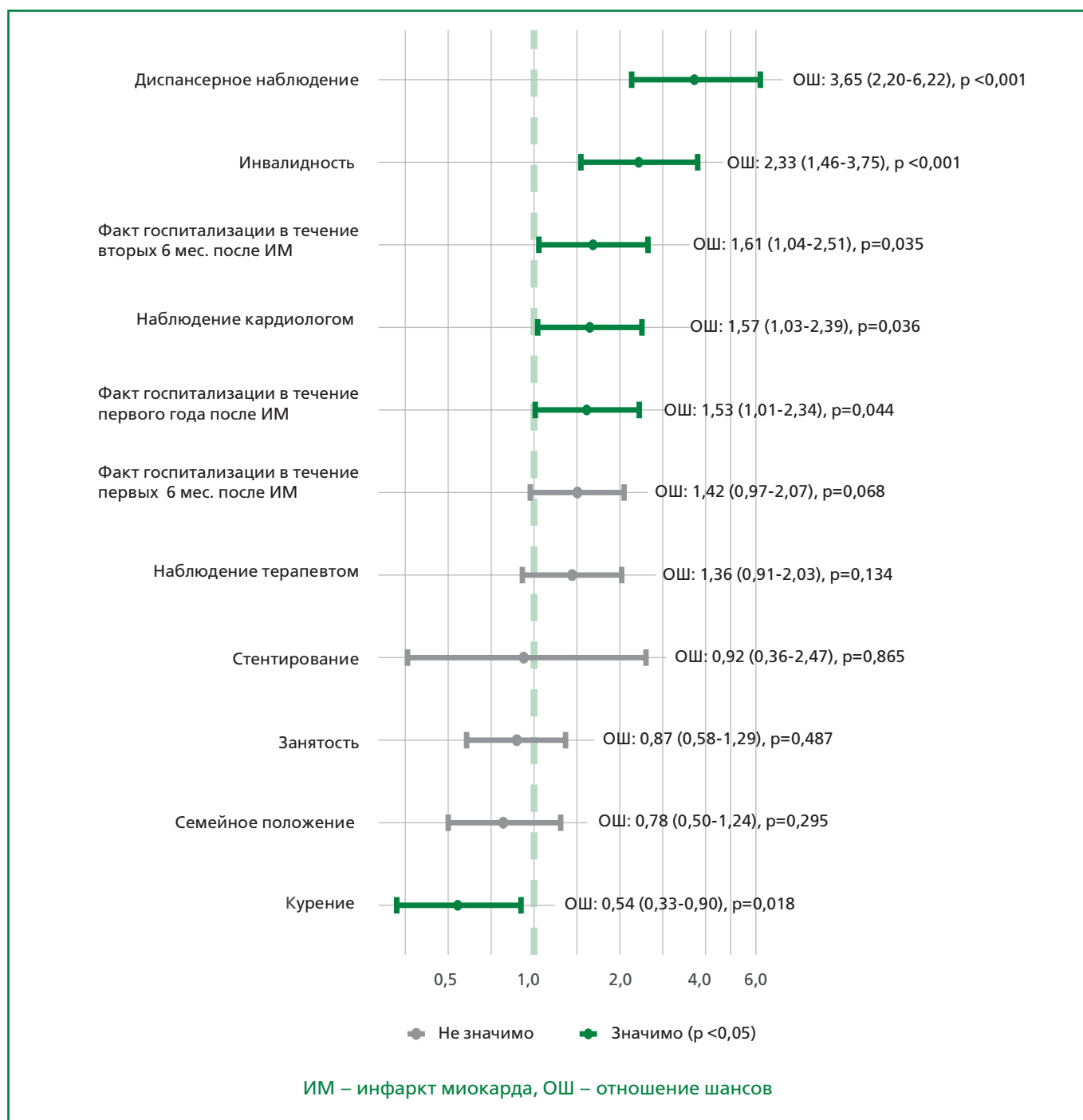


Рисунок 2. Факторы, ассоциированные с получением льготных лекарственных препаратов спустя 12 мес. после ИМ.

Среди факторов, статистически значимо ассоциированных с высокой приверженностью лечению через 12 мес. после ИМ, можно выделить наличие инсульта в анамнезе (ОШ 5,89; ДИ: 1,75-36,76; p=0,016) (рис. 3). Получение же ЛЛО в первые 6 мес. статистически значимо ассоциировалось с неприверженностью лечению (ОШ 0,67; ДИ: 0,46-0,99; p=0,043), получение ЛЛО на протяжении года после ИМ статистически значимо не влияло на приверженность (ОШ 1,03; ДИ: 0,66-1,61; p=0,902) (рис. 3).

Обсуждение

По результатам представленного исследования доля пациентов, высоко приверженных лечению, составила 59,9%, недостаточно приверженных — 21,8%, не приверженных — 18,3%. Мужчины были менее привержены лечению по сравнению с женщинами, как и молодые пациенты по сравнению со старшей возрастной группой. По результатам проведенного исследования доля пациентов, приверженных

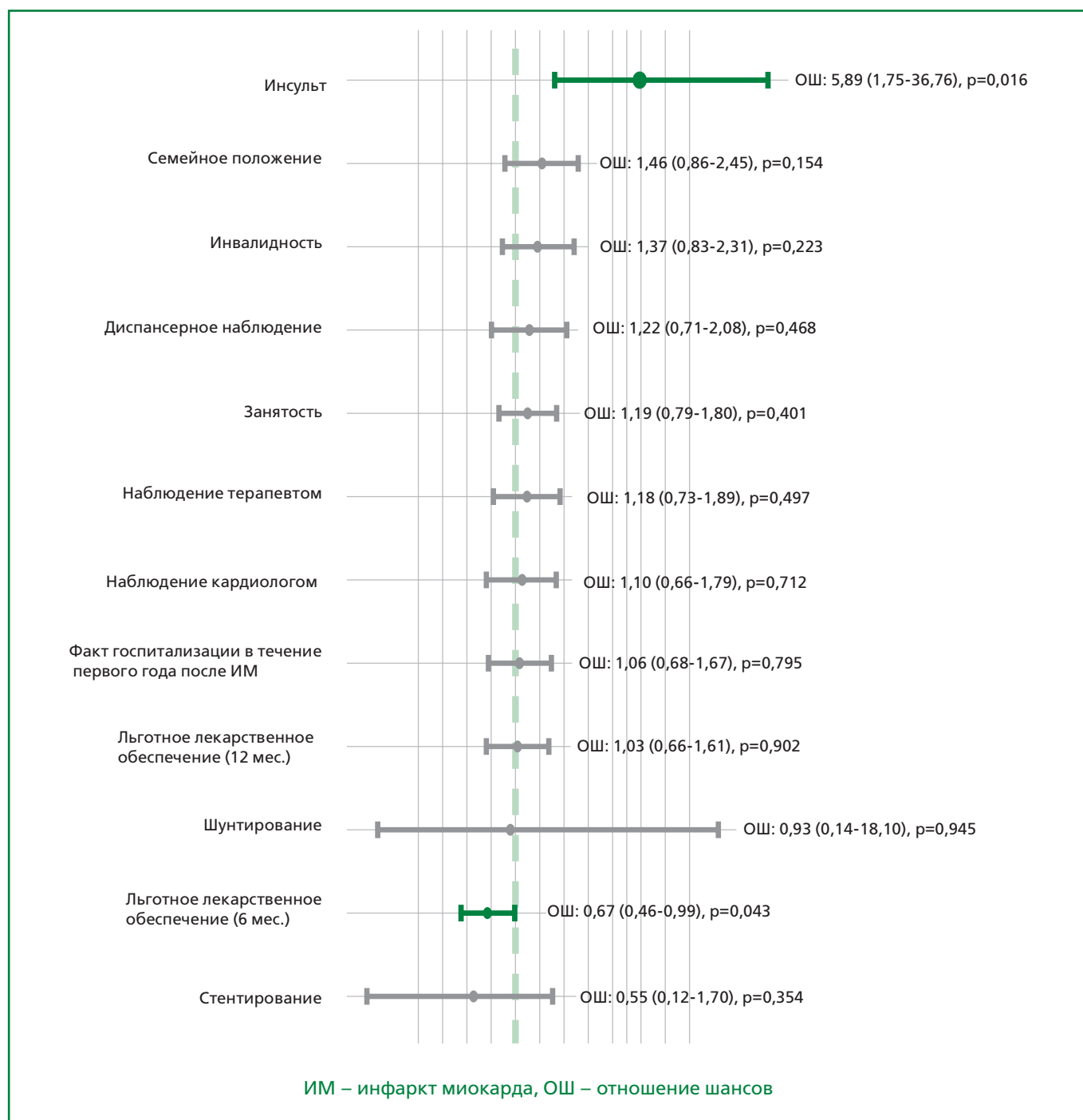


Рисунок 3. Факторы, ассоциированные с высокой приверженностью к приему препаратов.

лечению, оказалась выше, чем в других российских исследованиях, что может быть связано с меньшим периодом наблюдения. Так, по данным регистра РЕГАТА через 36 мес. от момента включения высоко приверженными лечению оставались 37,8% пациентов, а через 48 мес. — только 36,8% [8]. По данным же регистра РЕКВАЗА среди 1907 пациентов с ССЗ через 48 мес. произошло перераспределение пациентов в пользу группы недостаточно приверженных лечению. Так, доля пациентов, недостаточно привер-

женных лечению к 48 мес., возросла с 62,1 до 69,1%, а высоко приверженных лечению снижалась с 31,9 до 26,3%. Доля не приверженных лечению пациентов с любым ССЗ снижалась с 8,9 до 6,7% [4].

Среди факторов, значимо ассоциированных с высокой приверженностью лечению по результатам проведенного исследования, можно выделить наличие инсульта в анамнезе, что, вероятно, обусловлено тяжелыми инвалидизирующими последствиями заболевания. Получение ЛЛО в первые 6 мес. ассоцииро-

валось с неприверженностью лечению, получение же ЛЛО на протяжении года после ИМ значимо не влияло на приверженность.

Ряд исследований действительно показывает, что страховое покрытие увеличивает приверженность лечению по сравнению с частичным лекарственным покрытием или его отсутствием [6, 9, 10, 11]. Так, по результатам американского исследования, проведенного у 5855 пациентов, перенесших ИМ, показатели приверженности варьировали от 35,9 до 49,0% в группе обычного покрытия и были на 4-6% выше в группе полного обеспечения ($p < 0,001$ для всех сравнений). Частота общих крупных сердечно-сосудистых событий или реваскуляризации была значительно ниже в группе с полным покрытием (21,5 vs 23,3; отношение рисков 0,89; 95% ДИ от 0,90 до 0,99; $p = 0,03$), как и частота первого крупного сердечно-сосудистого события (11,0 vs 12,8; отношение рисков 0,86; 95% ДИ от 0,74 до 0,99; $p = 0,03$) [11]. Однако, по результатам нескольких исследований наибольшая приверженность наблюдается в группе пациентов, которые получали почти полное страховое покрытие с сохранением небольшой доплаты [6, 10].

В отечественных же исследованиях не выявлено значимых ассоциаций получения ЛЛО и повышения приверженности, что согласуется с результатами представленного исследования. По данным работы Т.В. Фофановой и соавт. у 5474 пациентов с артериальной гипертензией при однофакторном анализе получение препаратов по системе дополнительного лекарственного обеспечения было значимо ассоциировано с высокой приверженностью лечению, однако, при многофакторном анализе роль дополнительного лекарственного обеспечения, как самостоятельного фактора, теряет значимость [12]. По данным регистра РЕГАТА доля пациентов с высокой приверженностью лечению среди пользующихся и не пользующихся ЛЛО существенно не различалась как через 36 мес. после включения в регистр (40,4% и 37,1%), так и через 48 мес. (36,5% и 30,9%) [8].

Ограничения исследования

Ограничением исследования является отклик пациентов — 80,3%. Кроме того, на момент проведения

исследования ЛЛО получали преимущественно пациенты с установленной инвалидностью. С учетом введения приказа Минздрава России от 9 января 2020 г. № 1н, регламентирующего обеспечение льготными препаратами всех пациентов с острым ИМ, необходимо проведение исследования получения ЛЛО повторно с учетом изменившихся условий.

Заключение

По результатам проведенного исследования выявлена недостаточная приверженность лечению в течение года после ИМ, особенно среди молодых пациентов. Кроме того, наблюдается низкая обеспеченность льготными препаратами. Однако на момент проведения исследования пациенты с ИМ, без инвалидности и социальных льгот не попадали под программы социальной поддержки, что объясняет небольшую долю ЛЛО. Значимо чаще ЛЛО получали пациенты, контактировавшие с системой здравоохранения: те, кто был на приеме кардиолога или терапевта, состоял на диспансерном наблюдении, был повторно госпитализирован. Единственным фактором, снижающим вероятность получения ЛЛО, оказалось курение.

Фактором, ассоциированным с высокой приверженностью лечению, оказалось наличие инсульта в анамнезе, что, вероятно, обусловлено тяжелыми инвалидизирующими последствиями заболевания. Получение же ЛЛО в первые 6 мес. ассоциировалось с неприверженностью лечению, получение же льготы на протяжении года после ИМ значимо не влияло на приверженность, что согласуется с результатами других российских исследований.

Отношения и Деятельность: нет

Relationships and Activities: none.

Финансирование: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

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

References/ Литература

1. Martsevich SYu, Afonina OS, Zagrebelsky AV, et al. Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(5):4001. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Афонина О.С., Загребельный А.В. и др. Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4001]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4001.
2. 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.
3. Lee SH, Hyun D, Choi J et al. Adherence to guideline-directed medical therapy and 3-year clinical outcome following acute myocardial infarction. Eur Heart J Open. 2023;3(2):oead029. DOI:10.1093/ehjopen/oead029.
4. Pereverzeva KG, Lukyanov MM, Martsevich SYu, et al. Long-term medication adherence in patients with coronary heart disease and myocardial infarction in comparison with other cardiovascular diseases. Therapy. 2019;(1):54-9. (In Russ.) [Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю. и др. Долгосрочная приверженность медикаментозной терапии у больных ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в сравнении с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Терапия. 2019;(1):54-9]. DOI:10.18565/therapy.2019.1.54-59.
5. Glezer MG, Polyarnaya NG, Fomina TA, et al. Quality and availability of health care for patients with cardiovascular diseases. Results of sociological research. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(4):3534. (In Russ.) [Глезер М.Г., Полярная Н.Г., Фомина Т.А. и др. Оценка качества и доступности

- медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты социологического исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3534]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3534.
6. Aziz H, Hatah E, Makmor Bakry M, et al. How payment scheme affects patients' adherence to medications? A systematic review. Patient Prefer Adherence. 2016;10:837-50. DOI:10.2147/PPA.S103057.
 7. Kontsevaya AV, Bates K, Goryachkin EA, et al. Hospital Stage of Myocardial Infarction Treatment in 13 Regions of Russian Federation by Results of the International Research. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):474-87. (In Russ.) [Концевая А.В., Бейтс К., Горячкин Е.А. и др. Госпитальный этап лечения инфаркта миокарда в 13 регионах Российской Федерации по результатам международного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):474-87]. DOI:20996/1819-6446-2018-14-4-474-487.
 8. Pereverzeva KG, Yakushin SS, Loukianov MM, et al. Adherence to the treatment of patients in the long-term supervision period after myocardial infarction (according to the REGATA register). Kardiologiia. 2020;60(10):66-72. (In Russ.) [Переверзева К.Г., Якушин С.С., Лукьянов М.М. и др. Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда (данные регистра РЕГАТА). Кардиология. 2020;60(10):66-72]. DOI:10.18087/cardio.2020.10.n1264.
 9. Mann BS, Barnieh L, Tang K, et al. Association between drug insurance cost sharing strategies and outcomes in patients with chronic diseases: a systematic review. PLoS One. 2014;9(3):e89168. DOI:10.1371/journal.pone.0089168.
 10. Després F, Forget A, Kettani FZ, Blais L. Impact of Patient Reimbursement Timing and Patient Out-of-Pocket Expenses on Medication Adherence in Patients Covered by Private Drug Insurance Plans. J Manag Care Spec Pharm. 2016;22(5):539-47. DOI:10.18553/jmcp.2016.22.5.539.
 11. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Post-Myocardial Infarction Free Rx Event and Economic Evaluation (MI FREEE) Trial. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. N Engl J Med. 2011;365(22):2088-97. DOI:10.1056/NEJMsa1107913.
 12. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, Deev AD. Adherence to Therapy in the Outpatient Setting: the Ability to Identify and Assess the Effectiveness of Therapy. Kardiologiia. 2017;57(7):35-42. (In Russ.) [Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Деев А.Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. Кардиология. 2017;57(7):35-42]. DOI:10.18087/cardio.2017.7.10004.

Сведения об Авторах/About the Authors

Веретенникова Анастасия Вадимовна [Anastasiia V. Veretennikova]

eLibrary SPIN 4014-1063, ORCID 0000-0003-3658-8013

Концевая Анна Васильевна [Anna V. Kontsevaya]

eLibrary SPIN 6787-2500, ORCID 0000-0003-2062-1536

Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]

eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122

Сопленкова Анна Глебовна [Anna G. Soplenkova]

eLibrary SPIN 9296-3588, ORCID 0000-0003-0703-146X

Оксана Михайловна Драпкина [Oksana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитокиновая гемосорбция при инфаркт миокарда-ассоциированном кардиогенном шоке: протокол рандомизированного клинического исследования

Керчева М. А.^{1,2}, Диль С. В.^{1 *}, Румянцева А. А.¹, Пантелеев О. О.^{1,2}, Кологривова И. В.¹, Елгин И. И.¹, Дмитриюков А. А.¹, Рябов В. В.^{1,2}

¹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Россия, Томск

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия

Цель. Оценить эффективность и безопасность гемосорбции с использованием устройства Efferon®CT у пациентов с инфаркт миокарда-ассоциированным кардиогенным шоком, стадий В-С по классификации Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI).

Материал и методы. Представлен протокол открытого рандомизированного контролируемого одноцентрового клинического исследования. В исследование планируется включить 60 пациентов в возрасте 18-80 лет, с диагнозом инфаркт миокарда-ассоциированный кардиогенный шок, установленным не позднее чем за 4 ч до рандомизации. Пациенты будут распределены в основную группу (стандартная терапия + гемосорбция, n=30) и контрольную группу (стандартная терапия, n=30). Первичная конечная точка: время до клинической стабилизации (нормализация гемодинамики с отменой вазопрессорной и механической поддержки, устойчивый эффект ≥4 ч). Вторичные конечные точки: динамика гемодинамических параметров, индекс оксигенации, балл по шкале оценки тяжести органной дисфункции (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA), показатели острого почечного повреждения (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO), продолжительность и потребность в искусственной вентиляции легких, длительность пребывания в отделении реанимации и стационаре, динамика воспалительных и органоспецифических маркеров.

Ожидаемые результаты. Удаление провоспалительных медиаторов средней массы с помощью Efferon®CT позволит улучшить макро- и микроциркуляцию, снизить выраженность полиорганной дисфункции и уменьшить потребность в вазоактивной поддержке.

Заключение: Планируемое исследование направлено на оценку роли гемосорбции в терапии инфаркт миокарда-ассоциированного кардиогенного шока. При положительных результатах метод может стать основой для дальнейших мультицентровых исследований и пересмотра существующих рекомендаций по ведению данной категории пациентов.

Ключевые слова: Инфаркт миокарда-ассоциированный кардиогенный шок, гемосорбция, эффективная терапия, системный воспалительный ответ, Efferon®CT, цитокины, полиорганная дисфункция; воспаление; SCAI классификация; рандомизированное клиническое исследование.



Для цитирования: Керчева М. А., Диль С. В., Румянцева А. А., Пантелеев О. О., Кологривова И. В., Елгин И. И., Дмитриюков А. А., Рябов В. В. Цитокиновая гемосорбция при инфаркт миокарда-ассоциированном кардиогенном шоке: протокол рандомизированного клинического исследования. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):318-326. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3198. EDN: UWGGRQ

Cytokine hemoabsorption in myocardial infarction-associated cardiogenic shock: protocol for a randomized clinical trial

Kercheva M. A.^{1,2}, Dil S. V.^{1*}, Rumyantseva A. A.¹, Panteleev O. O.^{1,2}, Kologrivova I. V.¹, Yelgin I. I.¹, Dmitriyukov A. A.¹, Ryabov V. V.^{1,2}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Aim. To evaluate the efficacy and safety of cytokine hemoabsorption using the Efferon®CT device in patients with myocardial Infarction-associated shock at SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) stages B-C.

Material and methods. This is a protocol of an open-label, single-center, randomized controlled clinical trial. A total of 60 patients aged 18-80 years with myocardial Infarction-associated shock diagnosed within 4 hours prior to randomization will be enrolled. Participants will be randomized (1:1) to the intervention group (standard therapy + hemoabsorption, n=30) or the control group (standard therapy, n=30). Primary endpoint: time to clinical stabilization (hemodynamic normalization with discontinuation of vasopressor and mechanical support, sustained ≥4 hours). Secondary endpoints: hemodynamic parameters, oxygenation index, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score, incidence of acute kidney injury (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO), duration and need for mechanical ventilation, intensive care unit and hospital length of stay, dynamics of inflammatory and organ function markers.

Expected results. Hemoabsorption with Efferon®CT is expected to remove pro-inflammatory molecules of medium molecular weight, thereby improving macro- and microcirculation, reducing multiple organ dysfunction, and decreasing the need for vasopressor support.

Conclusion. This study aims to provide the first evidence on the efficacy and safety of early cytokine hemoabsorption in myocardial Infarction-associated shock. The findings may support its pathophysiological rationale and form the basis for large-scale multicenter trials and potential updates of clinical practice guidelines.

Keywords: myocardial infarction-associated cardiogenic shock, hemoabsorption, extracorporeal therapy, systemic inflammatory response, Efferon®CT, cytokines, multiple organ dysfunction, inflammation, SCAI classification, randomized clinical trial.

For citation: Kercheva M.A., Dil S.V., Romyantseva A.A., Panteleev O.O., Kologrivova I.V., Yolgin I.I., Dmitryukov A.A., Ryabov V.V. Cytokine hemoadsorption in myocardial infarction-associated cardiogenic shock: protocol for a randomized clinical trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):318-326. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3198. EDN: UWGGRQ

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

Received/Поступила: 28.05.2025

Review received/Рецензия получена: 30.06.2025

Accepted/Принята в печать: 04.08.2025

Введение

Кардиогенный шок (КШ) — одно из наиболее угрожающих жизни состояний, развивающееся на фоне тяжёлой миокардиальной дисфункции, сопровождающееся системной гипоперфузией и высоким риском полиорганной недостаточности (ПОН) [1-4]. Несмотря на развитие методов интенсивной терапии, летальность при КШ остаётся крайне высокой [1-4]. Основной причиной КШ в настоящее время остаётся острый инфаркт миокарда [3], что привело к выделению особой клинической формы — инфаркт миокарда-ассоциированного кардиогенного шока (ИМКШ). Даже при своевременном проведении реперфузионной терапии и внедрении международных клинических рекомендаций, прогноз при ИМКШ остаётся неблагоприятным [5, 6].

Современные исследования подчёркивают патогенетическую значимость системного воспаления в развитии и прогрессировании ИМКШ [7, 8]. У пациентов выявляется значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов ((интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа), способствующее развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению микроциркуляции, тканевой гипоксии и ПОН [9-12]. Этот воспалительный каскад усугубляет миокардиальную депрессию, формируя порочный круг гипоперфузии и воспаления [11, 13].

Существующие методы лечения — вазоактивная терапия, ранняя реперфузия, механическая поддержка кровообращения (МПК) — направлены преимущественно на стабилизацию гемодинамики, но практически не воздействуют на воспалительный компонент [1, 2, 14]. В связи с этим актуальным остаётся поиск дополнительных методов, позволяющих модифицировать системный воспалительный ответ.

Одним из таких подходов является эфферентная терапия — использование экстракорпоральных методов для удаления медиаторов воспаления и других молекул среднего молекулярного веса [15, 16]. Ещё в 1980-х годах обсуждалась возможность применения гемосорбции при остром инфаркте миокарда, предполагаемая цель которой — ограничение зоны некроза. В более современных исследованиях с применением систем CytoSorb® у пациентов в критическом состоянии сообщалось о снижении уровней ИЛ-6, С-реактивного белка, лактата и уменьшении потребности в вазоактивной поддержке [5-7, 16-18].

Однако в отношении ИМКШ данные о применении гемосорбции на сегодняшний день остаются крайне ограниченными [3, 8].

В условиях небольшого числа эффективных вмешательств, направленных на модуляцию воспалительного ответа при ИМКШ, особый интерес представляет устройство Efferon®СТ, разработанное в России. Селективность фильтра к молекулам массой до 55 кДа делает его потенциально эффективным инструментом в удалении провоспалительных медиаторов [15, 19].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения устройства Efferon®СТ при проведении гемосорбции у пациентов с ИМКШ стадий В-С по шкале SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions).

Предполагается, что применение Efferon®СТ на ранних этапах ИМКШ (стадия В и С по шкале SCAI) (табл. 1) позволит снизить интенсивность системного воспаления, улучшить гемодинамические показатели, уменьшить выраженность ПОН и, в конечном итоге, улучшить исходы заболевания.

Материал и методы

Настоящее исследование представляет собой открытое, рандомизированное, контролируемое, одноцентровое клиническое исследование, направленное на оценку эффективности и безопасности однократной процедуры гемосорбции с использованием устройства Efferon®СТ у пациентов с ИМКШ.

Протокол исследования утверждён локальным этическим комитетом исследовательского центра (протокол № 279 от 16.04.2025) в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и Хельсинкской декларации (редакция 2013 г.). Исследование зарегистрировано на международной платформе ClinicalTrials.gov под идентификатором NCT06955936 от 29.04.2025. Все участники исследования или их законные представители подписывают добровольное информированное согласие до включения в исследование.

В исследование планируется включить 60 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с установленным в течение ≤ 4 ч диагнозом ИМКШ (код R57.0 по МКБ-10), стадией В-С по шкале SCAI [3] и баллом по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Таблица 1. Классификация стадий кардиогенного шока SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) [3]

Стадия КШ	Описание	Физический осмотр	Биохимические параметры	Гемодинамические параметры
Стадия А (в зоне риска)	Пациент, у которого в настоящее время нет признаков или симптомов КШ, но есть риск его развития. К таким пациентам можно отнести больных с обширным острым инфарктом миокарда или предшествующим острым инфарктом и/или острыми симптомами ХСН	– Нормальное яремное венозное давление – Теплые и розовые кожные покровы – Пульс нормального наполнения на лучевых артериях – Отсутствие патологических шумов в легких, везикулярное дыхание – Нормальное состояние психики	– Нормальный уровень лактата – Нормальная почечная функция	– Систолическое АД > 100 мм рт.ст. – Сердечный индекс > 2,5 л/мин/м ² (при обострении) – Центральное легочное давление < 10 мм рт.ст. – ДЗЛА < 15 мм рт.ст. – Сатурация в легочной артерии > 65%
Стадия В (начинающийся КШ)	Есть клинические признаки гемодинамической нестабильности, без гипоперфузии	– Повышенное яремное венозное давление – Теплые и розовые кожные покровы – Пульс нормального наполнения на лучевых артериях – Нормальное состояние психики – Хрипы в легких	– Нормальный уровень лактата – Минимальное острое нарушение функции почек – Повышенный BNP	– Систолическое АД < 90 мм рт.ст., или – Среднее АД < 60 мм рт.ст., или снижение > 30 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем – ЧСС > 100 уд./мин
Стадия С (классический КШ)	Пациент, у которого наблюдается гипоперфузия и ему требуется фармакологическое или механическое вмешательство помимо объемной реанимации	– Объемная перегрузка – Измененное психическое состояние – Холодные и липкие кожные покровы – Сильные хрипы – Выделение мочи < 30 мл/ч	– Лактат > 2 ммоль/л – Креатинин возрастает до × 1,5 от исходного уровня или СКФ уменьшается > 50% – Повышенный LFT – Повышенный BNP	– Сердечный индекс < 2,2 (если есть инвазивная оценка гемодинамики) – ДЗЛА > 15 мм рт.ст.
Стадия D (ухудшение)	Пациент категории С, состояние которого ухудшается из-за неудачной первоначальной поддержки по восстановлению перфузии, о чем свидетельствуют ухудшение гемодинамики или повышение лактата	Признаки стадии С, ухудшение (или отсутствие улучшения) признаков/синдрома гипоперфузии, несмотря на начальную терапию	– Признаки стадии С, повышение уровня лактата > 2 ммоль/л – Ухудшение почечной функции – Ухудшающийся LFT – Увеличение уровня BNP	Признаки стадии С, увеличение дозы или количества вазопрессоров или подключение аппарата механической поддержки кровообращения для поддержания перфузии
Стадия Е (экстремальный)	Фактический или надвигающийся коллапс кровообращения	– Как правило, без сознания – Почти полное отсутствие пульса – Коллапс сердца – Многократная дефибрилляция	– Лактат > 8 ммоль/л – Сердечно-легочная реанимация – Тяжелый ацидоз (рН < 7,2)	– Глубокая гипотензия, несмотря на максимальную гемодинамическую поддержку – Необходимость введения болюсных доз вазопрессоров

АД — артериальное давление, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, КШ — кардиогенный шок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, BNP — натрийуретический пептид типа В, LFT — Liver Function Tests (функциональный тест печени)

≤ 12. Обязательным условием является возможность проведения гемосорбции в течение не менее 4 ч. Рандомизация будет осуществляться в соотношении 1:1 в основную группу (стандартное лечение + Efferon®CT, n=30) и контрольную группу (стандартное лечение, n=30) с использованием системы IWRS (Interactive Web Response System) и стратификацией по стадии шока SCAI. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Для диагностики ИМ, КШ и стратификации тяжести КШ по классификации SCAI использованы критерии, представленные в актуальных международных рекомендациях [1-3, 19, 20].

Критерии включения:

- Возраст 18-80 лет;
- Диагноз ИМКШ, установленный не позднее чем за 4 ч до рандомизации;
- Стадия В или С по шкале SCAI;
- Балл по шкале SOFA ≤ 12;
- Возможность проведения гемосорбции не менее 4 ч;

Критерии невключения:

- Кардиомиопатия такоцубо;
- Посткардиотомный шок;
- Миокардит;
- Аритмогенный шок;

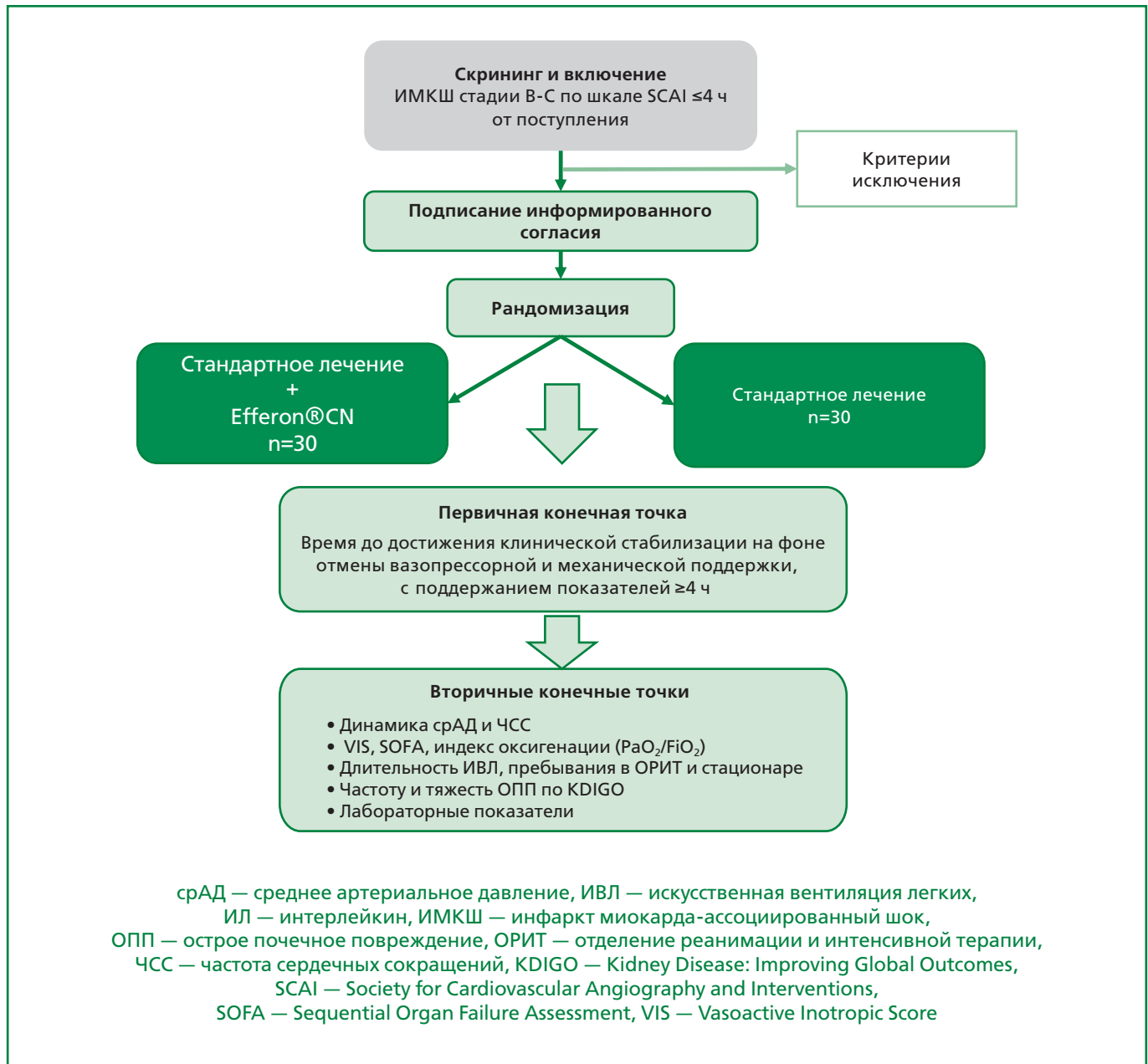


Рисунок 1. Дизайн исследования.

- Травма сердца;
- Индекс коморбидности Чарлсон >9;
- Хроническая болезнь почек 5 стадии с необходимостью постоянного гемодиализа;
- Острая тромбоэмболия легочной артерии;
- Острое нарушение мозгового кровообращения;
- История трансфузионной реакции;
- Иммуносупрессивная терапия по поводу онкологических/аутоиммунных заболеваний;
- Беременность;
- Тяжелые нарушения гемостаза, представляющие высокий риск кровотечения при катетеризации центральных вен и проведении экстракорпоральной терапии, включая:

- наличие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- текущую или планируемую инфузию ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и/или тромболитическую терапию;
- Любое другое состояние, по мнению исследователя, препятствующее участию пациента в исследовании.

Критерии исключения:

- Выявление признаков, соответствующих критериям невключения;
- Начало процедуры гемосорбции позже 4 ч после рандомизации.

Вмешательства

Устройство Efferon®CT представляет собой стерильный герметичный цилиндр из поликарбоната, заполненный гранулами макропористого стирол-дивинилбензольного сополимера и изотоническим раствором хлорида натрия. Через колонку осуществляется перфузия крови пациента с использованием внешнего насоса, при этом сорбент адсорбирует избыток цитокинов и других провоспалительных молекул среднего молекулярного диапазона (5-55 кДа).

В основной группе пациенты будут получать однократную процедуру гемосорбции с использованием Efferon®CT, начатую не позднее 4 ч после установления диагноза. Продолжительность — не менее 4 ч, максимум 12 ч по клиническим показаниям. Скорость потока составит 80-150 мл/мин; антикоагуляция будет проводиться цитратом или гепарином по усмотрению врача-исследователя.

Контрольная группа получит стандартное лечение в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [1, 2, 19, 20].

Конечные точки

Первичная конечная точка — время (в днях) до достижения клинической стабилизации: нормализация гемодинамики (среднее артериальное давление (срАД) >65 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) <110 уд./мин) при отмене вазопресорной и механической поддержки, с устойчивым эффектом ≥4 ч.

Вторичные конечные точки включают:

- Динамику гемодинамических показателей (срАД, ЧСС, Vasoactive-Inotropic Score (VIS));
- Индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$);
- Балл SOFA;
- Продолжительность и потребность в искусственной вентиляции легких;
- Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре;
- Частоту и тяжесть острого почечного повреждения по критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes);
- Динамику лабораторных маркеров воспаления и функции органов (ИЛ-6, С-реактивный белок, N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида и др.).

Диагностика острого почечного повреждения будет проводиться по критериям KDIGO [21], а оценка состояния пациентов — в соответствии со шкалой VIS [22], индексом коморбидности Charlson [23] и классификацией кровотечений BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [24].

Сбор данных

Данные будут собраны в ключевых временных точках: T0 (рандомизация), T1 (начало процедуры гемосорбции), T2 (24 ч), T3 (48 ч), T4 (72 ч) и T5 (7-й день). Пациенты будут находиться под наблю-

дением до момента выписки из стационара или смерти.

Подробная карта визитов, включая все временные точки, процедуры и методы оценки, представлена в табл. 2.

Статистический анализ

Статистический анализ будет проведён в популяции intention-to-treat (ITT), включающей всех рандомизированных пациентов, начавших терапию и имеющих хотя бы одну оценку после начала лечения. Демографические и исходные характеристики будут описаны с использованием стандартных методов описательной статистики (среднее ± стандартное отклонение, медиана с межквартильным диапазоном, минимальные и максимальные значения). Для категориальных данных будут рассчитаны абсолютные и относительные частоты. Для анализа непрерывных переменных с нормальным распределением будут использованы параметрические тесты (t-тест), для данных с ненормальным распределением — непараметрические (например, тест Манна–Уитни). Проверка нормальности будет проводиться с использованием теста Шапиро–Уилка. Изменения динамических показателей (например, VIS, срАД, SOFA score) будут анализироваться с помощью моделей смешанных эффектов для повторных измерений (mixed models for repeated measures).

Для анализа времени до события (например, времени до стабилизации) будут построены кривые Kaplan–Meier с расчётом медианы времени и 95% доверительных интервалов. Для анализа времени до достижения клинической стабилизации будет применён регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса с расчётом отношения рисков (hazard ratio, HR) и 95% доверительных интервалов. Предварительно будет проведена проверка предпосылки пропорциональности рисков (тест Шёнфельда). В модель будут включены ковариаты, потенциально влияющие на исход: возраст, стадия шока по шкале SCAI, индекс VIS при рандомизации и уровень ИЛ-6. Статистический анализ будет проведён с использованием пакета R (версия 4.3.2) и библиотеки survival. Результаты будут представлены в виде кривых Каплана–Мейера с лог-ранговым тестом и таблицами HR.

Ожидаемые результаты

Предполагается, что раннее применение цитокиновой гемосорбции с использованием устройства Efferon®CT у пациентов с ИМ КШ стадий В-С по классификации SCAI позволит повлиять на ключевые звенья патогенеза заболевания. Удаление провоспалительных молекул средней массы должно способствовать улучшению макро- и микроциркуляции, снижению потребности в вазоактивной поддержке, уменьшению выраженности полиорганной

Таблица 2. Карта визитов

Временные точки, процедуры и методы оценки	Визит включения и рандомизации	ГС	Периоды лечения (часы)			Период отд. наблюдения (дни)
Номер визита	1	2	3	4	5	6
Временная точка исследования	T0	T1	T2 24 ч	T3 48 ч	T4 72 ч	T5 7 д
Оценка тяжести кардиогенного шока по шкале SCAI	X		X	X	X	
Оценка критериев включения/ невключения	X					
Оценка критериев исключения	X					
Информированное согласие пациента	X					
Регистрация пациента в исследовании	X					
Рандомизация	X					
Демографические и антропометрические данные	X					
Сбор анамнеза	X					
Сопутствующие заболевания	X					
Индекс коморбидности Чарлсон	X					
Оценка по шкале APACHE II	X					
Терапия Efferon CT		X				
Применение антикоагулянтов (МНН, доза)		X				
Оценка параметров ГС (скорость и продолжительность)		X				
Сбор данных о инцидентах		X				
Сбор данных о нежелательных явлениях		X	X	X	X	X
Оценка по шкале SOFA	X		X	X	X	X
Измерение срАД	X	X	X	X	X	X
ИВЛ (потребность, длительность)	X		X	X	X	X
ЗПТ (потребность, длительность)	X		X	X	X	X
Потребность в вазопрессорной поддержке	X	X	X	X	X	X
ВАБК (потребность, длительность)	X		X	X	X	X
Лабораторная оценка маркеров кислотно-щелочного состояния крови (PaO ₂ , PaCO ₂ , pH _a , PvO ₂ , PvCO ₂ , pH _v , FiO ₂)	X	X	X	X	X	
Индекс оксигенации PaO ₂ /FiO ₂	X	X	X	X	X	
Тромбоэластограмма (время свертывания, амплитуда через 10 мин после (A10), лизис сгустка через 30 мин после (LI30), максимальная прочность сгустка, максимальный лизис	X		X	X	X	
Лабораторная оценка (лейкоциты (абс. количество/л), лимфоциты (абс. количество/л и %), нейтрофилы (абс. количество/л и %), гемоглобин, тромбоциты, эритроциты, общий белок, альбумин, глюкоза, калий, натрий, КФК, КФК-MB, лактат, тропонин I, АСТ, АЛТ, вчСРБ, АЧТВ, СКФ, креатинин, билирубин общий, Д-димер, мочевины)	X		X	X	X	X
Лабораторная оценка (NT-proBNP, прокальцитонин, пресепсин, анти-тромбин 3)	X			X		
Лабораторная оценка (липидный спектр)	X					
ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, внеклеточная ДНК	X		X	X		
ЭхоКГ	X		X	X	X	X
Показатели NICaS (ЧСС, УО, УИ, СВ, СИ, функция ЛЖ, ЧДД, индекс сосудистого сопротивления, общая вода организма, индекс ОПСС)	X		X	X	X	X
Показатели мониторинга с помощью катетера Swan-Ganz (ЧСС, УО, УИ, СВ, СИ, функция ЛЖ, ЧДД, общая вода организма, ОПСС)	X		X	X	X	
Оценка развития осложнений (тромбоэмболических, гнойно-септических осложнений, остановка сердца и т.п.)			X	X	X	X

АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГС — гемосорбция, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ЗПТ — заместительная почечная терапия, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИЛ — интерлейкин, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, МНН — международное непатентованное наименование, ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, срАД — среднее артериальное давление, УИ — ударный индекс, УО — ударный объем, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, APACHE — Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation, NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, SCAI — Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, SOFA — Sequential Organ Failure Assessment

дисфункции и повышению показателей оксигенации. Также ожидается уменьшение частоты развития острого почечного повреждения, сокращение продолжительности искусственной вентиляции лёгких, пребывания в отделении интенсивной терапии и общей госпитализации. В совокупности результаты исследования могут подтвердить патофизиологическую обоснованность метода, определить его потенциал в улучшении исходов у больных с ИМКШ и послужить основанием для проведения дальнейших многоцентровых исследований.

Обсуждение

За последние годы активное внимание в изучении новых подходов к терапии ИМКШ уделяется инструментам МПК — таким, как внутриаортальная баллонная контрпульсация, Impella®, экстракорпоральная мембранная оксигенация и др. [25-27]. При этом, несмотря на патофизиологическую обоснованность и выраженное влияние на макроциркуляцию, применение этих технологий не обеспечило значимого снижения смертности при ИМКШ [28, 29].

Одним из возможных объяснений такого парадокса является фенотипическая гетерогенность популяции пациентов с ИМКШ. В частности, у значительной части больных наблюдаются признаки смешанного шока — сочетание кардиогенного и дистрибутивного компонентов, обусловленного активацией синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и сопровождающегося выраженной вазодилатацией [30, 31]. В этих условиях ведущую роль в патогенезе начинают играть нарушения микроциркуляции и дисбаланс провоспалительных медиаторов, а не только снижение сократимости миокарда [32, 33]. Соответственно, применение методов МПК в таких случаях может быть неэффективным, что дискредитирует современные устройства МПК.

Разработка настоящего протокола обусловлена необходимостью переосмысления терапевтических стратегий при ИМКШ, учитывая сохраняющуюся высокую летальность, несмотря на внедрение современных методов реваскуляризации и использования устройств МПК.

Крайне актуальным представляется поиск дополнительных мишеней для вмешательства, выходящих за пределы обеспечения насосной функции сердца. Одной из таких мишеней является ССВО, который, по современным данным, играет ключевую роль в патогенезе ИМКШ и ассоциирован с развитием вазоплегии, нарушением микроциркуляции, с тканевой гипоксией и прогрессирующей ПОН [30-35]. Вариант течения ИМКШ по типу смешанного шока, включающий дистрибутивный компонент, в том числе за счёт неинфекционного ССВО, ассоциирован с худшими исходами и более высокой летальностью — до 68%

по сравнению с 53% при «истинном» кардиогенном варианте [36].

Учитывая указанные аспекты, обоснованным выглядит включение эфферентных методов терапии в планируемый протокол — в частности, раннего применения гемосорбции с использованием устройства Efferon®СТ. Предполагается, что удаление провоспалительных молекул среднего молекулярного веса позволит нарушить каскад ССВО и улучшить макро- и микроциркуляцию, тем самым увеличивая шансы на достижение клинической стабилизации.

Предусмотренные в протоколе методы стратификации (включая классификацию SCAI) и валидированные инструменты оценки (SOFA, VIS) обеспечат достоверную стратификацию риска и объективную оценку влияния вмешательства. Выбор клинически значимой первичной конечной точки (время до стабилизации) отражает не только физиологический ответ, но и клиническую значимость вмешательства в контексте интенсивной терапии.

При этом необходимо отметить потенциальные ограничения исследования: открытый и одноцентровой дизайн, а также ограниченный объём выборки. Тем не менее, эти параметры приемлемы для пилотного исследования, направленного на проверку реализуемости и безопасности вмешательства.

Таким образом, настоящий протокол предлагает системный подход к решению одной из ключевых проблем лечения ИМКШ — модуляции системного воспаления. При подтверждении гипотезы, полученные данные могут стать основой для разработки персонализированных стратегий терапии, а также для последующих многоцентровых исследований, включая группы высокого риска, такие как пациенты с фенотипом смешанного шока.

Впервые будет проведено исследование, направленное на оценку эффективности и безопасности раннего применения гемосорбции Efferon®СТ у пациентов с ИМКШ. Новизна подхода заключается в смещении терапевтического фокуса с исключительно гемодинамической поддержки (через устройства МПК) на модуляцию воспалительного каскада — ключевого механизма патогенеза у пациентов со смешанным типом шока. Исследование использует строгое раннее терапевтическое окно, стратификацию по шкале SCAI и объективные показатели эффективности, что создаёт методологическую основу для формирования новой терапевтической парадигмы при ИМКШ и последующего масштабирования на мультицентровый уровень.

Заключение

Настоящее исследование представляет собой рандомизированное контролируемое клиническое испытание, цель которого — оценка эффективности и безопасности однократной процедуры гемосорб-

ции с использованием устройства Efferon®СТ у пациентов с ИМКШ стадий В-С по классификации SCAI. Предполагается, что раннее включение цитокиновой сорбции в терапию на ранних сроках ИМКШ позволит повлиять на ключевые патогенетические механизмы заболевания, включая системный воспалительный ответ и полиорганную дисфункцию, до развития фазы иммунной дисрегуляции. Полученные данные могут способствовать формированию новых подходов к терапии ИМКШ и, в перспективе, стать основанием для пересмотра клинических рекомендаций в области интенсивной кардиологии.

Отношения и Деятельность: нет
Relationships and Activities: none.

Финансирование. Исследование проведено в рамках научной работы № 075-00712-24-04 «Критические и биомедицинские технологии для новой медицины шока», Лаборатория инфаркт-ассоциированного шока.

Funding. The study was conducted as part of the research project No. 075-00712-24-04 "Critical and Biomedical Technologies for the New Medicine of Shock", Laboratory of Infarct-Associated Shock.

References / Литература

- 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/ehab670. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901. DOI:10.1093/eurheartj/ehab670.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128. Erratum in: *Eur Heart J*. 2018;39(10):860. DOI:10.1093/eurheartj/ehw383.
- Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, et al. SCAI SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(9):933-46. DOI:10.1016/j.jacc.2022.01.018.
- Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a review. *JAMA*. 2021;326(18):1840-50. DOI:10.1001/jama.2021.18323. Erratum in: *JAMA*. 2021;326(22):2333. DOI:10.1001/jama.2021.21381.
- Calabrò MG, Febres D, Recca G, et al. Blood purification with CytoSorb in critically ill patients: single-center preliminary experience. *Artif Organs*. 2019;43(2):189-94. DOI:10.1111/aor.13327.
- Dogan G, Hanke J, Puntigam J, et al. Hemoadsorption in cardiac shock with biventricular failure and giant-cell myocarditis: a case report. *Int J Artif Organs*. 2018;41(8):474-9. DOI:10.1177/0391398818777362.
- Träger K, Skrabal C, Fischer G, et al. Hemoadsorption treatment with CytoSorb® in patients with extracorporeal life support therapy: a case series. *Int J Artif Organs*. 2020;43(6):422-9. DOI:10.1177/0391398819895287.
- Kologrivova I, Kercheva M, Pantelev O, Ryabov V. The role of inflammation in the pathogenesis of cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction: a narrative review. *Biomedicine*. 2024;12(9):2073. DOI:10.3390/biomedicine12092073.
- Novosadov MM, Novosadov VM, Dzhirova ON, Drapkina OM. Practical aspects of managing patients with cardiogenic shock. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(15):5337. (In Russ.) [Новосадов М. М., Новосадов В. М., Джироева О. Н., Драпкина О. М. Практические аспекты оказания помощи пациентам с кардиогенным шоком. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(15):5337]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5337.
- Lüscher TF, Thiele H. Cardiogenic shock: do we need a paradigm shift? *Eur Heart J*. 2024;45(39):4178-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehae425.
- Jentzer JC, Lawler PR, Van Diepen S, et al. Systemic inflammatory response syndrome is associated with increased mortality across the spectrum of shock severity in cardiac intensive care patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(12):e006956. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006956.
- Kercheva MA, Ryabov VV, Gombozhapova AE, et al. Place of the cardiopulmonary axis in the development of fatal myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5411 (In Russ.) [Керчева М.А., Рябов В.В., Гомбожапова А.Э. и др. Место кардиоспленальной оси в развитии фатального исхода инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5411]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5411.
- Vasyuk YA, Dudarenko OP, Yushchuk EN, et al. «Cytokine» model of pathogenesis of chronic heart failure and prospects of new therapeutic approach in decompensated patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2006;2(4):63-70 (In Russ.) [Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Ющук Е.Н. и др. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2006;2(4):63-70]. DOI:10.20996/1819-6446-2006-2-4-63-70.
- Serdechnaya AYU, Sukmanova IA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2661 (In Russ.) [Сердечная А.Ю., Сукманова И.А. Современные подходы к определению и лечению кардиогенного шока при инфаркте миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2661]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2661.
- Sarana AM, Shcherbak SG, Vologzhanin DA, et al. Efferent methods of therapy for critical illness. *Phys Rehabil Med Med Rehabil*. 2024;6(1):49-72 (In Russ.) [Сарана А.М., Щербак С.Г., Вологжанин Д.А. и др. Эфферентные методы терапии критических состояний: обзор литературы. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2024;6(1):49-72]. DOI:10.36425/rehab626652.
- Kreutz J, Harbaum L, Barutcu CB, et al. CytoSorb® hemadsorption in cardiogenic shock: a real-world analysis of hemodynamics, organ function, and clinical outcomes during mechanical circulatory support. *Biomedicine*. 2025;13(2):324. DOI:10.3390/biomedicine13020324.
- Pausch J, Mersmann J, Bhadra OD, et al. Preliminary experience of extracorporeal cytokine hemoadsorption during left ventricular assist device implantation in cardiogenic shock patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;72(4):266-72. DOI:10.1055/s-0042-1757300.
- Dil SV, Kirilin VV, Ivanov NM, Ryabov VV. Diagnosis and treatment of sepsis-induced cardiomyopathy using hemoadsorption therapy: a case report. *Russ J Cardiol*. 2023;28(7):5355 (In Russ.) [Диль С. В., Кирилин В. В., Иванов Н. М., Рябов В. В. Диагностика и лечение сепсис-индуцированной кардиомиопатии с использованием гемосорбционной терапии. *Клинический журнал. Российский кардиологический журнал*. 2023;28(7):5355]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5355.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Zeymer U, Bueno H, Granger CB, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(2):183-97. DOI:10.1177/2048872620902438.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):179-84. DOI:10.1159/000339789.
- Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):234-8. DOI:10.1097/PCC.0b013e3181b806fc.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Kikkert W, van Geloven N, van der Laan M, et al. The Prognostic Value of Bleeding Academic Research Consortium (BARC)-Defined Bleeding Complications in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Comparison With the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), and ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) Bleeding Classifications. *JACC*. 2014, 63(18):1866-75. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.069.
- Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, et al. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. *JACC Heart Fail*. 2020;8(11):879-91. DOI:10.1016/j.jchf.2020.09.005.
- Panteliev OO, Vyshlov EV, Kercheva MA, Ryabov VV. Analysis of results of intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock in myocardial infarction patients. *Sib J Clin Exp Med*. 2022;37(2):21-7. (In Russ.) [Пантелеев О.О., Вышлов Е.В., Керчева М.А., Рябов В.В. Анализ результатов внутриаортальной баллонной контрпульсации при кардиогенном шоке у больных инфарктом

- миокарда. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(2):21-7. DOI:10.29001/2073-8552-2022-37-2-21-27.
27. Kaddoura R, Elbdri S. Current evidence in the diagnosis and management of cardiogenic shock complicating acute coronary syndrome. Rev Cardiovasc Med. 2021;22(3):691-715. DOI:10.31083/j.rcm2203078.
28. Kirov MYu, Kuzkov VV, Protsenko DN, et al. Septic shock in adults: clinical recommendations of the All-Russian Public Organization "Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists" Vestn Intensiv Ter Im A I Saltanova. 2023;(4):7-42. (In Russ.) [Киров М.Ю., Кузьков В.В., Проценко Д.Н. и др. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023;(4):7-42]. DOI:10.21320/1818-474X-2023-4-7-42.
29. Thangam M, Luke AA, Johnson DY et al. Sociodemographic differences in utilization and outcomes for temporary cardiovascular mechanical support in the setting of cardiogenic shock. Am Heart J. 2021;236:87-96. DOI:10.1016/j.ahj.2020.12.014.
30. Urina Jassir D, Chaanine AH, Desai S, et al. Therapeutic dilemmas in mixed septic-cardiogenic shock. Am J Med. 2023;136(1):27-32. DOI:10.1016/j.amjmed.2022.09.022.
31. Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, et al. Epidemiology of shock in contemporary cardiac intensive care units: data from the Critical Care Cardiology Trials Network Registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12(3):e005958. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005618.
32. Dil S, Kercheva M, Belich N, et al. Stage A Cardiogenic Shock in the SCAI Classification: Limitations and Prospects for Diagnostic Improvement. Cardiol Rev. 2025. DOI:10.1097/CRD.0000000000001027. Epub ahead of print.
33. Jentzer JC, Ahmed AM, Vallabhajosyula S, et al. Shock in the cardiac intensive care unit: changes in epidemiology and prognosis over time. Am Heart J. 2021;232:94-104. DOI:10.1016/j.ahj.2020.10.054.
34. Kim AR, Hyun J, Lee SE, et al. Prognosis of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in mixed, cardiogenic and septic shock. ASAIO J. 2023;69(7):658-64. DOI:10.1097/MAT.0000000000001933.
35. Van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Mission: Lifeline. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017;136(16):e232-68. DOI:10.1161/CIR.0000000000000525.
36. Dil SV, Kercheva M, Panteleev O, et al. Myocardial infarction-associated shock: a comprehensive analysis of phenotypes, SCAI classification, and outcome assessment. Medicina (Kaunas). 2025;61(1):103. DOI:10.3390/medicina61010103.

Сведения об Авторах/About the Authors

Керчева Мария Анатольевна [Maria A. Kercheva]

eLibrary SPIN 9641-2091, ORCID 0000-0003-1444-1037

Диль Станислав Викторович [Stanislav V. Dil]

eLibrary SPIN 9345-3007, ORCID 0000-0003-3692-5892

Румянцева Анастасия Александровна [Anastasia A. Rumyantseva]

eLibrary SPIN 8236-5632, ORCID 0009-0008-8530-0518

Пантелеев Олег Олегович [Oleg O. Panteleev]

eLibrary SPIN 1275-2140, ORCID 0000-0001-5152-2106

Кологривова Ирина Вячеславовна [Irina V. Kologrivova]

eLibrary SPIN 6987-2021, ORCID 0000-0003-4537-0008

Ёлгин Иван Игоревич [Ivan I. Yolgín]

eLibrary SPIN 8102-3930, ORCID 0009-0006-6793-9831

Дмитрюков Алексей Александрович [Alexey A. Dmitriukov]

eLibrary SPIN 3698-9862, ORCID 0000-0002-6924-966X

Рябов Вячеслав Валерьевич [Vyacheslav V. Ryabov]

eLibrary SPIN 5230-4887, ORCID 0000-0002-4358-7329

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функциональное состояние терминальных мышечных артерий и распределительных артериол у мужчин с различным уровнем психосоциального стресса

Исайкина О. Ю.^{1*}, Королев А. И.¹, Котова М. Б.¹, Чашин М. Г.¹, Черноусов П. А.², Максимов С. А.¹, Федорович А. А.^{1,3}, Горшков А. Ю.¹, Горбунов В. М.¹

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБУ ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва, Россия

Цель. Изучить функциональное состояние терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи методом фотоплетизмографии (ФПГ) «на просвет» у мужчин трудоспособного возраста с различным уровнем психосоциального стресса (ПС).

Материал и методы. 200 мужчинам (50,9±1,0 лет) проведены: объективный осмотр, антропометрия, оценка уровня ПС с помощью теста Ридера (Reeder) в адаптации Копиной О. С., биохимический анализ крови (холестерин и липидный профиль, глюкоза, С-реактивный белок), суточное мониторирование артериального давления и ФПГ «на просвет» указательного пальца левой кисти. Все обследуемые были классифицированы на 5 упорядоченных групп в зависимости от распределения показателей стресса по квинтилям: 1-ю группу составили 43 мужчины с низким уровнем стресса (3,57-4,0 балла), 2-ю – 38 мужчин со средне-низким уровнем (3,28-3,43 балла), 3-ю – 41 мужчина со средним уровнем (2,9-3,14 балла), 4-ю – 47 мужчин со средне-высоким уровнем (2,57-2,9 балла) и 5-ю – 31 мужчина с высоким уровнем стресса (1,43-2,57 балла).

Результаты. Продemonстрировано статистически значимое увеличение скорости распространения пульсовой волны (aSI) у мужчин трудоспособного возраста по мере увеличения уровня ПС (p=0,042), а также незначимый тренд к большей сосудистой жесткости (Alp75) терминальных мышечных артерий и распределительных артериол в группах среднего и средне-высокого уровня ПС (p=0,089). Далее был проведен множественный регрессионный анализ с поправкой на индекс массы тела, суточное мониторирование артериального давления, курение, уровень холестерина, лекарственную терапию, который продемонстрировал, что артериальная жесткость (Alp75) больше в группах среднего (B=6,18; p=0,026) и средне-высокого (B=6,27; p=0,023) уровня ПС по сравнению с высоким. Значимых ассоциаций уровня ПС со скоростью распространения пульсовой волны (aSI) и тонусом гладкомышечных клеток (RI) терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи у мужчин трудоспособного возраста не выявлено.

Заключение. У мужчин трудоспособного возраста со средним и средне-высоким уровнем ПС увеличение сосудистой жесткости, помимо эластических и крупно-эластических артерий, может развиваться и на уровне терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи. Снижение уровня ПС с возможным сопутствующим уменьшением артериальной жесткости с целью снижения риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и улучшения качества жизни пациентов представляется актуальной терапевтической задачей.

Ключевые слова: хронический стресс, артериальная жесткость, терминальные мышечные артерии, распределительные артериолы, фотоплетизмография, периферическое сосудистое сопротивление.



Для цитирования: Исайкина О. Ю., Королев А. И., Котова М. Б., Чашин М. Г., Черноусов П. А., Максимов С. А., Федорович А. А., Горшков А. Ю., Горбунов В. М. Функциональное состояние терминальных мышечных артерий и распределительных артериол у мужчин с различным уровнем психосоциального стресса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):327-334. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3217. EDN: IHCFM

Functional state of terminal muscular arteries and distributing arterioles in men with different levels of psychosocial stress

Isaykina O. Yu.^{1*}, Korolev A. I.¹, Kotova M. B.¹, Chashchin M. G.¹, Chernousov P. A.², Maksimov S. A.¹, Fedorovich A. A.^{1,3}, Gorshkov A. Yu.¹, Gorbunov V. M.¹

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

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

³Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Aim. To study the functional state of terminal muscular arteries and distributing arterioles using transmission photoplethysmography (PPG) in men of working age with different levels of psychosocial stress (PS).

Material and methods. 200 men (50.9±1.0 years) underwent physical examination, anthropometry, assessment of the PS level using the Reeder test adapted by O. S. Kopina, biochemical blood test (total cholesterol (TC) and lipid profile, glucose, C-reactive protein), 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and transmission PPG of the left-hand index finger. All subjects were classified into 5 ordered groups depending on the distribution of stress indicators by quintiles: Group 1 consisted of 43 men with low stress level (3.57-4.0 points), Group 2 – 38 men with medium-low level (3.28-3.43 points), Group 3 – 41 men with medium level (2.9-3.14 points), Group 4 – 47 men with medium-high level (2.57-2.9 points), and Group 5 – 31 men with high stress level (1.43-2.57 points).

Results. The results of the primary analysis demonstrated a significant increase in pulse wave velocity (aSI) in working-age men with increasing PS level (p=0.042), as well as a non-significant trend towards greater vascular stiffness (Alp75) of terminal muscular arteries and distributing arterioles in the moderate and moderate-high PS groups (p=0.089). Results of multiple regression analysis adjusted for body mass index, ABPM, smoking, cholesterol, and drug therapy demonstrated that

arterial stiffness (Alp75) was higher in the groups with medium ($B=6.18$; $p=0.026$) and medium-high ($B=6.27$; $p=0.023$) PS levels compared to high. No reliable associations were found between the PS level and the pulse wave velocity (aSI) and smooth muscle tone (RI) of the studied vessels in men of working age.

Conclusion. In men of working age with medium and medium-high PS levels, an increase in vascular stiffness, in addition to elastic and large-elastic arteries, can also develop at the level of terminal muscular arteries and distributing arterioles. Reducing the level of PS with a possible concomitant decrease in arterial stiffness in order to reduce the risk of development and progression of cardiovascular diseases and improve the quality of life of patients seems to be an urgent therapeutic task.

Keywords: chronic stress, arterial stiffness, terminal muscular arteries, distributing arterioles, photoplethysmography, peripheral vascular resistance.

For citation: Isaykina O.Yu., Korolev A.I., Kotova M.B., Chashchin M.G., Chernousov P.A., Maksimov S.A., Fedorovich A.A., Gorshkov A.Yu., Gorbunov V.M. Functional state of terminal muscular arteries and distributing arterioles in men with different levels of psychosocial stress. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):327-334. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3217. EDN: IHECFM

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): oisaykina@gnicpm.ru

Received/Поступила: 30.06.2025

Review received/Рецензия получена: 22.07.2025

Accepted/Принята в печать: 04.08.2025

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, хронические неинфекционные заболевания, в структуре которых лидирующую позицию по-прежнему занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1], являются ведущей причиной смерти во всем мире, определяя 74% от общего числа смертей в мире ежегодно¹. Основные факторы риска (ФР), такие как повышенное артериальное давление (АД), курение и дислипидемия, во многом объясняют риск ССЗ, однако к настоящему времени накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что психоэмоциональные факторы, и в первую очередь психосоциальный стресс (ПС), могут выступать не только медиаторами, но и служить причиной ССЗ [2-4]. Результаты исследований демонстрируют, что хронический ПС является одним из основных ФР развития широкого спектра хронических неинфекционных заболеваний, и в первую очередь артериальной гипертензии (АГ), а также аутоиммунных, нейродегенеративных заболеваний, психических расстройств и серьезного ухудшения здоровья и качества жизни, оказывая негативное влияние на трудоспособность [4, 5]. Важность психосоциальных ФР, их раннего выявления и коррекции, была признана как европейскими [6], так и отечественными исследователями [7].

Известно, что ПС изменяет гемодинамические показатели, воздействует на гомеостатические параметры, активирует провоспалительные реакции, вызывает нарушение обмена веществ [8]. Сосудистая система организма играет решающую роль в развитии функциональных и структурных изменений, ответственных за повреждение тканей и органов не только во время болезни и естественного старения, но, также, в ответ на стресс. Исследования показывают, что и физический, и эмоциональный стресс вызывают значительные гемодинамические изменения [9]. По дан-

ным зарубежных метаанализов и серьезных международных исследований, стресс связан с двукратным, а в некоторых работах и трехкратным увеличением риска развития ишемической болезни сердца [6], АГ, нарушения мозгового кровообращения [10], а в исследовании «MONICA-PSYCHOSOCIAL» и с 5-7-кратным риском развития АГ [11].

Дисрегуляция автономной нервной системы, наблюдаемая при хроническом стрессе, может играть свою роль [12]. Было обнаружено, что увеличение жесткости крупных артерий быстро развивается после стресс-индуцированной активации автономной нервной системы, крупные артериальные сосуды на стресс реагируют повышенным пульсовым давлением, которое, в свою очередь, влияет на эндотелий сосудов периферического и микроциркуляторного кровообращения, на уровне которых формируется большая часть общего периферического сосудистого сопротивления [9]. Однако, несмотря на имеющиеся убедительные данные о взаимосвязи повышения ПС с увеличением жесткости сосудистой стенки эластических и мышечно-эластических артерий, вопрос о наличии структурно-функциональных изменений терминальных мышечных артерий и распределительных артериол, где доминирует нейрогенный симпатический механизм регуляции сосудистого тонуса, у лиц с различным уровнем ПС остается недостаточно изученным.

Цель настоящего исследования — изучить функциональное состояние терминальных мышечных артерий и распределительных артериол методом фотоплетизмографии (ФПГ) «на просвет» у мужчин трудоспособного возраста с различным уровнем ПС.

Материал и методы

Объект исследования

В 1984 г. была сформирована репрезентативная популяционная выборка для длительного проспективного наблюдения динамики основных ФР ССЗ, в которую вошли школьники 11-12 лет (пятый класс),

¹ World Health Organization. Global report on hypertension: the race against a silent killer. Geneva, 2023, 276P. <https://www.who.int/publications/item/9789240081062>.

проживающие в г. Москве. Исходно были отобраны случайным образом 23 из 79 московских школ, в которых обучались 1182 мальчика указанного возраста, однако, в итоге были обследованы 1005 человек, что составило 85% от избранной популяции. За 40 лет проспективного наблюдения было проведено 8 обследований. В 2023-2024 гг. (8-й визит) в рамках государственного задания «Выявление ранних предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциированных состояний по данным 40-летнего наблюдения за лицами мужского пола», проводимого в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России были обследованы 227 представителя исходной популяционной выборки, из которых в анализ включены 200 мужчин ($50,9 \pm 1,0$ лет). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все субъекты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Исследование включало: опрос по стандартной анкете (паспортные данные, сведения об образовании, социальном положении, личный и семейный анамнез, сведения о физической активности и вредных привычках — курении, потреблении алкоголя); объективный осмотр; измерение АД, роста, массы тела, окружности талии и бедер с вычислением индек-

са массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле: $\text{Кеттле} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$; биохимический анализ крови; ФПГ «на просвет» указательного пальца левой кисти; определение уровня ПС; суточное мониторирование АД.

Биохимический анализ крови

Уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности, С-реактивного белка, глюкозы определяли в сыворотке крови с помощью автоматического анализатора Architect C8000 («Abbott», США); уровень ХС липопротеинов низкой плотности — расчетным методом по Фридвальду, уровень ХС липопротеинов очень низкой плотности — расчетным методом по формуле: $\text{ХС липопротеинов очень низкой плотности} = \text{триглицериды} / 2,18$.

ФПГ

Функциональное состояние терминальных мышечных артерий и распределительных артериол изучали методом ФПГ «на просвет» с использованием программно-аппаратного комплекса «Ангиоскан-01» (ООО «Ангиоскан», Москва, Россия). В основе метода лежит регистрация пульсовой волны (ПВ) объема (рис. 1Б) с помощью оптического датчика, который устанавливается на ногтевой фаланге пальцев конечностей. В приборе в качестве источников излучения

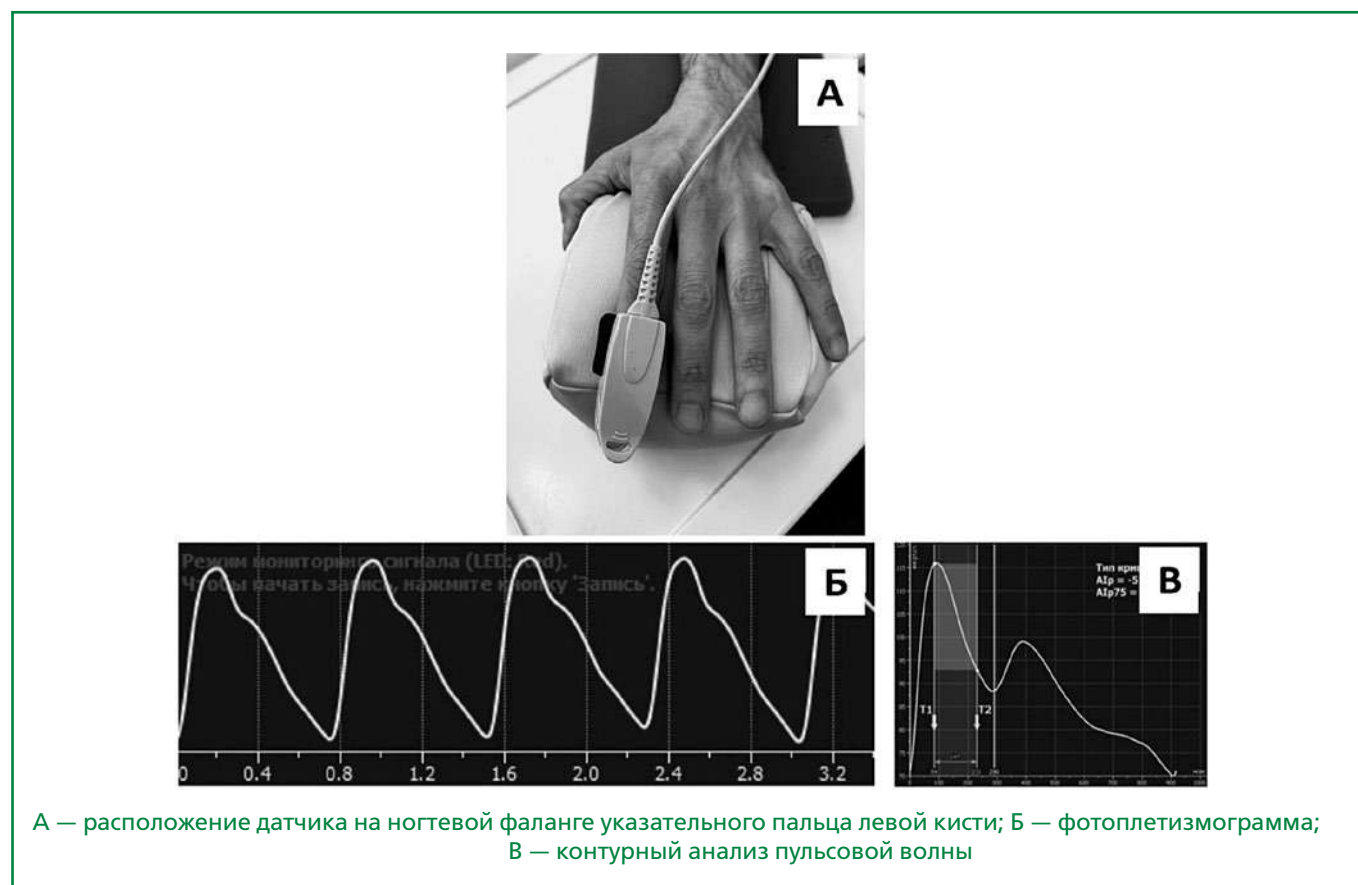


Рисунок 1. Фотоплетизмография.

применяются светодиоды с двумя длинами волн в ближней инфракрасной области спектра (680 нм и 870 нм), что позволяет фотонам проходить через все толщину ногтевой фаланги пальца и захватывать более крупные артериолы, в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции вазомоторной активности. Оптический датчик устанавливался на концевую фалангу указательного пальца левой кисти (рис. 1А). Исследование проводили в лаборатории с постоянно поддерживаемым микроклиматом (температура воздуха $+23 \pm 1$ °C; влажность воздуха 40-60%).

По результатам контурного анализа ПВ (рис. 1В) на протяжении 10 мин определяли следующие параметры: 1) $Alp75$ (%) — расчетный индекс аугментации, скорректированный по частоте сердечных сокращений 75 уд./мин, который характеризует вклад давления отраженной ПВ в пульсовое АД и жесткость сосудистой стенки; 2) индекс жесткости (aSI) (м/с) — расчетный показатель, отражающий среднюю скорость распространения ПВ (СРПВ); 3) индекс отражения (RI) (%) — расчетный параметр, характеризующий тонус гладкомышечных клеток (ГМК) терминальных мышечных артерий и распределительных артериол.

Суточное мониторирование АД

Суточное мониторирование АД производилось в амбулаторных условиях с использованием аппарата BpLab (ООО «Петр Телегин», Россия) согласно стандартной методике после проведения всех этапов обследования (начало мониторинга в 12:00–13:00). Манжета тонометра располагалась на левом плече. Интервал измерения АД в активное время суток составлял 15 мин, в ночные часы — 30 мин. Метод регистрации — осциллометрический.

Оценка ПС

В качестве метода экспресс-диагностики уровня ПС использовали тест Ридера (Reeder) в адаптации О. С. Копиной и соавт. (1996 г.) [13]. В целях обеспечения сопоставимости и достаточного числа субъектов в сравниваемых группах все участники исследования были классифицированы на 5 упорядоченных групп в зависимости от распределения показателей стресса по квинтилям: 1-ю группу составили 43 мужчины с низким уровнем стресса (3,57-4,0 балла), 2-ю — 38 мужчин со средне-низким уровнем стресса (3,28-3,43 балла), 3-ю — 41 мужчина со средним уровнем стресса (2,9-3,14 балла), 4-ю — 47 мужчин со средне-высоким уровнем (2,57-2,9 балла) и 5-ю — 31 мужчина с высоким уровнем стресса (1,43-2,57 балла).

Статистические методы

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного пакета SPSS 22. Проверка количественных показателей на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия

Колмогорова–Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Количественные данные представлены средним значением и стандартным отклонением ($m \pm SD$), качественные данные — в виде абсолютных и относительных величин n (%). Для оценки различий количественных показателей применялся критерий Краскела—Уоллиса, с последующим апостериорным сравнением с помощью критерия Манна—Уитни. Для оценки различий качественных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона, при малом числе наблюдений в ячейках таблиц сопряженности применялся точный критерий Фишера. Для оценки ассоциаций уровня стресса с показателями ФПГ применялись обобщенные линейные модели регрессии, рассчитывался В-коэффициент эластичности и уровень статистической значимости. В регрессионные модели для корректировки на возможное модифицирующее влияние вводилась поправка на суточное мониторирование АД, статус курения, лекарственную терапию, ИМТ и уровень ХС. Статистическая значимость определена на уровне ошибки первого рода и соответствовала 5%.

Результаты

Основные характеристики участников исследования представлены в табл. 1. Статистически значимых различий социально-демографических и клинических характеристик выборки в связи с различным уровнем стресса обнаружено не было, кроме показателя «курение».

Результаты ФПГ представлены в табл. 2. Из полученных данных видно, что у мужчин трудоспособного возраста по мере увеличения уровня ПС наблюдается статистически значимое повышение СРПВ (aSI) терминальных мышечных артерий и распределительных артериол ($p=0,042$). Также отмечен статистически незначимый тренд к большей сосудистой жесткости ($Alp75$) терминальных мышечных артерий и распределительных артериол в группах среднего и средне-высокого уровня стресса ($p=0,089$). Статистически значимых межгрупповых различий по величине тонуса ГМК (RI) изучаемых сосудов в зависимости от уровня ПС не выявлено.

С учетом предполагаемого влияния на функциональное состояние терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи таких факторов, как уровень АД, курение, прием антигипертензивной терапии, ИМТ, ХС, был проведен множественный регрессионный анализ с корректировкой на вышеуказанные показатели. Результаты проведенного анализа (табл. 3) продемонстрировали, что артериальная жесткость ($Alp75$) больше в группах среднего ($B=6,18$; $p=0,026$) и средне-высокого ($B=6,27$; $p=0,023$) уровня ПС по сравнению с высоким. Значимых ассоциаций уровня ПС с СРПВ (aSI)

Таблица 1. Распределение социально-демографических характеристик и клинических показателей в группах лиц мужского пола с различным уровнем ПС

Группа, n		Уровень стресса, % (n)					Р-уровень
		Низкий	Средне-низкий	Средний	Средне-высокий	Высокий	
Семейный статус	Есть семья, n=154	20,1 (31)	18,8 (29)	22,1 (34)	23,4 (36)	15,6 (24)	0,842
	Нет семьи, n=46	26,1 (12)	19,6 (9)	15,2 (7)	23,9 (11)	15,2 (7)	
Социальное положение	«Белые воротнички», n=152	19,7 (30)	19,7 (30)	19,7 (30)	25,7 (39)	15,1 (23)	0,585
	«Синие воротнички», n=39	25,6 (10)	17,9 (7)	20,5 (8)	20,5 (8)	15,4 (6)	
	Не работают, n=5	60 (3)	0	20 (1)	0	20 (1)	
Образование	Высшее, n=128	19,5 (25)	22,7 (29)	18,0 (23)	21,9 (28)	18,0 (23)	0,195
	Не высшее, n=72	25,0 (18)	12,5 (9)	25,0 (18)	26,4 (19)	11,1 (8)	
Наличие детей	Есть дети, n=173	22,0 (38)	20,2 (35)	20,2 (35)	22,5 (39)	15 (26)	0,758
	Нет детей, n=27	18,5 (5)	11,1 (3)	22,2 (6)	29,6 (8)	18,5 (5)	
Курение	Курит	60,5 (26)	26,3 (10)	31,7 (13)	36,2 (17)	25,8 (8)	0,008
	Курил, но бросил	18,6 (8)	28,9 (11)	46,3 (19)	25,5 (12)	38,7 (12)	
	Никогда не курил	20,9 (9)	44,7 (17)	22,0 (9)	38,3 (18)	35,5 (11)	
Прием АГТ препаратов	Да	32,6 (14)	39,5 (15)	34,1 (14)	29,8 (14)	19,4 (6)	0,484
	Нет	67,4 (29)	60,5 (23)	65,9 (27)	70,2 (33)	80,6 (25)	
АГ (по СМАД)	Есть	83,8 (14)	63,6 (15)	75,0 (14)	82,9 (14)	14,1 (19)	0,236
	Нет	16,2 (29)	36,4 (23)	25,0 (27)	17,1 (33)	18,6 (8)	
Холестерин (m±SD)		5,8±1,3	5,4±1,2	5,5±1,0	5,5±1,2	5,6±1,2	0,456

АГТ — антигипертензивная терапия, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ПС — психосоциальный стресс

Таблица 2. Распределение показателей ФПГ в группах лиц мужского пола с различным уровнем ПС

Показатель (m±SD)	Группы стресса					p
	Низкий	Средне-низкий	Средний	Средне-высокий	Высокий	
Alp75 (%)	3,33±11,56	2,34±11,27	7,54±12,67	6,23±11,18	0,86±12,24	0,089
aSI (м/с)	8,76±2,34	7,73±1,04	7,60±1,87	8,07±1,84	8,45±2,17	0,042
RI (%)	33,16±12,64	32,94±12,73	30,41±12,86	33,58±11,53	30,93±10,31	0,709

Alp75 (%) — расчетный индекс аугментации в %, скорректированный по частоте сердечных сокращений 75 уд./мин; aSI (м/сек) — индекс жесткости; RI (%) — индекс отражения, ФПГ — фотоплетизмография

Таблица 3. Результаты линейного регрессионного анализа ассоциации уровня ПС с показателями ФПГ

Зависимая переменная	Уровень стресса								
	Низкий		Средне-низкий		Средний		Средне-высокий		Высокий
	В-коэфф.	р	В-коэфф.	р	В-коэфф.	р	В-коэфф.	р	
Alp75 (%)	1,51	0,601	2,55	0,38	6,18	0,026	6,27	0,023	референс
aSI (м/с)	0,156	0,740	-0,486	0,298	-0,719	0,111	-0,231	0,606	референс
RI (%)	3,189	0,293	1,880	0,533	0,281	0,923	3,517	0,224	референс
Поправка на СМАД, курение, лекарственную терапию, ИМТ, ХС; Alp75 (%) — расчетный индекс аугментации в %, скорректированный по частоте сердечных сокращений 75 уд./мин; aSI (м/сек) — индекс жесткости; RI (%) — индекс отражения, ПС — психосоциальный стресс, ФПГ — фотоплетизмография									

Поправка на СМАД, курение, лекарственную терапию, ИМТ, ХС; Alp75 (%) — расчетный индекс аугментации в %, скорректированный по частоте сердечных сокращений 75 уд./мин; aSI (м/сек) — индекс жесткости; RI (%) — индекс отражения, ПС — психосоциальный стресс, ФПГ — фотоплетизмография

и тонусом ГМК (RI) изучаемых сосудов у мужчин трудоспособного возраста не выявлено.

Обсуждение

В настоящее время признано, что наряду с классическими ФР ССЗ, такими как курение, АГ, дислипидемия и др., ПС играет немаловажную, и, вероятно, со-

поставимую по значимости роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы [7, 11, 14-16]. Это обусловлено тем, что ПС приводит к активации симпатической нервной системы (СНС) с одномоментным угнетением активности парасимпатической регуляции, увеличению уровня циркулирующих катехоламинов, что не только повышает тонус ГМК, но и способствует повреждению экзосом и выделению молекулярных фрагментов, ассоциирован-

ных с повреждением, которые могут инициировать и поддерживать неинфекционный воспалительный ответ [17]. Подобные патологические изменения являются причиной митохондриального повреждения, эндотелиальной дисфункции [18] и ремоделирования сосудистой стенки, что влечет за собой увеличение сосудистой жесткости [19] и способствует развитию АГ [20] и атеросклероза [21]. Помимо поражения крупных мышечно-эластических артерий, в патологический процесс могут вовлекаться и сосуды периферического, и микроциркуляторного кровообращения [17], в частности, терминальные мышечные артерии и распределительные артериолы, в которых доминирующим механизмом регуляции сосудистого тонуса является нейрогенный. Однако работы, посвященные изучению функционального состояния вышеуказанных артериальных звеньев у лиц с различным уровнем ПС, при поиске в библиографических базах данных выявить не удалось.

В настоящей работе впервые изучено функциональное состояние терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи методом ФПГ «на просвет» у мужчин трудоспособного возраста с различным уровнем ПС. Результаты первичного анализа данных ФПГ продемонстрировали увеличение СРПВ (aSI) изучаемых звеньев артериальной системы у мужчин трудоспособного возраста по мере возрастания уровня ПС. Парадоксально, но мужчины группы низкого стресса имели наибольшие значения данного показателя, что может быть связано с большей распространенностью курения (60,5%) в данной группе как одного из доступных способов расслабления и уменьшения уровня стресса, но в то же время оказывающего еще более негативное воздействие на сосудистую стенку. Подтверждением этому являются результаты исследований, в ходе которых продемонстрированы негативные эффекты курения в виде повышения сосудистой жесткости как эластических и крупных мышечно-эластических артерий, так и сосудов периферического артериального русла у условно здоровых лиц и у пациентов с различными ССЗ [22-25].

Проведенный в настоящем исследовании регрессионный анализ с корректировкой на курение, уровень АД, ИМТ, ХС и антигипертензивную терапию показал резкое, статистически значимое, увеличение артериальной жесткости (AIP75) в группах мужчин со средним и средне-высоким уровнем ПС, что указывает на высокую вероятность влияния стресса на функциональное состояние изучаемых сосудов, и в данном исследовании, на повышение сосудистой жесткости терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи у мужчин среднего возраста. Однако значимых различий по СРПВ (SI) и тону ГМК (RI) изучаемых сосудов не выявлено, что возможно связано с недостаточным количеством наблюдений.

Таким образом, результаты настоящего исследования могут указывать на то, что средний и сред-

не-высокий уровень ПС является самостоятельным ФР повышения сосудистой жесткости терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи у мужчин трудоспособного возраста.

Многочисленные исследования показывают, что сосудистая жесткость является показателем функционального состояния артерий и зависит от множества параметров, среди которых особое значение придается вазодилататорной и вазоконстрикторной функции эндотелия [26]; тону, пролиферации и эутрофии/гипертрофии ГМК [27, 28]; соотношению эластических компонентов и коллагена в сосудистой стенке [29], которые в совокупности со множеством других факторов и определяют эластические свойства и диаметр просвета сосудов. В свою очередь, автономная нервная система, и, в частности, ее симпатическая часть, является ключевым модулятором сосудистого тонуса, что осуществляется за счет регуляции сократительной активности ГМК путем активации α - и β -адренорецепторов на их мембране циркулирующими в системном кровотоке катехоламинами или норадреналином на уровне нейромышечных синапсов [30]. Продemonстрировано, что гиперактивация СНС, которая наблюдается в условиях повышенного ПС, может не только непосредственно вызывать увеличение тонуса ГМК, но и оказывать негативное влияние и на другие вышеперечисленные параметры, определяющие сосудистую жесткость. Так, M.L. Goodson и соавт. на экспериментальной животной модели продемонстрировали, что хронический стресс вызывает увеличение артериальной жесткости эластических артерий, обусловленное повышенным отложением коллагена в адвентиции и их ремоделированием, что сопровождается повышением пульсового давления в покое [31]. Результаты клинических исследований демонстрируют, что хроническая гиперактивация СНС снижает вазодилататорную функцию эндотелия в различных клинических ситуациях, ассоциированных с повышенным риском ССЗ [32, 33], а показатели сосудистой жесткости, такие как индекс аугментации, индекс ПВ или СРПВ, артериальных звеньев разного калибра повышаются с ростом активности СНС как у здоровых лиц, так и у лиц, страдающих ССЗ [34-37]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что увеличение сосудистой жесткости у мужчин трудоспособного возраста со средним и средне-высоким уровнем ПС помимо эластических и мышечно-эластических артерий, состояние которых в настоящей работе не оценивалось, может развиваться и на уровне терминальных мышечных артерий и распределительных артериол, которые регулируют поступление крови в микроциркуляторное русло, где осуществляются обменные процессы. Учитывая то, что в настоящем исследовании значимых межгрупповых различий по уровню тонуса ГМК (RI) не выявлено, можно сделать вывод, что увеличение уровня ПС не оказывает влияние на базальный

тонус ГМК терминальных мышечных артерий и распределительных артериол кожи, а увеличение сосудистой жесткости может быть обусловлено другими причинами, такими как эндотелиальная дисфункция и ремоделирование артерий. Подтверждение данной гипотезы требует проведения дальнейших исследований, однако, следует отметить, что артериолы кожи не подвержены системной барорефлекторной регуляции, в связи с чем они могут не отражать в полной мере системное влияние СНС на сократительную активность ГМК при ее гиперактивации в условиях повышения ПС.

Интересным является то, что мужчины трудоспособного возраста с наибольшим уровнем ПС продемонстрировали меньшую артериальную жесткость по сравнению с группами среднего и средне-высокого ПС. Это может указывать на еще достаточную адаптационную способность сосудов реагировать на довольно большие стрессовые нагрузки. Тем более возраст наших обследованных сравнительно молодой. Однако при повышении возраста стрессовая нагрузка, особенно хроническая, может стать крайне вредной, т.к. способствует долгосрочной дисрегуляции гомеостаза и может рассматриваться как кумулятивный «износ» организма, что в дальнейшем приведет к увеличению жесткости сосудов и серьезным ССЗ. Для подтверждения данной гипотезы требуется проведение дальнейших проспективных исследований, направленных на изучение долгосрочных структурно-функциональных изменений терминальных мышечных артерий и распределительных артериол в условиях хронического ПС и их обратимости на фоне медикаментозного и немедикаментозного лечения.

Заключение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что у мужчин трудоспособного возраста со средним и средне-высоким уровнем ПС увеличение сосудистой жесткости, помимо эластических и крупно-эластических артерий, может развиваться и на уровне терминальных мышечных артерий и распределительных артериол. При этом, отсутствие значимых различий по базальному тону ГМК может указывать на то, что повышение артериальной жесткости у данной группы обследуемых происходит вследствие эндотелиальной дисфункции и ремоделирования артерий с отложением коллагена и деструкцией эластических компонентов сосудистой стенки, и не связано с повышением базального тонуса ГМК в ответ на гиперактивацию СНС, присущую хроническому ПС. Несомненно, снижение уровня ПС с возможным сопутствующим уменьшением жесткости стенки терминальных мышечных артерий и распределительных артериол будет способствовать снижению риска развития и прогрессирования ССЗ и улучшению качества жизни пациентов. В данном контексте особенно актуальным представляется необходимость разработки рекомендаций поведенческих методов, стратегий, способов, а также фармакологических средств, которые могут предотвратить и снизить эту патологическую последовательность событий.

Отношения и Деятельность: нет
Relationships and Activities: none.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания № 123020600126-7.

Funding: the work was performed within the framework of the state assignment No. 123020600126-7.

References / Литература

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-492. DOI:10.1161/CIR.0000000000000558. Erratum in: *Circulation*. 2018;137(12):e493. DOI:10.1161/CIR.0000000000000573.
2. Rozanski A. Psychosocial risk factors and cardiovascular disease: epidemiology, screening, and treatment considerations. *Cardiovascular Innovations and Applications*. 2016;1(4):417-31. DOI:10.15212/CVIA.2016.0033.
3. Pogossova NV, Boitsov SA, Oganov RG, et al. Psychosocial Risk Factors in Ambulatory Patients With Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease of 30 Cities in Russia: Data from the KOMETA (Comet) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(11):5-16. (In Russ.) [Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. и др. Психосоциальные факторы риска у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в 30 городах России: по данным исследования КОМЕТА. *Кардиология*. 2018;58(11):5-16]. DOI:10.18087/cardio.2018.11.10193.
4. Kotova M., Rozanov V., Aleksandrov A., Drapkina O. Association of psychosocial stress with the social environment, lifestyle and risk factors for cardiovascular diseases in middle-aged male Muscovites. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4335. (In Russ.) [Котова М.Б., Розанов В.Б., Александров А.А., Драпкина О.М. Ассоциация психосоциального стресса с социально-психологической средой, образом жизни и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин среднего возраста, проживающих в г. Москве. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):94-102]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4335.
5. Picard K, St-Pierre MK, Vecchiarelli HA, et al. Neuroendocrine, neuroinflammatory and pathological outcomes of chronic stress: A story of microglial remodeling. *Neurochem Int*. 2021;145:104987. DOI:10.1016/j.neuint.2021.104987.
6. Nielsen NR, Kristensen TS, Prescott E, et al. Perceived stress and risk of ischemic heart disease: causation or bias? *Epidemiology*. 2006;17(4):391-7. DOI:10.1097/01.ede.0000220556.86419.76.
7. Gomanova LI, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Medical and social portrait of a person with a high level of psycho-emotional stress — justification for the prevention of chronic non-communicable diseases. data from ESSE-RF and ESSE-RF2. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2025;14(1):37-50. (In Russ.) [Гоманова Л.И., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Медико-социальный портрет человека с высоким уровнем психоэмоционального стресса — обоснование профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Данные ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(1):37-50]. DOI:10.17802/2306-1278-2025-14-1-37-50.
8. Sara JDS, Toya T, Ahmad A. et al. Mental Stress and Its Effects on Vascular Health. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(5):951-90. DOI:10.1016/j.mayocp.2022.02.004.
9. Plante GE. Vascular response to stress in health and disease. *Metabolism*. 2002;51(6 Suppl 1):25-30. DOI:10.1053/meta.2002.33187.
10. Gallo LC, Roesch SC, Fortmann AL, et al. Associations of chronic stress burden, perceived stress, and traumatic stress with cardiovascular disease prevalence and risk factors in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos Sociocultural Ancillary Study. *Psychosom Med*. 2014;76(6):468-75. DOI:10.1097/PSY.0000000000000069.
11. Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Effects of stress on risk of arterial hypertension in general male population of 25 -64 years old: 14 years of follow up (epidemiological study on the basis of the WHO program «MONICA —

- PSYCHOSOCIAL». "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2013;19(1):27-31. (In Russ.) [Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин Е.А., Гафарова А.В. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25-64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-PSYCHOSOCIAL»). Артериальная гипертензия. 2013;19(1):27-31. DOI:10.18705/1607-419X-2013-19-1-27-31.
12. McDermott CE, Salowe RJ, Di Rosa I, O'Brien JM. Stress, Allostatic Load, and Neuroinflammation: Implications for Racial and Socioeconomic Health Disparities in Glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1653. DOI:10.3390/ijms25031653.
13. Kopina OS, Souslova EA, Zaikin EV. Population studies of psychosocial stress as a risk factor for cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 1996;(3):53-6. (In Russ.) [Копина О.С., Суслова Е.А., Заикин Е.В. Популяционные исследования психосоциального стресса как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 1996;(3):53-6].
14. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62. DOI:10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
15. Santosa A, Rosengren A, Ramasundarahettige C, et al. Psychosocial Risk Factors and Cardiovascular Disease and Death in a Population-Based Cohort From 21 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2138920. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.38920. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e2210663. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.10663.
16. Osipova IV, Pyrikova NV, Antropova ON, et al. Effect of Psychosocial Stress on the Level of Anxiety, Depression and Behavioral Risk Factors of Cardiovascular Diseases in Men. *Kardiologiya*. 2014;54(3):42-5. (In Russ.) [Осипова И.В., Пырикова Н.В., Антропова О.Н. и др. Влияние психосоциального стресса на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. Кардиология. 2014;54(3):42-5].
17. Fleshner M, Crane CR. Exosomes, DAMPs and miRNA: Features of Stress Physiology and Immune Homeostasis. *Trends Immunol*. 2017;38(10):768-76. DOI:10.1016/j.it.2017.08.002.
18. Mccay Marón FJ, Ferder L, Saravi FD, Manucha W. Hypertension linked to allostatic load: from psychosocial stress to inflammation and mitochondrial dysfunction. *Stress*. 2019;22(2):169-81. DOI:10.1080/10253890.2018.1542683.
19. Massamba VK, Talbot D, Milot A, et al. Association between psychosocial work-related factors at midlife and arterial stiffness at older age in a prospective cohort of 1736 white-collar workers. *BMJ Open*. 2023;13(9):e073649. DOI:10.1136/bmjopen-2023-073649.
20. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017;39(6):573-80. DOI:10.1080/01616412.2017.1317904.
21. Kaplan JR, Pettersson K, Manuck SB, Olsson G. Role of sympathoadrenal medullary activation in the initiation and progression of atherosclerosis. *Circulation*. 1991;84(6 Suppl):VI23-32.
22. Rhee MY, Na SH, Kim YK, et al. Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(6):637-41. DOI:10.1016/j.amjhyper.2006.12.017.
23. Adamopoulos D, Argacha JF, Gujic M, et al. Acute effects of nicotine on arterial stiffness and wave reflection in healthy young non-smokers. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36(8):784-9. DOI:10.1111/j.1440-1681.2009.05141.x.
24. Argacha JF, Adamopoulos D, Gujic M, et al. Acute effects of passive smoking on peripheral vascular function. *Hypertension*. 2008;51(6):1506-11. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104059.
25. Goebel I, Mohr T, Axt PN, et al. Impact of Heated Tobacco Products, E-Cigarettes, and Combustible Cigarettes on Small Airways and Arterial Stiffness. *Toxics*. 2023;11(9):758. DOI:10.3390/toxics11090758.
26. Hooglugt A, Klatt O, Huveneers S. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2022;33(6):353-63. DOI:10.1097/MOL.0000000000000852.
27. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1555-617. DOI:10.1152/physrev.00003.2017.
28. Durham AL, Speer MY, Scatena M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):590-600. DOI:10.1093/cvr/cvy010.
29. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension*. 1998;32(1):170-5. DOI:10.1161/01.hyp.32.1.170.
30. Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014;21(2):89-105. DOI:10.1007/s40292-014-0056-1.
31. Goodson ML, Packard AEB, Buesing DR, et al. Chronic stress and Rosiglitazone increase indices of vascular stiffness in male rats. *Physiol Behav*. 2017;172:16-23. DOI:10.1016/j.physbeh.2016.03.031.
32. Macefield VG. Recording and quantifying sympathetic outflow to muscle and skin in humans: methods, caveats and challenges. *Clin Auton Res*. 2021;31(1):59-75. DOI:10.1007/s10286-020-00700-6.
33. Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Cuspidi C, et al. Endothelial, Vascular and Sympathetic Alterations as Therapeutic Targets in Chronic Heart Failure. *Biomedicines*. 2023;11(3):803. DOI:10.3390/biomedicines11030803.
34. Egan B, Grassi G. Sympathetic activation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(2):259-60. DOI:10.1097/HJH.0b013e32835d0dcf.
35. Holwerda SW, Luehrs RE, DuBose LE, et al. Sex and age differences in the association between sympathetic outflow and central elastic artery wall thickness in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(3):H552-60. DOI:10.1152/ajpheart.00275.2019.
36. Harvey RE, Barnes JN, Hart EC, et al. Influence of sympathetic nerve activity on aortic hemodynamics and pulse wave velocity in women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(2):H340-46. DOI:10.1152/ajpheart.00447.2016.
37. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, et al. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol*. 2012;3:284. DOI:10.3389/fphys.2012.00284.

Сведения об Авторах/About the Authors

Исайкина Олеся Юрьевна [Olesya Yu. Isaykina]
eLibrary SPIN 3053-4099, ORCID 0000-0002-8939-0716
Королев Андрей Игоревич [Andrew I. Korolev]
eLibrary SPIN 644-7848, ORCID 0000-0001-9830-8959
Котова Марина Борисовна [Marina B. Kotova]
eLibrary SPIN 9581-1147, ORCID 0000-0002-6370-9426
Чашин Михаил Георгиевич [Mikhail G. Chashchin]
eLibrary SPIN 4511-5960, ORCID 0000-0001-6292-3837
Черноусов Павел Андреевич [Pavel A. Chernousov]
ORCID 0000-0003-2143-1806

Максимов Сергей Алексеевич [Sergey A. Maksimov]
eLibrary SPIN 4362-1967, ORCID 0000-0003-0545-2586
Федорович Андрей Александрович [Andrey A. Fedorovich]
eLibrary SPIN 1337-5220, ORCID 0000-0001-5140-568X
Горшков Александр Юрьевич [Alexander Yu. Gorshkov]
eLibrary SPIN 6786-8438, ORCID 0000-0002-1423-214X
Горбунов Владимир Михайлович [Vladimir M. Gorbunov]
eLibrary SPIN 5111-1303, ORCID 0000-0001-5195-8997

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ассоциации показателей состава тела с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида у мужчин с хронической сердечной недостаточностью

Яралиева Э. К.^{1*}, Скрипникова И. А.², Мясников Р. П.², Куликова О. В.², Новиков В. Е.^{2,3}, Драпкина О. М.²

¹ООО «Детская национальная клиника», Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

³ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Цель. Изучить ассоциации уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с показателями состава тела в сравнении с индексом массы тела (ИМТ) у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В исследование включено 60 мужчин с ХСН различного генеза с низкой и промежуточной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в возрасте 20-70 лет. ИМТ вычисляли по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Количественный состав тела (жировая, мышечная и костная масса) определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Для определения уровня NT-proBNP применялся метод хемилюминисцентного иммуноферментного анализа с использованием технологии MAGTRATION.

Результаты. Уровень NT-proBNP у мужчин с нормальной массой тела был статистически значимо выше, чем у лиц с избыточной массой тела и ожирением (680 [427; 2994], 446 [381; 1667], 300 [226; 967] пг/мл ($p < 0,05$) соответственно). Количество как жировой, так и мышечной массы было значимо выше у лиц с ожирением, однако при линейном регрессионном анализе с поправкой на возраст уровень NT-proBNP был независимо ассоциирован только с аппендикулярной мышечной массой и индексом аппендикулярной скелетной мускулатуры.

Заключение. Пациенты с ХСН и ожирением имеют более низкие значения NT-proBNP, чем лица с нормальной массой тела. Продemonстрирована независимая обратная ассоциация уровня NT-proBNP с ИМТ и с показателями мышечной, но не жировой массы тела. Полученные данные свидетельствуют о вкладе мышечного компонента массы тела в более низкие значения NT-proBNP у лиц с ХСН и высоким ИМТ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, индекс массы тела, состав тела, жировая масса, мышечная масса, N-концевой промозговой натрийуретический пептид.



Для цитирования: Яралиева Э. К., Скрипникова И. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Новиков В. Е., Драпкина О. М. Ассоциации показателей состава тела с уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида у мужчин с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):335-342. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3203. EDN: HZJBPG

Associations of body composition parameters with N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in men with chronic heart failure

Yaraliev E. K.^{1*}, Skripnikova I. A.², Myasnikov R. P.², Kulikova O. V.², Novikov V. E.^{2,3}, Drapkina O. M.²

¹Children's National Clinic LLC, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

³State scientific center of the Russian Federation Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Aim. To study the associations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level with body composition parameters in comparison with body mass index (BMI) in men with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study included 60 men aged 20-70 years with CHF of various etiologies and reduced or mildly reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). The BMI was calculated using the Quetelet formula: $[\text{BMI} = \text{body weight (kg)} / \text{height (m)}^2]$. Quantitative body composition (fat, muscle, and bone mass) was determined using dual-energy X-ray absorptiometry. NT-proBNP level was determined with method of chemiluminescent enzyme immunoassay using MAGTRATION technology.

Results. NT-proBNP level in men with normal body weight was significantly higher than in overweight and obese individuals (680 [427; 2994], 446 [381; 1667], 300 [226; 967] pg/ml ($p < 0.05$), respectively). The amount of both fat and muscle mass was significantly higher in obese individuals, however, in a linear regression analysis adjusted for age NT-proBNP levels were independently associated only with the appendicular muscle mass and the appendicular skeletal muscle index.

Conclusion. Patients with CHF and obesity have lower NT-proBNP values than those with normal body weight. An independent inverse association of NT-proBNP level with BMI and with indicators of muscle mass, but not body fat, was demonstrated. These findings suggest that the muscle component of body weight contributes to the lower NT-proBNP values in CHF patients with high BMI.

Keywords: chronic heart failure, body mass index, body composition, fat mass, muscle mass, N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

For citation: Yaraliev E. K., Skripnikova I. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Novikov V. E., Drapkina O. M. Associations of body composition parameters with the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in men with chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):335-342. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3203. EDN: HZJBPG

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

Received/Поступила: 17.06.2025

Review received/Рецензия получена: 22.07.2025

Accepted/Принята в печать: 04.08.2025

Введение

Несмотря на успехи в области диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в развитых странах частота ХСН продолжает расти, что связано с увеличением числа пожилых людей и распространенности факторов сердечно-сосудистого риска. Общая смертность среди пациентов с ХСН в Российской Федерации составляет 6% [1] и может достигать 12% среди пациентов с клинически выраженной ХСН [2].

Учитывая распространенность ожирения в масштабах эпидемии, на сегодняшний день оно является одним из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ведущих к развитию ХСН. Тем не менее, согласно данным, опубликованным в 2008 г., у пациентов с ХСН наличие ожирения не связано с ухудшением прогноза: избыточная масса тела была ассоциирована с уменьшением на 25% общей смертности, а при ожирении I степени на 12% снижался риск смерти [3]. Этот феномен получил название «парадокса ожирения» и постепенно укрепляет свои позиции среди широкого круга нозологий [4]. Однако следует отметить, что данный феномен был отмечен исключительно в исследованиях, в которых показателем ожирения выступал индекс массы тела (ИМТ). У пациентов с ХСН, особенно с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) левого желудочка (ЛЖ), и ожирением в ряде исследований были отмечены низкие уровни натрийуретического пептида В-типа (BNP) и его аналога N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), что позволяет рассматривать NT-proBNP как индикатор, отражающий парадоксальное влияние ожирения на выживаемость в данной категории больных [5].

В кардиологической практике повышенный уровень BNP/NT-proBNP является ключевым диагностическим лабораторным биомаркером ХСН и представляет собой важный инструмент, позволяющий различать сердечные и внесердечные причины одышки, осуществлять мониторинг эффективности лечения и оценивать прогноз заболевания [6-8]. Благодаря отсутствию биологической активности NT-proBNP длительно циркулирует в плазме крови и содержится в ней в более высоких концентрациях, чем BNP, поэтому его чаще используют в исследованиях. Одним из ос-

новных ограничений применения данных биомаркеров при диагностике ХСН, особенно при ХСНсФВ ЛЖ [9], является сложная взаимосвязь между уровнями BNP/NT-proBNP и ожирением.

Последние данные свидетельствуют об обратной зависимости между уровнями BNP и NT-proBNP и ИМТ у пациентов с ХСН и у лиц с ССЗ без ХСН [10-12]. По данным крупного многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ в популяции взрослого населения регионов Российской Федерации фактором, ассоциированным с повышенным уровнем NT-proBNP, являлся низкий ИМТ (1-й квинтиль) [13]. T. Wang и соавт. в исследовании, включавшем 3389 пациентов с ССЗ без ХСН, были первыми, кто выявили с помощью многофакторного регрессионного анализа обратную зависимость между ожирением, диагностированным с помощью ИМТ, и уровнем BNP [12]. Позднее исследование большой популяционной когорты 2707 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет в рамках Далласского исследования сердца подтвердило результаты T. Wang и соавт. [14]. С помощью многомерных регрессионных моделей с поправкой на возраст, пол, этническую принадлежность, массу миокарда ЛЖ, артериальную гипертензию и конечный диастолический объем ЛЖ, было показано, что более высокие значения ИМТ связаны с более низкими уровнями BNP и NT-proBNP ($p < 0,001$). Однако оставалось не ясным, какой компонент состава тела влиял на это соотношение. В дальнейшем с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) были оценены количественные показатели жировой и мышечной массы и показано, что более высокая мышечная, а не жировая масса коррелировала с низкими уровнями BNP и NT-proBNP.

В настоящее время ИМТ продолжает широко использоваться для скрининга и классификации ожирения, но не учитывает состав тела и распределение его компонентов, поэтому при изучении ожирения и ассоциированного с ним кардиоваскулярного и кардиометаболического риска стали уделять внимание количеству жировой ткани, ее распределению и типу [15]. Измерение с помощью ДРА количества и распределения жировой и безжировой массы, которая включает мышцы, скелет и жидкости организма, является на сегодняшний день высокоточным и доступным в практике для оценки ожирения, саркопении и саркопенического ожирения [16].

Учитывая постоянно растущую распространенность ожирения во всем мире, а также сложности в диагностике различных фенотипов ХСН при избыточной массе тела и ожирении, важно понимать соотношение уровня NT-proBNP и показателей состава тела у данной категории больных.

Цель исследования — изучить ассоциации между количественными характеристиками компонентов состава тела (жировой и мышечной массы) и уровнем NT-proBNP у мужчин с ХСН.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Полное описание материалов и методов, использованных в данном исследовании, представлено в ранее опубликованной статье [16].

В одномоментное исследование было включено 60 мужчин в возрасте от 20 до 70 лет. Критерии включения: ХСН I-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), диагностированная не менее чем за 1 год перед включением в исследование; ФВ ЛЖ $\leq 50\%$, стабильное течение заболевания, отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН и изменений в составе групп препаратов для лечения ХСН в течение 6 мес. до включения в исследование, уровень NT-proBNP > 125 пг/мл.

Критерии не включения: женский пол, аутоиммунные и онкологические заболевания, миеломная болезнь и другие гематологические заболевания, тяжелая печеночная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации < 35 мл/мин, гипертиреоз, синдром Кушинга, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, сахарный диабет 1 и 2 типа, прием лекарственных препаратов, влияющих на костный обмен, инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 6 мес., острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес., ревматические пороки сердца, инфекционный эндокардит, алкогольная, токсическая, метаболическая кардиомиопатии, участие пациента в исследованиях лекарственных препаратов.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Пациентами заполнялась тематическая карта, включающая информацию о факторах риска развития ССЗ, сопутствующих заболеваниях, принимаемых препаратах, данные антропометрии (рост, вес, ИМТ), артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Измерение роста проводилось на стадиометре Holtain Limited Crymch, Dyfed, массы тела — с помощью медицинских электронных напольных весов

марки ВЭМ-150-Масса-К (2012). По результатам оценки ИМТ с помощью формулы Кетле ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$) диагностировали избыточную массу тела при значении ≥ 25 и < 30 кг/м², ожирение I степени — ≥ 30 и < 35 кг/м², II степени — ≥ 35 и < 40 кг/м². Окружность талии (ОТ) определялась в положении стоя (точкой измерения являлась середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер).

Для оценки ФК ХСН пациентам проводился тест шестиминутной ходьбы, применялась шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева, 2000 г. Определение уровня NT-proBNP в цельной крови, собранной в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой, проводилось с помощью тест системы PATHFAST путем хемилюминисцентного иммуноферментного анализа с использованием технологии MAGTRATION. Показатели состава тела, включая жировую, костную и мышечную массу, измеряли с помощью ДРА на аппарате Hologic (Delphi W, США) с использованием программного обеспечения «Все тело» (Whole Body). Оценка мышечной массы включала расчет общей массы скелетной мускулатуры, аппендикулярной мышечной массы (АММ), представленной суммой мышечной массы нижних и верхних конечностей, и индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры (АСМИ). Расчет АСМИ осуществлялся по формуле: $\text{АММ, кг} / \text{рост, м}^2$. Низкую мышечную массу у мужчин в соответствии с критериями Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia for Older People (EWGSOP2) 2019 г. диагностировали при значении АСМИ $< 7,0$ кг/м² [17]. Индекс жировой массы рассчитывали по формуле: количество жировой массы, кг/рост, м². Пороговые значения индекса жировой массы для нормальной, избыточной массы тела, ожирения I, II и III степени предложены в 2009 г. группой авторов и составили $> 3\text{--}6$ кг/м², $> 6\text{--}9$ кг/м², $> 9\text{--}12$ кг/м², $> 12\text{--}15$ кг/м², > 15 кг/м², соответственно [18].

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием универсального статистического пакета IBM SPSS Statistics версии 23. Нормальность распределения оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для количественных величин, не имеющих нормального распределения, представлены медиана и интерквартильный размах — Me [Q25; Q75]. Межгрупповые сравнения показателей с ненормальным распределением проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA-1-WAY, тестов Вилкоксона, Краскела–Уоллеса, критерия Манна–Уитни. Рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона и ранговые корреляции по Спирмену, критерий хи-квадрат Пирсона и Ф-коэффициенты связи, коэффициенты сопряженности и коэффициенты V по Крамеру. Для

оценки независимости ассоциаций между компонентами состава тела, ИМТ и уровнем NT-proBNP проводился многофакторный линейный регрессионный анализ. В случае, если значение коэффициента корреляции для любых двух независимых переменных превышало 0,7, предполагалось исключение из модели одной из коррелирующих переменных на основании предположения о существовании зависимости между ними. Рассчитывался β -коэффициент регрессии (коэффициент связи между соответствующим предиктором и прогнозируемым показателем). Значение $p < 0,05$ было принято как статистически значимое.

Результаты

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Средний возраст пациентов составил $55,3 \pm 10,4$ лет. У 35 (57%) пациентов с ХСН имелось сочетание ишемической болезни сердца с артериальной гипертензией, у 9 (15%) — артериальной гипертензии с фибрилляцией предсердий и 16 (28%) пациентов страдали различными вариантами кардиомиопатий, включая дилатационную кардиомиопатию — 7 (13%), некомпактный миокард левого желудочка — 6 (10%), гипертрофическую кардиомиопатию — 3 (5%). Низкую ФВ ЛЖ $< 40\%$ имели 48% пациентов, промежуточную ФВ ЛЖ 40-50% — 52% мужчин. Подавляющее большинство пациентов (93,4%) относились к I-II ФК ХСН по NYHA. 20% пациентов имели I стадию, 57% — IIA стадию, 23% — IIB стадию ХСН по классификации Василенко–Стражеско. ИМТ у большинства (77%) исследуемых превышал нормальные значения. Из них 25 (42%) человек имели избыточный вес и 21 (35%) — страдали

ожирением I и II стадии. Частота абдоминального ожирения составила 82%. Медиана NT-proBNP в исследуемой выборке была выше нормальных значений.

Среди пациентов с ожирением только 3 мужчин имели ожирение II степени, в связи с чем были объединены в общую группу с пациентами с ожирением I степени. Группы не различались по клинико-эхокардиографическим показателям ХСН, по частоте курения и артериальной гипертензии. Количество общей костной массы и костной массы в туловище и конечностях также не имело статистически значимых различий в группах с различным ИМТ. В сравнении с лицами с нормальной массой у мужчин с избыточной массой тела и ожирением отмечалось значимо большее количество как жировой, так и мышечной массы во всем теле и отдельно в туловище и конечностях. Индексы мышечной и жировой массы также отражали данную тенденцию и имели статистически значимую разницу между группами (табл. 2).

Был проведен анализ уровня NT-proBNP в крови у мужчин с различным ИМТ. Медианы NT-proBNP для мужчин с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением I-II степени составили 680 [427; 2994], 446 [381; 1667], 300 [226; 967] пг/мл ($p < 0,05$), соответственно. Таким образом, отмечены статистически значимо более низкие значения NT-proBNP при более высоком ИМТ (рис.).

Выявлены значимые умеренные отрицательные связи между уровнем NT-proBNP и ИМТ ($r = -0,30$, $p = 0,02$) и ОТ ($r = -0,29$, $p = 0,03$). Среди показателей состава тела уровень NT-proBNP коррелировал с общим количеством мышечной массы ($r = -0,30$, $p = 0,02$), АММ ($r = -0,32$, $p = 0,01$) и АСМИ ($r = -0,37$, $p = 0,004$), общим количеством жировой массы ($r = 0,31$, $p = 0,02$) и жировой массой туловища ($r = -0,33$, $p = 0,02$).

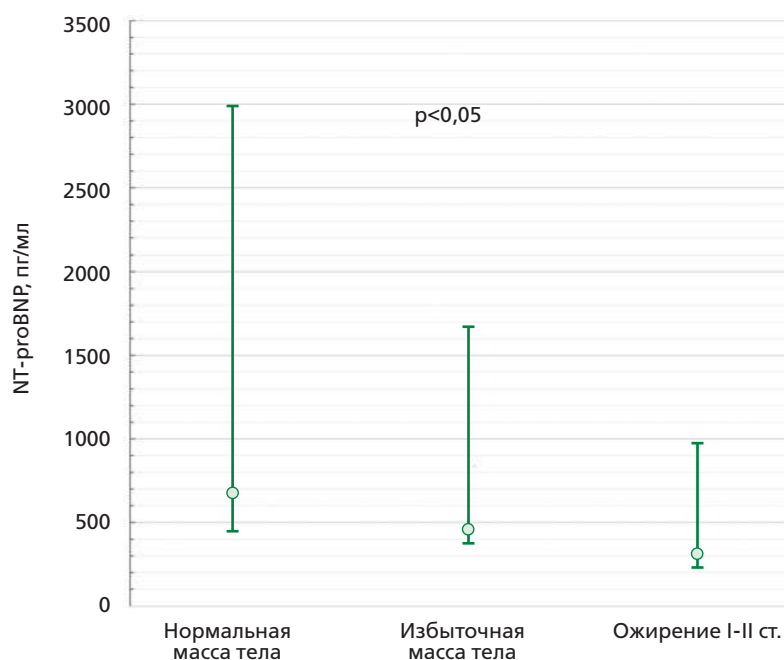
Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов с ХСН (n=60)

Показатель	Значение Ме [Q25; Q75]
Возраст, годы	57 [50; 64]
Рост, см	177,5 [170,6; 182,4]
Вес, кг	86 [79; 102,8]
ИМТ, кг/м ²	28 [25; 32]
САД, мм рт.ст.	115 [105; 130]
ДАД, мм рт.ст.	79 [70; 90]
ЧСС, уд./мин	70 [61; 76]
Окружность талии, см	102 [96; 110,5]
Абдоминальное ожирение, n (%)	49 (82)
Наличие избыточной массы тела, включая ожирение, n (%)	46 (77)
Курение, n (%)	6 (10)
Артериальная гипертензия, n (%)	44 (73)
NT-proBNP, пг/мл	359,5 [202; 1667,5]
ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, NT-proBNP – N-концевой промозговой натрийуретический пептид	

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от ИМТ

Показатель	Нормальная масса тела (n=14) Me [Q25; Q75]	Избыточная масса тела (n=25) Me [Q25; Q75]	Ожирение 1-2 степени (n=21) Me [Q25; Q75]	p
Окружность талии, см	92 [90; 104]	102 [94; 110]	112 [98; 116]	0,001
САД, мм рт.ст.	120 [106; 130]	120 [108; 130]	122 [108; 132]	0,714
ДАД, мм рт.ст.	82 [74; 90]	80 [70; 90]	80 [74; 92]	0,768
ЧСС, уд/мин	72 [62; 76]	72 [62; 74]	70 [64; 75]	0,684
ФВ ЛЖ, %	38 [27; 48]	42 [29; 49]	40 [28; 49]	0,488
КДО ЛЖ, мл	161 [90; 218]	159 [132; 211]	142 [128; 211]	0,171
СДЛА, мм рт.ст.	30 [21; 40]	28 [21; 36]	29 [22; 39]	0,278
Курение, n (%)	1 (7)	3 (12)	2 (9,5)	0,746
Артериальная гипертензия, n (%)	3 (21)	8 (32)	7 (33)	0,734
Общее количество костной массы, г	2760 [2506; 3025]	2745,6 [2506; 3029]	2729 [2520; 2746]	0,585
Количество костной массы туловища, г	740 [646; 845]	730 [631; 835]	731 [631; 840]	0,693
Количество костной массы конечностей, г	1468 [1314; 1596]	1478 [1314; 1580]	1483 [1309; 1589]	0,476
Общее количество мышечной массы, г	5616,6 [54502; 62038]	59245,8 [54082; 65644]	64292 [54277; 66437]	0,001
Количество мышечной массы туловища, г	26945 [25320; 31229]	28721 [26101; 31094]	30677 [27211; 31300]	0,001
Количество мышечной массы конечностей, г	24799 [24564; 29521]	26010 [23585; 29477]	28184 [24079; 29683]	0,004
АСМИ, кг/м ²	7,5 [6,8; 8,2]	8,4 [7,8; 9,2]	8,8 [7,8; 9,4]	0,001
Общее количество жировой массы, г	20634 [19181; 29852]	23633,5 [19192; 30206]	27545 [19377; 31183]	0,001
Количество жировой массы туловища, г	12029,7 [9676; 15638]	13203 [9875,6; 17854]	15112 [10337; 18499]	0,001
Количество жировой массы конечностей, г	8061 [7753; 11500]	9461 [7753,5; 12227]	10402 [9403; 12471]	0,001
ИЖМ, кг/м ²	5,2 [4,8; 6,3]	7,2 [6,6; 8,1]	10,7 [8,9; 11]	0,001

АСМИ — индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИЖМ — индекс жировой массы, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, p — статистическая значимость



Данные представлены в виде Me [Q25; Q75]

NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, p — уровень статистической значимости

Рисунок. Концентрация NT-proBNP в плазме крови в зависимости от ИМТ.

Таблица 3. Ассоциации показателей состава тела с уровнем NT-proBNP (однофакторный линейный регрессионный анализ)

Показатель	NT-proBNP	
	β	p
Возраст	-0,112	0,399
Общее количество мышечной массы	-0,337	0,013
Мышечная масса туловища	-1,178	0,183
АММ	-0,375	0,007
АСМИ	-0,391	0,003
Общее количество жировой массы	-1,815	0,075
Жировая масса туловища	-0,173	0,190
Жировая масса конечностей	-0,198	0,135
ИЖМ	-0,224	0,089

АММ — аппендикулярная мышечная масса, АСМИ — индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, ИЖМ — индекс жировой массы, β — коэффициент регрессии, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, p — статистическая значимость

Таблица 4. Ассоциации показателей состава тела с уровнем NT-proBNP (многофакторный линейный регрессионный анализ)

		Прогнозируемый фактор — NT-proBNP	
	Показатель	β	p
Модель 1	Возраст	-0,087	0,521
	ИМТ	-0,155	0,343
	Общее количество мышечной массы	-1,373	0,175
Модель 2	Возраст	-0,022	0,864
	ИМТ	-0,289	0,068
	Мышечная масса туловища	-0,013	0,935
Модель 3	Возраст	-0,119	0,382
	ИМТ	-0,156	0,288
	АММ	-0,374	0,043
Модель 4	Возраст	-0,097	0,458
	ИМТ	-0,065	0,703
	АСМИ	-0,345	0,041
Модель 5	Возраст	-0,076	0,585
	ОТ	-0,150	0,350
	Общее количество мышечной массы	-0,241	0,155
Модель 6	Возраст	-0,011	0,934
	ОТ	-0,308	0,076
	Мышечная масса туловища	-0,029	0,870
Модель 7	Возраст	0,107	0,437
	ОТ	-0,160	0,260
	АММ	-0,354	0,047
Модель 8	Возраст	-0,082	0,526
	ОТ	-0,135	0,344
	АСМИ	-0,322	0,032
Модель 9	Возраст	-0,099	0,468
	Общее количество мышечной массы	-0,292	0,077
	Общее количество жировой массы	-0,075	0,630
Модель 10	Возраст	-0,020	0,883
	Мышечная масса туловища	-0,123	0,418
	Жировая масса туловища	-1,116	0,437
Модель 11	Возраст	-0,139	0,305
	АММ	-0,349	0,023
	Жировая масса конечностей	-0,057	0,685
Модель 12	Возраст	-0,094	0,469
	АСМИ	-0,356	0,013
	ИЖМ	-0,083	0,541

АММ — аппендикулярная мышечная масса, АСМИ — индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, ИЖМ — индекс жировой массы, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, β — коэффициент регрессии, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, p — статистическая значимость

В однофакторном линейном регрессионном анализе с поправкой на возраст выявлены ассоциации уровня NT-proBNP с общим количеством мышечной массы, АММ и АСМИ, в то время как ассоциация жировой массы с концентрацией NT-proBNP не была установлена (табл. 3).

Для подтверждения независимой ассоциации мышечного компонента состава тела с уровнем NT-proBNP были использованы многофакторные регрессионные модели с учетом мультиколлинеарности изучаемых факторов и подтверждена отрицательная ассоциация АММ и АСМИ (табл. 4).

Обсуждение

Антропометрические показатели и количественные параметры мышечной массы тела, оцененные с помощью ДРА, показали связи с уровнем NT-proBNP. Более ранние исследования продемонстрировали отрицательную взаимосвязь уровней натрийуретических пептидов (НУП) с ИМТ [10, 11]. Причины снижения уровней НУП при ожирении до конца не выяснены и продолжают активно дискутироваться [11]. В представленном исследовании в ходе регрессионного анализа не подтвердилась независимость связи показателей жировой массы с NT-proBNP, тогда как между АММ, АСМИ и NT-proBNP наблюдалась независимая негативная ассоциация. В имеющихся в литературе исследованиях также было показано, что более высокий ИМТ ассоциировался с низким уровнем НУП, однако количественная оценка состава тела с помощью инструментальных методов исследования (ДРА, магнитно-резонансная томография) позволила выявить, что именно большее количество мышечной, а не жировой массы связано с низким уровнем NT-proBNP [14, 19]. А. Oreopoulos и соавт. показали, что ИМТ, как показатель ожирения лучше коррелирует с мышечной массой, чем с количеством жировой ткани, а повышенный ИМТ иногда может указывать на избыточную мышечную, а не жировую массу [20]. При анализе состава тела с помощью ДРА в представленной работе у пациентов с высоким АСМИ, но не с повышенным процентом содержания жировой ткани наблюдались более низкие уровни NT-proBNP. Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что ошибочно предполагать легкую степень тяжести ХСН при низких уровнях NT-proBNP у пациентов с ожирением. В практических рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2019 г. был сделан важный акцент на особенностях диагностики ХСН у пациентов с ожирением [21]. Учитывая данные многочисленных исследований по высокой частоте ожирения при ХСН и связанного с ним занижения показателей НУП, особенно, при ХСНсФВ ЛЖ, были рекомендованы более низкие пороговые диагностические значения НУП у дан-

ной категории пациентов. В частности, для пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² рекомендовано применять пороговые значения биомаркеров ХСН (BNP и NT-proBNP) меньше на 50%.

В исследовании А.У. Chang и соавт. [22], проведенном у 682 женщин в возрасте 35-49 лет продемонстрировано, что уровень свободного тестостерона имеет независимую обратную связь с уровнем BNP и NT-proBNP, тогда как уровень эстрадиола, играющий важную роль в регуляции жирового обмена [23], не имел значимой связи с уровнем натрийуретических пептидов. В работе А.У. Chang и соавт., включавшей 682 женщины в возрасте от 35 до 49 лет, аналогично представленной нами работе, проводилась ДРА, позволившая выявить независимую связь мышечного компонента состава тела с уровнем НУП, без связи с жировым компонентом [22]. Однако включение в регрессионные модели свободного тестостерона приводило к утрате независимости связи ИМТ и мышечной массы с НУП. На основе чего авторы высказывают предположение о том, что обратная ассоциация между ИМТ и мышечной массой тела с НУП может быть опосредована тестостероном. Таким образом, точные механизмы связи жировой и мышечной ткани с уровнем NT-proBNP требуют дальнейшего изучения и, на сегодняшний день, не существует единой общепринятой гипотезы.

Ограничения исследования

В исследование включено небольшое число лиц только мужского пола, не включались пациенты с ХСНсФВ ЛЖ и не измерялся уровень тестостерона в сыворотке крови.

Заключение

У мужчин с ХСН с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ продемонстрирована независимая обратная ассоциация уровня NT-proBNP с показателями аппендикулярной мышечной массы. Напротив, жировая масса тела не показала связи с уровнем NT-proBNP. Полученные данные свидетельствуют о вкладе мышечного компонента массы тела в более низкие значения NT-proBNP у лиц с ХСН и высоким ИМТ.

Отношения и деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Funding. The study was performed with the support of National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

References / Литература

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) [Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Russian Society of Cardiology. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(11):4083. (In Russ.) [Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311-74]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Lundberg GD. Is there a relationship between waist circumference and mortality? Medscape J Med. 2008;10(8):202.
4. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004;43(8):1439-44. DOI:10.1016/j.jacc.2003.11.039.
5. Shpagina OV, Bondarenko IZ. «Obesity Paradox» — another look at the problem of cardiovascular disease. Obesity and metabolism. 2013;10(4):3-9. (In Russ.) [Шпагина О.В., Бондаренко И.З. «Парадокс ожирения» — еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и метаболизм. 2013;10(4):3-9]. DOI:10.14341/omet201343-9.
6. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) [Галаявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(48):4901. DOI:10.1093/eurheartj/ehab670.
8. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263-421. DOI:10.1016/j.jacc.2021.12.012. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2023;81(15):1551. DOI:10.1016/j.jacc.2023.03.002.
9. Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Namazova GA, Dubrovskaya TI. Novel algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in patients with hypertension and obesity. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):2569. (In Russ.) [Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Намазова Г.А., Дубровская Т.И. Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2569]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2569.
10. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. Int J Cardiol. 2014;176(3):611-7. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
11. Lyasnikova EA, Kuular AA, Pavlovskaya AV, et al. Impact of obesity on echocardiographic parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4462. (In Russ.) [Лясникова Е.А., Куулар А.А., Павловская А.В. и др. Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4462]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4462.
12. Wang T, Larson M, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. Circulation. 2004;109(5):594-600. DOI:10.1161/01.CIR.0000112582.16683.EA.
13. Shalnova SA, Imaeva AE, Deev AD, et al. Elevated level of the natriuretic peptide among adult population in regions participating in the ESSE-RF study and its association with cardiovascular diseases and risk factors. Cardiology. 2017;57(12):43-52. (In Russ.) [Шальнова С.А., Имаева А.Э., Деев А.Д. Повышенный уровень натрийуретического пептида в популяции взрослого населения регионов — участников ЭССЕ-РФ и его ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска. Кардиология. 2017;57(12):43-52]. DOI:10.18087/cardio.2017.12.10065.
14. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides: Results from the Dallas Heart Study. Circulation. 2005;112(14):2163-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555573.
15. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya MA, et al. Obesity: assessment and management tactics of patients. Collective monograph. Moscow: Federal State Budgetary Institution "NMRC TPM" of the Ministry of Health of the Russian Federation; ООО "Silitseya-Polygraf". 2021. (In Russ.) [Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А. и др. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов. Коллективная монография. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; ООО «Силицея-Полиграф». 2021]. ISBN: 978-5-9907556-0-4.
16. Skripnikova IA, Yarialieva EK, Myasnikov RP, et al. Body composition and functional activity in men with heart failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(6):557-64. (In Russ.) [Скрипникова И.А., Яралиева Э.К., Мясников Р.П. и др. Композиционный состав тела и функциональная активность у мужчин с хронической сердечной недостаточностью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(6):557-64]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2975.
17. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169. Erratum in: Age Ageing. 2019;48(4):601. DOI:10.1093/ageing/afz046.
18. Kelly TL, Berger N, Richardson TL. DXA body composition: theory and practice. Appl Radiat Isot. 1998;49(5-6):511-3. DOI:10.1016/S0969-8043(97)00226-1.
19. Selvaraj S, Kim J, Ansari BA, et al. Body Composition, Natriuretic Peptides, and Adverse Outcomes in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(1):203-15. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.07.022.
20. Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA, et al. Association between direct measures of body composition and prognostic factors in chronic heart failure. Mayo Clin Proc. 2010;85(7):609-17. DOI:10.4065/mcp.2010.0103.
21. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019;21(6):715-31. DOI:10.1002/ehf.1494.
22. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2007;49(1):109-16. DOI:10.1016/j.jacc.2006.10.040.
23. Van Pelt RE, Gavin KM, Kohrt WM. Regulation of body composition and bioenergetics by estrogens. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(3):663-76. DOI:10.1016/j.jeccl.2015.05.011.

Сведения об Авторах/About the Authors

Яралиева Эльвира Куруглиевна [Elvira K. Yarialieva]

eLibrary SPIN 7558-4962, ORCID 0000-0003-0700-9967

Скрипникова Ирина Анатольевна [Irina A. Skripnikova]

eLibrary SPIN 1514-0880, ORCID 0000-0002-1763-0725

Мясников Роман Петрович [Roman P. Myasnikov]

eLibrary SPIN 3287-0327, ORCID 0000-0002-9024-5364

Куликова Ольга Викторовна [Olga V. Kulikova]

eLibrary SPIN 3531-7321, ORCID 0000-0002-3138-054X

Новиков Валерий Евгеньевич [Valeri E. Novikov]

eLibrary SPIN 9994-2964, ORCID 0009-0004-4503-0550

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние раннего назначения эмпаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на среднесрочный прогноз (3 и 6 месяцев)

Голубовская Д. П.^{1*}, Каретникова В. Н.^{1,2}, Барбараш О. Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России, Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Цель. Оценить влияние раннего назначения эмпаглифлозина — с 1-х суток лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) на исходы через 3 и 6 мес.

Материал и методы. В исследование включено 92 пациента, поступивших в стационар с диагнозом ОДСН при отсутствии показателей гемодинамической нестабильности. В 1-е сутки госпитализации пациенты включались в исследование и были рандомизированы к приему эмпаглифлозина в суточной дозе 10 и 25 мг (в случае неэффективного гликемического контроля для пациентов с сахарным диабетом 2 типа) на две равночисленные группы. Пациенты группы сравнения получали лечение без глифлозинов в госпитальном периоде исследования, однако при выписке из стационара был рекомендован прием эмпаглифлозина либо дапаглифлозина наряду с другими назначениями, при этом 8 больных начали прием препарата данного класса: 7 — в течение 3 мес. после выписки из стационара, 1 — в период 3-го — 6-го мес. исследования. У всех участников проводился сбор сведений о развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и хирургических вмешательств по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, а также побочных и нежелательных явлений на фоне терапии эмпаглифлозином на каждом из этапов наблюдения — стационарного и амбулаторного (3 и 6 мес. после выписки из стационара).

Результаты. Из 92 участников исследования за период 6 мес. отмечено 18 (19,6%) летальных исходов (все по причине ОДСН), 9 (9,8%) нефатальных сердечно-сосудистых событий. За весь период наблюдения в группе пациентов, принимающих эмпаглифлозин, было отмечено меньшее количество всех случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (26,1% vs 76,1%, $p < 0,001$). Анализ Каплана—Мейера показал значимые различия в выживаемости, а также во времени наступления любого неблагоприятного события (летальный исход или нефатальное событие) в зависимости от приема эмпаглифлозина в течение 6 мес. после эпизода ОДСН: 6,5% vs 32,6% ($p=0,002$) и 15,2% vs 43,5% ($p=0,003$), соответственно.

При анализе исходов в отдельные периоды исследования (день выписки — 3 мес.; 3 — 6 мес.) частота неблагоприятных событий была значимо меньше в основной группе (13,3% vs 48,8%, $p=0,001$; 8,9% vs 32,4%, $p=0,009$, соответственно), а также отмечена разница по частоте летальных исходов на 3 мес. (0% vs 20,9%) и нефатальных событий на 6 мес. (0% vs 14,7%) в зависимости от приема эмпаглифлозина. На фоне терапии побочных реакций и нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Заключение. Лечение пациентов с ОДСН эмпаглифлозином в дозе 10 мг/сут. с 1-х суток госпитализации безопасно и улучшает прогноз (летальный исход и повторные эпизоды ОДСН) через 3 и 6 мес. после выписки из стационара.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, эмпаглифлозин, глифлозины, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, безопасность, прогноз.



Для цитирования: Голубовская Д. П., Каретникова В. Н., Барбараш О. Л. Влияние раннего назначения эмпаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на среднесрочный прогноз (3 и 6 месяцев). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):343-353. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3174. EDN: HACJQD

Impact of early administration of empagliflozin in patients with acute decompensated heart failure on medium-term prognosis (3 and 6 months)

Golubovskaya D. P.^{1*}, Karetnikova V. N.^{1,2}, Barbarash O. L.^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Aim. To evaluate the impact of early administration of empagliflozin — from the first day of treatment of acute decompensated heart failure (ADHF) on outcomes at 3 and 6 months.

Material and methods. The study included 92 patients admitted to the hospital with ADHF without hemodynamic instability. On the 1st day of hospitalisation, patients were included in the study and were randomized to receive empagliflozin at a daily dose of 10 and 25 mg (in case of ineffective glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus) into two equal groups. The patients in the comparison group received treatment without gliiflozines during the hospital period of the study, however, upon discharge from the hospital, empagliflozin or dapagliflozin was recommended along with other prescriptions, while 8 patients started taking this class of drug.: 7 — within 3 months after discharge from the hospital, 1 — during the 3rd — 6th month of the study. Data on the development of adverse cardiovascular events and surgical interventions for cardiovascular diseases, as well as side effects and adverse events associated with empagliflozin therapy were collected from all participants at each stage of inpatient and outpatient follow-up (3 and 6 months after discharge from the hospital).

Results. Of the 92 study participants, there were 18 (19,6%) deaths (all due to ADHF) and 9 (9,8%) nonfatal cardiovascular events over the 6-month period. Over the entire observation period, a lower number of all cases of adverse cardiovascular events were observed in the empagliflozin group (26,1% vs 76,1%, $p < 0,001$). Kaplan-Meier analysis showed significant differences in survival, as well as in the time to any adverse event (death or nonfatal event), depending on the use of empagliflozin within 6 months after the ADHF episode: 6,5% vs 32,6% ($p=0,002$) and 15,2% vs 43,5% ($p=0,003$), respectively. When analyzing the outcomes in individual study periods (day of discharge — month 3; months 3 — 6), the frequency of adverse events was significantly lower in the main group (13,3% vs 48,8%, $p=0,001$; 8,9% vs 32,4%, $p=0,009$, respectively), and a difference was noted in the frequency of fatal outcomes at month 3 (0% vs 20,9%) and non-fatal events at month 6 (0% vs 14,7%) depending on the intake of empagliflozin. No adverse reactions or undesirable effects were registered during therapy.

Conclusion. Treatment of patients with ADHF with empagliflozin at a dose of 10 mg/day from the first day of hospitalisation is safe and improves the prognosis (mortality and recurrent ADHF episodes) at 3 and 6 months after hospital discharge.

Keywords: acute decompensated heart failure, empagliflozin, gliflozins, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, safety, prognosis.

For citation: Golubovskaya D.P., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. Impact of early administration of empagliflozin in patients with acute decompensated heart failure on medium-term prognosis (3 and 6 months). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):343-353. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3174. EDN: HACIQD

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dasha250695k@mail.ru

Received/Поступила: 06.03.25

Review received/Рецензия получена: 20.05.2025

Accepted/Принята в печать: 04.08.2025

Введение

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) является актуальной проблемой кардиологического профиля и остается одной из ведущих причин госпитализации среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией [1]. По результатам эпидемиологических исследований госпитальная летальность составляет 4-7% (в некоторых случаях приближаясь к 11%) [2], в течение трех месяцев после выписки из стационара вероятность смертельных исходов может достигать 11%, а через год — около 40% [2, 3]. Кроме того, каждый третий пациент в течение 3 мес. повторно госпитализируется в стационар по поводу декомпенсации сердечной недостаточности (СН), а через 6 мес. риски увеличиваются до 50% [3-5].

Несмотря на имеющуюся доказательную базу в отношении использования группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) у пациентов с хронической СН (ХСН) и острой СН (ОСН) [6-8], остаются малоизученные и спорные аспекты ведения и лечения этой сложной категории пациентов [9], а безопасность и влияние на прогноз иНГЛТ-2 в «уязвимый период» после эпизода ОДСН при инициации терапии в 1-е сутки от момента госпитализации не изучались. В настоящей работе представлен фенотип пациентов с ОДСН (согласно критериям включения в исследование), у которых доказана безопасность и благоприятное влияние на прогноз применения эмпаглифлозина в самые ранние сроки госпитализации.

Цель исследования — оценить влияние раннего назначения эмпаглифлозина — с 1-х суток лечения ОДСН на исходы через 3 и 6 мес.

Материал и методы

Проспективное сравнительное рандомизированное исследование было одобрено Ученым советом и локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 274 от 27.10.2021). В исследование включено 92 пациента с ОДСН, с ноября 2021 по декабрь 2022 гг., госпитализированные в ГБУЗ «Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л. С. Барбараша». В табл. 1 представлены критерии включения, невключения и исключения из исследования.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Распределение пациентов, соответствующих критериям включения/невключения, происходило методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров в две равночисленные группы. В основную группу вошли 46 участников, которые с первых суток получали эмпаглифлозина (off-label) в суточной дозе 10 мг и 25 мг (в случае неэффективного гликемического контроля для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа — $n=21$ (45,7%)) в дополнение к базисной терапии. Группа сравнения включала в себя 46 участников, которые в госпитальном периоде не принимали глифлозины.

Исходно группа сравнения сопоставима по принимаемой медикаментозной терапии, клиническим и анамнестическим данным (табл. 2). В течение всего периода наблюдения принимаемая основная медикаментозная терапия по поводу СН, за исключением эмпаглифлозина в основной группе, не имела различий. Пациенты группы сравнения получали лечение без иНГЛТ-2 в госпитальном периоде исследования. При выписке из стационара был рекомендован прием эмпаглифлозина либо дапаглифлозина

Таблица 1. Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения в исследование	- установленный случай ОДСН в соответствии с критериями клинических рекомендаций Европейского и Российского кардиологических обществ, включающих утяжеление клинических проявлений хронической сердечной недостаточности с выраженными симптомами и признаками застоя и/или гипоперфузии [7, 8]; - уровень NT-proBNP >450 пг/мл у пациентов моложе 50 лет, >900 пг/мл у пациентов 50-75 лет, >1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет [7, 8]; - подписанное информированное согласие на участие в исследовании; - отсутствие признаков гемодинамической нестабильности. Признаками гемодинамической нестабильности являлись следующие характеристики: - систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. и/или динамика его снижения в течение 6-12 ч, - олиго-анурия (выделение мочи <4 мл/ч), - наличие показаний для инотропной поддержки.
Критерии невключения в исследование	- возраст моложе 18 лет и старше 85 лет; - прием глифлозинов ранее; - онкологические заболевания; - тяжелая неврологическая патология; - беременность; - сахарный диабет 1 типа; - острая сердечная недостаточность по причине острого коронарного синдрома; - изолированная правожелудочковая недостаточность; - некардиогенный отек легких; - тахисистолическая форма фибрилляции/трепетания предсердий; - пороки сердца, требующие хирургической коррекции; - протезирование клапанов сердца в анамнезе; - скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73м²; - отказ пациента от участия в исследовании.
Критерии исключения в процессе исследования	- открытые хирургические вмешательства на сердце; - скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73м²; - диагностированные онкологические заболевания.

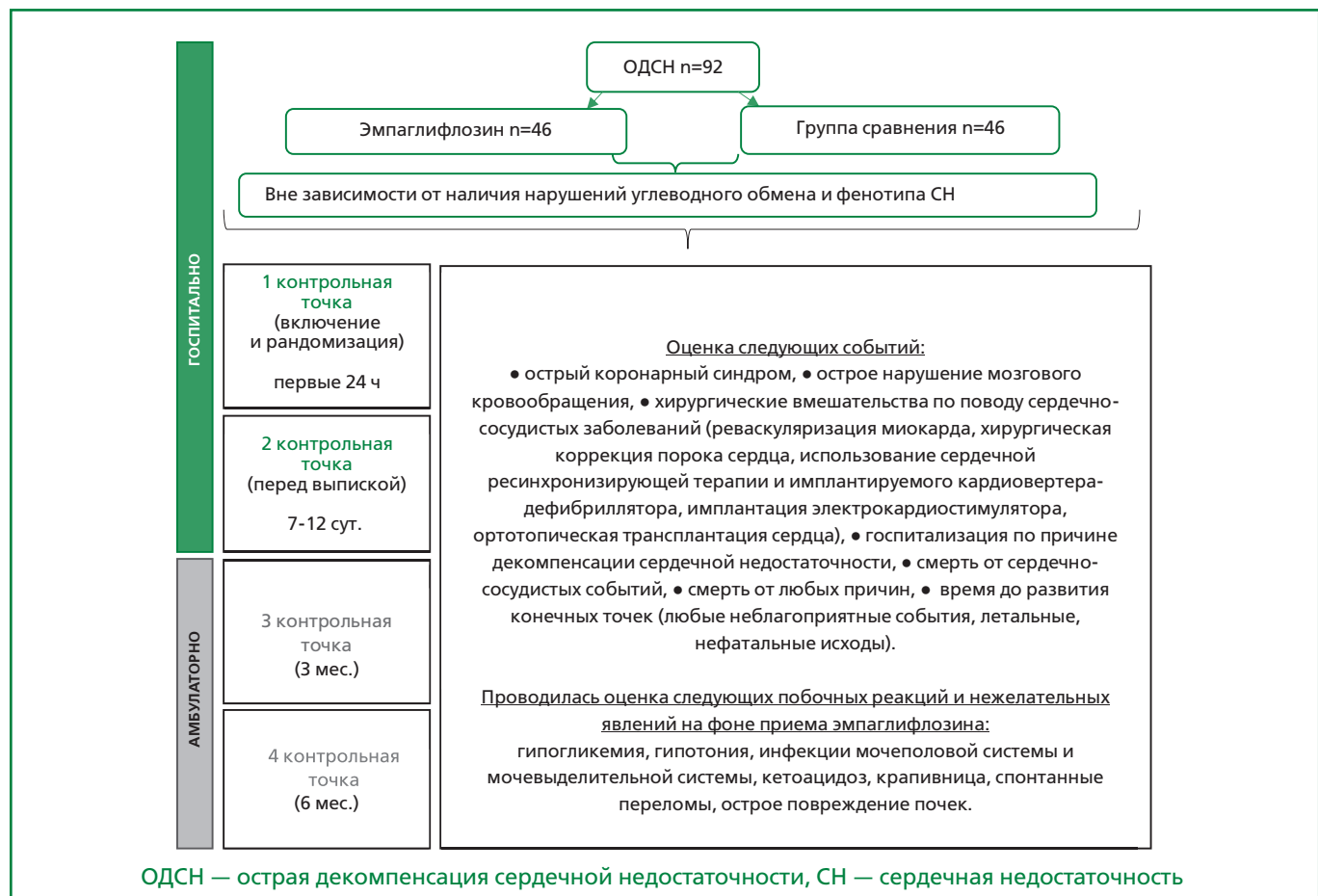


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Таблица 2. Клинико-anamнестическая характеристика участников исследования в зависимости от приема эмпаглифлозина на момент включения в исследование

Показатель	Основная группа n=46	Группа сравнения n=46	p
Мужчины, n (%)	33 (71,7)	30 (65,2)	0,501
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	63,0 [53,0; 68,0]	67,0 [62,0; 70,0]	0,078
Факторы сердечно-сосудистого риска			
Курение, n (%)	32 (69,6)	28 (60,9)	0,381
Артериальная гипертензия, n (%)	41 (89,1)	32 (69,6)	0,129
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	21 (45,7)	19 (41,3)	0,674
Ожирение, n (%)	32 (69,6)	23 (50,0)	0,056
Сердечно-сосудистый анамнез			
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	4 (8,7)	3 (6,5)	0,500
Инфаркт миокарда, n (%)	26 (56,5)	15 (32,6)	0,676
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	12 (26,1)	19 (41,3)	0,123
Функциональный класс ХСН по NYHA за 6 мес. до включения в исследование, n (%):			
I	8 (17,4)	4 (8,7)	0,177
II	24 (52,2)	33 (71,7)	0,053
III	14 (30,4)	9 (19,6)	0,336
IV	0	0	–
Фенотипы ХСН на момент включения в исследование, n (%):			
СН с сохраненной фракцией выброса	15 (32,6)	16 (34,8)	0,825
СН с умеренно сниженной фракцией выброса	5 (10,9)	12 (26,1)	0,053
СН с низкой фракцией выброса	26 (56,5)	18 (39,1)	0,095
Основные причины формирования ХСН			
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	30 (65,2)	21 (45,7)	0,059
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	8 (17,4)	9 (19,6)	1,000
Гипертрофическая кардиомиопатия, n (%)	0 (0)	3 (6,5)	–
Кардиомиопатия сложного генеза (гипертоническая+метаболическая+ишемическая)	3 (6,5)	3 (6,5)	0,662
Тахикардия-индуцированная кардиомиопатия, n (%)*	5 (10,9)	10 (21,7)	0,129
Дополнительные анамнестические данные			
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	5 (10,9)	4 (8,7)	0,500
Анемия, n (%)	16 (34,8)	25 (54,3)	0,059
Хроническая болезнь почек, n (%)	21 (45,7)	13 (28,3)	0,084
Впервые возникший случай ОДСН, n (%)	10 (21,7)	4 (8,7)	0,073
Повторный случай ОДСН, n (%)	36 (78,3)	42 (91,3)	0,073
Госпитализация по поводу ОДСН за последние 6 мес. до включения в исследование, n (%)	17 (36,9)	10 (21,7)	0,109
Уровень NT-proBNP на момент включения в исследование, пг/мл, Me [Q25; Q75]	3325,0 [2500,0; 4900,0]	3825,0 [2670,0; 4800,0]	0,531
* — на фоне длительно персистирующей фибрилляции/трепетания предсердий неишемического, неклапанного и нетиреотоксического генеза ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца			

наряду с другими назначениями, при этом 8 больных начали прием препарата данного класса: 7 — в течение 3 мес. после выписки из стационара, 1 — в период 3-6 мес. исследования.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0

(StatSoft Inc., США). Анализ двух независимых групп по количественному признаку проводился с использованием U-критерия Манна—Уитни, анализ различия частот с применением таблиц сопряженности 2×2. Расчет медианы (Me) и межквартильного размаха [Q25%; Q75%] использован для описания центральных тенденций, номинальные данные представлены в виде n (%). Анализ выживаемости вы-

полнен с использованием метода Каплана–Мейера с помощью руководства программы MedCalc (<https://www.medcalc.org/manual>). Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Среди 92 включенных в исследование пациентов в течение госпитального периода лечения отмечено 4 (4,4%) летальных исхода и 1 (1,1%) нефатальное событие, 88 пациентов выписаны на амбулаторный этап. На этапе 3 мес. наблюдения информация по-

лучена о 88 пациентах (всех, завершивших стационарный этап лечения), среди которых зарегистрировано 9 (10,2%) смертей и 9 (10,2%) нефатальных неблагоприятных событий. В результате данный этап завершили 79 участников. На этапе 6 мес. информация доступна о 79 пациентах (всех завершивших предыдущий этап), среди которых у 5 (6,3%) зафиксирован летальный исход, у 5 (6,3%) нефатальные события, а 3 пациентов основной группы к окончанию наблюдения (на 6-м мес.) были исключены из исследования по причине выявленных критериев исключения (двое отказались от участия, у одного диагностировано онкологическое заболе-

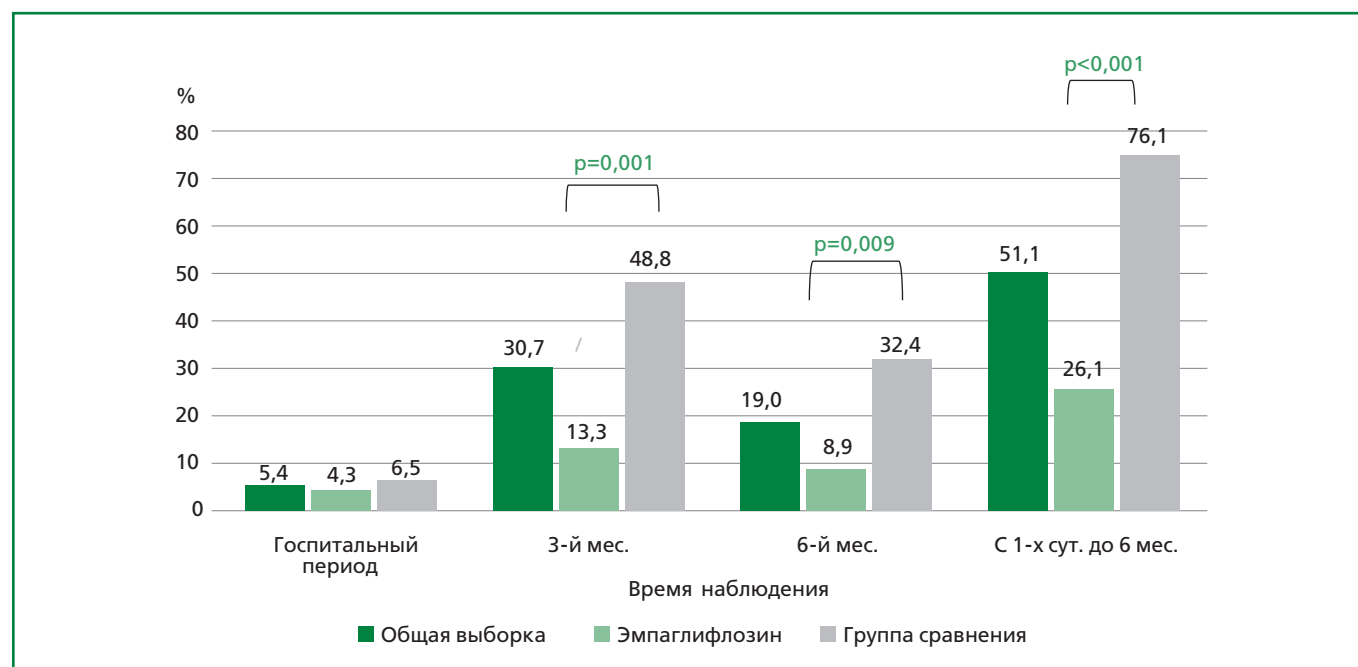


Рисунок 2. Частота всех неблагоприятных ССС за весь период наблюдения.

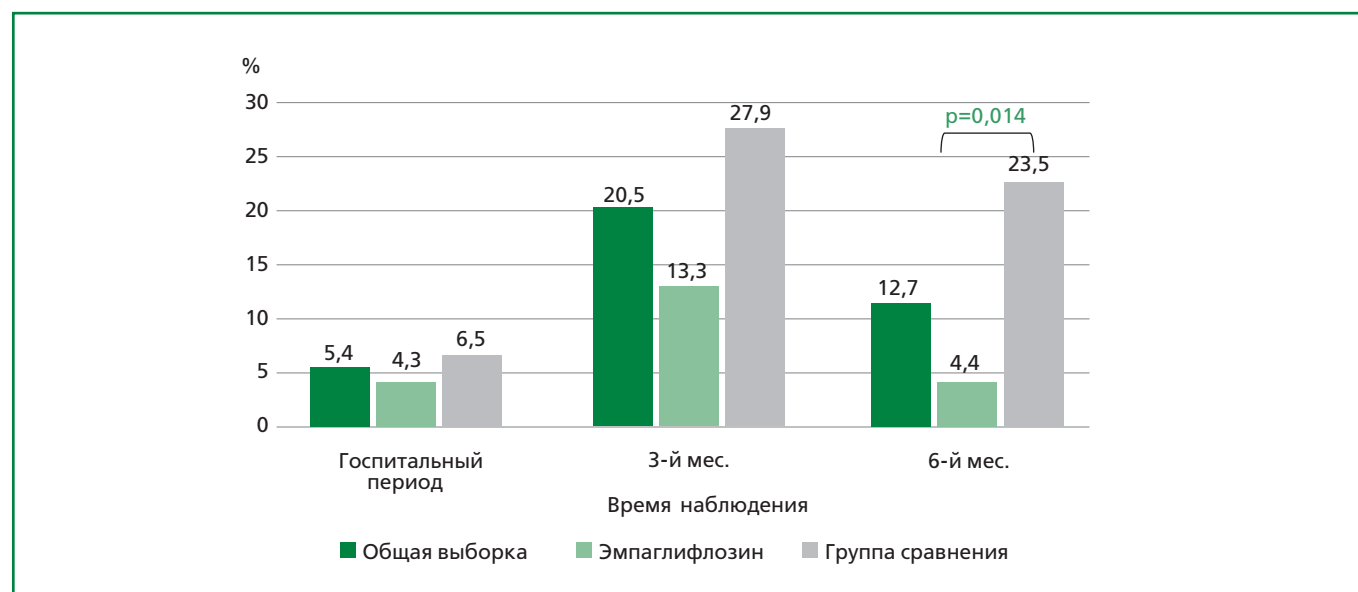


Рисунок 3. Количество пациентов с неблагоприятным исходом за весь период наблюдения.

Таблица 3. Неблагоприятные ССС у пациентов общей выборки за весь период наблюдения, n (%)

Конечная точка	Госпитальный период n= 92 → 88	Амбулаторный период	
		3-й мес. n= 88 → 79	6-й мес. n= 79 → 71*
Летальный исход (все случаи по причине декомпенсации сердечной недостаточности)	4 (4,3)	9 (10,2)	5 (6,3)
Повторная госпитализация по поводу декомпенсации сердечной недостаточности	–	9 (10,2)	5 (6,3)
Фибрилляция желудочков (с успешной реанимацией)	1 (1,1)	–	–
Все случаи неблагоприятных сердечно-сосудистых событий	5 (5,4)	27 (30,7)	15 (19,0)

* — 3 участника на 6 мес. были исключены из исследования (2 отказались от участия, у 1 установлено онкологическое заболевание)

Таблица 4. Клинико-анамнестическая характеристика участников исследования с наличием и отсутствием летально-го исхода в течение всего периода наблюдения

Показатель	Наличие летального исхода n=18	Отсутствие летального исхода n=74	p
Прием эмпаглифлозина, n (%)	3 (16,7)	43 (58,1)	0,002
Мужчины, n (%)	14 (77,8)	49 (66,2)	0,258
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	68,5 [61,0; 73,0]	63,0 [60,0; 70,0]	0,097
Курение, n (%)	11 (61,1)	49 (66,2)	0,895
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (83,3)	58 (78,4)	0,460
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	6 (33,3)	34 (45,9)	0,482
Ожирение, n (%)	8 (44,4)	47 (63,5)	0,226
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	2 (11,1)	5 (6,8)	0,414
Инфаркт миокарда, n (%)	9 (50,0)	32 (43,2)	0,800
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	6 (33,3)	25 (33,8)	0,809
Функциональный класс ХСН по NYHA за 6 мес. до включения в исследование, n (%):			
I	0 (0)	12 (16,2)	–
II	10 (55,6)	47 (63,5)	0,652
III	8 (44,4)	15 (20,3)	0,069
IV	0	0	–
Фенотипы ХСН на момент включения в исследование, n (%):			
СН с сохраненной фракцией выброса	3 (16,6)	28 (37,8)	0,073
СН с умеренно сниженной фракцией выброса	9 (50,0)	8 (10,8)	0,001
СН с низкой фракцией выброса	6 (33,3)	38 (51,4)	0,267
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	6 (33,3)	45 (60,8)	0,066
Дилатационная кардиомиопатия, n (%)	3 (16,7)	14 (18,9)	0,564
Гипертрофическая кардиомиопатия, n (%)	3 (16,7)	0 (0)	–
Кардиомиопатия сложного генеза (гипертоническая+метаболическая+ишемическая)	3 (16,7)	3 (4,1)	0,087
Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией, n (%)*	3 (16,7)	12 (16,2)	0,603
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	3 (16,7)	6 (8,1)	0,244
Анемия, n (%)	7 (38,9)	34 (45,9)	0,783
Хроническая болезнь почек, n (%)	8 (44,4)	26 (35,1)	0,644
Впервые возникший случай ОДСН, n (%)	0 (0)	14 (18,9)	–
Повторный случай ОДСН, n (%)	18 (100)	60 (81,1)	–
Госпитализация по поводу ОДСН за последние 6 мес. до включения в исследование, n (%)	8 (44,4)	19 (25,7)	0,201
Уровень NT-proBNP на момент включения в исследование, пг/мл, Ме [Q25; Q75]	4800,0 [3660,0; 5250,0]	3200,0 [2500,0; 4340,0]	0,011

* — на фоне длительно персистирующей фибрилляции/трепетания предсердий неишемического, клапанного и нитиреотоксического генеза

ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца

вание). Таким образом, при оценке периода 6 мес. (180 дней) наблюдения информация доступна обо всех участниках, включая пациентов с летальным исходом, которые учтены в качестве конечной точки, а также исключенных на последнем месяце наблюдения (информация об их статусе была известна). Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ССС) у пациентов общей выборки представлены в табл. 3.

Таким образом, в течение всего периода наблюдения было установлено 47 (51,1%) неблагоприятных СССР — это летальные исходы, причина которых была только ОДСН (учитывались как 2 события), и нефатальные события (случаи ОДСН без летального исхода и жизнеугрожающее нарушение ритма с успешной реанимацией). У 27 (29,3%) пациентов

установлен неблагоприятный исход с наличием одного или нескольких СССР: 18 (19,6%) летальных исходов и 9 (9,8%) нефатальных событий. За весь период исследования не было зафиксировано таких событий, как острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, не было отмечено случаев некардиальных причин летальных исходов, а также не выполнялись ортотопическая трансплантация сердца и другие хирургические вмешательства.

Сравнительный анализ участников исследования по основным параметрам в зависимости от наличия летального исхода в течение 6 мес. показал, что пациенты с летальным исходом значимо реже принимали эмпаглифлозин, имели более высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретиче-

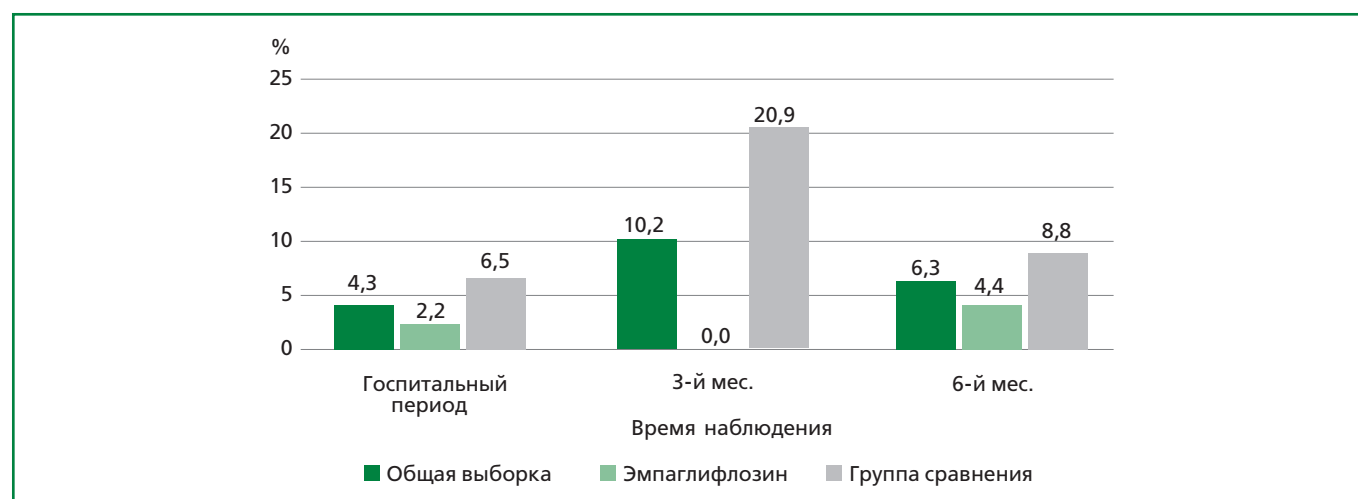


Рисунок 4. Количество пациентов с летальным исходом за весь период наблюдения.

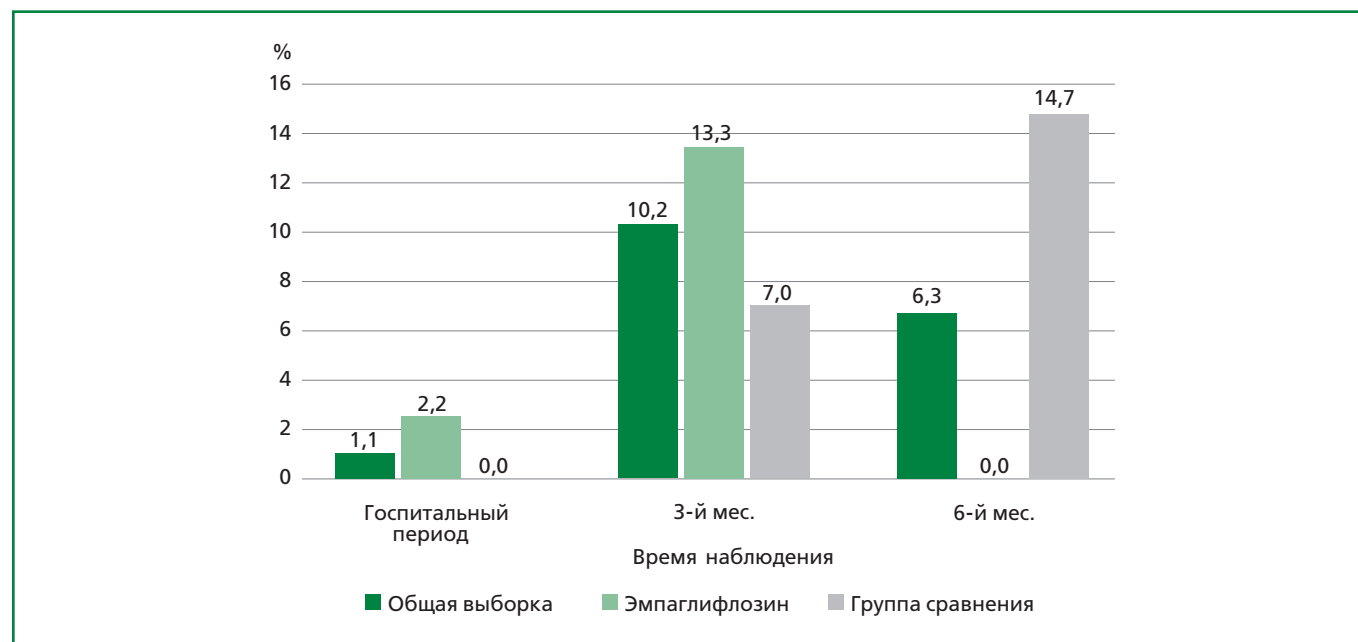


Рисунок 5. Количество пациентов с нефатальными событиями за весь период наблюдения.

ского пептида, среди них значимо чаще встречалась СН с умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), а также все больные имели в анамнезе случаи ОДСН (табл. 4). К окончанию исследования четырем пациентам группы сравнения и одному из основной группы выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Сравнительный анализ распространенности конечных точек относительно числа участников, доступных в определенный период (госпитальный, трех и шести месяцев) показал, что группы имели различия по частоте неблагоприятных событий (рис. 2), количеству лиц со всеми неблагоприятными исходами (рис. 3) и отдельно по количеству больных только с летальным исходом (рис. 4) и только нефаталь-

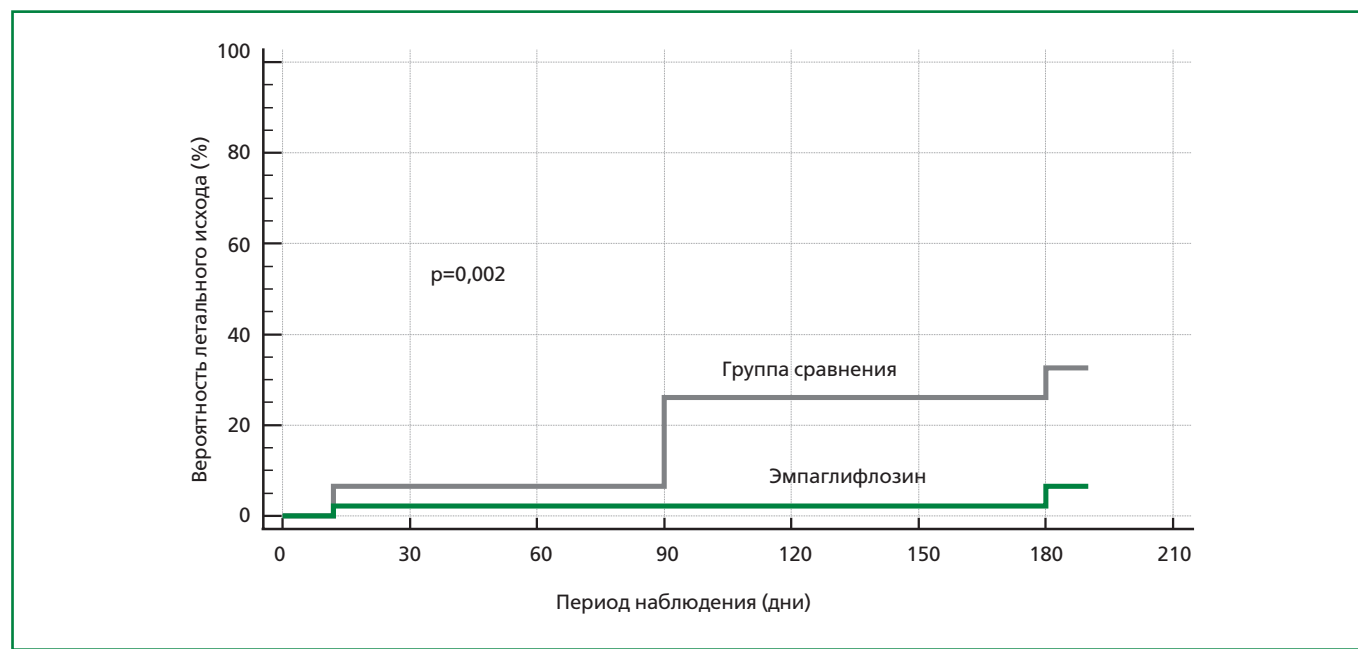


Рисунок 6. Вероятность наступления летального исхода в зависимости от приема эмпаглифлозина в госпитальный период (2-я контрольная точка), через 90 (3-я контрольная точка) и 180 (4-я контрольная точка) дней после выписки из стационара (анализ Каплана–Мейера).

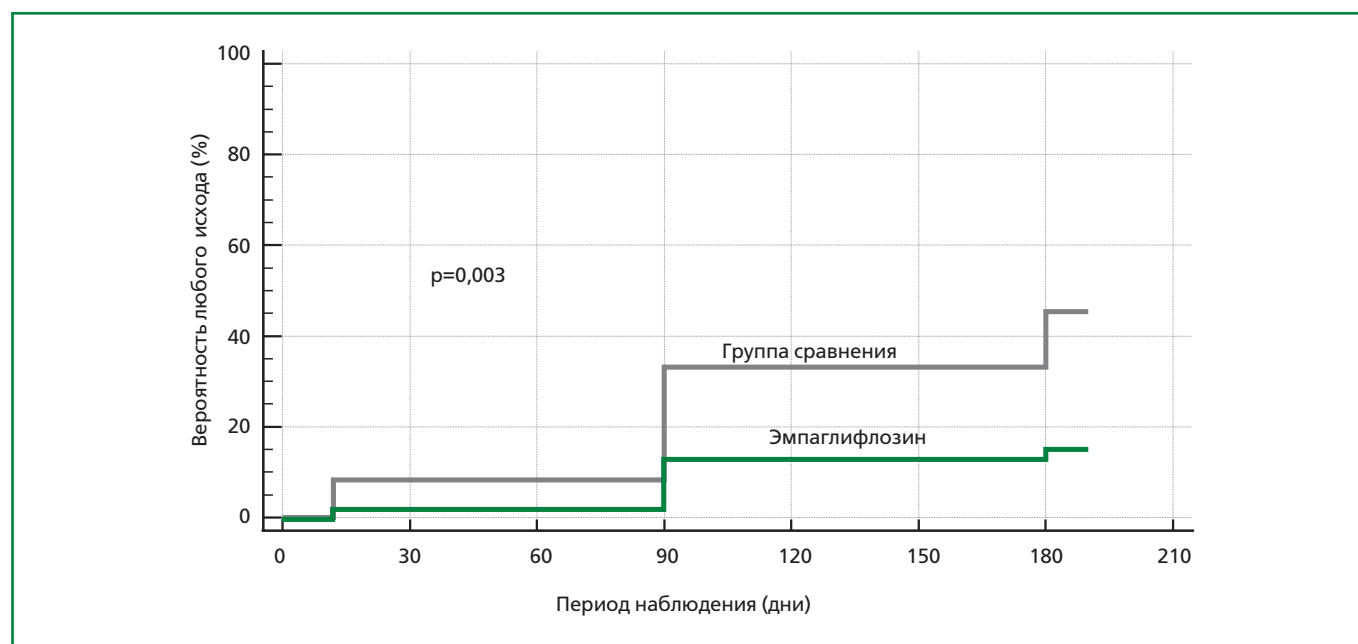


Рисунок 7. Вероятность наступления любого неблагоприятного события (летального исхода или нефатального события) в зависимости от приема эмпаглифлозина в госпитальный период (2-я контрольная точка), через 90 (3-я контрольная точка) и 180 (4-я контрольная точка) дней после выписки из стационара (анализ Каплана–Мейера)

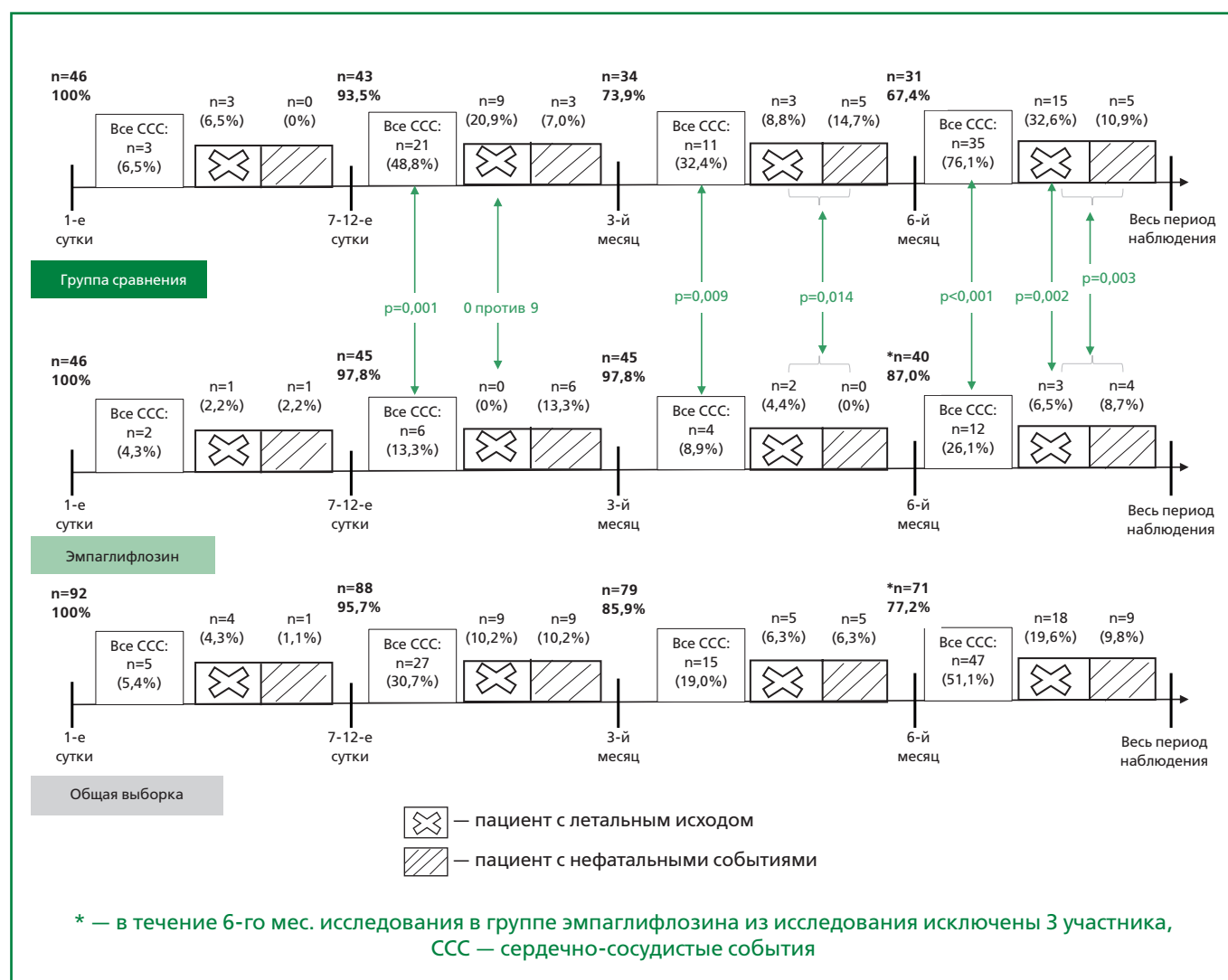


Рисунок 8. Графическое изображение всех неблагоприятных СССР в общей выборке и группах сравнения в течение всего периода исследования.

ными событиями (рис. 5). Анализ Каплана–Мейера показал значимые различия в вероятности наступления летального исхода (рис. 6) и любого неблагоприятного события (рис. 7) в зависимости от приема эмпаглифлозина в течение 6 мес. после эпизода ОДСН: 6,5% vs 32,6% ($p=0,002$) и 15,2% vs 43,5% ($p=0,003$), соответственно. Графическое изображение всех неблагоприятных СССР в общей выборке и группах сравнения в течение всего периода исследования представлено на рис. 8. На фоне терапии побочных реакций и нежелательных явлений не отмечено.

Обсуждение

ОДСН представляет собой серьезную проблему в области здравоохранения, характеризующуюся высокой смертностью в стационаре и неблагоприятными

ми исходами после выписки, как правило в течение первых 6 мес. [10, 11]. В проведенном исследовании этот период также оказался крайне неблагоприятным с большим количеством СССР (51,1% случаев в общей выборке), при этом особенно напряженными оказались первые три месяца исследуемого периода с развитием 50,0% летальных исходов и 64,3% повторных декомпенсаций СН. Полученные результаты демонстрируют крайнюю уязвимость пациентов после ОДСН и необходимость в прицельном внимании и более активной терапии.

Госпитализация при ОДСН дает пациентам возможность начать соответствующее лечение как можно скорее после стабилизации состояния, что обеспечивает высокую приверженность назначаемой терапии и непрерывность оказания помощи амбулаторно-поликлинической службой [12, 13]. Однако основные группы препаратов, успешно применяемые для лечения пациентов с ХСН, демонстриру-

ют неоднозначные результаты при лечении ОДСН. На эффективность терапии влияет множество факторов, включая причину обострения СН, клинический и гемодинамический профиль пациента [9]. До недавнего времени сохранялась неопределенность в отношении пациентов с декомпенсацией на фоне сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, которым не удавалось улучшить прогноз с помощью стандартной терапии. В настоящее время только группа иНГЛТ-2 доказала свои множественные положительные эффекты с благоприятным влиянием на прогноз на фоне оптимальной безопасности у пациентов с ОДСН/ОСН независимо от уровня ФВ ЛЖ и нарушения углеводного обмена, при условии стабильной гемодинамики [7, 8, 14].

С 1-х суток госпитализации и до шести месяцев после выписки из стационара у пациентов основной группы в 2,9 раз меньше встречались случаи неблагоприятных ССС, по сравнению с пациентами не получавшими эмпаглифлозин ($p < 0,001$). При этом количество больных с неблагоприятными событиями было в 2,9 раза меньше в основной группе ($p=0,003$), а с летальными исходами — в 5,0 раз ($p=0,002$). При анализе исходов в отдельные периоды исследования (день выписки — 3 мес.; 3 — 6 мес.) разница по количеству всех неблагоприятных исходов с меньшим их значением при лечении эмпаглифлозином сохранилась (13,3% и 48,8%, $p=0,001$; 8,9% и 32,4%, $p=0,009$). Полученные результаты анализа Каплана–Мейера доказывают благоприятное влияние терапии эмпаглифлозином на прогноз пациентов в течение 180 дней после случая ОДСН: на 26,1% меньше летальных исходов и на 28,3% всех неблагоприятных событий (летальных и нефатальных) по сравнению с пациентами без терапии. Помимо оказанного положительного влияния на прогноз, эмпаглифлозин продемонстрировал свою безопасность.

Одним из первых исследований по оценке эффективности и безопасности применения иНГЛТ-2 у пациентов с ОСН стал протокол EMPA-RESPONSE-AHF [15]. В ходе исследования было показано, что применение эмпаглифлозина в течение 60 дней после эпизода ОДСН на 33% снижает риск повторных госпитализаций и смертельных исходов и на 44% — неблагоприятных ССС. При этом частота побочных эффектов в группах не различалась.

Результаты рандомизированного исследования SOLOIST-WHF убедительно подтверждают необходимость раннего назначения иНГЛТ-2 пациентам с СД 2 типа, которые были госпитализированы по причине ОСН. Применение сотаглифлозина у пациентов в течение девяти месяцев после эпизода ОДСН (49% участников начали прием препарата в стационаре, остальные — в среднем через 2 дня после

выписки) на 76,3% снижало сердечно-сосудистую смертность, госпитализации или внеплановые амбулаторные посещения по поводу утяжеления течения ХСН ($p < 0,001$) [16].

Результаты исследования EMPULSE внесли значительный вклад в проблему ОСН. Терапия эмпаглифлозином пациентов с ОСН/ОДСН и стабильной гемодинамикой показала лучшие результаты по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки (53,9% и 39,7%, соответственно, $p=0,0054$) [14]. Положительные эффекты и безопасность лечения сохранялись в течение 90 дней наблюдения, при этом независимо от наличия СД 2 типа в анамнезе и ФВ ЛЖ.

Согласно протоколу EMPAG-HF, у пациентов с ОДСН и наличием СД 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе раннее назначение иНГЛТ-2 эмпаглифлозина в суточной дозе 25 мг в дополнение к стандартному лечению безопасно и клинически эффективно (увеличивает диурез), однако сохранилась неясность в отношении влияния на отдаленный прогноз ранней инициации этой терапии (в первые 12 ч декомпенсации) [17].

Настоящее исследование отличается своей уникальностью за счет сроков инициации терапии эмпаглифлозином (первые 24 ч), изучаемой выборки (пациенты с ОДСН независимо от статуса углеводного обмена и ФВ ЛЖ) и длительностью наблюдения (6 мес. после выписки из стационара). В ходе проводимого исследования стратегия начала терапии эмпаглифлозином имела более ранние сроки от момента госпитализации, в отличие от остальных исследований [14–16], где препарат назначался не раньше вторых суток, когда состояние пациента стабилизировалось. Важно отметить, что в представленной научной работе было меньше критериев гемодинамической стабильности, а минимальный допустимый уровень систолического артериального давления для включения в исследование составлял 90 мм рт.ст., в то время как в протоколе EMPULSE отбор пациентов ограничивался более высоким уровнем артериального давления [14]. Это позволило расширить диапазон исследуемой группы по степени тяжести состояния. Несмотря на позитивные исходы пациентов через 90 дней терапии эмпаглифлозином, наблюдение этой тяжелой группы больных было продолжено до шести месяцев, поскольку данный период является не менее значимым в отношении неблагоприятных событий после декомпенсации по сравнению с 3 мес. [2, 3, 5, 18]. В настоящее время продолжаются научные исследования (протоколы DAPA ACT HF-TIMI, DICTATE-AHF) в этой области.

Ограничения исследования: малый объем выборки.

Заключение

Лечение пациентов с ОДСН со стабильными гемодинамическими показателями за счет ингибирования натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа эмпагlifлозином (в дозе 10 мг/сут.) улучшает прогноз (летальный исход и повторные эпизоды декомпенсаций СН) через 3 и 6 мес. после выписки из стационара. Тем не менее необходимы дальнейшие исследова-

ния, чтобы выяснить, для каких пациентов будет максимальный эффект от назначенной терапии в остром периоде заболевания с определением оптимального времени для начала лечения.

Отношения и Деятельность: нет
Relationships and Activities: none.

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

- Okunev IM, Kochergina AM, Kashtalap VV. Chronic and acute decompensated heart failure: topical issues. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(2):184-95. (In Russ.) [Окунев И.М., Кочергина А.М., Кашталап В.В. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2):184-95]. DOI:10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195.
- Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Acute heart failure: Epidemiology, risk factors, and prevention. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2015;68(3):245-8. DOI:10.1016/j.rec.2014.11.004.
- Arrigo M, Jessup M, Mullens W, et al. Acute heart failure. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):16. DOI:10.1038/s41572-020-0151-7.
- Arutyunov AG, Dragunov DO, Arutyunov GP, et al. First Open Study of Syndrome of Acute Decompensation of Heart Failure and Concomitant Diseases in Russian Federation: Independent Registry ORAKUL on behalf of the study group. Kardiologiya. 2015;55(5):12-21 (In Russ.) [Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. от имени исследовательской группы. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21].
- Tromp J, Bamadaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. Lancet Glob Health. 2020;8(3):e411-22. DOI:10.1016/S2214-109X(20)30004-8. Erratum in: Lancet Glob Health. 2020;8(8):e1001. DOI:10.1016/S2214-109X(20)30294-1. Erratum in: Lancet Glob Health. 2020;8(8):e1002. DOI:10.1016/S2214-109X(20)30283-7.
- Barbarash OL, Kashtalap VV, Garganeeva AA, et al. Resolution of an online meeting of the Siberian, Far Eastern and Southern Federal Districts experts on the results of the EMPEROR-Reduced trial "Therapeutic approaches in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPA-REG OUTCOME trial and the EMPEROR-Reduced trial". Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(3):121-9. (In Russ.) [Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Гараганеева А.А. и др. Резолюция онлайн-совещания экспертов Сибирского, Дальневосточного и Южного федеральных округов по результатам исследования EMPEROR-Reduced «Подходы к терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса: от исследования EMPA-REG Outcome к EMPEROR-Reduced». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(3):121-9]. DOI:10.17802/2306-1278-2021-10-3-121-129.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44(37):3627-39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: Eur Heart J. 2024;45(1):53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad613.
- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162 (In Russ.) [Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162.
- Bazmpani MA, Papanastasiou CA, Kamperidis V, et al. Contemporary Data on the Status and Medical Management of Acute Heart Failure. Curr Cardiol Rep. 2022;24(12):2009-22. DOI: 10.1007/s11886-022-01822-1.
- Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. Kardiologiya. 2020;60(4):91-100 (In Russ.) [Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(4):91-100]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n1014.
- Serrano JAM, López JAC, Mendoza AC, et al. Vulnerable period in heart failure: a window of opportunity for the optimization of treatment — a statement by Mexican experts. Drugs Context. 2024;13:2023-8-1. DOI:10.7573/dic.2023-8-1.
- Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet. 2022;400(10367):1938-52. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
- Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). JACC Heart Fail. 2023;11(1):1-14. DOI:10.1016/j.jchf.2022.08.009. Erratum in: JACC Heart Fail. 2023;11(12):1773. DOI:10.1016/j.jchf.2023.11.001.
- Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. Eur J Heart Fail. 2021;23(5):826-34. DOI:10.1002/ejhf.2137.
- Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). Eur J Heart Fail. 2020;22(4):713-22. DOI:10.1002/ejhf.1713.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021;384(2):117-28. DOI:10.1056/NEJMoa2030183.
- Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). Circulation. 2022;146(4):289-98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038.
- Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status — impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2019;21(11):1338-52. DOI:10.1002/ejhf.1492.

Сведения об Авторах/About the Authors

Голубовская Дарья Петровна [Daria P. Golubovskaya]

eLibrary SPIN 1921-9600, ORCID 0000-0002-3922-009X

Каретникова Виктория Николаевна [Victoria N. Karetnikova]

eLibrary SPIN 7952-6247, ORCID 0000-0002-9801-9839

Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]

eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль деформации левого предсердия в прогнозировании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Кобалава Ж. Д.¹, Хуцишвили Н. И.^{1 *}, Сафарова А. Ф.¹, Тимофеева Т. М.¹, Толкачева В. В.¹, Ефимова В. П.²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

²Университетский клинический центр им. В. В. Виноградова (филиал) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Цель. Оценить прогностическое значение деформации левого предсердия (ДЛП) в фазе резервуара для прогнозирования риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в течение 1 года наблюдения.

Материал и методы. В проспективное исследование первоначально было скринировано 164 пациента с сахарным диабетом 2 типа (средний возраст — 61 ± 8 лет), предъявлявших жалобы на одышку и имеющих при эхокардиографии сохраненную фракцию выброса левого желудочка ($\geq 50\%$). После оценки по шкале HFA-PEFF при наличии 1 балла и менее диагноз СНсФВ считается маловероятным, ≥ 5 баллов — подтвержденным. В окончательную выборку вошли 58 пациентов с промежуточной вероятностью СН (2-4 балла), которым проводилось стандартное клиническое обследование, включая лабораторные и инструментальные методы, а также диастолический стресс-эхокардиографический тест (ДСТ) с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре для подтверждения диагноза СНсФВ. Положительным ДСТ считали повышение значения $E/e' \geq 15$ на фоне нагрузки (2 балла) или повышение $E/e' \geq 15$ с одновременным увеличением скорости ТР $> 3,4$ м/с (3 балла). ДЛП оценивалась методом спекл-трекинговой эхокардиографии с акцентом на резервуарную функцию. Аномальные значения были установлены на уровне $\leq 18\%$ для ДЛП.

Результаты. По данным ДСТ, у 29,3% пациентов был зарегистрирован положительный результат, что позволило диагностировать СНсФВ. В этой группе отмечались более низкие показатели ДЛП как в покое, так и при нагрузке. Установлено, что снижение ДЛП на фоне физической нагрузки коррелирует с повышением давления наполнения левого желудочка. Кроме того, ДЛП продемонстрировала независимую прогностическую ценность в оценке риска неблагоприятных событий. Анализ кривых Каплана–Мейера выявил статистически значимую связь между ДЛП $\leq 18\%$ и риском достижения комбинированной конечной точки в группе пациентов с СНсФВ (Log Rank = 14,72; $p < 0,001$).

Заключение. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и промежуточной вероятностью СНсФВ снижение ДЛП в фазе резервуара ($\leq 18\%$) является значимым предиктором неблагоприятных событий в течение года наблюдения.

Ключевые слова: деформация левого предсердия; промежуточная вероятность сердечной недостаточности, диастолическая стресс-эхокардиография, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, спекл-трекинг, сахарный диабет 2 типа, NT-proBNP, левое предсердие, диастолическая функция.



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Хуцишвили Н. И., Сафарова А. Ф., Тимофеева Т. М., Толкачева В. В., Ефимова В. П. Роль деформации левого предсердия в прогнозировании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и промежуточной вероятностью сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):354-361. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3210. EDN: HZALTK

The role of left atrial strain in predicting cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction

Kobalava Zh. D.¹, Khutsishvili N. I.^{1 *}, Safarova A. F.¹, Timofeeva T. M.¹, Tolkacheva V. V.¹, Efimova V. P.²

¹Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Vladimir Vinogradov University Medical Center, branch of Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Aim. To assess the prognostic value of left atrial reservoir strain for predicting the risk of major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes (T2D) and intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) over a 1-year follow-up period.

Material and methods. A prospective study initially screened 164 patients with T2D (mean age 61 ± 8 years) presenting with dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction ($\geq 50\%$). Using the HFA-PEFF score: HFpEF was considered unlikely with ≤ 1 point and confirmed with ≥ 5 points. The final study cohort comprised 58 patients with intermediate HF probability (2-4 points). These patients underwent standard clinical assessment, including laboratory and instrumental tests, as well as diastolic stress echocardiography (DSE) with physical exercise on a horizontal bicycle ergometer. A positive DSE result was defined as either: 1) an increase in E/e' ratio ≥ 15 during exercise (2 points), or 2) an increase in $E/e' \geq 15$ accompanied by tricuspid regurgitation velocity > 3.4 m/s (3 points). Left atrial strain (LAS) was assessed using speckle-tracking echocardiography with focus on reservoir function, with abnormal values defined as $\leq 18\%$.

Results. According to DSE, 29.3% of patients had a positive result, confirming a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). This group exhibited significantly lower LAS values both at rest and during exercise. Reduced LAS during exercise was correlated with increased left ventricular filling pressure. Furthermore, LAS demonstrated independent prognostic value in assessing the risk of adverse events. Kaplan-Meier analysis revealed a statistically significant association between LAS $\leq 18\%$ and the risk of reaching the composite endpoint in the HFpEF group (Log Rank = 14.72; $p < 0.001$).

Conclusion. In patients with type 2 diabetes and intermediate HFpEF probability, reduced left atrial reservoir strain ($\leq 18\%$) is a significant predictor of adverse cardiovascular events within a 1-year follow-up period.

Keywords: left atrial strain; intermediate heart failure probability, diastolic stress echocardiography, heart failure with preserved ejection fraction, speckle-tracking, type 2 diabetes, NT-proBNP, left atrium, diastolic function.

For citation: Kobalava Zh. D., Khutsishvili N. I., Safarova A. F., Timofeeva T. M., Tolkacheva V. V., Efimova V. P. The role of left atrial strain in predicting cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and intermediate probability of heart failure with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):354-361. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3210. EDN: HZALTK

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

Received/Поступила: 12.06.2025

Review received/Рецензия получена: 08.07.2025

Accepted/Принята в печать: 04.08.2025

Введение

У пациентов с симптомами сердечной недостаточности (СН) часто наблюдается дисфункция левого предсердия (ЛП), которая может быть первым объективным признаком клинической манифестации СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [1]. Большинство современных неинвазивных методов диагностики диастолической дисфункции и/или СНсФВ основаны на определении увеличения объема ЛП и/или давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) в качестве маркеров его тяжести и продолжительности. Однако дисфункция ЛП у пациентов с СНсФВ может возникать не только за счет повышенного давления наполнения ЛЖ, но и за счет фиброза миокарда и ремоделирования ЛП [2].

Современные возможности двумерной спекл-трекинговой эхокардиографии (СТЭ), позволяют дать количественную оценку продольной деформации миокарда ЛП и выявлять нарушение его функции у пациентов с СНсФВ, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [3].

M. Sameli и соавт. продемонстрировали, что нарушение деформации ЛП (ДЛП) в резервуарную фазу значительно ассоциировались с более высокой распространенностью СД2 у пациентов с СНсФВ. Нарушение ДЛП может использоваться для идентификации пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов вследствие воздействия СД2, что требует индивидуализированных терапевтических подходов [3].

В метаанализе, включающем 17 исследований, ДЛП оказалась независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с СН [4]. Однако диагностическое и прогностическое значение ДЛП у пациентов с СД2 и промежуточной вероятностью СНсФВ изучено недостаточно.

Цель исследования — оценить прогностическое значение ДЛП в фазе резервуара для прогнозирования риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и промежуточной вероятностью СНсФВ в течение 1 года наблюдения.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование было включено 164 пациента с СД2, средний возраст 61 ± 8 лет, с жалобами на одышку, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$. Критериями не включения служили: типичные приступы стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда, значительные клапанные или врожденные пороки сердца, а также обострение хронических заболеваний.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы» (протокол от 23.11.2023 № 0301-08/03). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

На первом этапе все пациенты прошли комплексное скрининговое обследование, включавшее: эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с детальной оценкой структурно-функциональных параметров сердца и определение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

На втором этапе проводилась стратификация вероятности СНсФВ с использованием шкалы HFA-PEFF [5, 6] (табл. 1). При наличии 1 балла и менее диагноз СНсФВ считался маловероятным, 5 и более баллов — подтвержденным, от 2 до 4 баллов — вероятностью СНсФВ была промежуточная. Результаты стратификации по данной шкале у исследуемой когорты наглядно представлены на рис. 1, где показано распределение пациентов по трем категориям вероятности СНсФВ.

Окончательная группа исследования составила 58 пациентов с промежуточной вероятностью СНсФВ (набравших 2-4 балла по шкале HFA-PEFF), которым проводилось стандартное физикальное, лабораторное и инструментальное обследование. ЭхоКГ проводили на аппарате VIVID E90 (GE, Healthcare). Для рас-

Таблица 1. Алгоритм диагностики СНсФВ — HFA-PEFF: комплексный подход, включающий эхокардиографическое, функциональное тестирование, оценку натрийуретических пептидов [5, 6]

	Большие критерии (2 балла)	Малые критерии (1 балл)
Функциональные изменения	• e' септальная < 7 см/с или • e' латеральная < 10 см/с или • Средняя $E/e' \geq 15$ или • Скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с (СДЛА > 35 мм рт.ст.)	• $E/e' 9-14$ или • GLS $< 16\%$
Морфологические изменения	• ИОЛП > 34 мл/м² или • ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м² (м/ж) и ОТС $> 0,42$	• ИОЛП 29-34 мл/м² или • ИММЛЖ $\geq 115/95$ г/м² (м/ж) или • ОТС $> 0,42$ или • ТЗСЛЖ ≥ 12 мм
Биомаркеры (синусовый ритм)	• NT-proBNP > 220 пг/мл или • BNP > 80 пг/мл	• NT-proBNP 125-220 пг/мл или • BNP 35-80 пг/мл
Биомаркеры (фибрилляция предсердий)	• NT-proBNP > 660 пг/мл или • BNP > 240 пг/мл	• NT-proBNP 365-660 пг/мл или • BNP 105-240 пг/мл

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, BNP — мозговой натрийуретический пептид, GLS (global longitudinal strain) — показатель продольного систолического сжатия миокарда левого желудочка, e' — скорость раннего диастолического движения стенки в области митрального кольца, E — скорость раннего трансмитрального диастолического потока, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид

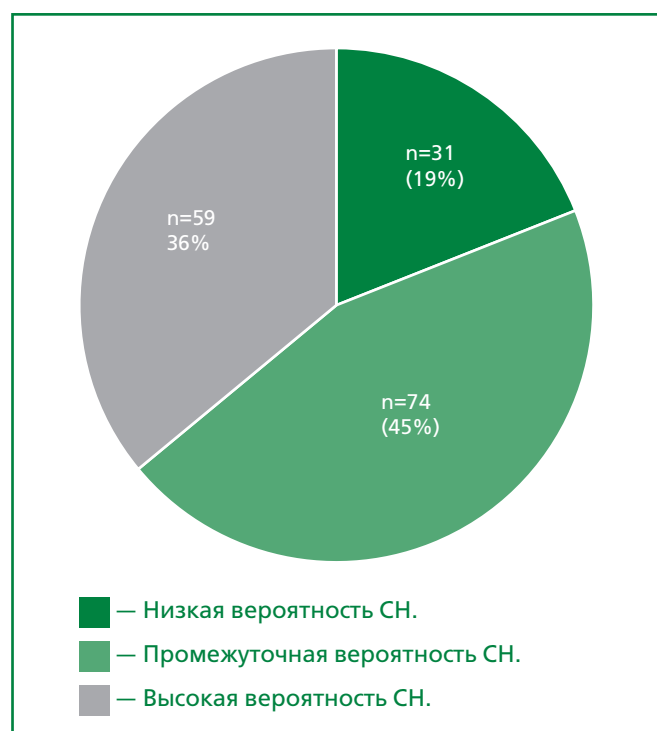


Рисунок 1. Наличие СНсФВ у обследованных больных с использованием диагностического алгоритма HFA-PEFF (n=164).

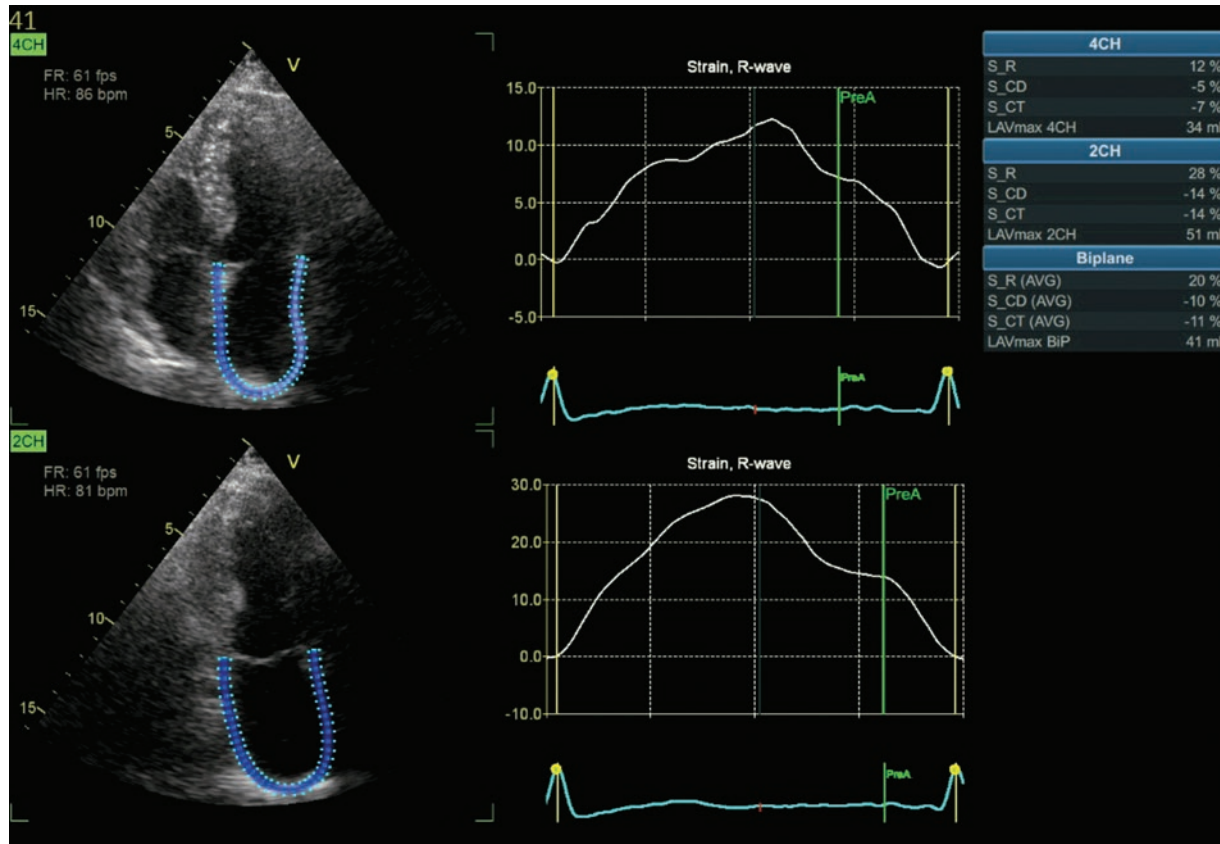
чета значения ДЛП с акцентом на его резервуарную функцию при помощи опции СТЭ, использовалась рабочая станция EchoPAC (версия 201) с последующей постобработкой. Фаза резервуара, начинается в конце диастолы желудочков с закрытия митрального клапана и продолжается до его открытия. На протяжении этой фазы происходит заполнение ЛП кровью из ле-

гочных вен, его растяжение с развитием положительного напряжения.

Для подтверждения диагноза СНсФВ пациентам выполнялся диастолический стресс-эхокардиографический тест (ДСТ) с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре (ВЭМ) Schiller Ergosana ERG 91 1S/LS с оценкой параметров трансмитрального кровотока, индекса диастолического наполнения ЛЖ (E/e'), индексированного объема ЛП и скорости трикуспидальной регургитации (ТР).

Исследование начиналось с нагрузки 25 Вт с постоянным ее повышением на 25 Вт каждые 3 мин со скоростью 60 об./мин до достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) (85% от максимальной ЧСС), либо до появления симптомов, ограничивающих дальнейшее проведение теста. Оценка соотношения E/e' и скорости ТР проводилась исходно, на каждой ступени нагрузки и на высоте нагрузки, а также в восстановительном периоде через 1-2 мин после прекращения нагрузки [7]. Положительным ДСТ считали повышение значения $E/e' \geq 15$ на нагрузке, что добавляло 2 балла, а повышение $E/e' \geq 15$ с одновременным увеличением скорости ТР $> 3,4$ м/с — 3 балла [5]. Это позволяло пациенту набрать достаточное количество баллов для подтверждения диагноза СНсФВ. ДЛП измеряли с помощью СТЭ с частотой кадров от 40/с до 80/с, анализируя комбинированную 4- и 2-камерную проекцию (среднее значение из 6 сегментов ЛП) [8] (рис. 2). ДЛП в фазу резервуара оценивали как пиковое положительное значение деформации, соответствующее периоду между r и зубцом Т на электрокардиограмме, и выражали в процентах. Аномальные значения были установлены на уровне $\leq 18\%$ для ДЛП [8, 9].

В качестве конечной точки использовали смертность от всех причин и повторные госпитализации, свя-



ДЛП — деформация левого предсердия

Рисунок 2. Оценка ДЛП с помощью спекл-трекинговой ЭхоКГ.

занные с сердечно-сосудистыми событиями. Данные были получены в единой медицинской информационно-аналитической системе, а также по данным телефонных контактов через год наблюдения.

Для статистической обработки данных использовали программы MedCalc Software VAT Version 19.0 и IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Количественные переменные описывали как среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (при нормальном распределении) или как медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) (при асимметричном распределении). Значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая, лабораторно-инструментальная и гемодинамическая характеристика включенных пациентов с промежуточной вероятностью СН представлена в табл. 2 и 3. Наиболее частыми коморбидными состояниями были артериальная гипертензия (91%), ожирение (43%) и хроническая болезнь почек (34,4%). Медиана уровня NT-proBNP составила 94,10 пг/мл.

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=58)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n (%)	30 (52)/28 (48)
Возраст, годы (M±SD)	61,39±7,75
ИМТ, кг/м ² , (M±SD)	29,67±5,03
Ожирение, n (%)	25 (43)
Курение, n (%)	28 (48)
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	58,29±5,54
Артериальная гипертензия, n (%)	53 (91)
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (5,1)
Фибрилляция/трепетание предсердий (пароксизмальная форма вне пароксизма) n (%)	4 (6,8)
Хроническая болезнь почек, n (%)	20 (34,4)
Анемия, n (%)	3 (5,1)
ХОБЛ/БА, n (%)	2 (3,4)

БА — бронхиальная астма, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Таблица 3. Лабораторно-инструментальные и гемодинамические показатели у пациентов с СД 2 типа, включенных в исследование (n=58)

Показатель	Значение
САД, мм рт.ст. (M±SD)	131,89±16,73
ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	79,73±9,99
ЧСС, уд./мин (M±SD)	76,13±13,75
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	94,10 [57,75; 209,75]
HbA _{1c} , % (M±SD)	7,12±2,77
Общий холестерин, ммоль/л (Me (IQR))	5,27 [4,46; 6,42]
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л (Me (IQR))	1,6 [1,2; 2,28]
Триглицериды, ммоль/л (M±SD)	3,17±1,44
Креатинин крови, мкмоль/л (M±SD)	80,26±19,55
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	77,79±17,74
Альбумин/креатинин в моче, мг/г (Me (IQR))	45,25 [42,88; 67,0]
Общий билирубин, мкмоль/л (Me (IQR))	3,07 [1,78; 4,80]
АЛТ, Ед/л (M±SD)	31,24±14,86
АСТ, Ед/л (M±SD)	13,54±5,80
ЛДГ, Ед/л (M±SD)	30,55±11,41
АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, HbA _{1c} — гликированный гемоглобин	

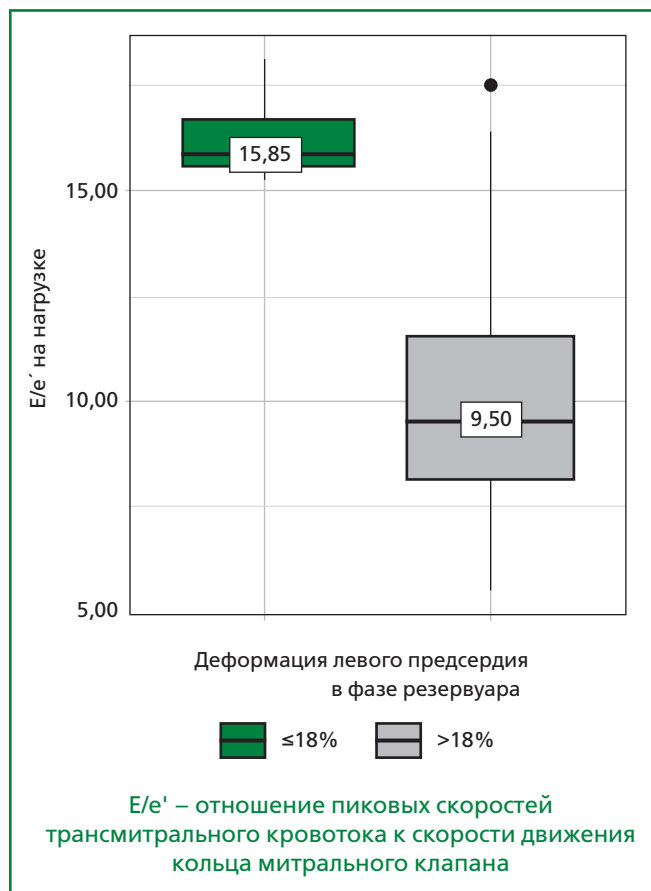


Рисунок 3. Снижение ДЛП у пациентов с повышенным давлением наполнения ЛЖ (E/e') на фоне физической нагрузки.

Таблица 4. ЭхоКГ и лабораторно-инструментальные показатели у пациентов с СД2 в зависимости от результата ДСТ (n=58)

Показатель	ДСТ отрицательный (n=41)	ДСТ положительный (n=17)	P
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	62 [56; 66,75]	61 [59; 67]	0,266
GLS, % (Me (IQR))	16,60 [13; 17,5]	18,70 [15,4; 18,8]	0,062
E/e' в покое (M±SD)	6,94±1,57	9,48±3,16	0,005*
E/e' на нагрузке (Me (IQR))	9 [8,09; 10,62]	15,9 [15,6; 16,4]	<0,001*
Скорость трикуспидальной регургитации в покое (M±SD)	2,06±0,66	2,53±0,40	0,028*
Скорость трикуспидальной регургитации на фоне нагрузки (Me (IQR))	2,6 [2,2; 2,9]	3,6 [3,5; 3,8]	<0,001*
ДЛП в покое, % (M±SD)	28,50±6,97	18,58±2,47	<0,001*
ДЛП на фоне нагрузки, % (Me (IQR))	31,5 [26,25; 36,75]	16 [15,75; 17]	<0,001*
NT-proBNP, пг/мл (Me (IQR))	74 [55; 95]	221 [209; 317]	<0,001*
ДЛП — деформация левого предсердия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, GLS — глобальная продольная деформация, E/e' — отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана			

По данным ДСТ пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 41 (70,7%) пациент с отрицательным, во 2-ю группу — 17 (29,3%) пациентов с положительным результатом ДСТ. Пациентам с положительным диастолическим стресс-тестом, набравшим >5 баллов по шкале HFA-PEFF, была ди-

агностирована СНсФВ. При сравнительном анализе двух групп пациенты с СНсФВ были статистически значимо старше, имели более высокие значения NTproBNP и более низкие значения ДЛП как в покое, так и на фоне нагрузки (p < 0,001) (табл. 4). Кроме того, у пациентов с ДЛП ≤ 18% отмечалось повыше-

Таблица 5. Регрессионный анализ Кокса для клинко-демографических параметров в отношении неблагоприятных исходов в течение года у пациентов с СН

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	P	ОР (95% ДИ)	P
E/e' в покое	1,22 (1,03-1,82)	0,037	1,62 (1,27-2,44)	0,025
E/e' на фоне нагрузки	2,22 (1,21-3,50)	0,029	2,11 (1,38-2,82)	0,012
ДЛП в покое %	2,14 (1,55-2,97)	0,013	2,07 (1,51-2,89)	0,009
ДЛП на фоне нагрузки %	2,07 (1,56-2,99)	<0,001	2,01 (1,135-2,60)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	1,88 (1,32-2,67)	0,006	1,61 (1,12-2,30)	0,010

ДИ — доверительный интервал, ДЛП — деформация левого предсердия, ОР — отношение рисков, E/e' — отношение пиковых скоростей трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид

ние давления наполнения ЛЖ (E/e') на фоне физической нагрузки (рис. 3).

Для более глубокого анализа прогностической значимости ДЛП был проведен регрессионный анализ Кокса, который показал, что ДЛП имеет независимую прогностическую ценность в оценке рисков общей смертности и повторных госпитализаций (табл. 5).

За период наблюдения неблагоприятные исходы зарегистрированы у 9 (15%) пациентов с СД2 и установленной СНсФВ, 8 случаев госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (5 пациентов были госпитализированы с декомпенсацией СН, 2 — с острым

инфарктом миокарда, и у 1 пациента впервые диагностирована фибрилляция предсердий). За период наблюдения зарегистрирован 1 случай сердечно-сосудистой смерти.

Зависимость риска развития комбинированной конечной точки от ДЛП $\leq 18\%$ по данным анализа кривых Каплана–Мейера была статистически значимой в группе пациентов с СНсФВ (Log Rank 14,72, $p < 0,001$) (рис. 4).

Обсуждение

В проведенном исследовании пациенты с подтвержденным диагнозом СНсФВ в состоянии покоя демонстрировали снижение ДЛП ($18,58 \pm 2,47\%$). В этой группе на фоне нагрузки показатель ДЛП снижался еще больше, тогда как во второй группе (с отрицательным ДСТ) он, напротив, увеличивался ($16 \pm 1,54\%$ vs $31,5 \pm 3,21\%$). ДЛП включает деформацию резервуара, деформацию проводника и сократительную деформацию, а резервуарная функция является параметром, наиболее широко используемым для оценки прогноза у пациентов с СН [10]. В результатах представленного исследования отражены значения резервуарной фазы ДЛП.

Полученные данные согласуются с результатами, полученными у пациентов с ХСН как с сохранной, так и со сниженной ФВ ЛЖ, в котором отмечается снижение функций ЛП, а также параметра глобальной продольной ДЛП [11].

По данным S. M. Aung и соавт. в небольшой группе амбулаторных пациентов с симптомами СН ДЛП $< 17,5\%$ позволяла выявлять СНсФВ с чувствительностью 89% и специфичностью 55% [12].

Исследование Е. С. Мазура и соавт. показало, что снижение ДЛП в фазе резервуара $< 23\%$ позволяет прогнозировать положительный результат ДСТ с вероятностью 88,9% ($76,5-95,2\%$) у пациентов с артериальной гипертензией [13]. В проведенном исследовании авторы ориентировались на значения ДЛП, предложенные Европейским консенсусом, соответствующее пороговому уровню, рекомендуемому

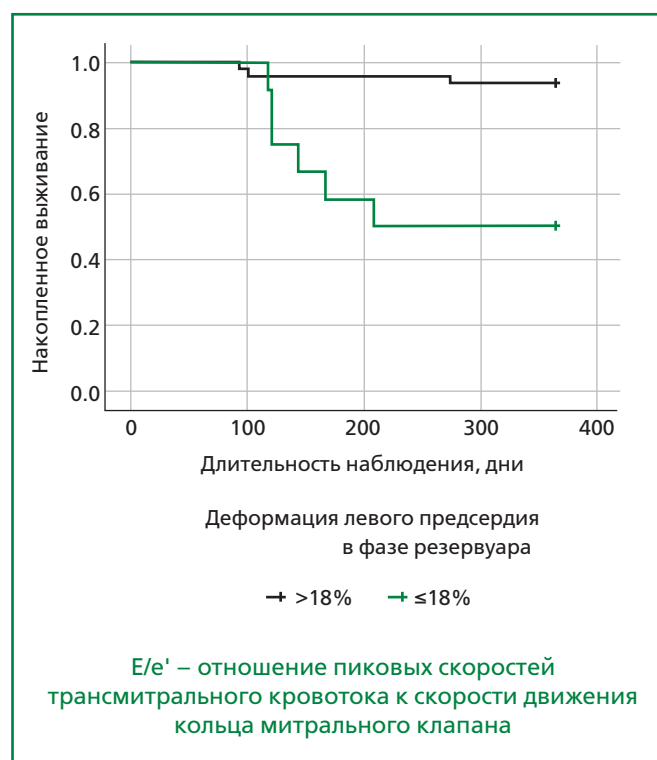


Рисунок 4. Кривые Каплана–Мейера кумулятивной вероятности выживания (комбинированная конечная точка, включающая общую смертность и сердечно-сосудистые госпитализации) в зависимости от ДЛП.

для диагностики повышенного давления наполнения ЛЖ у пациентов с СНсФВ [8, 9]. ДЛП в фазе резервуара $\leq 18\%$ выходит за рамки нормального диапазона для всех возрастных групп и обоих полов и свидетельствует о повышенном давлении наполнения ЛЖ.

СД2 является самостоятельным фактором риска развития СН [14]. Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования показали, что распространенность СД2 у пациентов с СНсФВ составляет приблизительно около 30-40% [15, 16]. Таким образом, в условиях высокой коморбидности СД2 и СНсФВ обоснованным представляется исследование предикторов, способных оптимизировать ведение таких пациентов. Настоящее исследование посвящено оценке роли ДЛП в качестве показателя функции ЛП, который может играть важную роль в ранней диагностике и стратификации риска у пациентов с СД2 и подозрением на СНсФВ. Полученные результаты подтверждают, что снижение ДЛП в фазе резервуара, особенно при физической нагрузке, может быть маркером неблагоприятного прогноза, требующим более активного ведения таких пациентов.

М. Н. Алёхин и соавт., анализируя литературные источники и опираясь на собственный опыт, акцентируют внимание на значимости анализа ДЛП, предлагают использовать его как еще один инструмент в арсенале современной ЭхоКГ, для пациентов с имеющейся или подозреваемой СН [17].

Сообщалось, что ДЛП в фазе резервуара сильнее коррелирует с конечно-диастолическим давлением ЛЖ, по сравнению с индексом объема ЛП или E/e' [9]. В недавно опубликованном исследовании К. Kazuki и соавт. была предложена новая система подсчета баллов (ESE-score) для диагностики СНсФВ на основе стресс-ЭхоКГ. Шкала ESE включает три ЭхоКГ параметра: ДЛП в фазе резервуара $< 20\%$; соотношение $E/e' \geq 13$ и появление легочного застоя при нагрузке. Это еще раз подчеркивает важность оценки ДЛП в дополнение к стандартным ЭхоКГ параметрам [18].

Таким образом, оценка ДЛП с помощью СТЭ может служить важным инструментом для выявления пациентов с СД2 и промежуточной вероятностью СНсФВ, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых ос-

ложнений, и способствовать персонализированному подходу к их лечению.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются малый размер выборки и одноцентровой характер исследования, что ограничивает статистическую мощность и возможность экстраполяции результатов на более широкую популяцию.

Длительность наблюдения составила 1 год, что не позволяет оценить долгосрочные последствия изменений ДЛП у пациентов с СД2 и СНсФВ.

Измерение ДЛП проводилось с помощью спекл-трекинговой ЭхоКГ, точность которой может зависеть от производителя ультразвукового изображения и опыта исследователя.

Учитывая высокую распространенность артериальной гипертензии, ожирения и хронической болезни почек в выборке, невозможно полностью исключить их влияние на результаты исследования.

Заключение

В исследовании установлено, что у пациентов с СД2 и промежуточной вероятностью СН снижение ДЛП в фазе резервуара $\leq 18\%$ является значимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года наблюдения. Кроме того, выявлено, что снижение ДЛП на фоне физической нагрузки коррелирует с повышенным давлением наполнения ЛЖ (E/e') и подтверждает наличие СНсФВ. Таким образом, оценка ДЛП с использованием СТЭ, может служить важным инструментом для ранней диагностики и прогнозирования неблагоприятных исходов у данной категории пациентов, что способствует оптимизации их лечения и улучшению прогноза.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

1. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):62-7. DOI:10.1093/ehjci/jeu165.
2. Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(10):1096-103. DOI:10.1002/ehf.147
3. Cameli M, Lisi M, Focardi M, et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol*. 2012;110(2):264-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.03.022.
4. Jia F, Chen A, Zhang D, et al. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:935103. DOI:10.3389/fcvm.2022.935103.
5. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. DOI:10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(13):1274. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa1016.
6. Kobalava ZD, Safarova AF, Gudieva HM, Lukina OI. Risk Assessment of Adverse Outcomes in Symptomatic Patients With Arterial Hypertension and Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Using THE HFA-PEFF Algorithm. *Kardiologia*. 2023;63(2):3-10. (in Russ.) [Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Гудиева Х.М., Лукина О.И. Оценка риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с клинически проявляющейся артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка по алгоритму HFA-PEFF. *Кардиология*. 2023;63(2):3-10. DOI:10.18087/cardio.2023.2.n2162.
7. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(11):1191-229. DOI:10.1093/ehjci/jew190.

- Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(8):832. DOI:10.1093/ehjci/jex040.
8. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, et al.; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2018–2020 EACVI Scientific Documents Committee. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;23(2):e34-61. DOI:10.1093/ehjci/jeab154.
 9. Inoue K, Khan FH, Remme EW, et al. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;23(1):61-70. DOI:10.1093/ehjci/jeaa415. Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;23(1):136. DOI:10.1093/ehjci/jeab194.
 10. Sun BJ, Park JH. Echocardiographic Measurement of Left Atrial Strain — A Key Requirement in Clinical Practice. Circ J. 2021;86(1):6-13. DOI:10.1253/circj.CJ-21-0373.
 11. Sohibnazarova VK, Saidova MA, Tereshchenko SN, Belevskaya AA. Evaluation of deformation of the left ventricle and left atrium, and the rotational properties of the left ventricle in patients with CHF according to the echocardiographic technology of non-doppler imaging in two and three-dimensional regimens. Eurasian heart journal. 2018;(2):4-15. (In Russ.) [Сохибназарова В.Х., Саидова М.А., Терещенко С.Н., Белевская А.А. Оценка деформации левого желудочка и левого предсердия, а также ротационных свойств левого желудочка у больных ХСН по данным эхокардиографической технологии неоплеровского изображения миокарда в двумерном и трехмерном режимах. Евразийский Кардиологический Журнал. 2018;(2):4-15]. DOI:10.38109/2225-1685-2018-2-4-15.
 12. Aung SM, Güler A, Güler Y, et al. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction. Herz. 2017;42(2):194-9. DOI:10.1007/s00059-016-4456y.
 13. Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Left Atrial Strain as a Predictor of Diastolic Stress Test Results in Patients With Arterial Hypertension. Kardiologiya. 2022;62(9):9-17. (In Russ.) [Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д. и др. Стрейн левого предсердия как предиктор результата диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2022;62(9):9-17]. DOI:10.18087/cardio.2022.9.n2206.
 14. Pop-Busui R, Januzzi JL, Brummer D, et al. Heart failure: An underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2022;45(7):1670-90. DOI:10.2337/dci22-0014.
 15. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S125-50. DOI:10.2337/dc21-S010. Erratum in: Diabetes Care. 2021;44(9):2183-5.
 16. Giugliano D, Bellastella G, Longo M, et al. Relationship between improvement of glycaemic control and reduction of major cardiovascular events in 15 cardiovascular outcome trials: a meta-analysis with meta-regression. Diabetes Obes Metab 2020;22(8):1397-405. DOI:10.1111/dom.14047.
 17. Alekhin MN, Kalinin AO. Value of indicators of longitudinal deformation of the left atrium in patients with chronic heart failure. Medical alphabet. 2020;(32):24-9. (In Russ.) [Алехин М.Н., Калинин А.О. Значение показателей продольной деформации левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медицинский алфавит. 2020;(32):24-9]. DOI:10.33667/2078-5631-2020-32-24-29.
 18. Kagami K, Harada T, Yuasa N, et al. A scoring system for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction based on exercise echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2025;26(5):866-75. DOI:10.1093/ehjci/jeaf044.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]
eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768
Хуцишвили Нуцико Ивановна [Nutsiko I. Khutsishvili]
eLibrary SPIN 3322-4387, ORCID 0009-0009-2669-8092
Сафарова Айтен Фуадовна [Ayten F. Safarova]
eLibrary SPIN 2661-6501, ORCID 0000-0003-2412-5986

Тимофеева Татьяна Михайловна [Tatyana M. Timofeeva]
eLibrary SPIN 9502-8786, ORCID 0000-0001-6586-7404
Толкачева Вероника Владимировна [Veronika V. Tolkacheva]
eLibrary SPIN 2282-2127, ORCID 0000-0001-6847-8797
Ефимова Виктория Павловна [Victoriia P. Efimova]
eLibrary SPIN 1040-4520, ORCID 0000-0002-4389-9752

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Профиль биомаркеров и краткосрочный прогноз кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Пономарева О. В.^{1,2*}, Смирнова Е. А.¹, Никифоров А. А.¹, Никифорова Л. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, Рязань, Россия

²ГБУ РО «Городская клиническая больница №11», Рязань, Россия

Цель. Изучить биомаркерный профиль, клинические и эхокардиографические характеристики пациентов кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), их влияние на полугодовой прогноз.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование 80 пациентов кардиоренометаболического профиля ХСНсФВ. Проанализированы анамнез, клиничко-демографические данные, сопутствующая патология, выполнен иммуноферментный анализ сыворотки крови для определения концентраций N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектина-3, растворимой формы супрессора туморогенности 2 (sST2), фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1α), карбоксиметиллизина (CML), проведены тест с шестиминутной ходьбой и эхокардиографическое исследование с оценкой диастолической функции левого желудочка.

Результаты. Средний уровень NT-proBNP составил 125,8 [109,4; 146,9] пг/мл, галектина-3 — 1,2 [0,9; 1,4] нг/мл, sST2 — 1,5 [0,4; 3,8] нг/мл, HIF-1α — 0,13±0,049 нг/мл, CML — 346,69±50,63 пг/мл. В течение шести месяцев повторно по любой причине госпитализированы 36,3% пациентов, 18,8% из них — по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Методами ROC-анализа и бинарной логистической регрессии выявлены клинические, лабораторные и инструментальные предикторы ранней регоспитализации по сердечно-сосудистой причине: факт такой госпитализации в предшествующие 6 мес., увеличение конечного диастолического размера левого желудочка >5,05 см, систолического давления в легочной артерии >24,5 мм рт.ст., >6,5 баллов по шкале H2FPEF, снижение уровня скорости клубочковой фильтрации <36,97 мл/мин/1,73 м², индекс коморбидности Чарлсон >5,5 баллов, уровень галектина-3 <1,5 нг/мл. На основании полученных данных разработана модель прогнозирования повторной госпитализации в течение 6 мес. наблюдения, чувствительность которой составила 66,7%, специфичность — 89,1%.

Заключение. Предикторами ранней повторной госпитализации пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ являются факт госпитализации по сердечно-сосудистой причине в предшествующие 6 мес., увеличение конечного диастолического размера левого желудочка, систолического давления в легочной артерии, снижение скорости клубочковой фильтрации, индекс коморбидности Чарлсон, уровень галектина-3 и средний балл по шкале H2FPEF.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, диастолическая дисфункция, коморбидность, кардиоренометаболический фенотип, биомаркеры, галектин-3, прогноз.



Для цитирования: Пономарева О. В., Смирнова Е. А., Никифоров А. А., Никифорова Л. В. Профиль биомаркеров и краткосрочный прогноз кардиоренометаболического фенотипа хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):362-371. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3184. EDN: FGCVZU

Biomarker profile and short-term prognosis of “cardio-reno-metabolic phenotype” in chronic heart failure with preserved ejection fraction

Ponomareva O. V.^{1,2*}, Smirnova E. A.¹, Nikiforov A. A.¹, Nikiforova L. V.¹

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

²City Clinical Hospital №11, Ryazan, Russia

Aim. To study the biomarker profile, clinical and echocardiographic characteristics of patients with the “cardio-reno-metabolic phenotype” of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), as well as their impact on the six-month prognosis.

Material and methods. A prospective study of 80 patients with “cardio-reno-metabolic phenotype” of HFpEF was conducted. Anamnesis, clinical and demographic data, concomitant pathology were analyzed, enzyme immunoassay of blood serum was performed to determine the concentrations of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin-3, soluble form of tumor suppressor 2 (sST2), hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1α), carboxymethyllysine (CML), a six-minute walk test and echocardiographic examination with assessment of left ventricular diastolic function were performed.

Results. On average, the NT-proBNP level was 125.8 [109.4; 146.9] pg/ml, galectin-3 — 1.2 [0.9; 1.4] ng/ml, sST2 — 1.5 [0.4; 3.8] ng/ml, HIF-1α — 0.13±0.049 ng/ml, CML — 346.69±50.63 pg/ml. Within six months, 36.3% of patients were rehospitalized for any reason, 18.8% of them for cardiovascular diseases. A history of hospitalisation for a cardiovascular cause (decompensated CHF, uncontrolled hypertension, angina, rhythm disturbance) was an important risk factor for rehospitalisation during the six-month observation period. Using ROC analysis and binary logistic regression, clinical, laboratory, and instrumental predictors of early rehospitalisation for cardiovascular causes were identified: a history of such hospitalisation within the previous 6 months, left ventricular end-diastolic dimension greater than 5.05 cm, systolic pulmonary artery pressure greater than 24.5 mm Hg, H2FPEF score greater than 6.5 points, glomerular filtration

rate less than 36.97 ml/min/1.73m², Charlson Comorbidity Index greater than 5.5 points, and galectin-3 level less than 1.5 ng/ml. Based on the data obtained, a model for predicting re-hospitalisation during 6 months of observation was developed, the sensitivity of which was 66.7%, specificity — 89.1%.

Conclusion. Predictors of early rehospitalisation for cardiovascular reasons for patients with the “cardio-reno-metabolic phenotype” of HFpEF include the history of hospitalisation for cardiovascular reasons in the previous 6 months, an increase in the left ventricular end-diastolic dimension, elevated systolic pulmonary artery pressure, decreased glomerular filtration rate, Charlson comorbidity index, galectin-3 level, and the mean H2FPEF score.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, “cardio-reno-metabolic phenotype”, biomarkers, galectin-3, prognosis.

For citation: Ponomareva O. V., Smirnova E. A., Nikiforov A. A., Nikiforova L. V. Biomarker profile and short-term prognosis of “cardio-reno-metabolic phenotype” in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):362-371. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3184. EDN: FGCVZU

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

Received/Поступила: 16.04.2025

Review received/Рецензия получена: 02.06.2025

Accepted/Принята в печать: 04.08.2025

Введение

Согласно данным исследования ПРИОРИТЕТ, хроническая сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) является превалирующим фенотипом в нашей стране, а основными сопутствующими некардиальными заболеваниями выступают хроническая болезнь почек (ХБП) (43,2%), ожирение (37,8%) и сахарный диабет (СД) (26,7%) [1]. Американская кардиологическая ассоциация выделяет проблему сочетанного влияния ХБП, нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензии, ожирения в самостоятельное понятие «кардиоренометаболического» синдрома. Одной из финальных точек развития данного патологического каскада является СН, и в настоящее время активно обсуждается отдельный фенотип таких больных с СН [2]. Почти 70% пациентов с ХСНсФВ страдают от избыточного веса, СД, дислипидемии, ухудшения функции почек и имеют артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), фибрилляцию предсердий (ФП). Показано, что лица с ожирением, СД, дислипидемией, ИБС, ХБП и СН имеют высокую смертность и повышенную частоту повторных госпитализаций [3, 4]. С учетом небольшого количества исследований, посвященных кардиоренометаболическому синдрому у пациентов с СН, существует необходимость изучения исходов у данной категории больных, а также выявления оптимальных биомаркеров, имеющих диагностический и прогностический потенциал [5]. Для более подробного изучения авторами данной работы выбраны 5 биомаркеров. Во-первых, N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), как «золотой стандарт» в диагностике СН. Галектин-3, в свою очередь, является сигнальной молекулой, передающей паракринный сигнал фибробластам и, таким образом, запускающей процессы пролиферации фибробластов и депозицию проколлагена [6]. Растворимая форма супрессора туморогенности 2 (sST2) связывает интерлейкин-33 и блокирует эффекты кардиопротективного комплекса: способствует фиброзу, ремоделированию и воспалительной инфильтрации миокарда. Во многих исследованиях sST2 показан как независимый прогностический фактор неблагоприятного прогноза при ХСН [7]. Также пациент с ХСНсФВ подвержен влиянию гипоксии, запускающей фиброз миокарда и диастолическую дисфункцию (особенно в случае курения, ожирения, ХБП). Фактор, индуцируемый гипоксией 1α (HIF-1α) способствует адаптации тканей к ней, но в условиях нарушенной метаболической гибкости его высокий уровень предполагает избыточный воспалительный ответ со стороны клеток иммунной системы и может рассматриваться как фактор миокардиального фиброза [8, 9]. Конечные продукты гликирования, основным из которых является карбоксиметиллизин (CML), были предложены в качестве факторов, влияющих на СН и связанных с тяжестью и прогнозом заболевания. CML можно обнаружить в продуктах питания, особенно жареных и приготовленных на гриле, его образование ускоряется при гиподинамии, курении, употреблении высокоуглеводной и высококалорийной пищи [10].

Цель исследования — изучить профиль биомаркеров, выявить клинические и инструментальные предикторы неблагоприятного полугодового прогноза у пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ.

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ 13.09.2023 г. За период с 01.10.2023 по 31.05.2024 включено 80 человек: 40 амбулаторных и 40 пациентов, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии ГБУ РО ГКБ. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст старше 18 лет на момент регистрации данных, наличие избыточной массы тела или ожирения, нарушений углеводного обмена.

на, ХБП, ранее установленный диагноз ХСНсФВ в амбулаторной карте (ф. 025/у) или медицинской карте стационарного больного (ф. 003/у).

Критерии не включения: отсутствие подписанной формы добровольного информированного согласия; наличие тяжелых пороков сердца, ХБП С5, хирургического вмешательства давностью <6 мес., онкологических заболеваний вне ремиссии, системных заболеваний соединительной ткани, алкогольной и наркотической зависимости, психических заболеваний, беременности, острых и хронических инфекционных заболеваний.

Обследование и лечение пациентов выполнялось в соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями по ХСН 2020 г. [11]. Все госпитализированные больные имели признаки декомпенсации ХСН на фоне ухудшения течения основного заболевания: пароксизма фибрилляции/трепетания предсердий/наджелудочковой тахикардии (45,0%), неконтролируемой АГ (20,0%), стабильной стенокардии напряжения III функционального класса (ФК) (20,0%); у 15,0% пациентов декомпенсация ХСН была связана с несоблюдением рекомендаций врача, пропуском приема препаратов. Все больные в стационаре получали диуретики внутрь, 42,5% пациентов потребовалось внутривенное введение петлевых диуретиков. Амбулаторная группа (группа I) отобрана согласно критериям включения, при активном вызове в рамках диспансерного наблюдения пациентов с ХСН. Взятие крови для определения биомаркеров у подгруппы пациентов, проходивших лечение в стационаре (группа II), осуществлялся после устранения симптомов декомпенсации СН (на $9,04 \pm 1,9$ сутки), у амбулаторных пациентов — в день обращения. Проведен иммуноферментный анализ сыворотки крови (тест-система от Cloud-Clone Corp., КНР) для определения уровней NT-proBNP (диапазон определения 39–2500 пг/мл, минимальная определяемая концентрация 17 пг/мл, галектина-3 (диапазон определения 0,156–10 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 0,054 нг/мл), sST2 (диапазон определения 0,31–20 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 0,19 нг/мл), HIF-1 α (диапазон определения 0,156–10 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 0,061 нг/мл), CML (диапазон определения 61,7–5000 нг/мл, минимальная определяемая концентрация 25,9 нг/мл). Выполнялся подсчет количества баллов по шкалам для верификации ХСНсФВ — шкале H2FPEF и HFA-PEFF. Индекс коморбидности рассчитывался по методике Чарлсон, оценка качества жизни проводилась с использованием Европейского опросника качества жизни (EQ-5D-5L, EuroQol Five-Dimensional Five-Level Questionnaire) и Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire). Дальнейшее наблюдение через 6 мес. осуществлялось путем телефонного контакта с пациентом/его родственниками, уточнялись

витаальный статус, причины повторных госпитализаций, ФК ХСН, динамика фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения «SPSS» (IBM Company, США). Проверка распределения количественных данных выполнялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные при ненормальном распределении представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q25; Q75]), показатели с нормальным распределением описаны в формате ($M \pm SD$), сравнение в двух независимых выборках проводилось с применением критерия Манна–Уитни. Для анализа «до/после» количественных переменных использовался критерий Вилкоксона. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных величин, значимость различий между ними оценивалась при помощи критерия Хи-квадрат (χ^2), в дополнение с двусторонним точным тестом Фишера. Корреляционный анализ выполнен с использованием тестов Спирмена, Фи (ф), V Крамера. Для получения прогностической модели и выявления пороговых уровней исследуемых показателей применялся ROC-анализ и метод бинарной логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 70 [65; 74] лет, преобладали женщины (68,8% vs 31,3%, $p < 0,05$). Курение в анамнезе зарегистрировано у 32,5%, 15,0% являлись курильщиками на момент включения. Средние значения индекса массы тела (ИМТ) составили $32,8 \text{ кг/м}^2$ [31,2; 36,5], окружности талии — 104 см [98; 114], теста с шестиминутной ходьбой — 311 м [270; 385]. ХСН I стадии (по Стражеско–Василенко) установлена у 6,3% больных, IIA — у 83,7%, IIB — у 10,0%. ФК I имели 6,3% исследуемых, ФК II — 70,0%, ФК III — 22,4%, ФК IV — 1,3%, причем ФК II чаще встречался в амбулаторной группе (85,0%), а ФК III среди госпитализированных больных — 35,0% ($p < 0,05$). Пациенты в стационаре имели более высокий балл по шкале оценки клинического состояния (6 [5; 7] vs 5 [4; 6], $p < 0,05$). Клиническая характеристика пациентов с кардиометаболическим фенотипом ХСНсФВ представлена в табл. 1. Амбулаторные пациенты имели большее значение индекса Чарлсон по сравнению с госпитализированными (7 [6; 8] vs 6 [5; 7], $p < 0,05$). Частота сопутствующей патологии среди включенных пациентов представлена на рис. 1.

Амбулаторные пациенты отличались меньшим уровнем NT-proBNP, выполненным до включения в исследование с целью верификации диагноза ХСН, по сравнению с госпитализированными пациента-

Таблица 1. Клинико-инструментальная характеристика пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ

Симптом/признак	Амбулаторные пациенты, n (%) или Me [Q25; Q75]	Госпитализированные пациенты, n (%) или Me [Q25; Q75]	p-value
Одышка при нагрузке	37 (92,5)	30 (75,0)	0,034
Одышка в покое	3 (7,5)	11 (27,5)	0,019
Ощущение нехватки воздуха	1 (2,5)	4 (10,0)	0,166
Общая слабость	31 (77,5)	19 (47,5)	0,01
Повышенная утомляемость	19 (47,5)	11 (27,5)	0,105
Сердцебиение	14 (35,0)	11 (27,5)	0,63
Перебои в работе сердца	8 (20,0)	18 (45,0)	0,017
Дискомфорт за грудиной	14 (35,0)	21 (52,5)	0,115
Периферические отеки	9 (22,5)	17 (42,5)	0,056
Систолическое АД, мм рт.ст.	120 [118; 140]	140 [120,7; 158,2]	0,007
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 [70; 80]	80 [80; 90]	0,005
Влажные хрипы в легких	0 (0,0)	2 (5,0)	0,571
Сухие хрипы	5 (12,5)	4 (10,0)	0,571
Отек легких	0 (0,0)	1 (2,5)	0,314
Гидроторакс	0 (0,0)	3 (7,5)	0,241
Гидроперикард	0 (0,0)	1 (2,5)	0,314
Индекс массы тела, кг/м ²	32,8 [31,4; 35,2]	32,85 [31,2; 37,1]	0,422
СКФ, мл/мин/1,73м ²	53,2 [48,7; 58,7]	49,4 [41,6; 59,6]	0,228
Фракция выброса левого желудочка, %	62 [57; 65]	60 [55; 64]	0,481
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	128,5±22,5	130,5±16,8	0,686
Относительная толщина стенки левого желудочка	0,47 [0,43; 0,5]	0,46 [0,42; 0,5]	0,733
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	39,4±8,7	41,7±9,4	0,333
E/e'	9,8 [8; 11]	9 [7,5; 11,1]	0,476
СДЛА, мм рт.ст.	28 [23; 34]	29,5 [24; 36,5]	0,343
Дистанция в тесте с шестиминутной ходьбой, м	315,5 [291,3; 389,8]	299 [249; 376]	0,134
Балл по шкале H2FPEF	6 [5; 6,75]	6 [5; 7]	0,262
Балл по шкале HFA-PEFF	4 [4; 5]	4 [4; 5]	0,899
Общий балл по опроснику KCCQ	66,6 [60,1; 73,2]	61,61 [51,51; 67,67]	0,004
Оценка качества жизни по ВАШ (опросник EQ-5D-5L), %	70 [56; 80]	50 [40; 70]	0,002

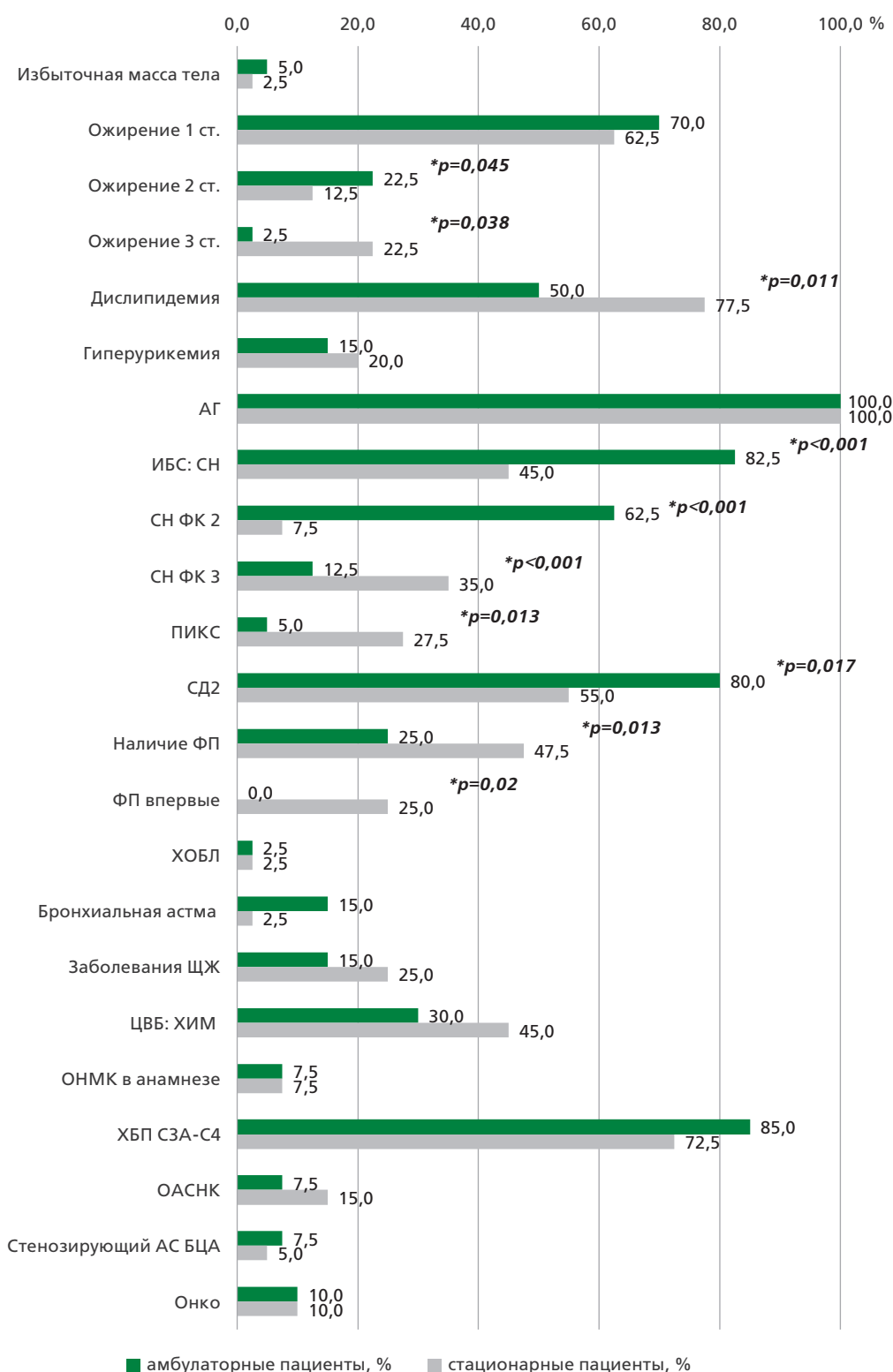
АД — артериальное давление, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, E/e' — отношение пиковой скорости трансмитрального потока в раннюю диастолу к пиковой скорости движения митрального кольца в раннюю диастолу, EQ-5D-5L — Европейский опросник качества жизни, KCCQ — Канзасский опросник для пациентов с кардиомиопатией

ми (127,9 пг/мл [67,7; 275,1] vs 349 пг/мл [212,7; 1144,7], $p<0,05$). Средние значения изучаемых биомаркеров составили: NT-proBNP — 125,8 пг/мл [109,4; 146,9], sST2 — 1,5 нг/мл [0,4; 3,8], HIF-1 α — 0,13±0,049 нг/мл, галектин-3 — 1,2 [0,9; 1,4] нг/мл, CML — 346,69±50,63 пг/мл. Значимых различий в показателях между амбулаторными и госпитализированными пациентами не выявлено. Биомаркерный профиль больных представлен на рис. 2.

При анализе эхокардиограмм установлено, что медиана ФВ ЛЖ — 61,5% [55; 64]. Средний индексированный объем левого предсердия составил 40,4±9,05 мл/м², конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ — 5,2 см [4,9; 5,5], конечный систолический размер ЛЖ 3,5 см [3,2; 3,9], конечный диастолический объем ЛЖ — 124 мл [112; 141], конечный систолический объем ЛЖ — 47 мл [42; 57], индекс массы миокарда ЛЖ — 129,4±20,1 г/м², относи-

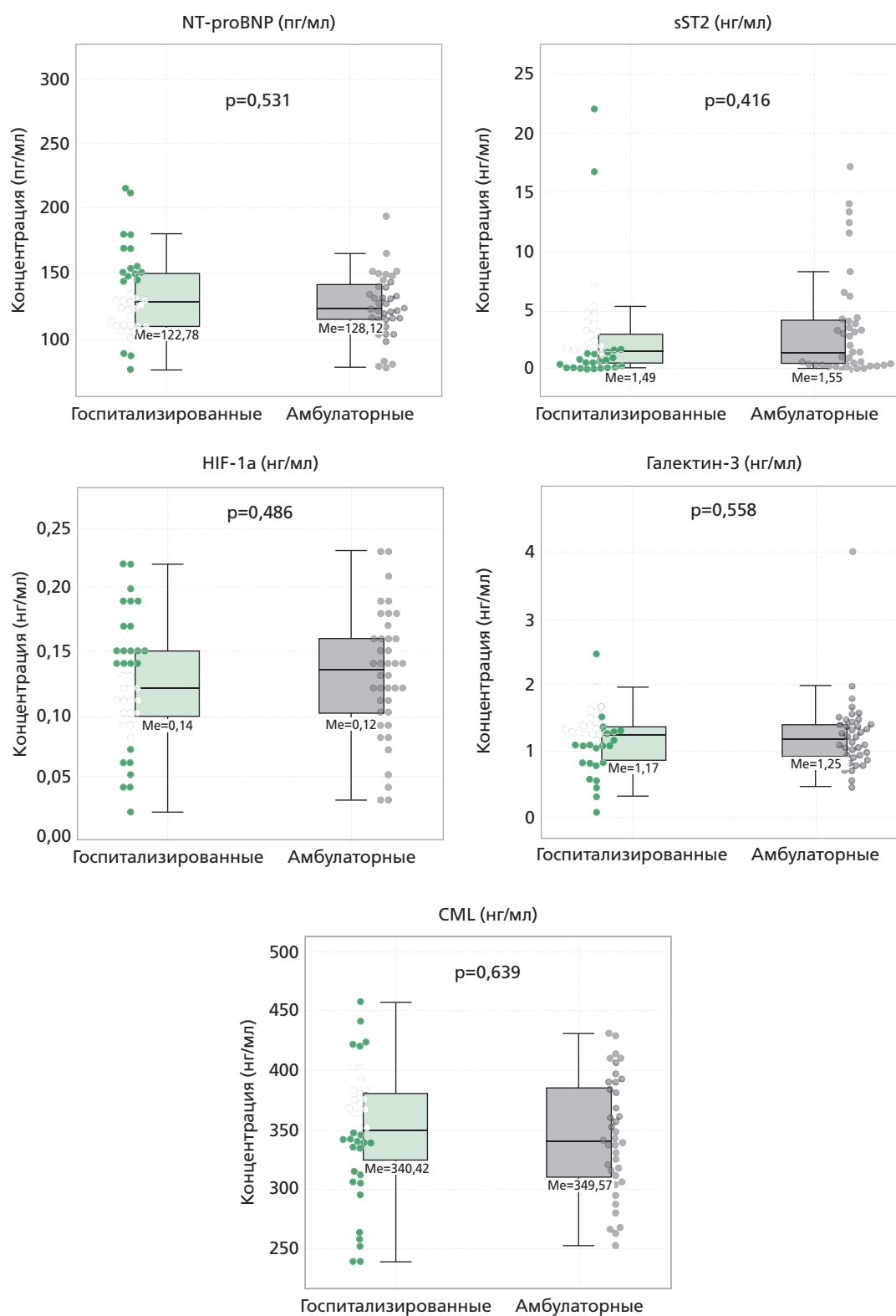
тельная толщина стенки ЛЖ — 0,46 мм [0,42; 0,5], E/e' — 9,2 [7,6; 11], систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 29 мм рт.ст. [23,2; 35]. Также был рассчитан индекс глобальной функции ЛЖ — 22,6% [18,3; 25,5] [12].

Через 6 мес. скончался 1 пациент по причине повторного ишемического инсульта, 22,5% потребовалось усиление диуретической терапии, распределение по ФК значимо не изменилось (ФК I ХСН имели 6,5% пациентов, ФК II — 77,5%, ФК III — 10,0%). Госпитализированы по любой причине — 36,3%, по причине сердечно-сосудистых заболеваний — 18,8%, большинство из которых — включенные в исследование в стационаре (27,5% vs 5,0%, $p<0,001$). Медиана ФВ ЛЖ снизилась за 6 мес. до 60% [50; 64] ($p<0,05$), средний показатель ФВ ЛЖ был значимо выше в подгруппе амбулаторных пациентов (63 % [58; 65] vs 52 % [45,7; 59], $p<0,05$).



АГ — артериальная гипертензия, АС — атеросклероз, БЦА — брахиоцефальные артерии, ОАСНК — облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, онко — онкологические заболевания, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СН — стенокардия напряжения, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЦВБ: ХИМ — цереброваскулярная болезнь: хроническая ишемия мозга, ЩЖ — щитовидная железа

Рисунок 1. Структура коморбидности у пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ.



CML — карбоксиметиллизин, HIF-1α — фактор индуцируемый гипоксией 1α,
Me — медиана, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид,
sST2 — растворимая форма супрессора опухоленности 2

Рисунок 2. Биомаркерный профиль у амбулаторных и стационарных пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ.

Выявлена статистически значимая связь предшествующего стационарного лечения с повторной госпитализацией через 6 мес. (ϕ , V Крамера = 0,593, $p < 0,001$). Повышение уровня галектина-3 коррелировало со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов ($r = -0,247$, $p < 0,05$). Обнаружено влияние повышения уровня sST2 на усугубление ФК ХСН через 6 мес. (прямая связь, умеренной силы, ϕ , V Крамера = 0,348, $p < 0,05$). Также выявлена прямая связь средней силы между стадией ХБП и ФК ХСН через 6 мес. (ϕ , V Крамера = 0,348, $p < 0,05$).

При проведении ROC-анализа выявлены предикторы сердечно-сосудистой регоспитализации (рис. 3). E/e' показал эффективность в прогнозировании госпитализации через 6 мес. по любой причине. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,68 \pm 0,074$ с 95% доверительным интервалом (ДИ): 0,533-0,823; $p = 0,028$. Пороговое значение E/e' в точке cut-off равно 8,75. Чувствительность и специфичность — 76,2% и 52,9%, соответственно. Обнаружена взаимосвязь повторной сердечно-сосудистой госпитализации через 6 мес. и уровня КДР (AUC = $0,814 \pm 0,08$ с 95% ДИ: 0,658-0,97; $p = 0,005$). КДР в точке cut-off равно 5,05 см. Чувствительность

и специфичность — 78,6% и 64,3%, соответственно. Выявлена взаимосвязь вышеописанного исхода через 6 мес. и уровня СДЛА (AUC = $0,847 \pm 0,071$ с 95% ДИ: 0,707-0,987; $p = 0,002$). СДЛА в точке cut-off = 24,5 мм рт.ст. Чувствительность и специфичность — 92,9% и 57,1%. Влияние предшествующего в течение 6 мес. стационарного лечения на раннюю регоспитализацию подтвердилось ROC-анализом (AUC = $0,644 \pm 0,077$ с 95% ДИ: 0,493-0,794; $p = 0,008$).

Для построения прогностической модели поиск предикторов проводился среди факторов, показавших различия между амбулаторными и госпитализированными пациентами. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 8,909 + (-2,406)X_{\text{Галектин-3}} + (-0,111)X_{\text{СКФ}} + (-0,996)X_{\text{Индекс Чарлсон}} + 0,747X_{\text{H2FPEF}},$$

где P — вероятность наступления ранней сердечно-сосудистой регоспитализации, $X_{\text{Галектин-3}}$ — уровень галектина-3 (нг/мл), $X_{\text{СКФ}}$ — значение СКФ (мл/мин/1,73 м²), $X_{\text{Индекс Чарлсон}}$ — индекс коморбидности Чарлсон в баллах, X_{H2FPEF} — количество баллов по шкале H2FPEF.

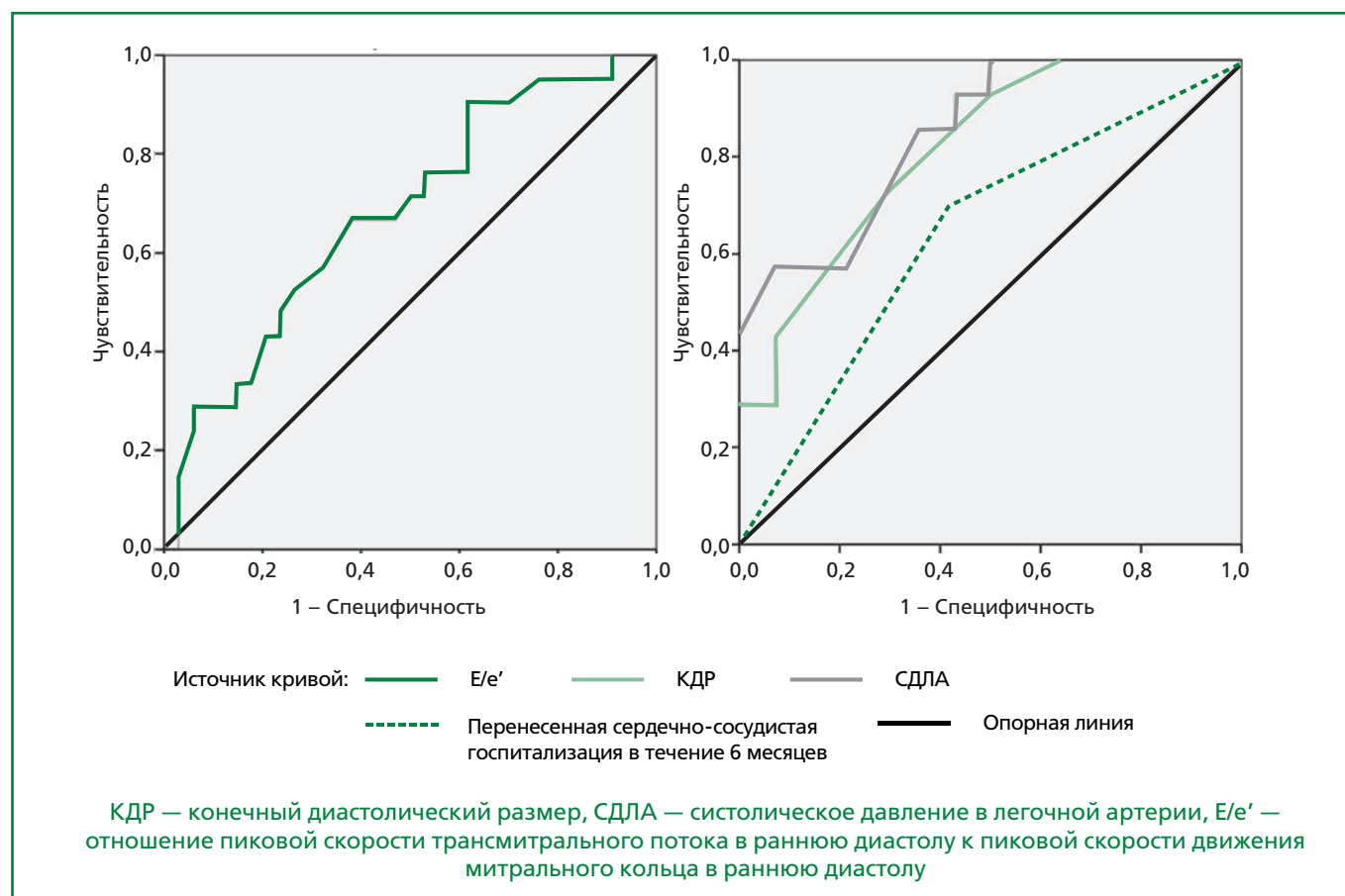


Рисунок 3. Предикторы ранней регоспитализации у пациентов кардиоренометаболического профиля ХСНсФВ по данным ROC-анализа.

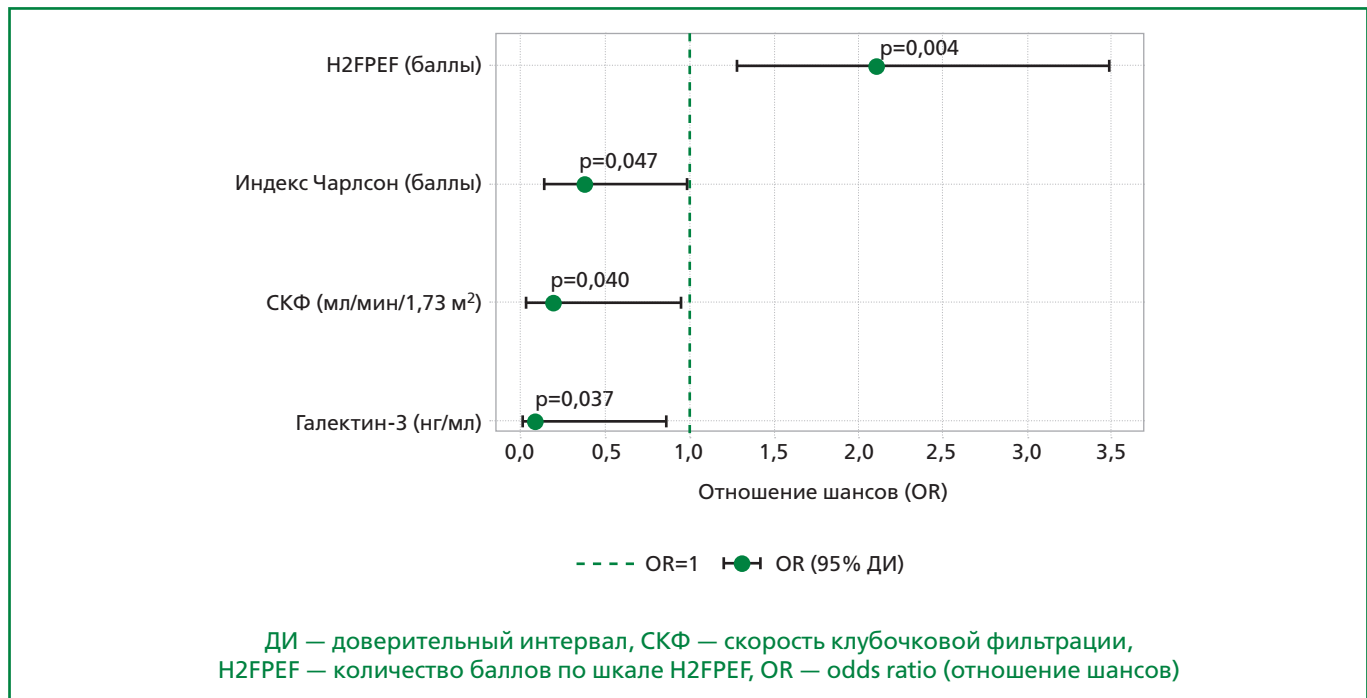


Рисунок 4. Предикторы регоспитализации в течение 6 мес. по сердечно-сосудистой причине для пациентов кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ.

Полученная модель является статистически значимой, $p < 0,001$. Согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, она учитывает 51,8% факторов, определяющих возможность ранней сердечно-сосудистой регоспитализации. При использовании ранговой корреляции Спирмена установлена статистически значимая прямая связь заметной силы ($p = 0,514$; $p < 0,001$) между ожидаемыми и наблюдаемыми значениями. Чувствительность = 66,7%, специфичность = 89,1%. Графическое изображение этих данных представлено на рис. 4. Оптимальными пороговыми значениями, с наибольшей чувствительностью прогнозирующими риск неблагоприятного исхода, являются: H2FPEF = 6,5 баллов, индекс Чарлсон = 5,5 баллов, СКФ = 36,97 мл/мин/1,73 м², галектин-3 = 1,5 нг/мл.

Обсуждение

ХСНсФВ, в частности кардиоренометаболический фенотип, является многогранным процессом, включающим в себя множество патогенетических факторов, комплексно действующих на больного [13]. ХСНсФВ сложно однозначно диагностировать лабораторными методами. NT-proBNP — наиболее изученный биомаркер, проявляющий при этом широкую вариабельность диагностических пороговых значений в зависимости от пола, возраста, ритма сердца (синусовый или фибрилляция предсердий), наличия ожирения, острой декомпенсации СН, ХБП [14]. Все

больше данных свидетельствует о том, что это не идеальный маркер ХСНсФВ. Существует много внешних факторов, изменяющих его пороговый уровень (< 125 пг/мл), при том, что у больных регистрируются признаки застоя в лёгких, ремоделирования сердца и три четверти пациентов с ХСНсФВ нуждаются в применении диуретиков [15]. Показано, что у симптомных пациентов с уровнем NT-proBNP < 125 пг/мл наблюдалось ухудшение глобальной продольной деформации ЛЖ за 3 года наблюдения. У здоровых людей из контрольной группы такого прогрессирования не обнаружено. Кроме того, женский пол, ожирение, возраст < 75 лет, анемия, длительный прием валсартана+сакубитрила, перенесенный инфаркт миокарда могут снижать значение NT-proBNP. Такие пациенты имеют схожую выраженность симптомов и снижение качества жизни по данным опросников, как и больные с высокими показателями [15, 16]. Таким образом, невысокие значения NT-proBNP у пациентов в возрасте до 75 лет, страдающих ожирением, следует рассматривать не как критерий исключения ХСН, а, напротив, как повод для настороженности в отношении возможного неблагоприятного прогноза.

Галектин-3 во многих исследованиях показал значимую связь с диагнозом ХСНсФВ. Крупное обсервационное исследование Diast-CHF включило 1386 человек с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и хотя бы 1 фактор риска развития ХСНсФВ (наличие АГ, СД, апноэ во сне, атеросклероза периферических артерий, перенесенного инфаркта/инсульта). За время 10-летнего наблюдения установлено, что уровень галек-

тина-3 более 13,57 нг/мл предсказывал развитие ХСНсФВ, смертность от всех причин и сердечно-сосудистых госпитализаций, независимо от NT-proBNP [17]. В. М. Вассоуче и соавт. продемонстрировали пользу галектина-3 в верификации ХСНсФВ, выявив значимую разницу в его уровнях по сравнению с контрольной группой, обнаружили положительную корреляцию между повышенным уровнем галектина-3 и степенью диастолической дисфункции, фиброза миокарда, показали, что галектин-3 является независимым прогностическим фактором не только повторной госпитализации при ХСНсФВ, но и общей смертности [18]. При этом, имеются работы, в которых более низкие уровни галектина-3 имеют значение у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, ХСНсФВ и метаболическими нарушениями. В исследовании А. А. Снетковой и соавт. средний уровень этого биомаркера у больных с СД и ХСНсФВ составил 0,92 нг/мл [0,89; 1,01] [19]. В представленной работе низкие значения галектина-3 явились предиктором ранней сердечно-сосудистой регоспитализации. С одной стороны, низкие показатели галектина-3 могут быть связаны с применением тест-систем другого производителя, так как согласно инструкции, максимальная определяемая концентрация составляет 10 нг/мл, с другой стороны, на его уровень могла повлиять медикаментозная терапия ХСН и сопутствующих заболеваний. Известно, что важным стимулятором экспрессии этой молекулы является альдостерон, поэтому необходимо учитывать влияние терапии антагонистами альдостерона, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами рецепторов ангиотензина II [17].

В научных работах по изучению sST2 при ХСНсФВ получены самые разные уровни этого показателя — от 0,26 нг/мл до 67,9 нг/мл, данные о его клинической пользе противоречивы. В работе В. И. Подзолкова и соавт. предиктором неблагоприятного прогноза (смерти по любой причине) у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ >40% явилось пороговое значение sST2 >27,1 нг/мл [20]. Применение логарифмического масштабирования позволяет сгладить эти различия. Выявлено, что при динамическом повышении sST2 на единицу логарифмического увеличения ($\ln$, $e \approx 2,72$), в 6,52 раза увеличивался риск комбинированной конечной точки смерти от всех причин и госпитализации по поводу декомпенсации СН [21].

Повышенный уровень CML ассоциирован с более тяжелым функциональным классом ХСН и является независимым предиктором увеличения смертности у пациентов как с ХСНсФВ, так и с ХСН с низкой ФВ ЛЖ [22]. HIF-1 α и CML — это новые молекулы, не имеющие четких референсных значений и требующие дальнейшего изучения их роли в патогенезе ХСН и влиянии на прогноз больных.

Эхокардиографические параметры демонстрируют важные гемодинамические изменения. Уве-

личение КДР указывает на дилатацию ЛЖ, связанную с перегрузкой объемом или давлением, является признаком прогрессирующего ремоделирования сердца, ухудшает его функцию, увеличивает риск осложнений. Повышение СДЛА свидетельствует об увеличении нагрузки на правый желудочек, может привести к его дисфункции и дальнейшему ухудшению прогноза. Установлено, что высокое СДЛА связано с повышенным риском госпитализаций и смертности у пациентов с ХСНсФВ [23].

В основе ХСНсФВ и ХБП лежат схожие патофизиологические механизмы, такие как чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, а также повышенный окислительный стресс, что способствует увеличению жесткости сосудов и может вызывать гипертрофию ЛЖ, фиброз миокарда и диастолическую дисфункцию [24]. Проведенное исследование подтверждает данный факт, демонстрируя отрицательное влияние снижения ренальной функции на краткосрочный прогноз пациента.

Таким образом, получена модель прогнозирования ранней сердечно-сосудистой регоспитализации у пациентов кардиоренометаболического профиля ХСНсФВ. Следует отметить, что J. Ну и соавт. была разработана прогностическая номограмма для оценки риска 30-дневной повторной госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью. С использованием LASSO-регрессии были выделены 13 независимых предикторов, включая возраст, пол, уровень цистатина С, альбумина, ширины распределения эритроцитов, нейтрофилов, NT-proBNP, высокочувствительного тропонина Т, миоглобина, ФВ ЛЖ, КДР, а также наличие дислипидемии, фибрилляции предсердий. Построенная модель продемонстрировала удовлетворительные характеристики (AUC = 0,653; 95% ДИ: 0,608-0,698) [25]. Полученная в представленном исследовании модель уникальна именно для применения среди пациентов кардиоренометаболического профиля ХСНсФВ и удобна для практического врача — формула включает в себя всего 4 показателя, при этом охватывает клинические, лабораторные аспекты, а также ЭхоКГ-параметры через призму шкалы H2FPEF. Использование данного прогностического инструмента позволит легко выявлять пациентов высокого риска раннего неблагоприятного исхода в реальной клинической практике.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования являются малая выборка пациентов, короткое время наблюдения, отсутствие контрольной группы здоровых добровольцев и анализа медикаментозной терапии.

Заключение

Обнаружен значимый вклад факта сердечно-сосудистой госпитализации, показателей КДР, СДЛА, H2FPEF-баллов, СКФ и галектина-3 в прогнозировании неблагоприятных краткосрочных исходов у больных кардиоренометаболического фенотипа ХСНсФВ. Учитывая вышеперечисленные ограничения, очерчи-

ваются перспективы для дальнейшего исследования в этой области.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

- Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5593. (In Russ.) [Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5593]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5593.
- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2023;148(20):1606-35. DOI:10.1161/CIR.0000000000001184.
- Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. JACC Heart Fail. 2020;8(3):172-84. DOI:10.1016/j.jchf.2019.09.009.
- Gu J, Pan JA, Lin H, et al. Characteristics, prognosis and treatment response in distinct phenogroups of heart failure with preserved ejection fraction. Int J Cardiol. 2021;323:148-54. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.08.065.
- Chen H, Chhor M, Rayner BS, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of current biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Arch Cardiovasc Dis. 2021;114(12):793-804. DOI:10.1016/j.acvd.2021.10.007.
- McCullough PA, Olobatoke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. Rev Cardiovasc Med. 2011;12(4):200-10. DOI:10.3909/ricm0624.
- Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019;74(17):2193-203. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.1039.
- Ponomareva OV, Smirnova EA. Modern View on the Role of Myocardial Fibrosis and Its Biochemical Markers in Diagnosis of Chronic Heart Failure. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2024;12(2):303-16. (In Russ.) [Пonomарева О.В., Смирнова Е.А. Современный взгляд на роль фиброза миокарда и его биохимических маркеров в диагностике хронической сердечной недостаточности. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024;12(2):303-16]. DOI:10.23888/HMJ2024122303-316.
- Kalinin RE, Suchkov IA, Raitsev SN, et al. Role of Hypoxia-Inducible Factor 1α in Adaptation to Hypoxia in the Pathogenesis of Novel Coronavirus Disease 2019. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2024;32(1):133-44. (In Russ.) [Калинин Р.Е., Сучков И.А., Райцев С.Н. и др. Роль фактора, индуцируемого гипоксией, 1α при адаптации к гипоксии в патогенезе новой коронавирусной болезни 2019. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2024;32(1):133-44]. DOI:10.17816/PAVLOVJ165536.
- Khan MI, Ashfaq F, Alsayegh AA, et al. Advanced glycation end product signaling and metabolic complications: Dietary approach. World J Diabetes. 2023;14(7):995-1012. DOI:10.4239/wjcd.v14.i7.995.
- 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.
- Larina VN, Lunev VI, Alekhin MN. Left ventricular global function index: prognostic value in patients with heart failure aged 60 years and older. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2404. (In Russ.) [Ларина В.Н., Лунев В.И., Алехин М.Н. Индекс глобальной функции левого желудочка: прогностическое значение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 60 лет и старше. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2404]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2404.
- Capone F, Sotomayor-Flores C, Bode D, et al. Cardiac metabolism in HFpEF: from fuel to signalling. Cardiovasc Res. 2023;118(18):3556-75. DOI:10.1093/cvr/cvac166.
- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) [Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6162.
- Kondo T, Campbell R, Jhund PS, et al. Low Natriuretic Peptide Levels and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2024;12(8):1442-55. DOI:10.1016/j.jchf.2024.04.027.
- Clemente G, Soldano JS, Tuttolomondo A. Heart Failure: Is There an Ideal Biomarker? Rev Cardiovasc Med. 2023;24(11):310. DOI:10.31083/j.rcm2411310.
- Trippel TD, Mende M, Düngen HD, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. ESC Heart Fail. 2021;8(2):829-41. DOI:10.1002/ehf2.13174.
- Baccouche BM, Rhodenhiser E. Galectin-3 and HFpEF: Clarifying an Emerging Relationship. Curr Cardiol Rev. 2023;19(5):19-26. DOI:10.2174/1573403X19666230320165821.
- Snetkova AA, Timofeeva NYu, Zadionchenko VS. Diagnostic value of galectin-3 level in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(2):139-43. (In Russ.) [Снеткова А.А., Тимофеева Н.Ю., Задюченко В.С. Диагностическая ценность уровня галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(2):139-43]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-2-139-143.
- Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Tolmacheva AV, et al. 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):310-9. (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Толмачева А.В. и др. Прогностическая значимость биомаркеров NT-proBNP и sST2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4):310-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2919.
- Shi Y, Liu J, Liu C, et al. Diagnostic and prognostic value of serum soluble suppression of tumorigenicity-2 in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:937291. DOI:10.3389/fcvm.2022.937291.
- Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. Eur J Heart Fail. 2007;9(12):1146-55. DOI:10.1016/j.ejheart.2007.09.009.
- Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1 Pt 2):245-57. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.12.034.
- Bonacchi G, Rossi VA, Garofalo M, et al. Pathophysiological Link and Treatment Implication of Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in Patients with Chronic Kidney Disease. Biomedicine. 2024;12(5):981. DOI:10.3390/biomedicine12050981.
- Hu J, He Z, Cheng L, et al. A Predictive Model of Early Readmission for Patients with Heart Failure. J Vasc Dis. 2022;1(2):88-96. DOI:10.3390/jvd1020010.

Сведения об Авторах/About the Authors

Пonomарева Ольга Владимировна [Olga V. Ponomareva]
eLibrary SPIN 5495-9711, ORCID 0000-0003-1298-5524

Смирнова Елена Амишевна [Elena A. Smirnova]
eLibrary SPIN 6503-8046, ORCID 0000-0003-0334-6237

Никифоров Александр Алексеевич [Alexander A. Nikiforov]
eLibrary SPIN 8366-5282, ORCID 0000-0002-7364-7687

Никифорова Лариса Владимировна [Larisa V. Nikiforova]
eLibrary SPIN 8735-8565, ORCID 0000-0003-4369-0729

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка потребности в электрокардиостимуляции после протезирования аортального клапана и других сочетанных кардиохирургических вмешательств

Столбиков Ю. Ю.^{1*}, Матюшин Г. В.^{1,2}; Протопопов А. В.^{1,2}; Самохвалов Е. В.¹;
Кобаненко В. О.²

¹Красноярская краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Цель. Оценить факторы риска развития нарушения проводящей системы сердца и определить их значимость в проведении временной электрокардиостимуляции (вЭКС) и имплантации постоянного кардиостимулятора (пЭКС) у пациентов после хирургического протезирования аортального клапана (АоК) и других сочетанных кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы. Проведен анализ пациентов, которым выполнено хирургическое протезирование аортального клапана и другие сочетанные кардиохирургические вмешательства за период с января 2018 г. по май 2023 г. в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск.

Результаты. Определена взаимосвязь между возникновением атриовентрикулярной блокады (АВБ) II-III степени и дисфункцией синусового узла (ДСУ), потребовавшие установки вЭКС и имплантации пЭКС у пациентов после хирургического протезирования АоК и других сочетанных кардиохирургических вмешательств. У 107 (44,6%) пациентов выявлена фибрилляция предсердий, у 8 (3,3%) — блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) и у 8 (3,3%) пациентов блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), АВБ I степени — у 12 (5,0%) пациентов. Потребность в установке вЭКС после хирургического протезирования АоК и других сочетанных кардиохирургических вмешательств была у 79 (45,4%) пациентов. 76 (96,2%) пациентам вЭКС проводилась в течение 2 сут. после оперативного лечения и 3 (3,8%) пациентам в течение 72 ч. Согласно однофакторному анализу, были определены 4 важные причины для проведения вЭКС: фибрилляция предсердий (отношение шансов (ОШ)=2,47, 95% доверительный интервал (ДИ)=1,31-4,46, $p=0,005$), возраст старше 58,5 лет (ОШ=2,52, 95% ДИ=1,29-4,93, $p=0,006$), скорость клубочковой фильтрации менее 77 мл/мин (ОШ=2,12, 95% ДИ=1,08-4,17, $p=0,028$) и предсердная тахикардия (ОШ=8,00, 95% ДИ=1,04-67,92, $p=0,046$). Имплантация пЭКС выполнена 12 (6,7%) пациентам, 11 (91,7%) по причине полной АВБ и 1 (8,3%) пациенту вследствие развития ДСУ. Имплантация пЭКС после кардиохирургических вмешательств была проведена 8 (66,7%) пациентам от 5 до 8 суток, 3 (25,0%) пациентам от 10 до 15 сут. и 1 (8,3%) пациенту через 23 мес. Согласно регрессионному анализу выявлен значимый признак, указывающий на высокий риск имплантации пЭКС — исходное наличие БЛНПГ (ОШ=6,32, 95% ДИ=1,09-36,70, $p=0,020$).

Заключение. Выявленные факторы риска нарушения проведения после хирургического протезирования АоК и других кардиохирургических вмешательств могут быть использованы для своевременного проведения вЭКС и имплантации пЭКС.

Ключевые слова: нарушения проведения, аортальный стеноз, протезирование аортального клапана, атриовентрикулярная блокада, дисфункция синусового узла.



Для цитирования: Столбиков Ю. Ю., Матюшин Г. В., Протопопов А. В., Самохвалов Е. В., Кобаненко В. О. Оценка потребности в электрокардиостимуляции после протезирования аортального клапана и других сочетанных кардиохирургических вмешательств. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):372-379. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3140. EDN: SLWIQR

Assessment of the need pacemaker implantation following aortic valve replacement with combined cardiac surgery

Stolbikov Yu. Yu.^{1*}, Matyushin G. V.^{1,2}, Protopopov A. V.^{1,2}, Samokhvalov E. V.¹, Kobanenko V. O.²

¹Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

²V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Aim. To evaluate the risk factors for the development of cardiac conduction disorders and to determine their significance in temporary and permanent pacemaker implantation in patients after surgical aortic valve replacement and other combined cardiac surgical interventions.

Material and methods. The analysis of patients who underwent surgical aortic valve replacement and other combined cardiac surgical interventions for the period from January 2018 to May 2023 in Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital was performed.

Results. The correlation between the occurrence of atrioventricular block (AVB) of II-III degree and sinus node dysfunction (SND) that required temporary pacemaker and permanent pacemaker implantation in patients after surgical prosthesis of aortic valve and other combined cardiac surgical interventions was determined. After AVR and other combined cardiac interventions atrial fibrillation (AF) was detected in 107 (44.6%) patients, left bundle branch block (LBBB) and right bundle branch block (RBBB) in 8 (3.3%) patients, and first-degree AV block in 12 (5.0%) patients. The need for temporary pacemaker after surgical prosthetic aortic valve and other combined cardiac surgical interventions was in 79 (45.4%) patients. 76 (96.2%) patients underwent TCP within 2 days after surgical treatment and 3 (3.8%) patients within 72 hours. According to single-factor analysis, 4 important reasons for required temporary pacemaker were identified: atrial fibrillation (OR=2,47, 95% CI=1,31-4,46, $p=0,005$), age older than 58.5 years (OR=2,52, 95% CI=1,29-4,93, $p=0,006$), glomerular filtration rate less than 77 ml/min (OR=2,12, 95% CI=1,08-4,17, $p=0,028$) and atrial tachycardia (OR=8,00, 95% CI=1,04-67,92, $p=0,046$). Permanent pacemaker implantation was performed in 12 (6.7%) patients, 11 (91.7%) due to complete AVB and 1 (8.3%) patient due to SVD development. Pacemaker implantation after cardiac surgery was performed in 8 (66.7%) patients from 5 to 8 days, 3 (25.0%) patients from 10 to 15 days, and 1 (8.3%) patient after 23 months. According to regression analysis, a significant sign indicating a high risk of pacemaker implantation — presence of baseline left bundle branch block (OR= 6,32, 95% CI=1,09-36,70, $p=0.020$).

Conclusion. The identified risk factors for conduction disturbances after aortic valve replacement and other cardiac surgical interventions can be used for timely conduction and implantation of a permanent pacemaker.

Keywords: conduction disorders, aortic stenosis, aortic valve replacement, atrioventricular block, sinus node dysfunction.

For citation: Stolbikov Yu. Yu., Matyushin G. V., Protopopov A. V., Samokhvalov E.V., Kobanenko V.O. Assessment of the need pacemaker implantation following aortic valve replacement with combined cardiac surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):372-379. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3140. EDN: SLWIQR

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Stolbikov1989@mail.ru

Received/Поступила: 20.11.2024

Review received/Рецензия получена: 01.12.2024

Accepted/Принята в печать: 30.06.2025

Введение

Пороки клапанов сердца — одна из ведущих причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире, и, согласно прогнозам, в ближайшие десятилетия бремя пороков сердца будет только увеличиваться [1-3].

Наиболее распространенным пороком сердца в развитых странах является аортальный стеноз (АС) [2, 4], именно на данный порок приходится до 61% смертей от всех клапанных пороков сердца [5, 6]. Распространенность АС увеличивается с возрастом — от 0,2% в возрасте до 50 лет до 9,8% в возрасте 89 лет [3, 7].

При отсутствии хирургической коррекции порока смертность таких пациентов в течение трех лет составляет до 90% [8, 9].

Согласно современным клиническим рекомендациям, хирургическое протезирование аортального клапана (АоК) является «золотым стандартом» лечения АС и рекомендуется у более молодых пациентов с низким риском хирургического вмешательства (<75 лет или STS PROM/ EuroSCORE II <4%) или у пациентов, которым по тем или иным причинам невозможно выполнить транскатетерную имплантацию аортального клапана (TAVI) [10, 11].

Одно из наиболее частых осложнений протезирования АоК — нарушения ритма и проводимости. Возникновению этих осложнений способствует непосредственная близость расположения прохождения атриовентрикулярного узла и пучка Гиса к кольцу АоК и выносящему тракту левого желудочка [12-14]. В результате повреждения проводящей системы от 2 до 6% пациентам требуется имплантация постоянного кардиостимулятора (пЭКС) [12, 15]. Примерно у 40% пациентов после оперативного лечения встречаются транзиторные нарушения проводимости, которые в течение от одних до семи суток разрешаются самостоятельно, и установка пЭКС не требуется [16].

Чаще всего к имплантации пЭКС после хирургической замены АоК приводит прогрессирование уже имеющихся ранее нарушений внутрижелудочковой проводимости до атриовентрикулярной блокады

(АВБ) III степени [16, 17]. Согласно имеющимся данным, больше всего имплантаций пЭКС при хирургической замене АоК клапана наблюдается при АВБ высокой степени, дисфункции синусового узла (ДСУ), ранее существующей блокаде левой ножки Гиса (БЛНПГ) до 28,6%, ранее существующей блокаде правой ножки Гиса (БПНПГ) до 7,5% [18-21].

Частота возникновения новых случаев развития БЛНПГ после хирургической замены АоК, по данным разных авторов, находится в пределах от 1 до 8,4%, БПНПГ от 2,4% до 7,4%, АВБ высокой степени встречается до 1,5%, что требует имплантации пЭКС в течение 30 сут. после оперативного лечения [16, 20, 21].

Цель исследования — оценить факторы риска развития нарушения проводящей системы сердца и определить их значимость в проведении временной электрокардиостимуляции (вЭКС) и имплантации постоянного кардиостимулятора (пЭКС) у пациентов после хирургического протезирования аортального клапана (АоК) и других сочетанных кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы

В период с 01.2018 г. по 05.2023 г. в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск 180 пациентам было выполнено хирургическое протезирование АоК: в связи с наличием аортального стеноза с высоким градиентом давления — 128 (71,1%) пациентам, тяжелой недостаточностью АоК — 52 (28,9%) пациентам в сочетании с другими кардиохирургическими вмешательствами.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом 206/1 от 05.03.2025.

Основными критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, у всех пациентов диагностирован порок АоК в сочетании с другой сердечной патологией: недостаточность митрального клапана, недостаточность трикуспидального клапана, аневризма и расслоение восходящего отдела аорта, дуги аорты, многососудистое поражение коронарных артерий, наличие постинфарктной

аневризмы левого желудочка, дефект межпредсердной перегородки, а также патология сонных артерий, требующая хирургической коррекции, установленная по результатам эхокардиографии (аппарат PHILLIPS EPIQ-5, аппарат Vivid S60N), коронароангиографии (аппарат General Electric, Siemens E235), дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока (аппарат PHILLIPS EPIQ-5, аппарат Vivid S60N), чреспищеводной эхокардиографии (аппарат PHILLIPS EPIQ-5), мультиспиральной компьютерной томографии (аппарат Light Speed-VCT (GE), GE Revolution EVO 64, Light Speed-16).

Критериями исключения стали изолированное хирургическое протезирование AoK и эндоваскулярное протезирование AoK.

Первичной конечной точкой считали необходимость в проведении вЭКС и/или имплантации пЭКС у пациентов после сочетанного кардиохирургического вмешательства с протезированием AoK. Оценка результатов проводилась в период госпитализации и в течение 24 мес. после вмешательства, ретроспективно по данным общепольничной сети QMS, а также при обращении в поликлинику Красноярской краевой клинической больницы с целью периодического наблюдения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel 2022 и IBM SPSS Statistics 27. Количественные переменные были проверены на нормальность распределения критерием Колмогорова–Смирнова (т.к. наблюдений более 30). Так как все количественные показатели не подчинялись закону нормального распределения ($p < 0,05$), описание таких данных было представлено в виде медианы (Me) и двух квартилей [Q1; Q3], где Q1 — 25-й перцентиль, а Q3 — 75-й. Р-Порядковые переменные также представлены в виде Me [Q1; Q3], а качественные — при помощи абсолютного значения (n) и доли (%).

Для оценки различий между количественными или порядковыми переменными использовали критерий Манна–Уитни (когда исследовались различия между двумя несвязанными признаками). Для оценки различий между категориальными показателями был использован критерий χ^2 (Хи-квадрат). В случае, если наблюдений хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности было < 5 , то применялся точный критерий Фишера. Все различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для выявления факторов риска исхода выполняли однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ с оценкой влияния каждого признака на исход. Однофакторная модель признавалась статистически значимой при $p < 0,05$ по критерию χ^2 (Хи-квадрат). Для количественных переменных определяли пороговое значение методом расчета индекса Юдена (J-index), при котором фактор конвертировался в категориальный бинарный тип. Многофакторная

модель составляли с использованием пошагового метода исключения статистически незначимых признаков. Качество построенных моделей оценивали посредством площади под ROC (Receiver Operating Characteristic)-кривой (ROC-AUC (Area Under Curve), 95% доверительный интервал (ДИ)), а влияние всех полученных факторов риска оценивали при помощи расчета отношения шансов ((ОШ), 95% ДИ).

В качестве отрезных точек возраста и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) взяты приведенные в статье значения (58,5 лет и 77 мл/мин/1,73 м²), так как это наилучшие пороговые значения для данных количественных показателей, определенных при помощи индекса Юдена по координатным точкам ROC-кривой. Данный метод позволяет определить наиболее сбалансированное относительно чувствительности и специфичности значение для любого количественного показателя, разделив его на 2 группы — выше и ниже порогового уровня. Таким образом, исходную количественную переменную можно преобразовать в бинарную.

В регрессионный анализ в качестве независимых переменных включались исходные данные ФП, предсердной тахикардии и БЛНПГ, т.е. предшествовавшие оперативному вмешательству для того, чтобы можно было оценить их влияние на исход (имплантацию ЭКС).

Результаты

Из общего количества пациентов 159 (88,3%) больным был протезирован механический протез AoK и 21 (11,7%) — биологический протез AoK.

До проведения сочетанных оперативных вмешательств выявлено 14 (5,7%) АВБ, из них у 6 (2,4%) пациентов были АВБ II степени и полная АВБ. Каждому из этих 6 пациентов был установлен пЭКС до проведения сочетанного оперативного вмешательства.

Пациенты, которым был ранее имплантирован пЭКС, в дальнейшем были исключены из последующего статистического анализа, каждому больному из данной группы был имплантирован механический AoK.

У пациентов с пЭКС, установленными до проведения сочетанного оперативного вмешательства, других нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. У пациентов с исходными признаками ДСУ имплантация пЭКС не проводилась.

По результатам обработки данных исследуемая группа состояла из 174 (96,7%) человек.

Среди обследованных пациентов преобладали мужчины — 131 (72,8%), в возрасте от 23 до 78 лет, женщин было 49 (27,2%) в возрасте от 30 до 79 лет ($p < 0,001$).

Каждому пациенту было проведено одновременно несколько различных вмешательств на сердце, общее количество которых составило 426 (100,0%). Из них, больным с сочетанной операцией и механиче-

ским АоК было проведено 381 (89,4%) вмешательство, а с биологическим протезом АоК — 45 (10,6%). Наибольшее количество оперативных вмешательств наблюдалось в возрастной группе до 70 лет. У большинства больных наблюдалась гипертоническая болезнь (ГБ) — у 155 (86,1%), хроническая болезнь почек (ХБП) выявлена у 57 (31,7%) пациентов, сахарный диабет у 31 (17,2%) пациента и у 40 (22,2%) пациентов в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). Подробная клиническая характеристика исследуемой группы пациентов представлена в табл. 1. Первоначально, общее количество случаев

нарушения ритма и проводимости у пациентов перед сочетанным кардиохирургическим лечением было 245 (100,0%). Чаще всего наблюдались предсердные нарушения ритма 70 (28,6%) случаев, их них преобладала фибрилляция предсердий (ФП) — у 62 (25,3%) человек. Виды нарушений ритма и проводимости до и после оперативного вмешательства представлены в табл. 2.

Чаще всего до проведения сочетанных кардиохирургических вмешательств встречались: ФП, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, АВБ, БПНПГ и дисфункция синусового узла (ДСУ).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Механический клапан (n=159)	Биологический клапан (n=21)	Все сочетанные вмешательства (n=180)	p
Возраст, лет	61,0 (55,5; 67,0)	69,0 (66,0; 72,0)	62,0 (56,0; 68,0)	<0,001
Мужчины, n (%)	116 (72,9)	15 (71,4)	131 (72,8)	0,883
Женщины, n (%)	43 (27,1)	6 (28,6)	49 (27,2)	0,883
Протезирование МК, n (%)	38 (23,9)	6 (28,6)	44 (24,4)	0,640
Пластика МК, n (%)	27 (17,0)	2 (9,5)	29 (16,1)	0,383
Ревизия МК, n (%)	6 (3,8)	0 (0,0)	6 (3,3)	0,366
Пластика ТК, n (%)	35 (22,0)	5 (23,8)	40 (22,2)	0,854
Протезирование ВОА, n (%)	59 (37,1)	2 (9,5)	61 (33,9)	0,006
Резекция ВОА, n (%)	27 (17,0)	1 (4,8)	28 (15,6)	0,102
Редукция ушка ЛП, n (%)	27 (17,0)	6 (28,6)	33 (18,3)	0,323
РЧА устьев легочных вен, n (%)	12 (7,5)	1 (4,8)	13 (7,2)	0,626
АКШ, n (%)	54 (33,9)	11 (52,4)	65 (36,1)	0,099
МКШ, n (%)	49 (30,8)	11 (52,4)	60 (33,3)	0,049
Резекция ПИАЛЖ, n (%)	5 (3,1)	0 (0,0)	5 (2,8)	0,907
Протезирование дуги, n (%)	15 (9,4)	0 (0,0)	15 (8,3)	0,294
Протезирование БЦС, n (%)	12 (7,5)	0 (0,0)	12 (6,7)	0,403
Протезирование ОСА, n (%)	7 (4,4)	0 (0,0)	7 (3,9)	0,704
Эндатерэктомия, n (%)	5 (3,1)	0 (0,0)	5 (2,8)	0,907
Ушивание ДМПП, n (%)	3 (1,9)	0 (0,0)	3 (1,7)	0,786
вЭКС, n (%)	70 (44,0)	9 (42,9)	79 (43,9)	0,920
пЭКС, n (%)	9 (5,7)	3 (14,3)	12 (57,1)	0,183
СД, n (%)	29 (18,2)	2 (9,5)	31 (17,2)	0,290
ГБ, n (%)	135 (84,9)	20 (95,2)	155 (86,1)	0,150
ИМ в анамнезе, n (%)	34 (21,4)	6 (28,6)	40 (22,2)	0,642
ТЭЛА в анамнезе, n (%)	5 (3,1)	0 (0,0)	5 (2,8)	0,907
ЧКВ в анамнезе, n (%)	14 (8,8)	3 (14,3)	17 (9,4)	0,446
ХОБЛ, n (%)	4 (2,5)	0 (0,0)	4 (2,2)	0,959
БА, n (%)	9 (5,7)	0 (0,0)	9 (5,0)	0,558
ОНМК в анамнезе, n (%)	19 (11,9)	0 (0,0)	19 (10,6)	0,195
Онкология, n (%)	5 (3,1)	1 (4,8)	6 (3,3)	0,713
ХБП 3-5 стадия, n (%)	48 (30,2)	9 (42,9)	57 (31,7)	0,356

АКШ — аортокоронарное шунтирование, БА — бронхиальная астма, БЦС — брахиоцефальный ствол, ВОА — восходящий отдел аорты, ГБ — гипертоническая болезнь, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ИМ — инфаркт миокарда, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МКШ — маммарокоронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСА — общая сонная артерия, ПИАЛЖ — постинфарктная аневризма левого желудочка, РЧА — радиочастотная абляция, СД — сахарный диабет, ТК — трикуспидальный клапан, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Таблица 2. Виды нарушений ритма и проводимости до и после проведения протезирования АоК и сочетанных кардиохирургических вмешательств

Вид нарушения	До имплантации, n=245	После имплантации, n=259	p
АВБ I ст., n (%)	8 (3,3)	12 (4,6)	0,430
АВБ II ст., n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)	0,969
АВБ III ст., n (%)	5 (2,0)	10 (3,9)	0,348
АВБ все, n (%)	14 (5,7)	23 (8,9)	0,174
ЖЭС/НЖЭ, n (%)	78 (31,8)	21 (8,1)	<0,001
БПНПГ, n (%)	12 (4,9)	8 (3,1)	0,418
БЛНПГ, n (%)	7 (2,9)	8 (3,1)	0,913
ЖТ, n (%)	10 (4,1)	5 (1,9)	0,247
Предсердные тахикардии, n (%)	7 (2,9)	0 (0,0)	0,019
ФП, n (%)	62 (25,3)	107 (41,3)	<0,001
ТП, n (%)	8 (3,3)	10 (3,9)	0,905
ФП/ТП, n (%)	70 (28,6)	117 (45,2)	<0,001
ДСУ, n (%)	16 (6,5)	68 (26,3)	<0,001
НБПНПГ, n (%)	19 (7,7)	3 (1,2)	<0,001
НБЛНПГ, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
БПВРЛНПГ, n (%)	12 (4,9)	6 (2,3)	0,187

АВБ — атриовентрикулярные блокады, АоК — аортальный клапан, БПВРЛНПГ — блокада передневерхних разветвлений левой ножки пучка Гиса, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ДСУ — дисфункция синусового узла, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, НБЛНПГ — неполная блокада левой ножки пучка Гиса, НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий

После проведения сочетанных кардиохирургических вмешательств в данной группе больных зарегистрированы 259 (100,0%) случаев нарушения ритма и проводимости (табл. 2). У 107 (41,3%) пациентов выявлена ФП, у 8 (3,1%) пациентов БЛНПГ и у столько же пациентов БПНПГ.

У 11 (4,6%, $p=0,202$, точный критерий Фишера между группами наличия или отсутствия ВЭКС) пациентов после других сочетанных кардиохирургических вмешательств с протезированием АоК выявлены нарушения атриовентрикулярной (АВ) проводимости II-III ст. (из них перед оперативным лечением нарушения АВ проводимости не было).

У 68 (26,3%, $p<0,001$, критерий Хи-квадрат между группами наличия или отсутствия ВЭКС) больных после других сочетанных кардиохирургических вмешательств с протезированием АоК имелось нарушение функции синусового узла (из них признаки ДСУ до оперативного лечения были у 16 (6,5%) больных ($p=0,001$). Всем 79 (45,4%) пациентам с АВБ II-III степени и ДСУ потребовалась ВЭКС.

В подавляющем большинстве — 76 из 79 пациентов (96,2%) — ВЭКС проводилась в течение первых 48 ч после оперативного лечения, остальным 3 (3,8%) пациентам в течение 72 ч.

После проведения хирургических вмешательств частота случаев ФП у пациентов увеличилась на 52,9% (с 70 до 107 случаев, $p<0,001$), БЛНПГ — на 14,3% (с 7 до 8 случаев, $p=0,762$), а АВБ I ст. —

на 50,0% (с 8 до 12 случаев, $p=0,337$) в то время как частота БПНПГ снизилась на 33,3% (с 12 до 8 случаев, $p=0,387$), так как в 4 случаях БПНПГ до хирургического вмешательства носила интермиттирующий характер).

При выполнении однофакторного анализа применения ВЭКС из 27 предполагаемых факторов риска ВЭКС (возраст $>58,5$ лет (в данном случае был получен пороговый возраст 58,5 лет, так как именно благодаря нему можно получить наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью фактора, возраст 59 лет приводит к более низкому значению площади под ROC кривой), мужской пол, женский пол, тромбоэмболия легочной артерии, ГБ, длительность ГБ, сахарный диабет, перенесенный острый ИМ, чрескожное коронарное вмешательство, скорость клубочковой фильтрации, скорость клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта-Голта) $<77,0$ мл/мин., ХБП, стадии ХБП, атеросклероз брахиоцефальных артерий, общий холестерин, ФП, трепетание предсердий, БПНПГ, БЛНПГ, желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, предсердная тахикардия, фракция выброса левого желудочка, градиент давления на АоК, площадь отверстия АоК) были получены статистически значимые различия для 4 из них: ФП (ОШ 2,47, 95% ДИ 1,31-4,46, $p=0,005$), возраст $>58,5$ лет (ОШ 2,52, 95% ДИ 1,29-4,93, $p=0,006$), СКФ <77 мл/мин/1,73 м²

Таблица 3. Многофакторная модель логистического регрессионного анализа для оценки исходов ВЭКС

Показатель	Коэффициент	Среднеквадратическая ошибка	Значимость фактора	ОШ (95% ДИ)
Возраст > 59 лет	-1,258	0,395	0,001	0,284 (0,131-0,616)
ФП	-1,068	0,360	0,003	0,344 (0,170-0,695)
Предсердная тахикардия	-2,381	1,136	0,036	0,092 (0,010-0,857)
Перенесенный ОИМ	0,777	0,425	0,048	2,175 (1,045-5,006)
Константа	2,563	1,249	0,040	12,974

ВЭКС — временная электрокардиостимуляция, ФП — фибрилляция предсердий, ОИМ — острый инфаркт миокарда

(ОШ 2,12, 95% ДИ 1,08-4,17, $p=0,028$) и предсердная тахикардия (ОШ 8,00, 95% ДИ 1,04-67,92, $p=0,046$). Все выявленные факторы увеличивали риск применения ВЭКС по отдельности.

При изучении выделенных статистически значимых количественных показателей можно отметить следующие факты, подтверждающие их отдельное влияние на исход: медиана возраста пациентов, которым не применялась ВЭКС, была меньше, чем в группе с ВЭКС и составила 61,0 [53,0; 67,0] лет против 63,0 [59,0; 68,8] лет ($p=0,022$, критерий Манна–Уитни), а также СКФ в группе с ВЭКС статистически значимо меньше, чем без него ($p=0,040$ критерий Манна–Уитни) — в группе без ВЭКС — 69,0 [57,0; 85,0] мл/мин/1,73 м² и с ВЭКС — 65,0 [52,0; 74,0] мл/мин/1,73 м².

Использование многофакторного регрессионного анализа позволило выделить комбинацию из 4 факторов риска ВЭКС (табл. 3).

Полученная многофакторная модель характеризуется высоким качеством, так как значение ROC-AUC составляет для нее 0,705 (0,617-0,773). Наличие перенесенного острого ИМ в анамнезе стало фактором риска, при котором шанс ВЭКС увеличивается в 2,2 раза.

После проведения сочетанного оперативного вмешательства (табл. 4) 12 (6,9%) пациентам из 174 потребовалась имплантация пЭКС: 11 (91,7%) пациентам по причине полной АВБ и только 1 (8,3%) пациенту с признаками ДСУ. У остальных 67 (68,5%) больных после проведения ВЭКС по поводу ДСУ, признаки ДСУ разрешились.

Из 12 (100,0%) пациентов с имплантацией пЭКС только у 1 (8,3%) пациента перед появлением полной АВБ впервые возникла БЛНПГ, у 2 (16,7%) пациентов регистрировалась ФП.

Согласно проведенному однофакторному и многофакторному регрессионному анализу, был выявлен только один статистически значимый признак, указывающий на высокий риск имплантации пЭКС — БЛНПГ (ОШ 6,32, 95% ДИ 1,09-36,70, $p=0,020$). Площадь под ROC-кривой составила 0,564 (0,435-0,608).

Исходя из того, что у всех 12 пациентам с пЭКС применялась ВЭКС, самыми важными признаками

Таблица 4. Сочетанные оперативные вмешательства у пациентов с установленным пЭКС (n=12)

Тип вмешательства	Количество пациентов, n (%)
Протезирования МК	2 (16,7)
Пластика МК	3 (25,0)
Пластика ТК	2 (16,7)
Протезирование БОА	5 (41,7)
Имплантация устьев коронарных артерий	1 (8,3)
РЧА устьев легочных вен	1 (8,3)
АКШ	4 (33,3)
МКШ	4 (33,3)
Пластика задней части БОА	1 (8,3)
Эндатерэктомия	1 (8,3)
Ушивание ушка ЛП	1 (8,3)

АКШ — аортокоронарное шунтирование, БОА — восходящий отдела аорты, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МКШ — маммарокоронарное шунтирование, пЭКС — постоянный электрокардиостимулятор РЧА — радиочастотная абляция, ТК — трикуспидальный клапан

для имплантации как ВЭКС, так и пЭКС являются: ФП (ОШ 2,47, 95% ДИ 1,31-4,46, $p=0,005$), возраст >58,5 лет (ОШ 2,52, 95% ДИ 1,29-4,93, $p=0,006$), СКФ <77 мл/мин/1,73 м² (ОШ 2,12, 95% ДИ 1,08-4,17, $p=0,028$) и предсердная тахикардия (ОШ 8,00, 95% ДИ 1,04-67,92, $p=0,046$) в однофакторном варианте и переменные из табл. 3 в многофакторной модели ($p<0,001$).

Таким образом, шанс проведения ВЭКС и имплантации пЭКС выше в 2,47 раза, если у пациента есть ФП, в 2,52 раза выше, если пациент старше 58,5 лет, в 2,12 раза выше, если СКФ у больного <77 мл/мин/1,73 м² и в 8 раз выше, если у пациента имеется предсердная тахикардия.

Всем пациентам был также проведен статистический анализ для выявления факторов риска возникновения нарушений проводимости в зависимости от вида кардиохирургического вмешательства и диаметра используемого клапана, статистически значимой связи между исследуемыми показателями не выявлено.

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что частота развития новой БЛНПГ после сочетанного хирургического вмешательства находится в пределах от 2,9% до 3,1%, АВБ высокой степени от 2,0% до 3,9%, количество БПНПГ после оперативного лечения уменьшилось с 4,9% до 3,1%. По данным литературы, частота развития новой БЛНПГ после сочетанного хирургического вмешательства находится в пределах от 1 до 8,4%, БПНПГ от 2,4% до 7,4%, АВБ высокой степени до 1,5% [12, 13, 17, 18]. Учитывая данный факт, можно сделать вывод о том, что количество нарушения проведения в настоящем исследовании соответствует данным литературы.

Согласно полученным данным, применение ВЭКС у большей части пациентов осуществлялось в течение первых двух суток, а установка ПЭКС от 5 сут. до 23 мес. Согласно данным литературы, имплантация ПЭКС осуществляется в большинстве случаев как в госпитальный период, так и через 30 дней после оперативного вмешательства [13, 18, 21, 23-24]. Полученные результаты в проведенном исследовании не противоречат данным литературы.

В настоящем исследовании, причинами проведения ВЭКС были: АВБ (13,9%) и ДСУ (86,1%). Согласно литературным данным, до сих пор не выделено четких факторов риска развития тяжелых брадиаритмий, требующих проведения ВЭКС и/или ПЭКС у больных, которые перенесли протезирование АоК в сочетании с другими кардиохирургическими вмешательствами. В представленном исследовании были определены наиболее важные факторы риска установки ВЭКС: ФП, возраст >58,5 лет, СКФ <77 мл/мин/1,73 м², предсердная тахикардия, а также по результатам многофакторного регрессионного анализа наличие перенесенного в анамнезе ИМ увеличивало шанс установки ВЭКС в 2,2 раза. Для имплантации ПЭКС выявлено только один фактор риска — наличие БЛНПГ. По данным литературы существуют два основ-

ных прогностических фактора риска для проведения ВЭКС: это наличие исходно ФП и нарушение АВ проведения [12, 13, 17, 18]. Для имплантации ПЭКС наиболее значимыми факторами риска были: исходно ФП, БЛНПГ, БПНПГ, АВБ I степени [9, 12, 19].

Таким образом, в проведенном исследовании получены данные о факторах риска возникновения тяжелых брадиаритмий, оценка которых может быть использована для своевременного применения ВЭКС и установки ПЭКС.

Ограничения исследования: малый объем выборки.

Заключение

Применение ВЭКС и ПЭКС отмечено у 45,4% и 6,9% пациентов, соответственно, после протезирования АоК в сочетании с другим кардиохирургическим вмешательством. ФП, СКФ, возраст старше 58,5 лет, предсердная тахикардия увеличивали риск применения ВЭКС, и только БЛНПГ служила значимым фактором риска имплантации ПЭКС.

Полученные данные могут быть использованы для оценки риска возникновения тяжелых брадиаритмий и проведения ВЭКС и/или имплантации ПЭКС у больных с протезированием АоК в сочетании с другим кардиохирургическим вмешательством.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Funding. The publication was prepared with the support of V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

References / Литература

1. Rosillo N, Vicent L, Martín de la Mota Sanz D, et al. Time trends in the epidemiology of nonrheumatic aortic valve disease in Spain, 2003-2018. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(12):1020-8. DOI:10.1016/j.rec.2022.06.005.
2. Chatterjee A, Kazui T, Acharya D. Growing prevalence of aortic stenosis — Question of age or better recognition? *Int J Cardiol*. 2023;388:131155. DOI:10.1016/j.ijcard.2023.131155.
3. Whelton SP, Jha K, Dardari Z, et al. Prevalence of Aortic Valve Calcium and the Long-Term Risk of Incident Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2024;17(1):31-42. DOI:10.1016/j.jcmg.2023.02.018.
4. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, et al. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci (Basel)*. 2022;10(2):32. DOI:10.3390/medsci10020032.
5. Aslam S, Patsalides MA, Stoma S, et al. Aortic valve intervention rates in patients of different ethnicity with severe aortic stenosis in Leicestershire, UK. *Open Heart*. 2023;10(1):e002266. DOI:10.1136/openhrt-2023-002266.
6. Hibino M, Pandey AK, Hibino H, et al. Mortality trends of aortic stenosis in high-income countries from 2000 to 2020. *Heart*. 2023;109(19):1473-8. DOI:10.1136/heartjnl-2023-322397.
7. Iung B, Arangalage D. Community burden of aortic valve disease. *Heart*. 2021;107(18):1446-7. DOI:10.1136/heartjnl-2021-319560.
8. Chetrit M, Khan MA, Kapadia S. State of the Art Management of Aortic Valve Disease in Ankylosing Spondylitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(6):23. DOI:10.1007/s11926-020-00898-4.
9. Lee HJ, Kim HK. Natural History Data in Symptomatic Severe Aortic Stenosis Alerts Cardiologists to the Dangers of No Action. *Korean Circ J*. 2019;49(2):170-2. DOI:10.4070/kcj.2018.0344.
10. 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. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022;43(21):2022. DOI:10.1093/eurheartj/ehac051.
11. Marcoff L, Gillam LD. Aortic Stenosis: Risk Stratification and Timing of Surgery. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(3):89-95. DOI:10.1007/s11886-022-01835-w.
12. Dalén M, Persson M, Glaser N, Sartipy U. Permanent pacemaker implantation after On-X surgical aortic valve replacement: SWEDEHEART observational study. *BMJ Open*. 2021;11(11):047962. DOI:10.1136/bmjopen-2020-047962.
13. Yanagisawa H, Tabata M. Modified annular suturing technique for minimizing postoperative pacemaker use after surgical aortic valve replacement. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(2):254-9. DOI:10.1007/s11748-020-01450-y.

14. Génèreux P, Cohen DJ, Pibarot P, et al. Cardiac Damage and Quality of Life After Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(8): 743-52. DOI:10.1016/j.jacc.2022.11.059.
15. Coti I, Schukro C, Drevinja F, et al. Conduction disturbances following surgical aortic valve replacement with a rapid-deployment bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162(3):803-11. DOI:10.1016/j.jtcvs.2020.01.083.
16. Hwang YM, Kim J, Lee JH, et al. Conduction disturbance after isolated surgical aortic valve replacement in degenerative aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(5):1556-65.e1. DOI:10.1016/j.jtcvs.2017.05.101.
17. Klappowski A, Pawlaczyk R, Kempa M, et al. Complete atrioventricular block after isolated aortic valve replacement. *Kardiologia Pol*. 2016;74(9):985-93. DOI:10.5603/KPa.2016.0038.
18. Miyauchi M, Imamura T. Predictors of permanent pacemaker implantation following surgical aortic valve replacement. *J Card Surg*. 2021;36(11):4443. DOI:10.1111/jocs.15903.
19. Ram E, Peled Y, Sarantsev I, et al. Impact of pre-existing right or left bundle branch block on patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;62(4):ezac105. DOI:10.1093/ejcts/ezac105.
20. Gill R, Meghrajani V, Ali S, Riasat M. Delayed Onset Atrioventricular Block After Surgical Aortic Valve Replacement: A Rare Entity. *Cureus*. 2022;14(6):e25606. DOI:10.7759/cureus.25606.
21. Biancari F, Pykäri J, Savontaus M, et al. Early and late pace-maker implantation after transcatheter and surgical aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(4):560-8. DOI:10.1002/ccd.29177.
22. Stolbikov YuYu, Matyushin GV, Protodopov AV, et al. Incidence of atrioventricular conduction disturbances and need for pacemaker implantation in patients after endovascular aortic valve replacement. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(6):225-30. (In Russ.). [Столбиков Ю.Ю., Матюшин Г.В., Протопопов А.В. и др. Частота развития нарушений атриовентрикулярной проводимости и потребности в имплантации электрокардиостимулятора у пациентов после эндоваскулярного протезирования аортального клапана. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(6):225-30]. DOI:10.18699/SSMJ20240624.
23. Hwang YM, Kim J, Nam GB, et al. Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve replacement compared to surgical aortic valve replacement. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(22):e26123. DOI:10.1097/MD.00000000000026123.
24. Ravaux JM, Van Kuijk SM, Di Mauro M, et al. Cardiothoracic Surgery Registration Committee of the Netherlands Heart Registration. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation after surgical aortic valve replacement: Data of the Netherlands Heart Registration (NHR). *J Card Surg*. 2021;36(10): 3519-27. DOI:10.1111/jocs.15803.

Сведения об Авторах/About the Authors

Столбиков Юрий Юрьевич [Yurii Y. Stolbikov]

eLibrary SPIN 3401-5796, ORCID 0000-0002-7145-7767

Матюшин Геннадий Васильевич [Gennady V. Matyushin]

eLibrary SPIN 2398-1156, ORCID 0000-0002-0150-6092

Протопопов Алексей Владимирович [Aleksey V. Protodopov]

eLibrary SPIN 8442-9958, ORCID 0000-0001-5387-6944

Самохвалов Евгений Владимирович [Evgenii V. Samokhvalov]

eLibrary SPIN 6288-3761, ORCID 0000-0003-1541-011X

Кобаненко Владислав Олегович [Vladislav O. Kobanenko]

eLibrary SPIN 1143-4417, ORCID 0000-0003-3889-1956

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Пациенты с предиабетом в амбулаторной практике кардиолога: проблемы диагностики и лечения начальных углеводных нарушений

Лукина Ю. В.^{1*}, Царегородцева В. В.², Кутишенко Н. П.¹, Марцевич С. Ю.¹, Драпкина О. М.¹

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

²БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия

Цель. Изучить в рамках амбулаторного регистра особенности диагностики и лекарственной терапии начальных нарушений углеводного обмена (предиабета) у пациентов кардиологического профиля.

Материал и методы. Наблюдательное одномоментное (cross-sectional) исследование было выполнено в рамках амбулаторного регистра по изучению нерациональных лекарственных назначений CHIP (Chuvashia Inappropriate Prescribing Study) у пациентов старше 50 лет, обратившихся за консультацией к врачу-кардиологу кардиологического диспансера. По базе регистра проанализированы данные амбулаторного приема кардиолога диспансера, медицинской документации больных. Аналогом термина «предиабет» в карте регистра был диагноз «нарушение толерантности к глюкозе». Приверженность фармакотерапии определялась с помощью шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии.

Результаты. В регистр CHIP было включено 300 пациентов: 120 (40%) мужчин и 180 (60%) женщин. Средний возраст пациентов составил 66,4±7,6 лет. Исходно были получены следующие сведения об отсутствии/наличии углеводных нарушений у 300 пациентов регистра: у 202 человек нарушений углеводного обмена не было; у 30 пациентов имелся диагноз нарушение толерантности к глюкозе, у 67 человек — сахарный диабет (СД) 2 типа (СД-2) и у 1 — СД 1 типа (данные этого пациента были исключены из дальнейшего анализа). Наиболее частым тестом для оценки углеводного обмена оказался анализ гликемии натощак (выполнен у 98% больных), у каждого пятого (22,4%) был определен уровень гликированного гемоглобина и лишь у 12 человек (4%) был проведен пероральный глюкозотолерантный тест. Анализ результатов этих тестов показал, что у 17 пациентов, исходно распределенных в подгруппу «без углеводных нарушений», показатель гликемии натощак соответствовал критериям диагностики предиабета, а еще у 12 человек из этой подгруппы и у 13 пациентов с исходным диагнозом «нарушение толерантности к глюкозе» — критериям диагностики СД-2. Согласно итоговым данным, у 173 (57,9%) человек исследуемой когорты углеводных нарушений не было, у 34 (11,4%) пациентов имелся предиабет и у 92 (30,7%) — СД-2. Окружность талии и индекс массы тела были значимо больше в группе пациентов с СД. Также отмечено увеличение частоты сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца ($p=0,003$), в том числе перенесенного инфаркта миокарда) у пациентов с предиабетом и с СД по сравнению с больными без углеводных нарушений. Наибольшее количество неприверженных фармакотерапии больных выявлено в подгруппе без углеводных нарушений, наименьшее — среди пациентов с СД-2. Метформин был назначен каждому пятому пациенту с предиабетом.

Заключение. Продemonстрирована недостаточно полная диагностика нарушений углеводного обмена — предиабета и СД-2 у кардиологических пациентов, редкое назначение метформина для профилактики диабета, что подтверждает важность диагностической настороженности в отношении начальных углеводных нарушений на амбулаторном приеме не только эндокринологов, но и врачей других специальностей.

Ключевые слова: углеводные нарушения, предиабет, сахарный диабет 2 типа, регистр, кардиологические пациенты, метформин.



Для цитирования: Лукина Ю. В., Царегородцева В. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Пациенты с предиабетом в амбулаторной практике кардиолога: проблемы диагностики и лечения начальных углеводных нарушений. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):380-386. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3208. EDN: OCIAFJ

Patients with prediabetes in the outpatient cardiology practice: challenges in the diagnosis and management of initial carbohydrate metabolism disorders

Lukina Y. V.^{1*}, Tsaregorodtseva V. V.², Kutishenko N. P.¹, Martsevich S. Y.¹, Drapkina O. M.¹

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

²Republic Cardiology Dispensary, Cheboksary, Russia

Aim. To investigate the characteristics of diagnosis and pharmacotherapy of initial carbohydrate metabolism disorders (prediabetes) in cardiology patients within the framework of an outpatient registry

Material and methods. An observational cross-sectional study was conducted as part of the outpatient registry on inappropriate prescribing practices known as CHIP (Chuvashia Inappropriate Prescribing Study). The study focused on patients over 50 years old who sought consultation from a cardiologist at the cardiology dispensary. Data from the cardiologist's outpatient records and patients' medical documentation were analyzed based on the registry database. The term "impaired glucose

tolerance (IGT)" in the registry records was used as an equivalent to "prediabetes". Adherence to pharmacotherapy was assessed using the adherence scale developed by the National Society of Evidence-Based Pharmacotherapy.

Results. The CHIP registry included 300 patients: 120 (40%) men and 180 (60%) women. The mean age of the participants was 66.4 ± 7.6 years. Baseline data on the absence/presence of carbohydrate metabolism disorders in the 300 registry patients were as follows: 202 patients had no carbohydrate metabolism disorders; 30 patients were diagnosed with impaired glucose tolerance (IGT): 67 had type 2 diabetes mellitus (T2DM), and 1 had type 1 diabetes (this patient's data were excluded from further analysis). The most common test for assessing carbohydrate metabolism was the fasting blood glucose measurement, performed in 98% of the patients; HbA_{1c} levels were determined in 22.4% of the participants, and only 12 patients (4%) underwent an oral glucose tolerance test (OGTT). Analysis of these test results indicated that 17 patients initially classified in the "no carbohydrate disorders" subgroup had fasting blood glucose levels meeting the criteria for prediabetes, while an additional 12 individuals from this subgroup and 13 patients with an original diagnosis of IGT met the criteria for T2DM. According to final data, 173 (57.9%) individuals in the studied cohort had no carbohydrate metabolism disorders, 34 (11.4%) had prediabetes, and 92 (30.7%) had T2DM. Waist circumference and body mass index (BMI) significantly increased in the T2DM group. An increase in the frequency of comorbidities, including arterial hypertension, chronic heart failure, atrial fibrillation, and ischemic heart disease ($p=0.003$), as well as a history of myocardial infarction, has been observed in patients with prediabetes and diabetes mellitus compared to those without carbohydrate metabolism disorders. The highest number of patients non-adherent to pharmacotherapy was observed in the subgroup without carbohydrate disorders, while the lowest was found among patients with T2DM. Metformin was prescribed to one in five patients diagnosed with prediabetes.

Conclusion. This study highlights the incomplete diagnosis of carbohydrate metabolism disorders, specifically prediabetes and type 2 diabetes mellitus, among cardiology patients. Furthermore, it illustrates the infrequent prescription of metformin for diabetes prevention, underscoring the critical need for heightened diagnostic vigilance regarding early carbohydrate disturbances in outpatient settings, not only by endocrinologists but also by physicians from other specialties.

Keywords: carbohydrate metabolism disorders, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, registry, cardiological patients, metformin

For citation: Lukina Y. V., Tsaregorodtseva V. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Y., Drapkina O. M. Patients with prediabetes in the outpatient cardiology practice: challenges in the diagnosis and management of initial carbohydrate metabolism disorders. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2025;21(4):380-386. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3208. EDN: OCIAFJ

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

Received/Поступила: 11.06.2025

Review received/Рецензия получена: 24.06.2025

Accepted/Принята в печать: 04.08.2025

Введение

В настоящее время распространение хронических неинфекционных заболеваний во всем мире достигло масштабов эпидемии. Это актуально и для сахарного диабета 2 типа (СД-2). Согласно прогнозу Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), количество больных СД-2 среди взрослых людей к 2050 г. увеличится почти в полтора раза по сравнению с показателями 2024 г., и достигнет >850 млн человек по всему миру¹. Закономерно отмечается и рост количества больных, имеющих начальные нарушения углеводного обмена — нарушенную гликемию натощак (НГН) и нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ). В настоящее время НТГ и НГН объединяются в понятие предиабета и отражают прогрессирующее ухудшение толерантности к глюкозе и повышение риска развития СД-2, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [1, 2]. По результатам крупного анализа эпидемиологических данных 2021 г. около 9% человек во всем мире имеют НТГ и около 6% — НГН, а к 2045 г. ожидается повышение этих показателей до 10% и 6,5%, соответственно [3]. Тем не менее, исследователи подчеркивают, что показатели распространенности предиабета значительно разнятся в зависимости от того, какие критерии применяются для его диагностики [4].

В настоящее время предиабет диагностируется при помощи ряда тестов, причем значения диагностических критериев, установленные разными профессиональными сообществами и организациями, отличаются. Так, по рекомендациям Американской ассоциации диабета (American Diabetes Association, ADA) диагноз предиабета (НГН) устанавливается при значениях венозной гликемии натощак в диапазоне от 5,6 ммоль/л до 6,9 ммоль/л (включительно) или при значениях гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 5,7-6,4% [5]. Диапазон значений этих критериев по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного экспертного комитета (International Expert Committee, IEC), а также Российской ассоциации эндокринологов сужен и составляет 6,1-6,9 ммоль/л для гликемии натощак и 6,0-6,4% для HbA_{1c}² [5-7]. Для диагностики НТГ рекомендовано проводить пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), включающий определение гликемии натощак (НТГ диагностируется при значениях <7,0 ммоль/л) и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой (диагнозу НТГ соответствуют показатели в пределах $\geq 7,8$ и <11,1 ммоль/л). Международные и российские рекомендации по значениям показателей ПГТТ для диагностики предиабета едины и различий в значе-

¹ International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 11th Edition. 2025. https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025.pdf

² World Health Organization. definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia Report of a WHO/IDF Consultation. Available at https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43588/9241594934_eng.pdf;jsessionid=A7EAB3313A967542EE9D22A715987AAA?sequence=1

ниях этого теста, в отличие от гликемии плазмы натощак и уровня HbA_{1c} , нет [2].

Учитывая, что уже на стадии предиабета существенно возрастает риск не только СД-2, но и диабетических микро- и макрососудистых осложнений, ССЗ, чрезвычайно важно своевременное проведение терапии начальных углеводных нарушений с целью профилактики данных патологических состояний. «Золотым стандартом» терапии предиабета и, соответственно, профилактики СД-2 и связанных с ними ССЗ, является немедикаментозное лечение, включающее рекомендации по рациональному питанию в соответствии с принципами здорового питания ВОЗ, увеличению физической активности, снижению массы тела. При недостаточной эффективности немедикаментозного лечения назначают лекарственную терапию предиабета [2].

В связи с тем, что в марте 2021 г. Минздрав России отменил регистрацию препарата с действующим веществом «акарбоза», в настоящее время в Госреестре лекарственных средств в Российской Федерации нет препаратов с таким действующим веществом. Единственным лекарственным препаратом, имеющим показание в официальной инструкции и в положениях клинических рекомендаций «лечение предиабета, профилактика сахарного диабета 2 типа» остается метформин. Патогенетическая обоснованность применения и эффективность метформина в терапии предиабета была подтверждена результатами исследований DPP (Diabetes Prevention Program) и DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) [8, 9].

Несмотря на доказанную эффективность профилактической стратегии при предиабете, данные реальной клинической практики указывают на целый ряд проблем в полноте диагностики и охвате профилактическими мероприятиями пациентов с предиабетом [10].

Цель исследования — изучить особенности диагностики и лекарственной терапии начальных нарушений углеводного обмена (предиабета) у пациентов кардиологического профиля в рамках амбулаторного регистра.

Материал и методы

Наблюдательное одномоментное исследование было выполнено в рамках амбулаторного регистра по изучению нерациональных лекарственных назначений CHIP (CHuvashia Inappropriate Prescribing Study), которому присвоен номер NCT06845397 на сайте clinicaltrials.gov. В данный регистр включались пациенты старше 50 лет, обратившиеся за консультацией к врачу-кардиологу в кардиологический диспансер г. Чебоксары. Соблюдался необходимый для регистра сплошной принцип включения больных. Протокол регистра CHIP подробно описан в предыдущей публикации [11]. Вся документация регистра (протокол, ин-

формированное согласие, опросники) были одобрены независимым этическим комитетом.

По базе регистра с целью оценки диагностики и лечения предиабета у кардиологических пациентов были проанализированы данные амбулаторного приема кардиолога диспансера, медицинской документации больных (результаты диагностического, в том числе, лабораторного, обследования, выписные эпикризы и заключения специалистов), отражающие реализацию этих мероприятий в условиях первичного звена здравоохранения. Аналогом термина «предиабет» в карте регистра был диагноз «НТГ».

Также в рамках регистра CHIP проводилась оценка приверженности пациентов рекомендованному лекарственному лечению при помощи опросника «Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ)». Ноль баллов, согласно ключу данной шкалы, свидетельствовал о полной приверженности пациента лекарственной терапии, 1-2 балла — о неполной приверженности, с ненамеренными или намеренными нарушениями врачебных рекомендаций, 3-4 балла — о неприверженности лечению: прекращение или отказ начать прием лекарственных препаратов [12].

Статистическая обработка данных выполнялась в пакетах статистических программ IBM SPSS Statistics v.23 и MS Office Excel, 2010. Для описательной статистики количественных данных использованы средние значения и среднеквадратичные отклонения (при нормальном распределении) или медианы и интерквартильные размахи (в остальных случаях). Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и долей (в процентах). Сравнительный анализ подгрупп с наличием предиабета и СД или отсутствием углеводных нарушений выполнен с помощью непараметрических критериев Краскела—Уоллиса и хи-квадрата Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность. Уровень статистической значимости различий установлен при $p < 0,05$.

Результаты

В регистр CHIP было включено 300 пациентов: 120 (40%) мужчин и 180 (60%) женщин. Средний возраст пациентов составил $66,4 \pm 7,6$ лет.

Исходно были получены следующие сведения об отсутствии/наличии углеводных нарушений у 300 пациентов регистра: у 202 человек нарушений углеводного обмена не было; у 30 пациентов имелся диагноз НТГ, у 67 человек — СД-2 и у 1 — СД 1 типа (данные этого пациента были исключены из дальнейшего анализа и расчет долей для качественных переменных выполнялся для 299 человек). Таким образом, согласно исходным данным (табл. 1), каждый десятый пациент регистра имел предиабет (НТГ), а у каждого пятого был СД-2.

Таблица 1. Результаты гликемии натощак, ПГТТ и HbA_{1c} у пациентов регистра (n=299) по данным медицинской документации

Подгруппа	Нет данных, n (%)	Гликемия натощак	HbA _{1c} , n (%)	ПГТТ, n (%)	Всего
Без нарушений	4 (1,3)	198 (66,2)	15 (5,0)	2 (0,7)	202 (67,6)
НТГ	1 (0,3)	29 (9,7)	20 (6,7)	5 (1,7)	30 (10,0)
СД-2	1 (0,3)	66 (22,1)	31 (10,4)	5 (1,7)	67 (22,4)
Всего	6 (2,0)	293 (98,0)	66 (22,1)	12 (4,1)	299 (100)

ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД-2 — сахарный диабет 2 типа

Наличие результатов лабораторных исследований по определению нарушений углеводного обмена (анализ гликемии натощак, ПГТТ, уровень HbA_{1c}) также отражено в табл. 1. Только у 2% больных отсутствовали сведения о таких лабораторных исследованиях. Наиболее частым исследованием закономерно оказался анализ гликемии натощак (выполнен у 98% больных), у каждого пятого (22,4%) был определен уровень HbA_{1c} и лишь у 12 человек (4%) был проведен ПГТТ. В рамках регистра дополнительного обследования пациентов с целью определения нарушений углеводного обмена не выполнялось.

Детальный анализ результатов гликемии натощак, ПГТТ и HbA_{1c} у пациентов регистра выявил целый ряд несоответствий показателей этих тестов имеющимся диагнозам. Так, у 17 пациентов, исходно распределенных в подгруппу «без углеводных нарушений», показатель гликемии натощак соответствовал критериям диагностики предиабета, а еще у 12 человек из этой подгруппы и у 13 пациентов с исходным диагнозом «НТГ» — критериям диагностики СД-2. Таким образом, у 29 пациентов исследования (9,7%) были выявлены изначально недиагностиро-

ванные нарушения углеводного обмена различной тяжести. Исходное и итоговое распределение пациентов по подгруппам с отсутствием и наличием нарушений углеводного обмена представлены на рис.

Согласно итоговым данным, у 173 (57,9%) человек исследуемой когорты углеводных нарушений не было, у 34 (11,4%) пациентов имелся предиабет и у 92 (30,7%) — СД-2.

Сравнительная характеристика пациентов итоговых подгрупп с наличием НТГ, СД-2 и без углеводных нарушений представлена в табл. 2.

Статистически значимого различия по возрасту между группами не наблюдалось.

В группе с НТГ количество мужчин и женщин было приблизительно одинаковым, среди пациентов без нарушений углеводного обмена преобладали женщины, а среди больных СД-2 их было практически вдвое больше (тем не менее, различия не достигли установленного уровня статистической значимости, $p=0,18$).

Окружность талии и индекс массы тела были значимо больше в группе пациентов с СД-2. Кроме того, отмечено увеличение частоты сопутствующих забо-

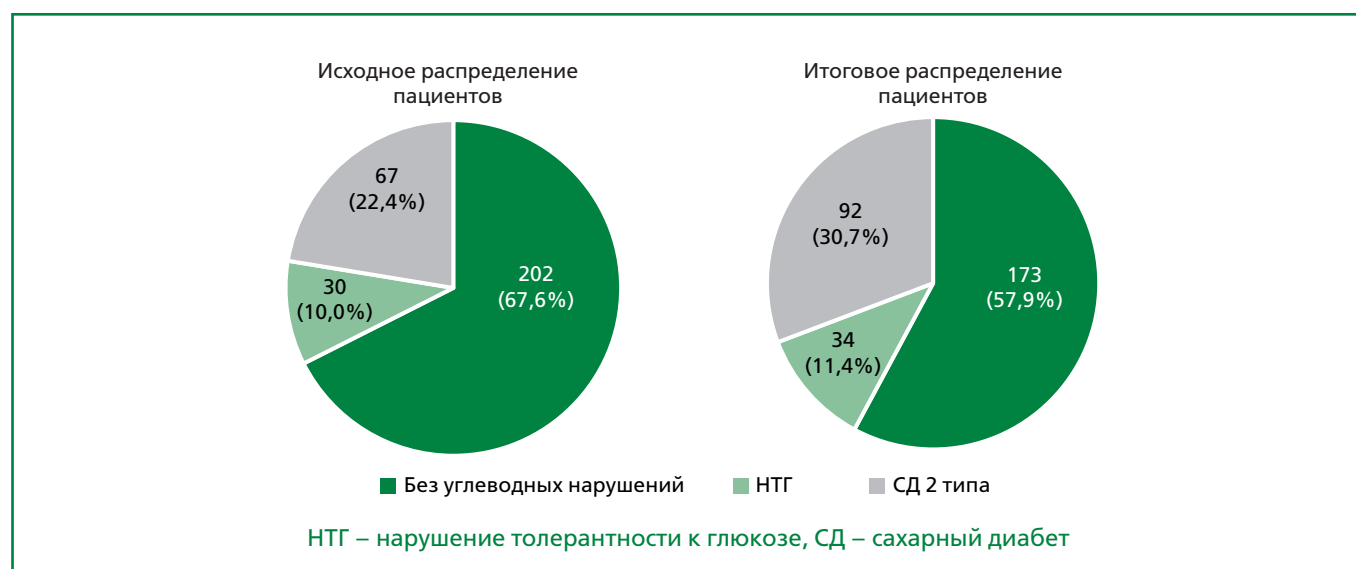


Рисунок. Исходное и итоговое распределение пациентов по подгруппам с отсутствием и наличием углеводных нарушений, n=299.

Таблица 2. Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик подгрупп с наличием и отсутствием углеводных нарушений, n=299

Показатель	Без углеводных нарушений, n=173	Предиабет, n=34	СД-2, n=92	p
Возраст, лет, Ме (25%;75%)	66,0 (60,0;71,0)	64,5 (62,0;72,0)	68,0 (64,0;72,5)	0,07
Женщины, n (%)	104 (60,1)	16 (47,1)	60 (65,2)	0,18
Мужчины, n (%)	69 (39,9)	18 (52,9)	32 (34,8)	
ИМТ, кг/м ² , Ме (25%;75%)	28,0 (25,0;30,7)	28,7 (25,0;32,3)	29,7 (26,7;32,4)	0,001
ОТ, см, Ме (25%;75%)	97,0 (89,0;104,0)	99,0 (92,0;105,0)	102,0 (94,5;109,0)	0,02
Курение, n (%)	8 (4,6)	2 (5,9)	6 (6,5)	0,80
Низкая ФА, n (%)	5 (2,9)	2 (5,9)	7 (7,6)	0,21
Приверженность ФТ: неприверженные/ частично приверженные/ полностью приверженные, n (%),	106/33/34 (61,3/19,1/19,6)	12/16/6 (35,3/47,1/17,6)	38/23/31 (41,3/25/33,7)	<0,001
Сопутствующие заболевания:				
АГ, n (%)	167 (96,5)	33 (97,1)	91 (98,9)	0,51
Дислипидемия, n (%)	113 (65,3)	19 (55,9)	55 (59,8)	0,47
ИБС, n (%)	74 (42,8)	18 (52,9)	60 (65,2)	0,003
ОИМ, n (%)	40 (23,1)	11 (32,4)	32 (34,8)	0,11
Мозговой инсульт, n (%)	10 (5,8)	1 (2,9)	8 (8,7)	0,45
ХСН, n (%)	139 (80,3)	30 (88,2)	84 (91,3)	0,05
ФП, n (%)	33 (19,1)	8 (23,5)	26 (28,3)	0,23
Ожирение, n (%)	55 (31,8)	12 (35,3)	41 (44,6)	0,12
Ме (25%;75%) — медиана и интерквартильный размах НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ФА — физическая активность, ФТ — фармакотерапия, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий				

леваний (артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца (p=0,003), в том числе перенесенного инфаркта миокарда) у пациентов с предиабетом и с СД-2 по сравнению с больными без углеводных нарушений. Дислипидемия диагностирована более чем у половины пациентов, однако несколько чаще в группе без нарушений углеводного обмена. Одним из вероятных объяснений данного факта может быть, в том числе, обнаруженное статистически значимое различие в приверженности лечению у пациентов исследуемых подгрупп (p<0,0001): наибольшее количество неприверженных пациентов отмечено в подгруппе без углеводных нарушений.

Метформин по данным регистра СНР был назначен только 6 (20%) из 30 пациентов с исходным диагнозом НТГ, доза метформина составила 850 (500; 1000) мг/сут. Троим пациентам метформин назначил терапевт, еще троим — эндокринолог. Такому же числу пациентов были назначены препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: четверым из них — по показанию «Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса» (эти назначения сделали терапевты и кардиолог), двум пациентам данные препараты были рекомендованы эндокринологом с целью коррекции углеводного обмена.

Обсуждение

Важность своевременной диагностики и лечения предиабета неоспорима: согласно данным крупного систематического обзора с метаанализом отношение рисков (hazard ratio, HR) прогрессирования предиабета до СД-2 равно 10 (при использовании в качестве порогового диагностического уровня HbA_{1c} >6,0%) [13]. Также предиабет является доказанным фактором риска ССЗ, их осложнений, повышения смертности от всех причин [1, 4]. В то же время результаты исследований DPP и DPPOS доказали, что немедикаментозная терапия и лечение метформином способны существенно снизить риск СД, ССЗ и даже вызвать регресс предиабета до нормогликемии [7, 8, 14].

Результаты проведенного в рамках амбулаторного регистра исследования продемонстрировали целый ряд проблем в своевременности и правильности диагностики и лечебных мероприятий при предиабете в условиях реальной клинической практики. Так, диагноз «НТГ» пациентам регистра СНР обычно устанавливался на основании оценки гликемии натощак и уровня HbA_{1c}, а рекомендованный для этой цели ПГТТ («золотой стандарт» диагностики НТГ) использовался крайне редко — в 4% случаев. В целом, сложность, неудобство, времязатратность, вариабельность результатов ПГТТ по сравнению с анализами гликемии натощак и HbA_{1c} отмечают исследова-

тели разных стран, поэтому в настоящее время продолжается поиск альтернативных диагностических тестов для определения начальных углеводных нарушений [2, 15]. Международного консенсуса в отношении единого рекомендуемого перечня тестов (гликемии натощак, ПГТТ, уровня HbA_{1c}, совокупности этих тестов) и единых критериев для диагностики предиабета (за исключением показателей ПГТТ), отличающихся по данным ADA, ВОЗ, IEC и других международных организаций, в настоящее время не достигнуто [16]. Согласно российским рекомендациям, для скрининга на предиабет можно использовать любой из перечисленных выше критериев, однако уточняется, что единственным методом для диагностики НТГ является ПГТТ [2].

Вместе с тем ряд исследований подтверждают недостаточную диагностику предиабета и СД-2, в том числе, по причине неиспользования ПГТТ [17].

Анализ результатов лабораторных тестов, выполненный в представленном исследовании, дополнительно выявил нарушения углеводного обмена различной тяжести (предиабет, СД-2) у 10% больных, исходно не имевших таких диагнозов. Еще у 13 из 30 человек с исходным диагнозом «НТГ» (4,3%) было отмечено прогрессирование предиабета до СД-2, не диагностированное ранее.

Несмотря на имеющуюся доказательную базу об эффективности применения метформина для терапии предиабета и профилактики СД-2, и результаты настоящего исследования, и данные других регистров демонстрируют крайне редкое использование этого препарата в условиях реальной клинической

практики у больных с начальными нарушениями углеводного обмена. Показатели назначения метформина таким больным варьируют от 0 (по данным более ранних регистров) до 20% [18-20].

Заключение

Результаты исследования показали, что на этапе амбулаторного наблюдения пациентов кардиологического профиля определяется недостаточно полная диагностика нарушений углеводного обмена — предиабета и СД-2; единственный метод диагностики нарушения толерантности к глюкозе — ПГТТ — практически не используется, а единственный зарегистрированный в Российской Федерации препарат с показанием «профилактика сахарного диабета 2 типа», отмеченный в клинических рекомендациях, — метформин был назначен лишь каждому пятому пациенту с предиабетом. Полученные данные также демонстрируют важность диагностической настороженности в отношении предиабета и СД-2 на амбулаторном приеме не только эндокринологов, но и врачей других специальностей: терапевтов, кардиологов и др.

Отношения и Деятельность: нет
Relationships and Activities: none.

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: Eur Heart J. 2020;41(45):4317. DOI:10.1093/eurheartj/ehz828.
2. Drapkina OM, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Outpatient follow-up of patients with prediabetes by a general practitioner in primary health care. Methodological recommendations (edition 2). Moscow: ROPNIZ, 2024. 36 p. (In Russ.) [Драпкина О.М., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации (издание 2). М.: РОПНИЗ, 2024. ISBN: 978-5-6052598-2-4. DOI:10.15829/ROPNIZ-d100-2024.
3. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, et al. Global Prevalence of Prediabetes. Diabetes Care. 2023;46(7):1388-94. DOI:10.2337/dc22-2376.
4. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. Annu Rev Public Health. 2021;42:59-77. DOI:10.1146/annurev-publhealth-090419-102644.
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S111-27 / DOI:10.2337/dc23-S007.
6. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1327-34. DOI:10.2337/dc09-0933.
7. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(15):1-148. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(15):1-148]. DOI:10.14341/DM12802.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403. DOI:10.1056/NEJMoa012512.
9. Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group; Orchard TJ, Temprosa M, Barrett-Connor E, et al. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. Diabet Med. 2013;30(1):46-55. DOI:10.1111/j.1464-5491.2012.03750.x.
10. Mainous AG 3rd, Tanner RJ, Baker R. Prediabetes Diagnosis and Treatment in Primary Care. J Am Board Fam Med. 2016;29(2):283-5. DOI:10.3122/jabfm.2016.02.150252.
11. Martsevich SY, Tsaregorodtseva VV, Kutishenko NP, et al. Assessment of selftreatment in terms of inappropriate prescribing registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2025;21(1):54-60. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Царегородцева В.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка самолечения в рамках регистра нерационального назначения лекарственных препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(1):54-60]. DOI:10.20996/1819-6446-2025-3160.
12. Lukina YV, Kutishenko NP, Martsevich SY, et al. The Questionnaire Survey Method in Medicine on the Example of Treatment Adherence Scales. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020;17(4):576-83. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности к лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;17(4):576-83]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-02.
13. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD012661. DOI:10.1002/14651858.CD012661.pub2.

14. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of life-style intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(11):866-75. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
15. Garonzi C, Maguolo A, Maffei C. Pros and Cons of Current Diagnostic Tools for Risk-Based Screening of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents with Overweight or Obesity. *Horm Res Paediatr.* 2023;96(4):356-5. DOI:10.1159/000528342.
16. Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, et al. Review of methods for detecting glycemic disorders. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165:108233. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108233. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;180:108632. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108632.
17. Meijnikman AS, De Block CEM, Dirinck E, et al. Not performing an OGTT results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(11):1615-20. DOI:10.1038/ijo.2017.165.
18. Kalaidzhyan EP, Kutishenko NP, Lukina YV, et al. Outpatient follow-up of patients with myocardial infarction and early carbohydrate metabolism disorders. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2025;24(3):4222. (In Russ.) [Калайджян Е.П., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Наблюдение в амбулаторных условиях пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и ранней формой нарушения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(3):4222. DOI:10.15829/1728-8800-2025-4222.
19. Lukina YV, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. Prediabetes: problems of diagnostics and treatment of initial carbohydrate metabolism disorders in real-world practice (data from the PROFILE outpatient registry). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2025;24(4):4188. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Предиабет: проблемы диагностики и лечения начальных нарушений углеводного обмена в условиях реальной клинической практики (по данным амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ»). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4188. DOI:10.15829/1728-8800-2025-4188.
20. Lukina YV, Zagrebelsky AV, Kutishenko NP, et al. Bene dignoscitur, bene curatur: Analysis of implementation of diagnostic and therapeutic measures for pre-diabetes management in clinical practice conditions (according to the data of the REGION-M hospital and outpatient register). *Therapy.* 2024; 10(9):7-14. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Загребельный А.В., Кутишенко Н.П. и др. Bene dignoscitur, bene curatur: анализ реализации диагностических и терапевтических мероприятий при предиабете в условиях клинической практики (по данным госпитально-амбулаторного регистра РЕГИОН-М). Терапия. 2024;10(9):7-14. DOI:10.18565/therapy.2024.9.7-14.

Сведения об Авторах/About the Authors

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]

eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099

Царегородцева Виктория Витальевна [Victoria V. Tsaregorodtseva]

eLibrary SPIN 4676-0118, ORCID 0009-0006-2944-8695

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

eLibrary SPIN 7893-986, ORCID 0000-0001-6395-2584

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

eLibrary SPIN 7908-955, ORCID 0000-0002-7717-4362

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Предиктивный потенциал сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в рамках ангиологического скрининга лиц молодого возраста

Евсеева М. Е.^{1*}, Ерёмин М. В.², Сергеева О. В.¹, Гусева А. В.¹, Звягинцева Е. М.¹, Кудрявцева В. Д.¹, Крючков М. С.¹, Фурсова Е. Н.¹, Мажаров В. Н.¹, Ходжаян А. Б.¹

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

²ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» Минздрава России, Ставрополь, Россия

В обзоре отражены современные данные о предиктивном потенциале показателей сосудистой жёсткости (СЖ) в отношении риска развития различных сердечно-сосудистых событий (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, общая смертность, развитие хронической болезни почек и когнитивных нарушений, возникновение ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии) и других исходов. В качестве показателей СЖ рассматривается не только скорость пульсовой волны, но и сердечно-лодыжечный васкулярный индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI). Показаны его технические, физиологические, клинические и другие преимущества, особенно относительно выполнения скрининга риска раннего развития основных сердечно-сосудистых заболеваний. Накоплен значительный опыт использования этого показателя как для клинического изучения сосудистого статуса у пациентов с явной сердечно-сосудистой патологией, так и для скрининга на популяционном уровне. Проанализированы источники, посвящённые взаимосвязи артериальной гипертензии и повышенной СЖ в аспекте первичности и вторичности этих сдвигов. Подчёркивается особая целесообразность рискометрии с помощью CAVI у лиц молодого возраста по сравнению с пожилым контингентом. Приводятся клинические и доклинические сценарии, при которых измерение СЖ с помощью CAVI может помочь в стратификации риска на самых ранних этапах развития сердечно-сосудистого континуума, которому соответствуют лица молодого возраста. Современные данные указывают, что такая необходимость возникает при наличии изолированной систолической артериальной гипертензии у лиц молодого возраста, регипертензии у лиц без сахарного диабета и хронической болезни почек, а также при нормотензии на фоне неблагоприятного семейного анамнеза в отношении ишемической болезни сердца. Отражены убедительные результаты российских исследований сосудистого скрининга лиц молодого возраста, нацеленных на повышение у них точности рискометрии, способствующей разработке индивидуализированных программ превентивных вмешательств на ранних этапах сердечно-сосудистой патологии. Результаты таких исследований позволяют оптимизировать существующие подходы к борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями за счёт совершенствования технологий ранней первичной профилактики.

Ключевые слова: сосудистая жесткость, молодой возраст, факторы риска, сердечно-лодыжечный васкулярный индекс, артериальная гипертензия, синдром раннего сосудистого старения, синдром EVA.



Для цитирования: Евсеева М. Е., Ерёмин М. В., Сергеева О. В., Гусева А. В., Звягинцева Е. М., Кудрявцева В. Д., Крючков М. С., Фурсова Е. Н., Мажаров В. Н., Ходжаян А. Б. Предиктивный потенциал сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в рамках ангиологического скрининга лиц молодого возраста. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):387-395. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3219. EDN: KECIUX

Predictive potential of the cardio-ankle vascular index in the framework of angiological screening of young people

Evseeva M.E.^{1*}, Eremin M.V.², Sergeeva O.V.¹, Guseva A.V.¹, Zvyagintseva E.M.¹, Kudryavtseva V.D.¹, Kryuchkov M.S.¹, Fursova E.N.¹, Mazharov V.N.¹, Khodzhan A.B.¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²Regional Clinical Hospital of Stavropol Territory, Stavropol, Russia

The review reflects current data on the predictive potential of vascular stiffness (VS) indicators in relation to the risk of developing various cardiovascular (CV) events by type of CV mortality, overall mortality, the development of chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment, the occurrence of coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH) and other outcomes. Not only pulse wave velocity (PWV), but also cardio-ankle vascular index (CAVI) is considered as indicators of VS. Its technical, physiological, clinical and other advantages are shown, especially in terms of screening. Considerable experience has been gained in using this indicator both for the clinical study of vascular status in patients with obvious CV pathology and for screening at the population level. The sources devoted to the relationship between AH and increased VS in terms of the primary and secondary nature of these shifts are analyzed. The special expediency of risk assessment using CAVI in young people in comparison with the elderly population is emphasized. Clinical and preclinical scenarios are presented in which measurement of VS using the CAVI indicator can help in risk stratification at the earliest stages of development of the vascular continuum, which corresponds to young people (YP). Current data indicate that such a need arises in the presence of isolated systolic hypertension in YP, prehypertension in people without diabetes and CKD, as well as cases of normotension with the background of an unfavorable family history of CHD. The convincing results of Russian studies of vascular screening of YP aimed at increasing the accuracy of risk assessment in them, contributing to the development of more individualized preventive intervention programs already at the early stages of CV pathology. The results of such studies will make it possible to optimize existing approaches to combating CV diseases in general by improving technologies for early primary prevention.

Keywords: vascular stiffness, young age, risk factors, cardio-ankle vascular index, arterial hypertension, early vascular aging syndrome, syndrome EVA.

For citation: Evsevieva M.E., Eremin M.V., Sergeeva O.V., Guseva A.V., Zvyagintseva E.M., Kudryavtseva V.D., Kryuchkov M.S., Fursova E.N., Mazharov V.N., Khodzhaian A.B. Predictive potential of the cardio-ankle vascular index in the framework of angiological screening of young people. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):387-395. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3219. EDN: KECIUX

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

Received/Поступила: 28.05.2025

Review received/Рецензия получена: 19.06.2025

Accepted/Принята в печать: 04.08.2025

Введение

Оценка сосудистой жесткости (СЖ) как главной детерминанты биологического старения артерий всё шире используется как в клинических, так и скрининговых исследованиях [1, 2]. Значительная часть разработок посвящена изучению СЖ как предиктора различных исходов, включая будущие сердечно-сосудистые (СС) осложнения в рамках метаанализов [3, 4], а также снижения когнитивных функций и деменции [5], прогрессирования заболевания почек при хронической болезни почек [6], СС событий при артериальной гипертензии (АГ) [7] и сахарном диабете (СД) [8]. У лиц трудоспособного возраста СЖ изучалась как предиктор развития АГ [9, 10], а у здоровых пожилых людей как предиктор СС заболеваемости и смертности [11].

Большая часть указанных исследований артериальной ригидности проведена с использованием каротидно-феморальной скорости пульсовой волны (СПВ). Но данные, подтверждающие прогностическую ценность жесткости артерий, также были получены через оценку растяжимости артерий с помощью ультразвукового исследования [12], магнитно-резонансной томографии [13], определения плече-лодыжечной СПВ [14], а также с помощью показателя сердечно-лодыжечного васкулярного индекса (cardio-ankle vascular index, CAVI) [15].

CAVI как современный показатель СЖ

CAVI занимает особое место среди указанных выше показателей по причине наличия у него нескольких несомненных преимуществ. В процессе исследования артериальное давление (АД) оценивается одномоментно с помощью манжет на всех 4 конечностях и регистрируется фонокардиограмма (II тон). Параллельное измерение CAVI и лодыжечно-плечевого индекса экономит время, и оно важно для комплексной оценки сосудистого статуса. Сейчас используются последние модели VS-1500 или VS-2000 аппаратно-диагностического комплекса типа VaSera (производство Fukuda Denshi, Япония). Методика автоматизирована, то есть не зависит от оператора, что упрощает её использование и повышает воспро-

изводимость результатов. Важно также, что не требуется обнажение паховой области, которое некоторые тонометрические методы используют для регистрации бедренного пульса. При измерении CAVI, помимо состояния крупных периферических артерий нижних конечностей, учитывается вся аорта. При выполнении других методов не оцениваются значительные участки аорты, особенно восходящая аорта, в которой наблюдаются самые ранние изменения, связанные со старением сосудистой стенки.

Для определения CAVI измеряется волна, которая проходит от сердца (точнее, от аортального клапана) до лодыжки. Оценка CAVI не требует утомительного измерения расстояния между двумя точками сосудистого русла, поскольку алгоритм его математического расчёта использует рост пациента. И ещё одно немаловажное преимущество CAVI: его значение, в отличие от СПВ, практически не зависит от уровня давления в момент непосредственного проведения измерения [16], поскольку CAVI учитывает параметр жёсткости «β» [17]. На текущий момент определены референсные значения этого показателя для некоторых категорий населения Российской Федерации [18] и других регионов мира [19]. Накоплен значительный опыт его использования как для клинического изучения сосудистого статуса у пациентов с явной СС патологией [1], так и для скрининга на популяционном уровне [2]. Ограничение CAVI заключается в том, что он включает оценку СПВ от мышечных сегментов артерий голени, поэтому не является показателем жёсткости исключительно крупных артерий, которые, как известно, относятся к артериям эластического типа. Но если пользоваться специальным коленным k-датчиком, имеющимся в комплекте аппаратно-диагностического комплекса VS-1500 и VS-2000 типа VaSera (Fukuda Denshi, Япония), то можно исключить влияние мышечных артерий голени. На примере накопленной авторами данной статьи базы, включающей лиц в возрасте от 18 до 25 лет (194 юноши и 240 девушек) установлено, что средние величины показателей CAVI и k-CAVI (CAVI с использованием коленного k-датчика) в среднем составили у юношей $5,77 \pm 0,046$ и $5,96 \pm 0,068$, а у девушек $5,59 \pm 0,0412$ ($p=0,0025$) и $5,72 \pm 0,054$ ($p=0,0029$), соответственно (неопубликованные данные). То есть у лиц молодого возраста k-CAVI превышает CAVI и при этом раз-

личия между двумя показателями достигают вполне значимого уровня, особенно эти различия касаются юношей.

Распространению обсуждаемой технологии способствуют результаты выполненных проспективных исследований, демонстрирующих наличие существенного прогностического потенциала у этого показателя не только в аспекте СС и общей смертности при далеко зашедшей патологии, но и на более ранних стадиях развития атеросклероза, который приводит к снижению растяжимости сосудов и повышению артериальной жесткости. Среди таких разработок особое место занимают те, которые посвящены связи CAVI и ишемической болезни сердца (ИБС), выполненные с использованием CAVI и компьютерной томографической ангиографии [20]. Показано, что артериальная жесткость является независимым предиктором ИБС и коррелирует с тяжестью коронарного стенозирования [21]. CAVI независимо связан с прогрессированием и тяжестью коронарного атеросклероза. Установлено также, что значение CAVI >8 является показателем высоковероятной обструктивной ИБС, т.е. степени стеноза $>50\%$ [22] и наличия индекса коронарного кальция (ИКК) на уровне >300 [23].

Сходные данные зарегистрированы в исследовании корейской популяции из 285 человек [24]. Компьютерная томографическая ангиография использовалась для оценки ассоциации CAVI с выраженным стенозом ($>50\%$) и ИКК >100 . Степень ИКК и выраженность коронарного стенозирования продемонстрировали значимую корреляцию с CAVI. Проведенный анализ продемонстрировал, что значение CAVI $=7,8$ является оптимальным индикатором по чувствительности и специфичности для выявления обструктивной ИБС у асимптомных лиц. Логистическая регрессия показала, что CAVI $>7,8$ в значительной степени связан с обструктивной ИБС и показателем ИКК >100 . Жесткость артерий, выраженная с помощью CAVI, сильно коррелирует с исходами как при поражении ствола левой коронарной артерии, так и при коронарном стенозе [25]. Исследователи приходят к выводу о том, что CAVI может использоваться в качестве скринингового инструмента для раннего прогнозирования обструктивной ИБС и играет важную роль в профилактической кардиологии для оптимизации ведения пациентов. Этот подход может быть особенно актуален для молодых людей, поскольку большинство из них имеют нулевой ИКК.

Поскольку жесткость артерий предсказывает СС риск независимо от традиционных факторов риска (ФР), она оказывает значительное влияние на принятие решений в различных клинических сценариях. В нескольких исследованиях сообщалось о связи между CAVI и будущими СС событиями у лиц, подверженных среднему или высокому риску СС заболеваний, таких как АГ, СД и ожирение [26-28].

При этом использовались рубежные значения показателя для формирования группы СС риска. При CAVI $\geq 10,1$ метаболический синдром также связан с большим количеством СС осложнений [29]. В исследовании, включающем 626 пациентов с СД 2 типа показатель CAVI $>9,0$ независимо ассоциировался с увеличением частоты СС осложнений, по сравнению с CAVI $<9,0$ [30]. О целесообразности использования пороговых значений CAVI в рискометрической практике пишут и другие авторы [31]. В исследованиях с участием пациентов с сердечно-сосудистыми ФР, CAVI ≥ 10 был связан с более высокой частотой СС событий, чем CAVI $<9,0$ [32]. Недавно Японское общество сосудистого неблагополучия предложило пороговые значения для CAVI: <8 для нормального, от ≥ 8 до <9 для пограничного уровня и ≥ 9 для аномального уровня [33]. Поскольку эти критерии были основаны на данных исследований, проведенных в основном в азиатских странах, то неясно, применимы ли эти пороговые значения к населению других регионов. Тем не менее, уже понятно, что CAVI может быть использован в качестве инструмента проведения раннего скрининга. Пациенты с показателями CAVI ≥ 9 должны рассматриваться как группы высокого СС риска. Врачам и пациентам следует учитывать эту информацию для дальнейшей стратификации риска. Авторы приводят некоторые клинические сценарии, при которых измерение артериальной жесткости может помочь в стратификации риска [1, 34].

Сосудистая жёсткость и АГ

До сих пор идут споры, что первично, что вторично — повышение СЖ или повышение АД. Людям из группы риска по АГ может быть полезна оценка жесткости артерий, поскольку её повышение, как считают некоторые эксперты, по-видимому, предшествует АГ [35, 36]. Некоторые исследования показывают, что жёсткость артерий предсказывает развитие АГ в будущем. В.М. Kaess и соавт. [10] обнаружили, что в течение 7,8 лет наблюдения 1759 взрослых людей с нормальным АД повышенные показатели жёсткости артерий, такие как амплитуда прямой волны, индекс аугментации AIX (augmentation index) и каротидно-фemorальная СПВ cfPWV (carotid-femoral pulse wave velocity), предсказывали более высокий риск развития АГ. Другое исследование с участием 6992 мужчин с нормальным АД показало, что увеличение жёсткости сонных артерий на 15% повышает риск развития АГ, независимо от исходного АД и других ФР [37]. В ходе 4-летнего наблюдения 2496 пациентов с нормальным АД у тех, кто находился в третьей терцильной группе по показателю плече-лодыжечной СПВ baPWV (brachial-ankle pulse wave velocity), вероятность развития АГ была в 3,5 раза выше, чем у тех, кто нахо-

дился в первом терциле [38]. Исследование с участием 2512 пациентов выявило значимую связь между эластичностью аорты и новыми случаями АГ в течение четырёх лет [39]. Наконец, S. S. Najjar и соавт. [9] обнаружили, что увеличение СПВ на 1 м/с соответствовало 10-процентному росту заболеваемости АГ среди 449 человек с нормальным АД в течение 4,9 лет. По этой причине некоторые авторы предлагают выделять особый фенотип АГ, сочетающейся с повышенной СЖ [40]. По результатам Фремингемского исследования в подгруппе из 2232 человек также установлено, что оценка СПВ аорты улучшает прогнозирование риска СС событий в сочетании со стандартными ФР и может представлять собой ценный биомаркер риска СС заболеваний в общей популяции [41].

Другие авторы полагают, что, напротив, вначале может повышаться АД, и оно предрасполагает к увеличению СЖ [42]. Высокое АД создаёт дополнительную нагрузку на стенки кровеносных сосудов. Эта повышенная механическая нагрузка может напрямую повредить эндотелий, внутреннюю оболочку кровеносных сосудов, и стимулировать ремоделирование сосудов, в результате чего артерии становятся толще и жёстче. АГ также может нарушать функцию эндотелия, потенциально снижая выработку оксида азота — молекулы, жизненно важной для поддержания здоровья сосудов благодаря её способности расслаблять кровеносные сосуды и подавлять воспалительные процессы. Эта дисфункция эндотелия является ключевым этапом в развитии атеросклероза. Кроме того, АГ связана с усилением воспаления и окислительного стресса, которые могут ещё больше повредить кровеносные сосуды [43]. Воспалительные клетки могут проникать в сосудистую стенку, способствуя образованию атеросклеротических бляшек, а активные формы кислорода могут разрушать оксид азота, нарушая его сосудорасширяющую функцию. АГ может стимулировать активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — гормональной системы, отвечающей за регуляцию АД и водно-солевого баланса. Чрезмерная активация этой системы может привести к сужению сосудов, задержке соли и воды и дополнительному повреждению сосудов [44].

АГ может также вызывать значительные изменения в составе коллагена и эластина в стенках артерий, тем самым способствуя повышению СЖ и их ремоделированию. Коллаген и эластин — два ключевых структурных белка, содержащихся в стенках артерий. Эластин обеспечивает эластичность, позволяя артериальной стенке растягиваться и сокращаться при каждом сердцебиении, а коллаген обеспечивает прочность и стабильность. Стойко повышенное АД может стимулировать выработку коллагена в стенках артерий [45]. Избыток коллагена может заменять более эластичные волокна, делая артерии более жёсткими и менее способными растягиваться и сокращаться при кровоснабжении. Это может повысить

систолическое АД и способствовать возникновению порочного круга, при котором АГ усугубляется, а артериальная жёсткость увеличивается. Кроме того, АГ может ускорить разрушение эластиновых волокон [46]. Потеря эластина снижает эластичность артериальной стенки, способствуя повышению жёсткости артерий. АГ также может повысить активность матриксных металлопротеиназ — семейства ферментов, которые расщепляют белки внеклеточного матрикса, в том числе коллаген и эластин [47]. Хотя некоторая деградация белков внеклеточного матрикса является нормой, чрезмерная активность матриксных металлопротеиназ может нарушить баланс между коллагеном и эластином, способствуя ремоделированию и повышению жёсткости артерий.

В то же время, недавно выполненное в Российской Федерации исследование лиц молодого возраста с определением CAVI на предмет наличия у них благоприятного, обычного и преждевременного сосудистого старения или синдрома EVA (early vascular aging) и их сочетания с повышенным АД показало присутствие у молодёжи четырёх различных гемодинамических вариантов — изолированного синдрома EVA, изолированной АГ/прегипертензии, их сочетания и стойкой нормотензии с неповышенной СЖ [19]. Особенности клинического развития во времени каждого из перечисленных гемодинамических вариантов в дальнейшей возрастной перспективе требуют продолжения своего углублённого изучения.

В рекомендациях по использованию CAVI эксперты называют три клинические ситуации относительно повышенного АД, при которых они считают целесообразным проводить определение этого показателя [1]. К таким ситуациям относятся следующие:

- предгипертензия без СД и хронической болезни почек;
- наследственность, отягощённая по ИБС, на фоне нормотонии;
- систолическая АГ у лиц молодого возраста.

В этих ситуациях для выявления раннего сосудистого старения помимо оценки СЖ рекомендуется ещё и определение размеров левого предсердия, а в последнем случае — также и измерение центрального АД. Такой подход повышает точность рискометрии и способствует выбору более индивидуализированной программы превентивного ведения таких пациентов.

В любом случае оценка жесткости артерий может быть информативной, поскольку увеличенная сосудистая ригидность приводит к постепенному повышению пульсового давления, поражающему органы-мишени, и в первую очередь головной мозг, сердце и почки. Действительно, проведённые метаанализы продемонстрировали независимую связь артериальной жесткости с различными СС исходами [4, 48]. Следует отметить очень важный момент — показатели артериальной ригидности, вклю-

чая CAVI, были менее тесно связаны с СС исходами у пожилых людей по сравнению с молодыми группами населения [1, 4]. Эти данные позволили считать, что оценка CAVI может быть особенно полезна для молодых людей потому, что повышенная артериальная жесткость, выявленная на относительно ранней стадии сосудистой перестройки, может быть связана с преждевременным сосудистым старением в виде синдрома EVA и предрасполагать в дальнейшем к раннему развитию основных СС заболеваний.

Тем более, что уже появились данные о фетальном программировании основных СС заболеваний [49, 50] и особой предрасположенности к ним лиц, которые при рождении отличались низкой массой тела [51, 52]. А такие дети значимо чаще появляются у женщин с повышенной СЖ во время беременности [53]. Авторы полагают, что в молодости, которая соответствует началу патогенетического континуума, эффективность профилактического вмешательства может быть существенно выше по сравнению с более зрелым возрастом [54-56]. По этой причине ряд авторов проводит целенаправленное изучение лиц активного возраста, включая молодёжь с помощью определения CAVI на предмет оценки их артериальной жёсткости, как главной детерминанты сосудистого старения и особенностей её связи с основными ФР на самом начальном этапе патогенетического континуума, которому соответствуют представители этой возрастной категории [57-60]. С использованием этого показателя в Российской Федерации выполняются популяционные исследования регионального и национального масштаба [61-63].

Особенности диагностики сосудистого старения у лиц молодого возраста

Эффективная организация системы профилактических ангиологических скринингов молодых людей требует выяснения возрастной специфики по разным направлениям. Например, для молодых людей среди проблем со здоровьем весьма значимой является наличие разнообразной очаговой хронической инфекции, среди которой чаще всего встречается патология ЛОР-органов — хронический тонзиллит, рецидивирующие синуситы и др. Их изучение у молодых людей во взаимосвязи с СЖ показало важную роль этой инфекционно-воспалительной патологии как дополнительного, но весомого ФР в отношении ускорения сосудистого старения [64, 65]. Опыт авторов настоящего обзора показывает нередкое наличие у лиц молодого возраста ещё и инфекционно-воспалительной патологии мочевыделительной системы.

Также к возрастной специфике обсуждаемого контингента относится дисплазия соединительной ткани, которая встречается среди молодых людей гораздо чаще по сравнению с более зрелым контин-

гентом и тем более по сравнению с пожилым контингентом [66]. При проведении скрининга молодых людей следует также учитывать, что повышенная СЖ требует своевременной дифференцировки с проявлением той или иной генетически детерминированной дисфункции соединительной ткани по типу её дисплазии [60], которая всё чаще встречается у современных молодых людей. Именно поэтому в Российской Федерации регулярно выходят профильные национальные рекомендации [66, 67], в соответствии с которыми следует формировать подходы к диагностике дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста и их ведению. В соответствии с последними установками такой диагноз можно устанавливать при достижении суммы балльной оценки соответствующих фенотипических признаков в виде диагностического коэффициента на уровне +17 и более. Иными словами, ангиологический скрининг у современной молодёжи следует сочетать с одновременным проведением фенотипического скрининга внешних стигм дизэмбриогенеза, представленных в специальном диагностическом перечне последних национальных рекомендаций [66].

Показано также, что частота встречаемости большинства факторов сердечно-сосудистого риска за время обучения в медицинском вузе с первого по шестой курс неуклонно повышается, особенно это касается случаев повышенного АД и избыточной массы тела/ожирения [68]. Но при этом с помощью CAVI установлено отсутствие у лиц молодого возраста от 18 до 25 лет значимой корреляционной связи СЖ с большинством основных факторов СС риска. Исключение составляют возраст и индекс массы тела [69]. У СЖ выявлена статистически значимая положительная связь с возрастом, а с индексом массы тела получен неожиданный результат в виде статистически значимой обратной связи умеренной силы. Так как подобная связь у более взрослого контингента отличается позитивной направленностью [70], то авторы объяснили снижение СЖ у обсуждаемого возрастного контингента развитием адаптивной реакции средней оболочки артерий (медиа) в ответ на тренирующей эффект на сосудистую систему со стороны увеличенной массы тела и назвали этот феномен «молодёжным парадоксом ожирения». Причём улучшение эластического потенциала артерий при этом происходит несмотря на ухудшение гемодинамического и метаболического статуса в смысле развития АГ и дислипидемии. Педиатры сходный эффект недавно описали у полных детей и подростков [71]. При изучении взаимосвязи СЖ с ожирением у лиц из разных возрастных групп установлено, что направленность этой связи меняется с возрастом — из отрицательной в детстве и молодости она постепенно становится позитивной в зрелые и преклонные годы жизни [31]. Так как этот переход сильнее тормозится в случае более раннего осуществления профилактических вмешательств,

то их начало у молодого контингента не следует откладывать, несмотря на благополучный эластический потенциал.

Изучен также этнический фактор во взаимосвязи с CAVI среди студентов, проживающих в многонациональном Северо-Кавказском Федеральном округе [72]. Оказалось, что у молодых представителей кавказского этноса зарегистрирована статистически значимо более низкая СЖ по сравнению со сверстниками из славянского этноса. Авторами высказано предположение о возможной позитивной роли национальных особенностей питания, включающих широкое распространение кисломолочных продуктов в рационе у коренных народов Северного Кавказа. Но углублённое сравнительное исследование профилей ФР у этих этнических групп молодёжи продолжается, и оно включает, как дистанционный анализ указанных факторов у представителей всех республик Северо-Кавказского Федерального округа, так и оценку их влияния на целый комплекс гемодинамических показателей, включая CAVI.

Преждевременное старение артерий и его профилактика у лиц молодого возраста

В настоящее время уже определены референсные значения CAVI для лиц разного возраста, включая молодой [18]. Установлены количественные параметры фенотипов здорового, обычного и раннего сосудистого старения или синдрома EVA у молодых людей на базе результатов CAVI-терцильного анализа однородной молодёжной выборки с учетом пола с целью поиска оптимальных путей для проведения массового инструментального скрининга СЖ у студенческой молодёжи [19]. Оценка принадлежности к тому или иному фенотипу сосудистого старения представляется весьма перспективной скрининговой технологией, позволяющей оптимизировать превентивные вмешательства на доклиническом этапе у лиц молодого возраста с теми или иными ФР [59].

Своевременная оценка фенотипов сосудистого старения у молодёжи открывает возможность дальнейшей оптимизации способов борьбы с основными СС заболеваниями на доклиническом этапе их развития за счёт совершенствования ранней первичной профилактики [73] с акцентом на формирование индивидуализированных программ немедикаментозных превентивных вмешательств, нацеленных на трансформацию синдрома EVA в фенотип обычного или даже благоприятного сосудистого старения с последующим их поддержанием в условиях динамического контроля CAVI. Подобные превентивные вмешательства строятся на коррекции поведенческих ФР и в первую очередь на исправлении негативных пищевых стереотипов, которые, как

оказалось, способны тормозить процессы старения артериальной стенки и длительно поддерживать их на приемлемом уровне [74, 75]. Для успешного внедрения таких технологий крайне важна приверженность со стороны лиц молодого возраста, и в этом плане у оценки СЖ и сосудистого возраста на аппарате VaSera имеется важное преимущество, которое заключается в том, что такая оценка способствует заметному повышению их мотивации в аспекте вовлечения в проведение превентивных мероприятий [76], что представляется важным моментом по причине психологических особенностей обсуждаемого возрастного контингента в аспекте игнорирования объективных угроз своему здоровью. Сейчас российскими авторами начато проведение среди лиц молодого возраста комплексного инструментального скрининга, включающего помимо определения CAVI ещё и толщину комплекса интима-медиа, которая позволяет судить о наличии доклинического атеросклероза у этой возрастной категории [76]. Таким образом появляется возможность дифференцированной оценки состояния различных слоёв сосудистой стенки задолго до клинической манифестации основной СС патологии [72, 77], что, в свою очередь, откроет возможность осуществления более индивидуализированного подхода к формированию профилактических программ среди молодых людей.

Заключение

Представленный обзор современной литературы о диагностических и прогностических возможностях такого показателя СЖ, как CAVI свидетельствует о несомненных его преимуществах по сравнению со СПВ в аспекте широкого применения, особенно в рамках массового скрининга. Получение в последние годы многочисленных данных о наличии предиктивного потенциала указанного показателя открывает перспективы его использования для оценки риска возможных исходов основной СС патологии уже на доклиническом этапе её течения, которому соответствуют лица молодого возраста. Для этого следует шире внедрять инструментальный скрининг в работу студенческих поликлиник, университетских центров здоровья и других подразделений первичного звена здравоохранения. Осуществление такого подхода в национальных масштабах может внести реальный вклад в борьбу с СС заболеваниями в Российской Федерации в целом.

Отношения и Деятельность: нет
Relationships and Activities: none.

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

1. Budoff MJ, Alpert B, Chirinos JA, et al. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index. *Am J Hypertens*. 2022;35(5):441-53. DOI:10.1093/ajh/hpab178.
2. Yasuharu T, Setoh K, Kawaguchi T, et al.; Nagahama study group. Brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index are associated with future cardiovascular events in a general population: The Nagahama study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(7):1390-8. DOI:10.1111/jch.14294.
3. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27. DOI:10.1016/j.jacc.2009.10.061.
4. Ben-Shlomo Y, Spear M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46. DOI:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
5. Pase MP, Herbert A, Grima NA, et al. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2012;42(7):808-15. DOI:10.1111/j.1445-5994.2011.02645.x.
6. Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, et al.; CRIC Study Investigators. Association of pulse wave velocity with chronic kidney disease progression and mortality: findings from the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension*. 2018;71(6):1101-7. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10648.
7. Munakata M, Konno S, Miura Y, Yoshinaga K; J-TOPP Study Group. Prognostic significance of the brachial-ankle pulse wave velocity in patients with essential hypertension: final results of the J-TOPP study. *Hypertens Res*. 2012;35(8):839-42. DOI:10.1038/hr.2012.53.
8. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90. DOI:10.1161/01.cir.0000033824.02722.f7.
9. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1377-83. DOI:10.1016/j.jacc.2007.10.065.
10. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-81. DOI:10.1001/2012.jama.10503.
11. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al.; Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384-90. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.483628.
12. Maroulès CD, Khera A, Ayers C, et al. Cardiovascular outcome associations among cardiovascular magnetic resonance measures of arterial stiffness: the Dallas heart study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):33. DOI:10.1186/1532-429X-16-33.
13. Yingchongcharoen T, Limpijankit T, Jongjirasiri S, et al. Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score). *Heart Asia*. 2012;4(1):77-82. DOI:10.1136/heartasia-2011-010079.
14. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3664. DOI:10.3390/ijms20153664.
15. Trifonova SS, Gaisnenok OV, Sidorenko BA. [Application of Methods of Assessment of Vascular Wall Stiffness in Clinical Practice: Capabilities of Cardio-Ankle Vascular Index]. *Kardiologiya*. 2015;55(4):61-6. (In Russ.) [Трифоновна С.С., Гайсёнок О.В., Сидоренко Б.А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности кардио-лодыжечного сосудистого индекса. *Кардиология*. 2015;55(4):61-6]. DOI:10.18565/cardio.2015.4.61-66.
16. Saiki A, Ohira M, Yamaguchi T, et al. New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(8):732-48. DOI:10.5551/jat.RV17043.
17. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021;78(6):493-501. DOI:10.1016/j.jjcc.2021.07.011.
18. Safronova T, Kravtsova A, Vavilov S, et al. Model-Based Assessment of the Reference Values of CAVI in Healthy Russian Population and Benchmarking With CAVIO. *Am J Hypertens*. 2024;37(1):77-84. DOI:10.1093/ajh/hpad082.
19. Evseev ME, Sergeeva OV, Kudryavtseva VD, et al. EVA syndrome and hypertension in young people according to the work of the University Health Center of the StSMU. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2023;29(5):505-17. (In Russ.) [Евсеева М.Е., Сергеева О.В., Кудрявцева В.Д., и др. Синдром EVA и артериальная гипертензия у лиц молодого возраста по данным работы Университетского центра здоровья СтГМУ. *Артериальная гипертензия*. 2023;29(5):505-17]. DOI:10.18705/1607-419X-2023-29-5-505-517.
20. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
21. Matsumoto S, Nakanishi R, Luo Y, et al. The relationship between cardio-ankle vascular index and subclinical atherosclerosis evaluated by cardiac computed tomographic angiography. *Clin Cardiol*. 2017;40(8):549-53. DOI:10.1002/clc.22695.
22. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, et al. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J*. 2008;72(4):598-604. DOI:10.1253/circj.72.598.
23. Izuhara M, Shioji K, Kadota S, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J*. 2008;72(11):1762-7. DOI:10.1253/circj.cj-08-0152.
24. Park JB, Park HE, Choi SY, et al. Relation between cardio-ankle vascular index and coronary artery calcification or stenosis in asymptomatic subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(6):557-67. DOI:10.5551/jat.15149.
25. Birudaraju D, Cherukuri L, Kinninger A, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index and obstructive coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2020;31(6):550-5. DOI:10.1097/MCA.0000000000000872.
26. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, et al.; Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis*. 2015;242(2):461-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003.
27. Kubota Y, Maebuchi D, Takei M, et al. Cardio-Ankle Vascular Index is a predictor of cardiovascular events. *Artery Res*. 2011;5(1):91-6. DOI:10.1016/j.artres.2011.03.005.
28. Laucevičius A, Rylisškė L, Balseytė J, et al. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients. *Medicina (Kaunas)*. 2015;51(3):152-8. DOI:10.1016/j.medic.2015.05.001.
29. Sato Y, Nagayama D, Saiki A, et al. Cardio-Ankle Vascular Index is independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(5):596-605. DOI:10.5551/jat.31385.
30. Chung SL, Yang CC, Chen CC, et al. Coronary artery calcium score compared with cardio-ankle vascular index in the prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(12):1255-65. DOI:10.5551/jat.29926.
31. Avolio A. Arterial stiffness. *Pulse (Basel)*. 2013;1(1):14-28. DOI:10.1159/000348620.
32. Shirai K, Hiruta N, Song M, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(11):924-38. DOI:10.5551/jat.7716.
33. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, et al. Physiological Diagnosis Criteria for Vascular Failure Committee. Physiological diagnostic criteria for vascular failure. *Hypertension*. 2018;72(5):1060-71. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11554.
34. Masugata H, Senda S, Okuyama H, et al. Comparison of central blood pressure and cardio-ankle vascular index for association with cardiac function in treated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2009;32(12):1136-42. DOI:10.1038/hr.2009.157.
35. Alghatrif M, Strait JB, Morrell CH, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2013;62(5):934-41. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
36. Xuereb RA, Magri CJ, Xuereb RG. Arterial Stiffness and its Impact on Cardiovascular Health. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(10):1337-49. DOI:10.1007/s11886-023-01951-1.
37. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension The ARIC study. *Hypertension*. 1999;34(2):201-6. DOI:10.1161/01.hyp.34.2.201.
38. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, et al. Brachialankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24(6):667-73. DOI:10.1038/ajh.2011.19.
39. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;45(3):426-31. DOI:10.1161/01.HYP.0000157818.58878.93.
40. Murray EC, Delles C, Orzechowski P, et al. Vascular phenotypes in early hypertension. *J Hum Hypertens*. 2023;37(10):898-906. DOI:10.1038/s41371-022-00794-7.
41. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
42. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:6. DOI:10.3389/fcvm.2020.00006.
43. Rizzoni D, Agabiti-Rosei E. Structural abnormalities of small resistance arteries in essential hypertension. *Intern Emerg Med*. 2012;7(3):205-12. DOI:10.1007/s11739-011-0548-0.
44. Kim HL. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*. 2023;29(1):31. DOI:10.1186/s40885-023-00258-1.
45. Renna NF, de Las HN, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *Int J Hypertens*. 2013;2013:808353. DOI:10.1155/2013/808353.

46. Qiu H, Zhu Y, Sun Z, et al. Short communication: vascular smooth muscle cell stiffness as a mechanism for increased aortic stiffness with aging. *Circ Res*. 2010;107(5):615-9. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.221846.
47. Martinez-Lemus LA, Hill MA, Meininger GA. The plastic nature of the vascular wall: a continuum of remodeling events contributing to control of arteriolar diameter and structure. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:45-57. DOI:10.1152/physiol.00029.2008.
48. Matsushita K, Ding N, Kim ED, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):16-24. DOI:10.1111/jch.13425.
49. Harary D, Akinyemi A, Charron MJ, et al. Fetal Growth and Intrauterine Epigenetic Programming of Obesity and Cardiometabolic Disease. *Neoreviews*. 2022;23(6):e363-72. DOI:10.1542/neo.23-6-e363.
50. Tain YL, Hsu CN. Interplay between maternal nutrition and epigenetic programming on offspring hypertension. *J Nutr Biochem*. 2024;127:109604. DOI:10.1016/j.jnutbio.2024.109604.
51. Lurbe E, Ingelfinger J. Developmental and Early Life Origins of Cardiometabolic Risk Factors: Novel Findings and Implications. *Hypertension*. 2021;77(2):308-18. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14592.
52. Liang J, Xu C, Liu Q, et al. Association between birth weight and risk of cardiovascular disease: Evidence from UK Biobank. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(9):2637-43. DOI:10.1016/j.numecd.2021.05.017.
53. Evseeva M, Sergeeva O, Mazurakova A, et al. Pre-pregnancy check-up of maternal vascular status and associated phenotype is crucial for the health of mother and offspring. *EPMA J*. 2022;13(3):351-66. DOI:10.1007/s13167-022-00294-1.
54. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Concept of extremes in vascular aging from early vascular aging to supernormal vascular aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218-28. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.
55. Nilsson Wadström B, Engström G, Nilsson P. Exploring and comparing definitions of healthy vascular ageing in the population: characteristics and prospective cardiovascular risk. *J Hum Hypertens*. 2021;35(5):428-36. DOI:10.1038/s41371-020-0353-1.
56. Sumin AN, Shcheglova AV. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index — What We Know and What We Strive for. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):619-67. (In Russ.) [Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса — что мы знаем, и к чему стремимся. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(4):619-67]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-09.
57. Podzolkov VI, Bragina AE, Druzhinina NA, Mohammadi LN. E-cigarette Smoking (Vaping) and Markers of Vascular Wall Damage in Young Subjects without Cardiovascular Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):521-7. (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Мохаммади Л.Н. Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(4):521-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-04.
58. Milyagin VA, Lexina YuN, Milyagina IV. Determination of early vascular remodeling (aging). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2012;(2):46-50. (In Russ.) [Милягин В.А., Лексина Ю.Н., Милягина И.В. Определение раннего ремоделирования (старения) сосудов. Архив внутренней медицины. 2012;(2):46-50]. DOI:10.20514/2226-6704-2012-0-2-46-50.
59. Rotar OP, Boiarinova MA, Tolkunova KM, et al. Vascular aging phenotypes in Russian population — biological, social, and behavioral determinants. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2970. (In Russ.) [Ротарь О.П., Бояринова М.А., Толкунова К.М. и др. Фенотипы сосудистого старения в российской популяции — биологические и социально-поведенческие детерминанты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2970]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2970.
60. Evseeva ME, Eremin MV, Rostovtseva MV, et al. Vascular aging phenotypes based on VaSera-screening results in young people with hypertension: Place of connective tissue dysplasia. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(2):188-205. (In Russ.) [Евсеева М.Е., Еремин М.В., Ростовцева М.В. и др. Фенотипы сосудистого старения по данным VaSera-скрининга у молодых людей с наличием артериальной гипертензии. Место дисплазии соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):188-205]. DOI:10.18705/1607-419X-2021-27-2-188-205.
61. Sumin AN, Bezdenzhnykh NA, Fedorova NV, et al. The values of cardio-ankle vascular and ankle-brachial indices in patients with carbohydrate metabolic disorders: The ESSE-RF study in the Kemerovo Region. *Therapeutic Archive*. 2016; 88(12):1120. (In Russ.) [Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Федорова Н.В. и др. Значения сердечно-лодыжечного сосудистого и лодыжечно-плечевого индексов у пациентов с нарушениями углеводного обмена (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Терапевтический архив. 2016;88(12):11-20]. DOI:10.17116/terarkh2016881211-20.
62. Sumin AN, Bezdenzhnykh NA, Fedorova NV et al. The relationship of visceral obesity and cardio-ankle vascular index with impaired glucose metabolism according to the ESSE_RF study in west siberian region. *Clinical Medicine*. 2018;96(2):137-46. (In Russ.) [Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Федорова Н.В. и др. Взаимосвязь висцерального ожирения и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с нарушениями углеводного обмена по данным исследования ЭССЕ-РФ в регионе Западной Сибири. Клиническая медицина. 2018;96(2):137-46]. DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-2-137-146.
63. Evseeva ME, Eremin MV, Rostovtseva MV, et al. Phenotypes of early and favorable vascular aging in young people depending on the risk factors and presence of connective tissue dysplasia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2524. (In Russ.) [Евсеева М.Е., Еремин М.В., Ростовцева М.В. и др. Фенотипы преждевременного и благоприятного сосудистого старения у лиц молодого возраста с учетом профиля факторов риска и дисплазии соединительной ткани. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2524]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2524.
64. Eremin MV, Simkhes EV, Evseeva ME, Koshel' IV. Tonsillar problem and its cardiovascular aspects at the present stage. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(6):39-45. (In Russ.) [Еремин М.В., Симхес Е.В., Евсеева М.Е., Кошель И.В. Тонзиллярная проблема и ее сердечно-сосудистые аспекты на современном этапе. Российская оториноларингология. 2023;22(6):39-45]. DOI:10.18692/1810-4800-2023-6-39-45.
65. Evseeva ME, Eremin MV, Itayantseva EV, et al. Vascular stiffness, central pressure and some indicators of myocardial function in the presence of decompensated chronic tonsillitis. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):229-33. (In Russ.) [Евсеева М.Е., Еремин М.В., Итальянцева Е.В. и др. Сосудистая ригидность, центральное давление и некоторые показатели функционирования миокарда при декомпенсированном хроническом тонзиллите. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(2):229-33]. DOI:10.14300/mnnc.2020.15054.
66. Akatova EV, Arutyunov GP, Baranov AA, et al. Clinical recommendations. Undifferentiated connective tissue dysplasia. *Therapy*. 2024;10(S5):1-43. (In Russ.) [Акатова Е.В., Арутюнов Г.П., Баранов А.А. и др. Клинические рекомендации. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Терапия. 2024;10(S5):1-43]. DOI:10.18565/therapy.2024.5suppl.1-43.
67. Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;18(1):1-32. (In Russ.) [Наследственные нарушения соединительной ткани. Диагностика и лечение. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2013;18(1):1-32]. DOI:10.15829/1560-4071-2013-151-5-32.
68. Evseeva ME, Eremin MV, Sergeeva OV, et al. Prospective analysis of the major risk factors and vascular status in students during the period of education at a medical university. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5143. (In Russ.) [Евсеева М.Е., Еремин М.В., Сергеева О.С. и др. Проспективный анализ основных факторов риска и сосудистого статуса у студентов за время обучения в медицинском ВУЗе. Российский кардиологический журнал. 2023;28(2):5143]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5143.
69. Evseeva ME, Sergeeva OV, Rusidi AV, et al. Youth obesity paradox from the perspective of vascular stiffness, blood pressure and metabolic status. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5739. (In Russ.) [Евсеева М.Е., Сергеева О.В., Русиди А.В. и др. Молодёжный "парадокс ожирения" с позиций сосудистой жёсткости, уровня артериального давления и метаболического статуса. Российский кардиологический журнал. 2024;29(5):5739]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5739.
70. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. Correlations of different structural and functional characteristics of arterial wall with traditional cardiovascular risk factors in healthy people of different age. Part 2. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):244-52. (In Russ.) [Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У. и др. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(3):244-52]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252.
71. Chiesa ST, Charakida M, Deanfield JE. Adolescent health and future cardiovascular disability: it's never too early to think about prevention. *Eur Heart J*. 2020;41(15):1511-3. DOI:10.1093/eurheartj/ehz869.
72. Evseeva ME, Sergeeva OV, Simkhes EV, et al. Risk factor profile and vascular stiffness in young people living in the North Caucasian Federal District according to remote survey and angiology screening. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(2):8693. (In Russ.) [Евсеева М.Е., Сергеева О.В., Симхес Е.В. и др. Профиль факторов риска и сосудистая жесткость у лиц молодого возраста, проживающих в Северо-Кавказском Федеральном округе, по данным дистанционного опроса и ангиологического скрининга. Профилактическая медицина. 2023;26(2):8693]. DOI:10.17116/profmed20232602186.
73. Evseeva ME, Sergeeva OV, Eremin MV, et al. Early vascular aging in young adults is instrumental as the screening tool to combat CVD epidemics in the population. In: Wang editor. *All Around Suboptimal Health. Advanced Approaches by Predictive, Preventive and Personalised Medicine for Healthy Populations*. Cham, Springer; 2024; pp. 139-70. DOI:10.1007/978-3-031-46891-9_12.
74. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2018;71(3):389-402. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439.

75. Li A, Yan J, Zhao Y, et al. Vascular Aging: Assessment and Intervention. Clin Interv Aging. 2023;18:1373-95. DOI:10.2147/CIA.S423373.
76. Evseyeva ME, Sergeeva OV, Rusidi AV, et al. The vascular aging and the formation of sanogenic thinking in students in the aspect of the youth healthcare system optimizing. Russian Journal of Preventive Medicine. 2024;27(9):7581. (In Russ.) [Евсеева М.Е., Сергеева О.В., Русиди А.В. и др. Сосудистое старение и формирование саногенного мышления у студентов в аспекте оптимизации системы здоровьесбережения молодежи. Профилактическая медицина. 2024;27(9):75-81]. DOI:10.17116/profmed20242709175.
77. Chiesa ST, Charakida M, Georgiopoulos G, et al. Determinants of Intima-Media Thickness in the Young: The ALSPAC Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(2):468-78. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.08.026.

Сведения об Авторах/About the Authors

Евсеева Мария Евгеньевна [Mariya E. Evseyeva]

eLibrary SPIN 5468-8929, ORCID 0000-0001-9579-252X

Ерёмин Михаил Владимирович [Mikhail V. Eremin]

eLibrary SPIN 8789-6865, ORCID 0000-0002-9971-8930

Сергеева Оксана Владимировна [Oksana V. Sergeeva]

eLibrary SPIN 8930-6646, ORCID 0000-0002-5273-5194

Гусева Анастасия Викторовна [Anastasiya V. Guseva]

ORCID 0009-0007-4912-1638

Звягинцева Елена Михайловна [Elena M. Zvyagintseva]

ORCID 0009-0007-5947-3901

Кудрявцева Виктория Дмитриевна [Viktoriya D. Kudryavtseva]

eLibrary SPIN 3135-8004, ORCID 0000-0002-7921-9544

Крючков Михаил Сергеевич [Mikhail S. Kryuchkov]

eLibrary SPIN 7145-5109, ORCID 0000-0002-4558-1422

Фурсова Елена Николаевна [Elena N. Fursova]

eLibrary SPIN 7814-0592, ORCID 0000-0002-9459-7033

Мажаров Виктор Николаевич [Victor N. Mazharov]

ORCID 0000-0003-3889-6271

Ходжаян Анна Борисовна [Anna B. Khodzhayan]

eLibrary SPIN 9687-6814, ORCID 0000-0002-0428-2899

Плейотропные свойства прямых оральных антикоагулянтов — новые горизонты терапии

Давтян П. А.*, Загидуллин Н. Ш.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), включая ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, аписабан, эдоксабан) и прямой ингибитор тромбина (дабигатран), широко применяются для профилактики и лечения тромботических осложнений, в частности при эндопротезировании крупных суставов, неклапанной фибрилляции предсердий (ФП), а также в составе двойной антитромботической терапии (антикоагулянт + антиагрегант) у пациентов после острого коронарного синдрома и чрескожных коронарных вмешательств, особенно в контексте сопутствующей ФП и повышенного риска системной эмболии. В последние годы значительно усиливается интерес к исследованию плейотропных эффектов ПОАК, выходящих за пределы их основного антикоагулянтного действия. Накапливающиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о наличии у этих препаратов дополнительных фармакологических свойств — в частности, противовоспалительного, антиаритмического и нейропротективного действия. Предложенные молекулярные и клеточные механизмы включают снижение уровня провоспалительных цитокинов, модуляцию функций эндотелия, уменьшение выраженности оксидативного стресса, а также положительное влияние на процессы ремоделирования миокарда и нейроваскулярную защиту. Подобные плейотропные эффекты могут играть важную патофизиологическую роль в замедлении прогрессирования сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, способствуя уменьшению частоты осложнений и улучшая клинические исходы пациентов. Понимание плейотропных свойств ПОАК формирует предпосылки для их более широкого клинического применения в составе комплексной терапии сердечно-сосудистых, воспалительных и цереброваскулярных заболеваний. В настоящем обзоре рассматриваются современные данные о плейотропных свойствах ПОАК и обсуждается их потенциальный вклад в повышение эффективности и индивидуализацию фармакотерапии в клинической кардиологии.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, противовоспалительное действие, ангиопротекция, антиаритмическое действие, противовирусная активность, эндотелиальная дисфункция, новая коронавирусная инфекция.



Для цитирования: Давтян П. А., Загидуллин Н. Ш. Плейотропные свойства прямых оральных антикоагулянтов — новые горизонты терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(4):396-403. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3212. EDN: HXL5OY

Pleiotropic properties of direct oral anticoagulants — new therapeutic horizons

Davtyan P. A.*, Zagidullin N. S.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Direct oral anticoagulants (DOACs), including factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) and the direct thrombin inhibitor dabigatran, are widely used for the prevention and treatment of thrombotic complications, particularly in patients undergoing major joint replacement, with atrial fibrillation (AF), as well as part of dual antithrombotic therapy (anticoagulant + antiplatelet) in patients after acute coronary syndrome and percutaneous coronary interventions, especially in the context of concomitant AF and an increased risk of systemic embolism. In recent years, there has been growing interest in studying the pleiotropic effects of DOACs that extend beyond their primary anticoagulant action on the hemostatic system. Accumulating experimental and clinical data suggest that these agents possess additional pharmacological properties — namely, anti-inflammatory, antiarrhythmic, and neuroprotective effects. The proposed molecular and cellular mechanisms include the reduction of proinflammatory cytokine levels, modulation of endothelial function, attenuation of oxidative stress, as well as favorable effects on myocardial remodeling processes and neurovascular protection. Such pleiotropic effects may play a significant pathophysiological role in slowing the progression of cardiovascular and cerebrovascular diseases, contributing to the reduction of complications and improvement of clinical outcomes. Understanding the pleiotropic properties of DOACs provides a foundation for their broader clinical application as part of integrated treatment strategies for cardiovascular, inflammatory, and cerebrovascular diseases. This review summarizes current data on the pleiotropic actions of oral anticoagulants and discusses their potential contribution to enhancing the effectiveness and individualization of pharmacotherapy in clinical cardiology.

Keywords: DOACs, anti-inflammatory effect, angioprotection, antiarrhythmic effect, antiviral activity, endothelial dysfunction, new coronavirus infection.

For citation: Davtyan P. A., Zagidullin N. S. Pleiotropic properties of direct oral anticoagulants — new therapeutic horizons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(4):396-403. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3212. EDN: HXL5OY

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): i@pdavtyan.ru

Received/Поступила: 26.06.2025

Review received/Рецензия получена: 01.08.2025

Accepted/Принята в печать: 11.08.2025

Введение

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) за последние два десятилетия существенно изменили стратегию профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. Их внедрение привело к смене парадигмы в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), а также в лечении и профилактике венозной тромбоэмболии, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию лёгочной артерии [1]. Несмотря на то, что антагонисты витамина К (АВК) на протяжении более 60 лет оставались стандартной терапией [2], накопление убедительных данных рандомизированных клинических исследований и более высокий уровень клинической управляемости способствовали широкому распространению ПОАК в клинической практике [3-5]. На сегодняшний день доступны две основные группы ПОАК: прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и прямые ингибиторы активированного фактора Ха ((ФХа), ривароксабан, апиксабан и эдоксабан).

Кроме антикоагулянтного действия, в последнее время активно обсуждаются плейотропные свойства ПОАК. В частности, имеются данные о противовоспалительном действии, связанном с ингибированием факторов свертывания, вовлечённых в провоспалительные патофизиологические пути при сердечно-сосудистых заболеваниях [3, 4]. Экспериментальные и клинические исследования также указывают на возможные противовирусные свойства, особенно в контексте респираторных вирусных инфекций, включая новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), где участие тромбина и ФХа может способствовать усилению воспаления и вирусной репликации [6]. Дополнительно обсуждается потенциальный антиаритмический эффект ПОАК, который, вероятно, обусловлен их способностью снижать уровень воспалительных медиаторов, участвующих в патогенезе ФП.

Кроме того, предполагается, что нейропротективные свойства этих препаратов могут способствовать снижению риска когнитивных нарушений, особенно у пациентов с ФП [7].

Настоящий нарративный обзор посвящён анализу современных данных о плейотропных эффектах ПОАК.

Характеристика ПОАК

ПОАК обладают рядом фармакологических преимуществ по сравнению с АВК: фиксированная дозировка, отсутствие необходимости в регулярном мониторинге международного нормализованного отношения, быстрое начало действия, короткий период полувыведения, а также меньшая выраженность лекарственных и пищевых взаимодействий [8].

Клинические исследования продемонстрировали не меньшую эффективность ПОАК по сравнению с АВК при более высоком профиле безопасности, что делает их предпочтительной альтернативой в профилактике тромбоэмболических осложнений, в частности у пациентов с ФП [3, 5, 9, 10]. Дабигатран, ривароксабан и апиксабан на сегодняшний день являются препаратами выбора для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с неклапанной ФП. Эффективность и безопасность каждого из этих препаратов подтверждена результатами масштабных многоцентровых рандомизированных исследований: RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE, соответственно [11-13].

Противовоспалительная активность ПОАК

ПОАК помимо своего основного антикоагулянтного действия, демонстрируют значительные противовоспалительные свойства, что расширяет их терапевтический потенциал в различных клинических сценариях. Факторы свёртывания, в частности тромбин и ФХа, помимо своей центральной роли в каскаде коагуляции, выполняют важные функции в регуляции воспалительного ответа. В частности, Г. С. Галяутдинов и соавт. [3] показали, что применение ПОАК сопровождается снижением уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли (ФНО)-α) и улучшением функционального состояния эндотелия, что может играть важную роль в уменьшении сосудистого воспаления. О. И. Боева и соавт. подчёркивают, что плейотропные эффекты ПОАК, включая подавление воспалительной активации эндотелия и снижение выраженности оксидативного стресса, способны дополнительно снижать кардиоваскулярный риск у пациентов с ФП и сопутствующим атеросклерозом [14]. Данные исследования Н. Macleod и соавт. [15] подтверждают противовоспалительный потенциал ПОАК в онкологической популяции: установлено, что у пациентов с тромбозом, ассоциированным с онкологическим процессом, терапия ПОАК не приводит к увеличению уровней циркулирующих внеклеточных везикул и воспалительных цитокинов, что сопоставимо с эффектом низкомолекулярных гепаринов.

Исследования показывают, что ФХа, взаимодействуя с рецептором эффекторной клеточной протеазы-1, может выступать медиатором острого воспаления *in vivo*. Этот механизм способствует усилению как коагуляционного, так и воспалительного ответа, что в свою очередь может приводить к повреждению тканей [16-19]. Было также установлено, что воздействие ФХа на эндотелиальные клетки пупочной вены человека вызывает дозозависимую стимуляцию продукции ключевых провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-8 и моноцитарный хемотаксический про-

теин 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), а также повышает экспрессию молекул адгезии, включая Е-селектин, межклеточную молекулу адгезии-1 и сосудистую молекулу адгезии-1 [17]. В результате усиливается адгезия полиморфно-ядерных лейкоцитов к эндотелию, что является важным этапом воспалительного процесса. Доказано, что активность ФХа в этом контексте зависит от его каталитического центра, поскольку заблокированная форма ФХа не оказывала влияния на продукцию цитокинов и экспрессию молекул адгезии [17]. Помимо этого, ФХа усиливает действие тромбина, провоцируя кальций-зависимые и провоспалительные реакции в эндотелиальных клетках [18]. Он также способен индуцировать профибротические и воспалительные процессы в фибробластах [20], тканях предсердия человека [20] и макрофагах линии RAW 264.7 [21] через активацию рецептора, активируемого протеазой-2 (PAR-2) [16, 22] (рис. 1).

Таким образом, сигнальные механизмы, опосредованные ФХа, играют важную роль в развитии воспалительных реакций, способствуют эндотелиальной дисфункции, окислительному стрессу, нарушению функции гладкомышечных клеток сосудов, а также активации иммунных клеток и воспалительных процессов [19-21].

ПОАК могут модулировать воспалительные и фибротические процессы. Ингибитор ФХа в экспериментальных условиях продемонстрировал способность подавлять продукцию MCP-1 в эндотелиальных клетках за счет блокады сигнального пути через активируемый протеиназой рецептор 1 (PAR)-1 [17].

Исследования А. Goette и соавт. показали, что эдоксабан подавляет провоспалительные сигнальные пути, уменьшая экспрессию цитокинов и фибробластов, а также снижает активность рецепторов PAR-1 и PAR-2, что может замедлять развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [23]. Прием ривароксабана по данным исследования X-VerT приводил к снижению уровней D-димера и ИЛ-6 у пациентов с ФП [24]. В рамках *post hoc*-анализа, проведенного Р. Kirchhof и соавт. было продемонстрировано, что терапия ривароксабаном значительно снижает уровни биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и ИЛ-6 [25]. В свою очередь, исследование V. Raag и соавт. показало, что дабигатран снижает уровни цитокинов и факторов роста, уменьшая провоспалительные реакции и открывая возможности для его использования в терапии воспалительных заболеваний [26].

Апиксабан продемонстрировал противовоспалительный эффект в остром периоде ишемического инсульта: раннее его назначение ассоциировалось со снижением провоспалительных цитокинов и меньшей выраженностью нейровоспаления [27]. Механизм предполагает ингибирование PAR-рецепторов и подавление активности транскрипционного фактора NF-κB, что приводит к снижению экспрессии молекул клеточной адгезии и провоспалительных медиаторов.

Таким образом, использование ПОАК обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Ингибиторы ФХа оказывают влияние на воспалительные механизмы, препятствуя активации протеаз-ак-

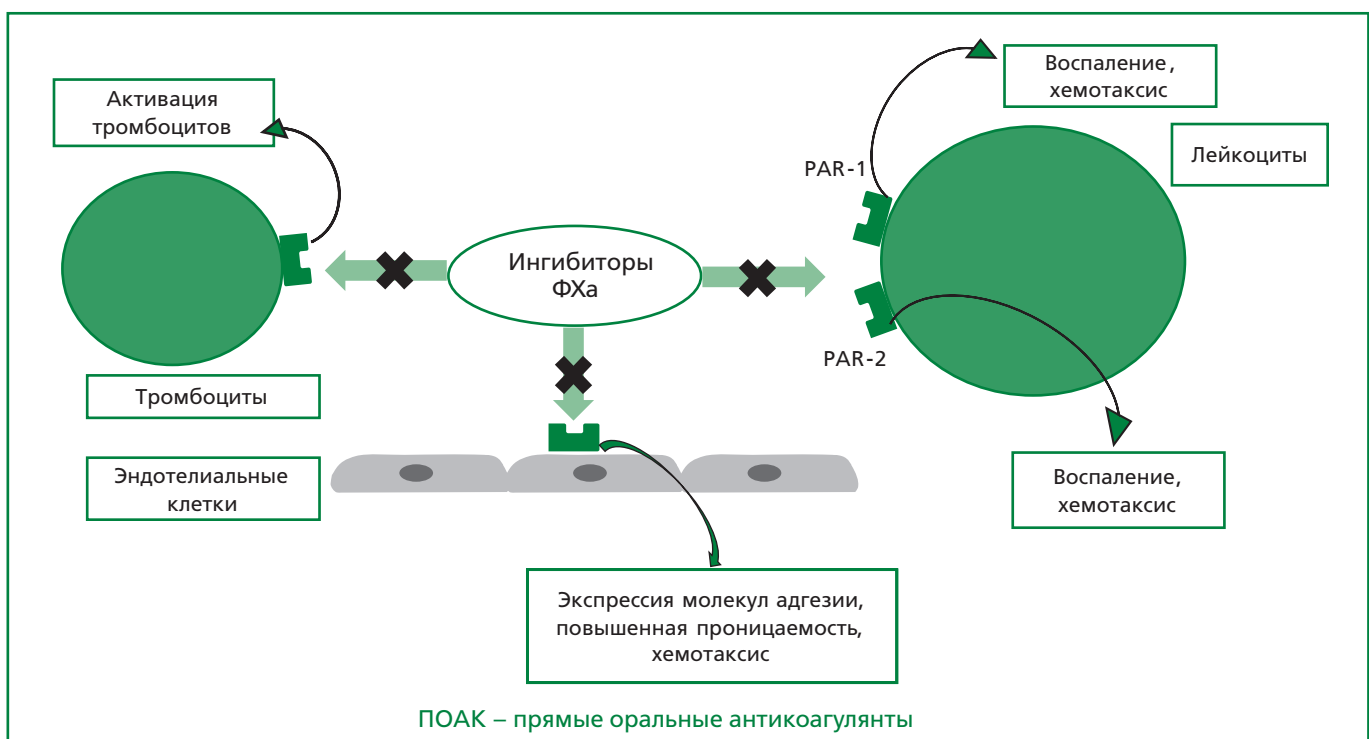


Рисунок. 1. Противовоспалительные эффекты ПОАК.

тивируемых рецепторов, что в свою очередь снижает уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α . Это влияние на воспаление играет ключевую роль в уменьшении сосудистых осложнений и поддержании нормальной функции эндотелия [24, 25].

Противовирусная активность

В дополнение к антикоагулянтному и противовоспалительному действию, всё больше внимания уделяется возможному противовирусному потенциалу ПОАК, в частности ингибиторов ФХа. Исследования последних лет показали, что компоненты системы свёртывания крови активно участвуют не только в формировании тромбоза, но и в патогенезе вирусных инфекций, включая усиление воспаления, повреждение эндотелия и развитие коагулопатий. Противовирусный потенциал ингибиторов ФХа подтверждён на моделях вирусных инфекций. Так, ингибирование ФХа улучшало функцию левого желудочка при миокардите, индуцированном вирусом Коксаки В3, способствуя восстановлению миокарда [28]. Кроме того, было показано снижение заражаемости мышей аденоассоциированным вирусом 2-го типа на фоне терапии ингибитором ФХа [6]. В клетках эндотелия пупочной вены человека ФХа усиливал инфицирование вирусом простого герпеса через активацию PAR-2, что указывает на потенциальную возможность снижения инфекционности при фармакологическом ингибировании ФХа [22].

Данные, полученные с использованием методов молекулярного анализа, демонстрируют потенциальную способность ингибиторов ФХа угнетать активность трансмембранной протеазы TMPRSS2, что расширяет спектр их противовирусной активности [6]. Подобные эффекты описаны и для других РНК-содержащих вирусов. В частности, установлено, что ФХа необходим для эффективной репликации вируса гепатита Е, где он, предположительно, участвует в процессинге полипротеина ORF1 [28]. Следовательно, ингибиторы ФХа могут вмешиваться не только в процесс проникновения вируса, но и в его внутриклеточную репликацию.

Совокупность экспериментальных данных демонстрирует, что прямые ингибиторы ФХа обладают многосторонним противовирусным потенциалом, проявляя как прямое влияние на механизмы проникновения вируса в клетку, так и опосредованное – за счёт модуляции клеточных протеаз и рецепторов (рис. 2). Это указывает на перспективность их использования в качестве дополнительного терапевтического инструмента при лечении вирусных заболеваний [28]. Особенно очевидным это стало в ходе пандемии COVID-19, когда у инфицированных пациентов наблюдались выраженная гиперкоагуляция и системный воспалительный ответ.

Ведение пациентов в постгоспитальном периоде после перенесённой новой коронавирусной инфекции остаётся актуальной клинической задачей, особенно в контексте сохраняющегося воспаления и протромботических состояний, которые сопровождают COVID-19. Одним из ведущих механизмов, способствующих тромбообразованию и сосудистым

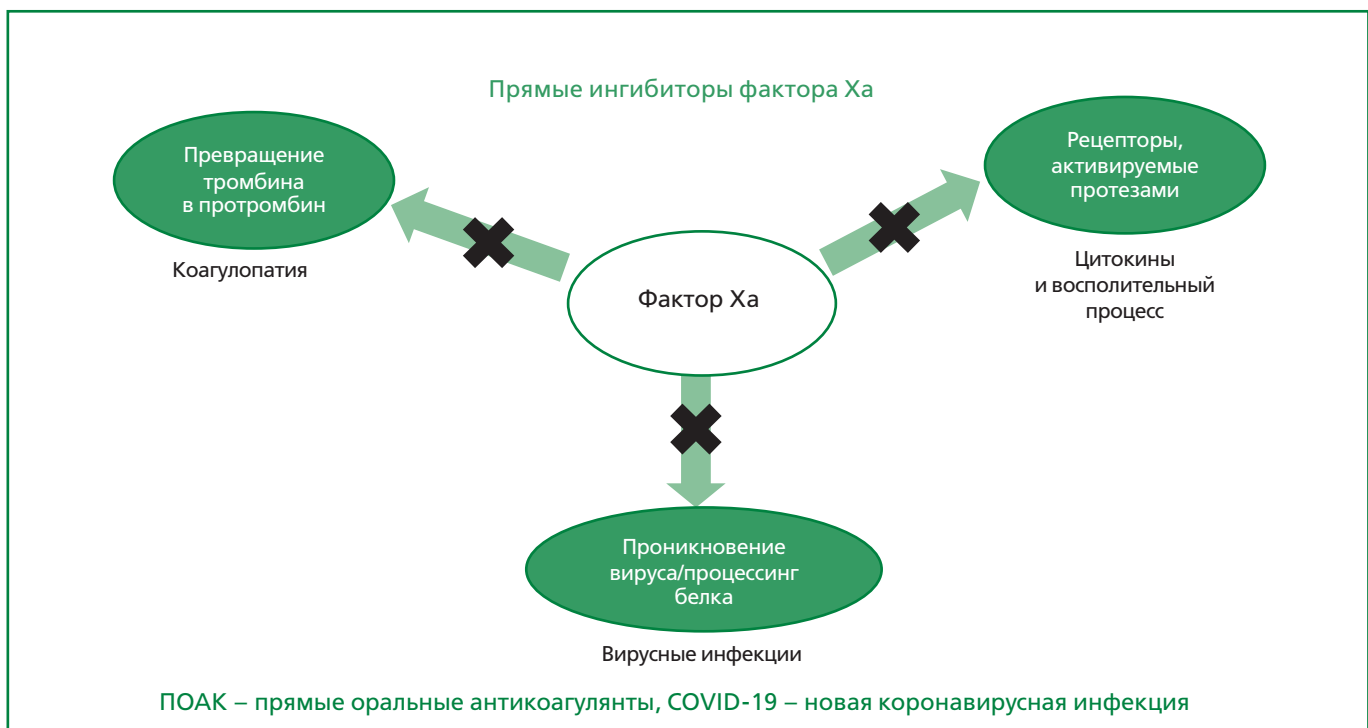


Рисунок 2. Потенциальные противовирусные эффекты ПОАК при COVID-19.

осложнениям после заболевания, является хроническое воспаление, которое сохраняется длительное время после острого периода инфекции. Важным элементом этого процесса являются активация тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция и повышение продукции провоспалительных цитокинов [29, 30].

Экспериментальные исследования показали, что ингибирование ФХа препятствует проникновению SARS-CoV в клетки, подавляя протеолитическое расщепление S-белка на субъединицы S1 и S2. Применение селективного ингибитора ФХа дозозависимо снижало образование вирусных бляшек SARS-CoV в клетках Vero E6, указывая на возможность прямого противовирусного действия [6].

Несмотря на данные о сравнительно низкой частоте тромбоэмболических осложнений в первые 30-45 дней после выписки, крупные исследования демонстрируют сохраняющийся риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при COVID-19 в течение 1 года после выписки из стационара. В проспективном исследовании CORE-19, включавшем >4900 пациентов, госпитализированных с COVID-19, было показано, что в течение 90 дней после выписки у больных отмечалась высокая частота венозных и артериальных тромбоэмболий, а также смертности [29]. Продлённая антикоагулянтная терапия ассоциировалась со снижением риска осложнений на 46% без увеличения серьёзных кровотечений. В рандомизированном исследовании MICHELLE продлённая тромбопрофилактика ривароксабаном (10 мг/сут, 35 дней) у пациентов с COVID-19 и высоким риском венозных тромбоэмболий после выписки статистически значимо снижала комбинированную частоту тромбоэмболических осложнений и сердечно-сосудистой смертности без увеличения риска тяжёлых кровотечений [30].

В исследованиях, проведенных авторами настоящего обзора, было изучено развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 1746 пациентов в отдалённом периоде COVID-19 после выписки из стационара в зависимости от постгоспитальной антикоагулянтной терапии с использованием ПОАК (или ривароксабана 10 мг 1 раз в день, или дабигатрана 110 мг 2 раза в день, или апиксабана 2,5 мг 2 раза в день на протяжении 4 недель) [31]. Было показано, что у пациентов, перенёсших COVID-19-пневмонию, приём ПОАК в профилактических дозах в течение 30 дней после выписки из стационара статистически значимо снижал сердечно-сосудистую смертность в течение 12 мес. наблюдения ($p < 0,001$). Кроме того, применение ПОАК ассоциировалось со снижением риска ишемического инсульта ($p = 0,012$) и ТЭЛА ($p = 0,028$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что постгоспитальная терапия ПОАК в течение 1 мес. обладает выраженным кардиопротективным эффектом у пациентов с COVID-19, способствуя снижению как тромбоэмболических, так и сердечно-сосудистых осложнений в отдалённом периоде.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что ингибиторы ФХа способны не только снижать воспалительную нагрузку, но и потенциально влиять на патогенез вирус-ассоциированных коагулопатий, а также модулировать чрезмерный иммунный ответ, возникающий при вирусных инфекциях, а значит уменьшать частоту сердечно-сосудистых событий например, при COVID-19 [6, 30-32].

Антиаритмический потенциал ПОАК

ПОАК, включая дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, в настоящее время считаются препаратами первого выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и трепетанием предсердий.

Помимо антикоагулянтного действия, имеются данные, свидетельствующие о возможном антиаритмическом эффекте ПОАК. В частности, в экспериментальных исследованиях на модели индуцированной ФП у крыс было показано, что дабигатран и ривароксабан снижают аритмогенную активность, уменьшают продолжительность эпизодов аритмии, а также снижают уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α , что может указывать на их дополнительное противовоспалительное и антиаритмическое действие [18]. В исследовании M. Mele и соавт., было показано, что переход с варфарина на ПОАК у пациентов с ФП и хронической сердечной недостаточностью не только обеспечивает эффективную антикоагуляцию, но и сопровождается выраженными плейотропными эффектами, включая антиаритмическое действие [33]. Пациенты, получавшие ПОАК, имели более низкую частоту эпизодов ФП и замедленное прогрессирование хронической сердечной недостаточности по сравнению с группой варфарина. Предполагаемый механизм связан с улучшением эндотелиальной функции, снижением оксидативного стресса и подавлением воспалительных маркеров, таких как ИЛ-6 и СРБ.

Данные об антиаритмическом эффекте подтверждаются и в других работах. В исследовании H. Kondo и соавт. отмечено, что применение ПОАК сопровождается снижением уровня биомаркеров воспаления, что может способствовать стабилизации электрофизиологической активности предсердий и уменьшению фиброза миокарда — ключевых факторов развития и поддержания ФП [20].

N. Atzemian и соавт. подчёркивают, что ингибиторы тромбина и ФХа оказывают плейотропное действие на эндотелиальные клетки, включая антифибротический, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, что может способствовать замедлению ремоделирования предсердий и снижению риска рецидивов ФП [34].

Антиаритмический потенциал ПОАК дополнительно подтверждается результатами проспективного когортного исследования L. Fiedler и соавт., в котором

оценивалось влияние 30-дневной постгоспитальной терапии ривароксабаном (10 мг/сут.) на риск развития новых случаев ФП и внезапной сердечной смерти у 1804 пациентов, перенесших COVID-19. В течение 350 дней наблюдения было зафиксировано значительное снижение частоты новых случаев ФП и внезапной сердечной смерти в группе ривароксабана по сравнению с контрольной группой, не получавшей антитромботическую терапию [35]. Позитивный эффект ингибиторов ФХа, в частности ривароксабана, может быть связан с их способностью модулировать воспалительный каскад, снижать активацию протеаз-активируемых рецепторов и, как следствие, уменьшать электрическое и структурное ремоделирование миокарда, лежащее в основе возникновения аритмий [35]. Данный механизм представляет собой возможное объяснение антиаритмического действия ингибиторов ФХа, выходящего за пределы их основного антикоагулянтного действия. Эти наблюдения согласуются с данными P. Kirchhof и соавт., которые подчёркивают ключевую роль воспаления и коагуляционного дисбаланса в патогенезе и прогрессировании ФП [25]. Антикоагулянтная терапия с применением ривароксабана способствует снижению уровней провоспалительных цитокинов и маркеров системного воспаления, таких как ИЛ-6, ФНО- α и СРБ. Такая модуляция воспалительного ответа может оказывать опосредованное антиаритмическое действие за счёт уменьшения структурного и электрического ремоделирования предсердий [25].

Нейропротективный эффект ПОАК

В последние годы всё больше внимания уделяется потенциальным нейропротективным свойствам ПОАК, особенно у пациентов с ФП. Так, в исследовании A. Gupta и соавт. было установлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией наблюдаются повышенные уровни как воспалительных (включая СРБ и ИЛ-6), так и коагуляционных маркеров, что указывает на значительную роль системного воспаления и нарушений гемостаза в развитии когнитивных расстройств [36]. В связи с этим применение ПОАК может ассоциироваться со снижением риска развития деменции и когнитивных нарушений у этой группы пациентов. По данным ретроспективного когортного исследования W. Bezahe и соавт. установлено, что применение ПОАК у пациентов с ФП приводит к статистически значимому снижению риска деменции по сравнению как с отсутствием антикоагулянтной терапии, так и с приёмом варфарина [37].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, проведённого K. Lee и соавт., применение ПОАК (апиксабана, ривароксабана) у пациентов с ФП ассоциировалось с более медленным темпом когнитивного снижения по сравнению с терапией варфарином [7]. Метаанализ C. Zhang и соавт. подтвердил

преимущество ПОАК над АВК в снижении риска когнитивных нарушений и деменции у данной категории пациентов [38].

Предполагается, что нейропротективный эффект ПОАК обусловлен ингибированием тромбина, снижением уровня фибрин-амилоидных комплексов и модуляцией нейровоспалительных процессов, что подтверждается молекулярными данными, представленными в исследовании Z. Bian, и соавт. [39]. Важным преимуществом ПОАК в доклинических моделях является отсутствие усиления микрокровоизлияний и когнитивного дефицита, в отличие от варфарина, что подчёркивает их более благоприятный профиль безопасности [40]. Так, в доклинической модели болезни Альцгеймера установлено, что ривароксaban способен оказывать выраженное нейропротективное действие за счёт подавления активности протеиназ-активируемых рецепторов PAR-1 и PAR-2, опосредующих воспалительные и нейротоксические эффекты тромбина. Применение ривароксабана у трансгенных мышей сопровождалось снижением амилоидной нагрузки и уменьшением маркеров нейровоспаления [39]. Эти результаты согласуются с концептуальным обзором K. Grossmann и соавт., в котором подчёркивается роль тромбина как ключевого медиатора цереброваскулярной и нейрональной дисфункции в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Автор рассматривает ПОАК как патогенетическую терапию благодаря их способности блокировать тромбин-опосредованные сигнальные пути, вовлечённые в прогрессирование нейровоспаления и нейродегенерации [41].

Плейотропные свойства ПОАК — резюме

На протяжении последних десятилетий пероральная антикоагулянтная терапия являлась краеугольным камнем профилактики инсульта у пациентов с ФП [42]. Традиционное использование АВК, в частности варфарина, несмотря на клиническую эффективность, сопровождалось рядом ограничений, включая узкое терапевтическое окно, необходимость частого лабораторного контроля и выраженные лекарственные взаимодействия [3, 9]. В этой связи внедрение ПОАК, таких как ривароксaban, апиксaban, дабигатран и эдоксaban, стало важным шагом в эволюции антитромботической терапии при ФП [43].

Особое внимание в последние годы уделяется плейотропным свойствам ПОАК, выходящим за пределы их антикоагулянтного действия. В частности, ривароксaban, как ингибитор ФХа, демонстрирует значительный противовоспалительный, ангиопротективный и антиаритмический потенциал, что может иметь важное клиническое значение, особенно у пациентов с коморбидными состояниями [44].

В ряде клинических исследований, включая работу L. Fiedler и соавт., было показано, что профилакти-

ческое применение ривароксабана в дозе 10 мг в сутки в течение 30 дней после госпитализации по поводу COVID-19 статистически значимо снижает риск развития новых эпизодов ФП и внезапной сердечной смерти [35]. Эти эффекты могут быть обусловлены способностью ривароксабана модулировать воспалительный каскад и процессы электрического ремоделирования миокарда. Ранее аналогичные плейотропные эффекты ингибиторов ФХа были показаны в экспериментальных моделях, где их применение сопровождалось подавлением экспрессии провоспалительных цитокинов, снижением активности протеаз-активируемых рецепторов и улучшением сосудистой функции [22].

Благоприятное влияние ривароксабана на функциональное состояние эндотелия и морфофункциональную целостность сосудистой стенки может представлять собой один из ключевых механизмов снижения тромбоэмболического риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. С учётом ключевой роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе атеросклероза, способность прямых ингибиторов ФХа оказывать влияние на воспалительные механизмы, потенциально снижая риск сердечно-сосудистых осложнений и летальности, особенно у пациентов с хроническим сосудистым воспалением и прогрессирующим атеросклерозом [19, 44].

Дополнительное направление клинического интереса связано с потенциальной ролью ривароксабана в противовирусной защите. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о вовлечении фактора Ха в процессы вирусной инвазии, включая протеолитическую активацию спайкового белка SARS-CoV-2, что способствует проникновению вируса в клетки-мишени [29, 45]. Эти наблюдения обосновывают гипотезу о целесообразности включения ингибиторов фактора Ха в состав многофакторной терапии у пациентов с вирусными инфекциями, особенно при наличии высокого риска тромбоэмболических осложнений.

У пациентов с ФП, получающих дабигатран [46] отмечается снижение частоты когнитивных и аффективных нарушений. Кроме того, в доклинических мо-

делях болезни Альцгеймера терапия дабигатраном ассоциировалась с уменьшением нейровоспаления и проявлений нейродегенерации [47]. Эти данные свидетельствуют о возможной роли ПОАК в поддержании когнитивного резерва у пациентов с ФП, особенно в условиях возрастного снижения нейрональной пластичности и персистирующего сосудистого воспаления.

Заключение

Таким образом, нарастающий массив данных указывает на то, что ПОАК обладают более широкой фармакологической активностью, чем ранее предполагалось. Наряду с выраженным антикоагулянтным действием, они демонстрируют противовоспалительные, ангиопротективные, нейропротективные, антиаритмические и противовирусные свойства. Это важно, учитывая увеличение за последнее время показаний к приему ПОАК (острый коронарный синдром, профилактика венозных и артериальных тромбозов, профилактика тромбоэмболических осложнений при опухлях и др.).

Тем не менее, несмотря на многообещающие результаты, применение ПОАК с целью реализации их плейотропного потенциала требует дальнейшего клинического обоснования. Необходимы рандомизированные контролируемые исследования, направленные на оценку долгосрочного влияния таких эффектов на клинические исходы, включая когнитивную дисфункцию, аритмию, внезапную сердечную смерть и сосудистые осложнения в разных популяциях пациентов с сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями.

Отношения и Деятельность: нет
Relationships and Activities: none.

Финансирование: нет.
Funding: none.

References / Литература

1. Durand M, Schnitzer ME, Pang M, et al.; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies Investigators. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation: a Canadian multicentre observational cohort study. *CMAJ Open*. 2020;8(4):E877-86. DOI:10.9778/cmajo.20200055.
2. Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus*. 2016;14(2):175-84. DOI:10.2450/2015.0096-15.
3. Galyautdinov GS, Feiskhanova LI, Abdullaev ShP. Pleiotropic effects of oral anticoagulants. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2019;64(1):90-8. (In Russ.) [Галаутдинов Г.С., Фейсханова Л.И., Абдуллаев Ш.П. Плейотропные эффекты оральных антикоагулянтов. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(1):90-98. DOI:10.35754/0234-5730-2019-64-1-90-98.
4. Ballestri S, Romagnoli E, Arioli D, et al. Risk and management of bleeding complications with direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism: a narrative review. *Adv Ther*. 2023;40(1):41-66. DOI:10.1007/s12325-022-02333-9.
5. Hellfritzsch M, Adelborg K, Damkier P, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients switched from vitamin K antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(1):21-31. DOI:10.1111/bcpt.13283.
6. Roguljić H, Arambašić J, Ninčević V, et al. The role of direct oral anticoagulants in the era of COVID-19: are antiviral therapy and pharmacogenetics limiting factors? *Croat Med J*. 2022;63(3):287-94. DOI:10.3325/cmj.2022.63.287.
7. Lee KH, Yeh JT, Wu ML, et al. Oral anticoagulants and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Thromb Res*. 2024;238:132-40. DOI:10.1016/j.thromres.2024.04.032.
8. Hindley B, Lip GYH, McCloskey AP, Penson PE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of direct oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2023;19(12):911-23. DOI:10.1080/17425255.2023.2287472.
9. Kearon C, Akl EA, Moores L, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026.
10. Chan YH, Lee KT, Kao YW, et al. The comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus well-managed warfarin with a lower INR target

- of 1.5 to 2.5 in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213517. DOI:10.1371/journal.pone.0213517.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
14. Boeva OI, Kokorin VA. Direct oral anticoagulants - a new standard in the treatment of diseases associated with thrombosis. *Therapy*. 2021;7(4):101-13. (In Russ.) [Боева О. И., Кокорин В. А. Прямые оральные антикоагулянты – новый стандарт лечения тромбоз-ассоциированных состояний. *Терапия*. 2021;7(4):101-13]. DOI:10.18565/therapy.2021.4.101-113.
15. Macleod H, Coptly N, Doherty D, et al. Direct Oral Anticoagulants Are Comparable to Low Molecular Weight Heparin at Sustaining the Circulating Extracellular Vesicle and Inflammatory Profiles of Cancer Associated Thrombosis Patients: An Observational Pilot Study. *Cancer Med*. 2025;14(9):e70920. DOI:10.1002/cam4.70920.
16. Zuo P, Zuo Z, Wang X, et al. Factor Xa induces pro-inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages via protease-activated receptor-2 activation. *Am J Transl Res*. 2015;7(11):2326-34.
17. Shinozawa E, Nakayama M, Imura Y. TAK-442, a Direct Factor Xa Inhibitor, Inhibits Monocyte Chemoattractant Protein 1 Production in Endothelial Cells via Involvement of Protease-Activated Receptor 1. *Front Pharmacol*. 2018;9:1431. DOI:10.3389/fphar.2018.01431.
18. Bukowska A, Zacharias I, Weinert S, et al. Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue. *Eur J Pharmacol*. 2013;718(1-3):114-23. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.09.006.
19. Borisoff JJ, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1746-60. DOI:10.1056/NEJMra1011670.
20. Kondo H, Abe I, Fukui A, et al. Possible role of rivaroxaban in attenuating pressure-overload-induced atrial fibrosis and fibrillation. *J Cardiol*. 2018;71(3):310-9. DOI:10.1016/j.jcc.2017.08.007.
21. Scott L, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019;287:195-200. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.10.020.
22. Ellinghaus P, Perzborn E, Hauenschild P, et al. Expression of pro-inflammatory genes in human endothelial cells: Comparison of rivaroxaban and dabigatran. *Thromb Res*. 2016;142:44-51. DOI:10.1016/j.thromres.2016.04.008.
23. Goette A, Mollenhauer M, Rudolph V, et al. Pleiotropic effects of NOACs with focus on edoxaban: scientific findings and potential clinical implications. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2023;34(2):142-52. DOI:10.1007/s00399-023-00944-5.
24. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al.; X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation: the X-VerT trial. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-55. DOI:10.1093/eurheartj/ehu367.
25. Kirchhof P, Ezekowitz MD, Pirmah Y, et al. Effects of Rivaroxaban on Biomarkers of Coagulation and Inflammation: A Post Hoc Analysis of the X-VerT Trial. *TH Open*. 2020;4(1):e20-32. DOI:10.1055/s-0040-1701206.
26. Paar V, Jirak P, Gruber S, et al. Influence of dabigatran on pro-inflammatory cytokines, growth factors and chemokines - Slowing the vicious circle of coagulation and inflammation. *Life Sci*. 2020;262:118474. DOI:10.1016/j.lfs.2020.118474.
27. Lee MH, Koo J, Kwon H, et al. Early apixaban administration considering the size of infarction and functional outcome in acute ischemic stroke. *Front Neurol*. 2024;15:1302738. DOI:10.3389/fneur.2024.1302738.
28. Kanade GD, Pingale KD, Karpe YA. Activities of Thrombin and Factor Xa Are Essential for Replication of Hepatitis E Virus and Are Possibly Implicated in ORF1 Polyprotein Processing. *J Virol*. 2018;92(6):e01853-17. DOI:10.1128/JVI.01853-17.
29. Giannis D, Allen SL, Tsang J, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-47. DOI:10.1182/blood.2020010529.
30. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, et al.; MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10319):50-9. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02392-8.
31. Motloch LJ, Jirak P, Mirna M, et al. Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:916156. DOI:10.3389/fcvm.2022.916156.
32. Zemer-Wassercug N, Haim M, Leshem-Lev D, et al. The effect of dabigatran and rivaroxaban on platelet reactivity and inflammatory markers. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40(3):340-6. DOI:10.1007/s11239-015-1245-z. Erratum in: *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40(4):523. DOI:10.1007/s11239-015-1271-x.
33. Mele M, Mele A, Imbrici P, et al. Pleiotropic Effects of Direct Oral Anticoagulants in Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation: Machine Learning Analysis. *Molecules*. 2024;29(11):2651. DOI:10.3390/molecules29112651.
34. Atzemian N, Kareli D, Ragia G, Manolopoulos VG. Distinct pleiotropic effects of direct oral anticoagulants on cultured endothelial cells: a comprehensive review. *Front Pharmacol*. 2023;14:1244098. DOI:10.3389/fphar.2023.1244098.
35. Fiedler L, Motloch LJ, Dieplinger AM, et al. Prophylactic rivaroxaban in the early post-discharge period reduces the rates of hospitalization for atrial fibrillation and incidence of sudden cardiac death during long-term follow-up in hospitalized COVID-19 survivors. *Front Pharmacol*. 2023;14:1093396. DOI:10.3389/fphar.2023.1093396.
36. Gupta A, Watkins A, Thomas P, et al. Coagulation and inflammatory markers in Alzheimer's and vascular dementia. *Int J Clin Pract*. 2005;59(1):52-7. DOI:10.1111/j.1742-1241.2004.00143.x.
37. Bezabhe WM, Bereznicki LR, Radford J, et al. Oral anticoagulant treatment and the risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e023098. DOI:10.1161/JAHA.121.023098.
38. Zhang C, Gu ZC, Shen L, et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation: Insights From the Meta-Analysis of Over 90,000 Patients of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:258. DOI:10.3389/fnagi.2018.00258.
39. Bian Z, Liu X, Feng T, et al. Protective Effect of Rivaroxaban Against Amyloid Pathology and Neuroinflammation Through Inhibiting PAR-1 and PAR-2 in Alzheimer's Disease Mice. *J Alzheimers Dis*. 2022;86(1):11-23. DOI:10.3233/JAD-215318.
40. Graff-Radford J, Lesnick T, Rabinstein AA, et al. Cerebral Microbleeds: Relationship to Antithrombotic Medications. *Stroke*. 2021;52(7):2347-55. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.031515.
41. Grossmann K. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) for Therapeutic Targeting of Thrombin, a Key Mediator of Cerebrovascular and Neuronal Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2022;10(8):1890. DOI:10.3390/biomedicines10081890.
42. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(4):599. DOI:10.1016/j.jacc.2019.06.034.
43. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
44. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):639-46. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023.
45. Sriram K, Insel PA. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev*. 2021;101(2):545-67. DOI:10.1152/physrev.00035.2020.
46. Cortes-Canteli M, Krueyer A, Fernandez-Nueda I, et al. Long-Term Dabigatran Treatment Delays Alzheimer's Disease Pathogenesis in the TgCRND8 Mouse Model. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(15):1910-23. DOI:10.1016/j.jacc.2019.07.081.
47. Caramelli B, Yu PC, Cardozo FAM, et al. Effects of dabigatran versus warfarin on 2-year cognitive outcomes in old patients with atrial fibrillation: results from the GIRAF randomized clinical trial. *BMC Med*. 2022;20(1):374. DOI:10.1186/s12916-022-02563-2.
48. Jun M, Scaria A, Andrade J, et al. Kidney function and the comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants vs. warfarin in adults with atrial fibrillation: a multicenter observational study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2023;9(6):621-31. DOI:10.1093/ehjcc/qcac069.

Сведения об Авторах/About the Authors

Давтян Паруйр Артакович [Paruir A. Davtian]

eLibrary SPIN 8816-1568, ORCID 0000-0002-5972-6418

Загидуллин Науфаль Шамильевич [Naufal S. Zagidullin]

eLibrary SPIN 5910-1156, ORCID 0000-0003-2386-6707

РИКУЛАТРОН

ривароксабан



Компании Гедеон Рихтер
доверяют врачи и пациенты
**125 лет в мире и более 70 лет
в России**¹



Успешное применение
Рикулатрон
в странах Европы²



Собственная субстанция
с полным циклом
производства **в Европе**³



Широкий спектр
дозировок и удобные
фасовки³



Календарный
блистер



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье - наша миссия

1. <https://www.geodeonrichter.com/ru/ru>, 2. MIDAS база данных, 3. <https://grls.rosminzdrav.ru>. ОХЛП Рикулатрон ЛП-№(003000)-(РГ-RU) от 14.08.2023. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с ОХЛП Рикулатрон на сайте <https://portal.eaeunion.org/>. ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-18-80, e-mail: GRFarma@g-richter.ru. Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8. Тел.: +7 (495) 987-15-55, e-mail: centr@g-richter.ru. www.geodeonrichter.com/ru/ru. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. Реклама.