

Том 11, № 39, сентябрь 2023
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (OnLine)
<http://www.heart-vdj.com>



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Влияние возраста пациента
на вероятность реоперации после
операции неокуспидализации
аортального клапана
(операция Озаки)

Роль ингибиторов НГЛТ-2
при острой декомпенсации
хронической сердечной
недостаточности:
метаанализ крупных
клинических исследований

Чрескожные коронарные
вмешательства
у онкологических пациентов

Главный редактор: **Мамедов М. Н.**
Зам. главного редактора: **Канорский С. Г.**

Главные консультанты: **Nathan Wong,**
Richard Williams

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

Том 11, № 39, сентябрь 2023

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии. Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору. Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте.

Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте www.cardioproggress.ru.

Главный редактор

Мамедов М. Н., Россия

Заместитель главного редактора

Канорский С. Г., Россия

Научные консультанты

Nathan Wong, США

Richard Williams, Великобритания

Консультант по статистике

Деев А. Д., Россия

Редакционная коллегия

Арабидзе Г. Г., Россия

Васюк Ю. А., Россия

Камилова У. К., Узбекистан

Митченко Е. И., Украина

Хирманов В. Н., Россия

Цинамдзвгришвили Б. В., Грузия

Якубова Л. В., Беларусь

Adnan Abaci, Турция

Dayi Hu, Китай

Dusko Vulic, Босния и Герцеговина

Kazuaki Tanabe, Япония

Maciej Banach, Польша

Najeeb Jaha, Саудовская Аравия

Pekka Puska, Финляндия

Pranas Serpytis, Литва

Seth Baum, США

Wilbert Aronow, США

Ответственный переводчик

Гиноян Г., Россия

Ответственный редактор

Савчук Е. А., Россия

Контактная информация:

Адрес редакции:

127106, Россия, Москва,

Гостиничный пр., 6, стр. 2, оф. 213

Телефон: (+7) 965 236 1600

Официальный вебсайт:

<http://www.heart-vdj.com>

E-mail: editor.ihvdj@gmail.com

Статьи для публикации

отправлять по e-mail:

submissions.ihvdj@gmail.com

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайтах Научной Электронной Библиотеки и КиберЛенинки: www.elibrary.ru, www.cyberleninka.ru

© Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioproggress Foundation

Volume 11, Number 39, September 2023

The *International Heart and Vascular Disease Journal* is a peer-reviewed open access publication printed quarterly. The journal features original research articles, case reports, clinical reviews, editorials, and letters to the Editor. All published articles are freely accessible from the journal's website.

The publication of articles within the journal is free of charge for authors. Guidelines for authors on submitting manuscripts are available at: www.cardioproggress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Mehman Mamedov, Russia

DEPUTY EDITOR

Sergey Kanorsky, Russia

SENIOR CONSULTING EDITORS

Nathan Wong, USA

Richard Williams, UK

STATISTICAL CONSULTANT

Alexander Deev, Russia

EDITORIAL BOARD

Arabidze G.G., Russia

Adnan Abaci, Turkey

Grigory Arabidze, Russia

Berndt Luderitz, Germany

Dayi Hu, China

Dusko Vulic, Bosnia and Herzegovina

Bezhan V. Tsinamdzvrishvili, Georgia

Elena I. Mitchenko, Ukraine

Ludmila V. Yakubova, Belarus

Kazuaki Tanabe, Japan

Maciej Banach, Poland

Najeeb Jaha, Saudi Arabia

Pekka Puska, Finland

Pranas Serpytis, Lithuania

Seth Baum, USA

Vladimir Khirmanov, Russia

Wilbert S. Aronow, USA

Yumida K. Kamilova, Uzbekistan

Yuri Vasyuk, Russia

EXECUTIVE EDITOR

Savchuk E.A., Russia

EXECUTIVE TRANSLATOR

Ginoyan G., Russia

CONTACT DETAILS:

Editorial Office: Room 213, Building 2,

Prospect Gostinichny 6, Moscow

127106, Russia

Tel.: (+7) 965 236 1600

Official website:

<http://www.heart-vdj.com>

E-mail: editor.ihvdj@gmail.com

Articles for publication should be sent

to: submissions.ihvdj@gmail.com

Printed in Russia

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

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

© International Heart and Vascular Disease Journal is an official publication of the Cardioproggress Foundation

Содержание

- Обращение Главного редактора
Обзор зарубежных медицинских новостей

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Мирослюбова О. А., Семенова И. А., Антонов А. Б.,
Постоева А. В., Кудрявцев А. В., Рябиков А. Н.*

Особенности клапанного аортального стеноза в городской популяции 35-69 лет: распространенность, данные эхокардиографии, фибрилляция предсердий, биомаркеры, липопротеин(a)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л.

Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

*Базылев В. В., Тунгусов Д. С., Микуляк А. И.,
Гаранян Д. Н., Хадиев Дж. М.*

Влияние возраста пациента на вероятность реоперации после операции неокуспидализации аортального клапана (операция Озаки)

Шлык С. В., Хоролец Е. В., Ахвердиева М. К.

Оценка шкалы GRACE у пациентов острым инфарктом миокарда

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Омаров О. М., Арабидзе Г. Г.

Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: метаанализ крупных клинических исследований

*Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Руденко Б. А.,
Васильев Д. К., Мамедов М. Н.*

Чрескожные коронарные вмешательства у онкологических пациентов

ОТЧЕТЫ

Важнейшие клинические исследования и метаанализы, представленные на HOT LINE Конгресса ESC 2022

Правила для авторов

Contents

- 3 Editor's welcome
4 International medical review

LEADING ARTICLE

*Miroyubova O. A., Semenova I. A., Antonov A. B.,
Postoeva A. V., Kudryavtsev A. V., Ryabikov A. N.*

- 5 **Characteristics of aortic valve stenosis in urban population aged 35-69 years: prevalence, echocardiographic data, atrial fibrillation, biomarkers, lipoprotein(a)**

ORIGINAL ARTICLES

Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L.

- 17 **Characteristics of heart failure and the predictors of adverse outcomes in patients with cardiovascular pathology, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease**

*Bazylev V. V., Tungusov D. S., Mikulyak A. I.,
Garanyan D. N., Khadiev J. M.*

- 35 **Influence of the patient's age on the probability of reoperation after aortic valve neocuspidalisation surgery (Ozaki technique)**

- 41 **Evaluation of the GRACE scale in patients with acute myocardial infarction**

REVIEW ARTICLES

Omarov A. M., Arabidze G. G.

- 50 **The role of SGLT-2 inhibitors in the treatment of acute decompensation of chronic heart failure: a meta-analysis of large clinical trials**

*Shukurov F. B., Feshchenko D. A., Rudenko B. A.,
Vasiliev D. K., Mamedov M. N.*

- 59 **Percutaneous coronary interventions in oncological patients**

REPORTS

- 70 **Notable clinical trials and meta-analyses presented in the HOT LINE of ESC Congress 2022**

- 79 **Guidelines for authors**



Обращение Главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, тридцать девятый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, оригинальные и обзорные статьи, а так же отчет по итогам конгресса.

В разделе «Передовая статья» представлены результаты клинко-популяционного исследования по оценке особенностей клапанного аортального стеноза и его связи с биомаркером сердечной недостаточности и фибрилляцией предсердий. В исследовании с участием 2380 пациентов в возрасте 35-69 лет было продемонстрировано, что с возрастом распространенность высоко-градиентного аортального стеноза увеличивается. Биомаркеры сердечной недостаточности и фибрилляция предсердий связаны с площадью аортального клапана при коррекции наличия сердечной недостаточности по анамнезу в зависимости от возраста и пола.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены три работы. В первой статье оценивались клинко-функциональные показатели, маркеры миокардиальной и почечной дисфункции, возможности мультимаркерных моделей прогнозирования неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. У пациентов с сочетанием трех заболеваний наблюдаются тяжелые клинические, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, углеводного обмена. Наилучшей прогностической ценностью обладала модель, включающая значения NT-proBNP и sST2. Во второй статье представлено ретроспективное исследование с участием 720 пациентов, перенесших операцию некуспидализации аортального клапана. Среди различных возрастных категорий было определено, что более молодой возраст может быть рассмотрен в качестве фактора риска реоперации. В третьей работе проанализированы данные эхокардиографии и уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида на госпитальном этапе лечения у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Было показано, что пациенты высокого риска шкалы GRACE имеют пожилой возраст, снижение фракции выброса левого желудочка, наиболее выраженные изменения диастолической дисфункции.

В разделе «Обзорные статьи» вашему вниманию предлагаются две работы. В первой статье представлен систематический обзор литературных данных по определению влияния раннего назначения на ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности на ближайший прогноз, а также влияние терапии на снижение уровня маркеров сердечной недостаточности на госпитальном этапе. Вторая статья посвящена проблемам чрескожного коронарного вмешательства у онкологических пациентов. Эта процедура связана с повышенным риском кровотечения, внутрибольничной и долгосрочной летальности и необходимостью повторной реваскуляризации. Правильный выбор метода ведения онкологических пациентов с сопутствующими заболеваниями артерий сердца позволяет снизить риски перипроцедуральных осложнений во время проведения реваскуляризации.

В отчете Фонда Кардиопрогресс показаны результаты важнейших клинических исследований и мета-анализов, которые были доложены во время Конгресса Европейского общества кардиологов в 2022 году.

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

М. Н. Мамедов,
Главный редактор журнала,
президент Фонда «Кардиопрогресс»

Обзор зарубежных медицинских новостей

Ученые сравнили долгосрочные клинические исходы устьевого чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), локализованного в левой огибающей артерии (LCx), по сравнению с левой передней нисходящей артерией (LAD) в популяции с сопоставимой предрасположенностью.

Были включены последовательные пациенты с симптоматическим изолированным «de novo» устьичным поражением LCx или LAD, пролеченные с помощью ЧКВ. Пациенты со стенозом >40% в левой створе были исключены.

Было проанализировано 287 последовательных пациентов с поражением устьев ПМЖВ (n=240) или LCx (n=47), получавших ЧКВ. После настройки было получено 47 совпадающих пар. Средний возраст составлял 72±12 лет, 82% были мужчинами.

По данным журнала Heart

Эксперты из США оценили влияние электронных игр на риск наступления внезапной смерти.

До постановки диагноза среди участников зафиксировали 1079 сердечных событий. События, связанные с электронными играми, выявили у 5 человек (0,5%). После постановки диагноза и начала лечения хотя бы одно прорывное сердечное событие диагностировали у 431 человека.

Ученые пришли к выводу, что риск развития сердечных событий, связанных с электронными играми, у людей с наследственными заболеваниями чрезвычайно низкий. Исследователи отмечают, что электронные игры оказывают негативное влияние на здоровье, но для ограничения экранного времени не следует ссылаться на угрозу наступления внезапной смерти.

По данным журнала Journal of the American College of Cardiology

Ученые разместили объявление по коррекции образа жизни у детей и подростков, направленное на предотвращение развития ожирения и снижение сердечно-сосудистых рисков.

Эксперты отметили, что в мире наблюдается бурный рост ожирения у детей и снижения физической активности, что приводит к повышению АД, дислипидемии и гипергликемии в этой группе. Сочетание этих факторов вызывает повреждение артерий и сердца.

В статье подробно рассматривается питание, которое необходимо для предотвращения ожирения. Перекусов между приемами пищи следует избегать. Необходимо ограничивать размеры порций, избегать высококалорийных продуктов с низким содержанием питательных веществ, таких как фруктовые соки, фастфуд. Следует есть больше перерабо-

ванных фруктов, овощей и круп, богатых клетчаткой, а также снизить потребление сахара и жиров.

По данным журнала European Journal of Preventive Cardiology

Исследователи оценили влияние лечения бесплодия на вероятность госпитализации по поводу инсульта после родов. Частота госпитализаций по поводу инсультов в течение года после родов составила 37 случаев на 100 тыс. женщин, которые получали лечение по поводу бесплодия, и 29 случаев на 100 тыс. участниц, которые родили после спонтанного зачатия. Риск госпитализации по поводу инсульта среди женщин, которые получали лечение бесплодия, был выше на 66%. При геморагическом инсульте вероятность госпитализации геморагическим инсультом оказалась выше в два раза, а при ишемическом — на 55%.

Авторы отметили, что частота лечения бесплодия росла вместе с увеличением возраста женщин.

По данным журнала JAMA Network Open

По словам ученых, прогноз инфекционного эндокардита у пациентов с имплантированным внутрисердечным изделием неблагоприятный, особенно при поражении эндокарда левых отделов сердца. В исследование включили 483 пациента с инфекционным эндокардитом, разделив их на три группы. Первая — участники с изолированным инфекционным эндокардитом, связанным с имплантированным изделием. Во вторую группу вошли пациенты с инфекционным эндокардитом с преимущественным поражением левых отделов сердца без четкой связи с имплантированным изделием. В третью — больные с инфекционным эндокардитом, сопровождающимся преимущественным поражением левых отделов сердца и четко связанным с имплантированным изделием.

Извлечение изделия ассоциировалось с лучшим прогнозом: риск смерти снижался на 41%.

По данным журнала European Heart Journal

Группа ученых оценила взаимосвязь между хроническими заболеваниями печени и риском развития болезней сердца и сосудов и их осложнений.

Оценивали риск развития у пациентов серьезных сердечно-сосудистых осложнений с учетом печеночных тестов и таких показателей, как С-реактивный белок, уровень гликированного гемоглобина, систолическое артериальное давление и общий холестерин.

Исследователи указали на важность профилактики сердечно-сосудистых осложнений уже на ранних стадиях хронических заболеваний печени.

По данным журнала Journal of Hepatology



Особенности клапанного аортального стеноза в городской популяции 35–69 лет: распространенность, данные эхокардиографии, фибрилляция предсердий, биомаркеры, липопротеин(а)

**Миролюбова О. А.¹, Семенова И. А.¹, Антонов А. Б.¹, Постоева А. В.¹,
Кудрявцев А. В.^{1,2}, Рябиков А. Н.^{3,4}**

- ¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия.
- ² Арктический университет Норвегии, Тромсё, Норвегия.
- ³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия.
- ⁴ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Миролюбова Ольга Алексеевна*, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0003-4562-8398

Семенова Ирина Артуровна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия. ORCID: 0009-0004-8401-131X

Антонов Андрей Борисович, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия. ORCID: 0009-0004-1717-9817

Постоева Анна Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0003-3749-0173

Кудрявцев Александр Валерьевич, доктор философии, зав. международным центром научных компетенций ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия; доцент, группа исследований здоровья в Арктике, Кафедра общественной медицины, UiT Арктический университет Норвегии, Тромсё, Норвегия. ORCID: 0000-0001-8902-8947

Рябиков Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, главный науч. сотр., научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия; зав. курсом

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел./Tel. +7 (921) 24-74-328. E-mail: o.mirolyubova@yandex.ru

ультразвуковой диагностики факультета повышения квалификации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-9868-855X

Цель — дать характеристику распространенности и эхокардиографическим (ЭхоКГ) особенностям клапанного аортального стеноза (АС) и оценить ассоциации площади аортального клапана (ПАК) с липопротеином(а) (Лп(а)), биомаркером сердечной недостаточности (СН) NT-proBNP и фибрилляцией предсердий (ФП) во взрослой популяции.

Материал и методы. Использованы данные исследования «Know your heart» с поперечным дизайном, в которое были включены 2380 участников в возрасте 35–69 лет, набор проводился в 2015–2017 гг. У 2328 респондентов определены методом ЭхоКГ: средний чресклапанный градиент давления (СГД), мм рт.ст., пиковая скорость аортального кровотока (ПСК), м/с. Наличие АС оценено по СГД ≥ 15 мм рт.ст. и ПСК на клапане $\geq 2,5$ м/с. У 2105 участников по уравнению непрерывности потока определена ПАК, см^2 и распространенность тяжелого АС по критериям: ПАК $\leq 1,0 \text{ см}^2$ и индексированная ПАК (иПАК) $\leq 0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$. Подтипы АС — высоко-градиентный (ВГ) и низко-градиентный (НГ) выделялись согласно критериям EACI и ASE (2017). В анализе использованы структурно-функциональные ЭхоКГ параметры сердца, заболевания по анамнезу, биомаркеры (тропонин Т, N-концевой пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP), Лп(а)).

Результаты. Распространенность ВГАС (СГД ≥ 15 мм рт.ст.) составила 0,43 % ($n=10$), 0,2 % в возрасте 40–59 лет и 1,1 % в возрасте 60–69 лет ($p=0,007$); 0,6 % у мужчин и 0,3 % у женщин. Распространенность тяжелого НГАС составила 0,9 % ($n=18$, 61 % мужчин), у всех была фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) >50 %. У лиц с ВГАС выявлено формирование концентрического ремоделирования ЛЖ, а у лиц с тяжелым НГАС — преобладание диастолической дисфункции. ПАК была ас-

социирована с мужским полом ($\beta=0,383$, $p<0,001$), возрастом ($\beta=-0,097$, $p<0,001$) и Лп(а) ($\beta=-0,048$, $p=0,018$). У лиц с тяжелым НГАС уровень NT-proBNP составил $Me 158,4 (105,4; 260,8)$ пг/мл и был выше, чем у лиц без АС ($p=0,005$). Выявлена корреляция NT-proBNP с иПАК и ФП — с возрастом, СН и ПАК.

Заключение. Распространенность ВГАС легкой и умеренной тяжести по данным ЭхоКГ в популяции составила 0,2 % в возрасте 40–59 лет и 1,1 % в возрасте 60–69 лет. Тяжелый НГАС имел место у 0,9 % участников. ПАК отрицательно ассоциирована с Лп(а) при коррекции на пол и возраст. NT-proBNP и ФП связаны с ПАК при коррекции на СН по анамнезу в зависимости от возраста и пола.

Ключевые слова: высоко-градиентный, низко-градиентный аортальный стеноз, популяция, распространенность, липопротеин(а), N-концевой пропептид мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP).

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 30.06.2023

Принята: 20.08.2023



Для цитирования: Миролюбова О. А., Семенова И. А., Антонов А. Б., Постоева А. В., Кудрявцев А. В., Рябиков А. Н. Особенности клапанного аортального стеноза в городской популяции 35–69 лет: распространенность, данные эхокардиографии, фибрилляция предсердий, биомаркеры, липопротеин(а). Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(39):5–16. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-5-16

Characteristics of aortic valve stenosis in urban population aged 35–69 years: prevalence, echocardiographic data, atrial fibrillation, biomarkers, lipoprotein(a)

Miroyubova O. A.¹, Semenova I. A.¹, Antonov A. B.¹, Postoeva A. V.¹, Kudryavtsev A. V.^{1,2}, Ryabikov A. N.^{3,4}

¹ “Northern State Medical University”, Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russia.

² Arctic University of Norway, Tromsø, Norway.

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

⁴ “Novosibirsk State Medical University”, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia.

AUTHORS

Olga A. Miroyubova, MD, PhD. Professor, head of the Department of Faculty Therapy, “Northern State Medical University”, Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4562-8398

Irina A. Semenova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, "Northern State Medical University", Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0009-0004-8401-131H

Andrey B. Antonov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, "Northern State Medical University", Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0009-0004-1717-9817

Anna V. Postoeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and Endocrinology, "Northern State Medical University", Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3749-0173

Alexander V. Kudryavtsev, PhD, head of the International Centre of Scientific Competences, "Northern State Medical University", Ministry of Health of Russia, Arkhangelsk, Russia; Associate Professor, Arctic Health Research Group, Department of Community Medicine, UiT the Arctic University of Norway, Tromsø, Norway. ORCID: 0000-0001-8902-8947

Andrey N. Ryabikov, MD, PhD, Professor, Chief Scientific Associate, Research Institute of Internal and Preventive Medicine, branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; Head of Ultrasound Diagnostics Course, Faculty of Advanced Training, "Novosibirsk State Medical University", Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9868-855X

The aim of the study is to characterise the prevalence and echocardiographic (EchoCG) features of aortic valve stenosis (AVS) and to evaluate the associations of aortic valve area (AVA) with lipoprotein(a) (Lp(a)), the heart failure (HF) biomarker NT-proBNP and atrial fibrillation (AF) in an adult population.

Methods. We used data from the "Know your heart study" with a cross-sectional design, which included 2380 participants aged 35–69 years, recruited in 2015–2017. In 2328 respondents, the following were determined by EchoCG: mean pressure gradient (Gmean), mmHg, peak aortic blood flow velocity (Vmax), m/s. The presence of AS was confirmed by a ≥ 15 mmHg and a Vmax at the valve ≥ 2.5 m/s. In 2105 participants, AVA, cm² and the prevalence of severe AVS were determined by the continuous flow equation according to the criteria: AVA ≤ 1.0 cm² and indexed AVA (iAVA) ≤ 0.6 cm²/m². Subtypes of AVS — high-gradient (HG) and low-gradient (LG) were distinguished according to EACI and ASE (2017) criteria. Structural and functional EchoCG parameters of the heart, disease history, biomarkers (troponin T, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide [NT-proBNP], Lp(a)) were used in the analysis.

Results. The prevalence of high gradient aortic valve stenosis (HGAVS) (Gmean ≥ 15 mmHg) was 0.43% (n=10), 0.2% aged 40–59 years and 1.1% aged 60–69 years (p=0.007); 0.6% in men and 0.3% in women. The prevalence of severe low gradient aortic valve stenosis (LGAVS) was 0.9% (n=18, 61% men) and all had a left ventricular ejection fraction (LVEF) $> 50\%$. The formation of concentric LV remodelling was detected in those with HGAVS, and the predominance of diastolic dysfunction was found

in those with severe LGAVS. AVA value was associated with male gender ($\beta=0.383$, $p<0.001$), age ($\beta=-0.097$, $p<0.001$) and Lp(a) ($\beta=-0.048$, $p=0.018$). In patients with severe LGAVS, NT-proBNP levels were Me 158.4 (105.4; 260.8) pg/ml and were higher than those without AVS (p=0.005). NT-proBNP correlated with iAVA and AF correlated with age, HF and AVA.

Conclusion. The prevalence of mild to moderately severe HGAVS according to echocardiography in the population was 0.2% at the age of 40–59 years and 1.1% at the age 60–69 years. Severe LGAVS occurred in 0.9% of participants. AVA was negatively associated with Lp(a) when corrected for sex and age. NT-proBNP and AF were associated with AVA when corrected for HF, age and sex.

Keywords: high-gradient, low-gradient aortic stenosis, population, prevalence, lipoprotein(a), N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

Conflict of interest: none declared.

Received: 30.06.2023

Accepted: 20.08.2023

For citation: Mirolyubova O.A., Semenova I.A., Antonov A.B., Postoeva A.V., Kudryavtsev A.V., Ryabikov A.N. Characteristics of aortic valve stenosis in urban population aged 35–69 years: prevalence, echocardiographic data, atrial fibrillation, biomarkers, lipoprotein(a). International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(39):5–16. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-5-16

Список сокращений

АС — аортальный стеноз
АГ — артериальная гипертензия
ВГ — высоко-градиентный
вчТнТ — высокочувствительный тропонин Т

Е/é ср. — отношение (скорость раннего наполнения ЛЖ по трансмитральному Допплеру/скорость ранней релаксации по тканевому Допплеру)

ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка	сФВ	— сохраненная фракция выброса
иПАК	— индексированная площадь аортального клапана	ТЗСЛЖ	— толщина задней стенки левого желудочка
КТ	— компьютерная томография	ТМЖП	— толщина межжелудочковой перегородки
Лп(а)	— липопротеин(а)	УО	— ударный объем
ЛП	— левое предсердие	ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
НГ	— низко-градиентный	ФП	— фибрилляция предсердий
нФВ	— низкая фракция выброса	ЭхоКГ	— эхокардиография
ОЛП	— объем левого предсердия	NT-proBNP	— N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида
ОТС	— относительная толщина стенок	PCWP	— давление заклинивания в легочных капиллярах
ПАК	— площадь аортального клапана	TAVR	— транскатетерная имплантация аортального клапана
ППТ	— площадь поверхности тела		
ПСК	— пиковая скорость кровотока в аорте		
СГД	— средний градиент давления		
СД	— сахарный диабет		
СН	— сердечная недостаточность		

Введение

В связи со старением населения частота клапанного аортального стеноза (АС) и его реконструктивных операций увеличивается во всем мире [1, 2]. В систематическом обзоре и метаанализе популяционных исследований, проведенных в европейских странах и Северной Америке, было показано, что распространенность АС у пожилого населения (возраст \geq 75 лет) составляет 12,4%, а тяжелая форма АС присутствует у 3,4% пожилых людей, которые являются кандидатами на транскатетерную имплантацию аортального клапана (TAVR) [3]. Распространенность АС в эпидемиологическом исследовании, проведенном на Севере Норвегии (г. Тромсе), составила 0,2% в возрасте 50–59 лет и 1,3% — в возрасте 60–69 лет [4]. Примечательно, что географическое распределение АС неоднородно. Региональная кластеризация случаев АС и наблюдения за семейной агрегацией позволяют предположить, что генетический компонент вносит свой вклад в патофизиологию АС [5]. В настоящее время внимание исследователей привлечено к липопротеину(а) (Лп(а)), который рассматривается как важный генетически детерминированный фактор риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и АС [6, 7].

Среди лиц с клапанным АС средний градиент давления (СГД) часто не соответствует площади открытия аортального клапана (ПАК), что определяется множеством факторов, как клапанных (кальциноз аортального клапана), так и неклапанных (податливость артерий) независимо от потока. Здесь важна оценка тяжести кальцификации АК с помощью компьютерной томографии (КТ), которая строго ассоциирована с тяжестью АС [8]. Синдром АС гетерогенен, наряду с высоко-гра-

диентным (ВГ) вариантом выделены низко-градиентные (НГ) подтипы АС. Пациенты с «классическим» НГАС со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) имеют наихудший прогноз после TAVR, включая одногодичную выживаемость, по сравнению с пациентами с ВГАС и «парадоксальным» НГАС с сохраненной ФВЛЖ [9, 10]. Данный феномен часто может быть неправильно диагностирован, что приводит к недооценке симптомов и неуместной задержке операции по замене АК [11]. Однако не все факторы риска и патофизиологические особенности гетерогенной группы НГ подтипов АС до конца понятны и требуют дальнейшего изучения. Фибрилляция предсердий (ФП) осложняет течение АС в 32% случаях, часто еще в бессимптомный период при сохраненной ФВЛЖ, по современным представлениям ее отрицательная роль обусловлена переходом бессимптомной стадии АС в стадию появления симптомов и ухудшением прогноза пациентов после протезирования клапана [12]. Поэтому определение частоты ФП на популяционной выборке при разных подтипах АС представляется актуальным. Исследование уровней биомаркера СН, N-концевого пропептида мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), как в контексте тяжести ремоделирования ЛЖ и ЛП, так и в плане прогностической оценки появления дисфункции миокарда после операций по поводу АС находит отражение в современной литературе [13]. Перспективность определения вчТнТ, как биомаркера повреждения миокарда, который задолго до появления структурно-функциональных изменений сердца, определяемых визуализирующими методиками, может предсказывать риск развития СН и других неблагоприятных исходов.

гоприятных сердечно-сосудистых событий доказана [14] и имеет ценность для популяционных исследований в плане возможности использования индивидуальных профилактических мероприятий. Распространенность АС и его подтипов среди жителей региона (г. Архангельск) с использованием современных эхокардиографических (ЭхоКГ) исследований до настоящего времени не была определена.

Цель — дать характеристику распространенности и эхокардиографическим особенностям клапанного АС и оценить ассоциации ПАК с липопротеином(а), биомаркером сердечной недостаточности (NT-proBNP) и ФП во взрослой популяции городского населения.

Методы исследования

Использованы данные исследования «Know your heart» с поперечным дизайном, в которое были включены 2380 участников в возрасте 35–69 лет, набор проводился в 2015–2017 гг. Информация о методах формирования выборки и сбора данных подробно изложена в статье Cook S. и соавт. [15]. Формирование выборки проводилось на основе обезличенной базы данных территориального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС). В базе данных четырех округов города содержались адреса застрахованных по ОМС граждан и сведения о возрасте и гендерной принадлежности. Отбирались случайные адреса и проживающие там мужчины и женщины в возрасте 35–69 лет приглашались к участию в исследовании. Критерии включения: проживание по случайно отобранным адресам в г. Архангельске, возраст 35–69 лет. Критерии исключения: наличие психического заболевания, исключающего возможность проведения интервью (не способен понимать вопросы, адекватно отвечать на них); наличие инвалидности, исключающей возможность прохождения медицинского обследования на базе поликлиники (неходячий); отказ от подписания информированного согласия. Отклик составил 68%. Участники прошли анкетирование и 98% анкетированных прошли медицинское обследование в поликлинике при университете. В настоящий анализ вошли 2328 участников этого исследования (41,4% мужчин), которые имели набор ЭхоКГ показателей, необходимых для достижения поставленной цели.

Для оценки параметров АК и структурно-функциональных характеристик сердца использованы данные трансторакальной ЭхоКГ (Vivid q, GE HealthCare) с применением фазированного матричного датчика 1,5–3,6 МГц, методика описана

Cook S. и соавт. [15]. Определены и использованы в анализе — ФВЛЖ по методу Симпсон, %; ударный объем (УО) ЛЖ, мл; УО, индексированный к площади поверхности тела (ППТ) (иУО), мл/м²; максимальный поперечный диаметр левого предсердия (ЛП), мм; объем ЛП (ОЛП), мл; ОЛП, индексированный к ППТ (иОЛП), ml и max., мл/м²; диаметр ЛЖ в систолу и в диастолу, мм; толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ в систолу и в диастолу, мм; толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в систолу и в диастолу, мм; относительная толщина стенок (ОТС); индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), г/м²; давление заклинивания в легочных капиллярах (PCWP), мм рт.ст.; отношение E/e_{ср}. (скорость раннего наполнения ЛЖ по трансмитральному Допплеру/скорость ранней релаксации по тканевому Допплеру), отражающее давление наполнения ЛЖ.

Для выявления АС и оценки его тяжести определены пиковая скорость аортального кровотока (ПСК), м/с, максимальный и средний чресклапанный градиент давления (СГД), мм рт.ст. Наличие АС оценено по СГД ≥ 15 мм рт.ст. и ПСК на клапане $\geq 2,5$ м/с.

У 2105 участников по уравнению непрерывности потока определена ПАК, см² и проведена оценка частоты тяжелого АС по критериям: ПАК $\leq 1,0$ см² и индексированная ПАК к ППТ (иПАК) $\leq 0,6$ см²/м².

В соответствии с современными рекомендациями [16] была предпринята попытка выделить четыре подтипа тяжелого АС:

1) нормальная/сохраненная ФВЛЖ (сФВ), ВГАС (NEF HGAS) (сФВ ВГАС): ФВЛЖ $\geq 50\%$, ПСК в аорте ≥ 4 м/с или СГД ≥ 40 мм рт.ст., ПАК $\leq 1,0$ см²;

2) низкая/сниженная ФВ ЛЖ (нФВ), ВГАС (LEF HGAS) (нФВ ВГАС): ФВЛЖ $< 50\%$, ПСК в аорте ≥ 4 м/с или СГД ≥ 40 мм рт.ст. и ПАК $\leq 1,0$ см².

3) низкая/сниженная ФВЛЖ, НГАС («классический» низко-поточковый, низко-градиентный) (LEF LGAS) (нФВ НГАС): ФВ ЛЖ $< 50\%$, ПСК < 4 м/с и СГД < 40 мм рт.ст., ПАК $\leq 1,0$ см², иУО ≤ 35 мл/м².

4) нормальная/сохраненная ФВ ЛЖ, НГАС («парадоксальный» низко-поточковый, низко-градиентный) (NEF LGAS) (сФВ НГАС): ФВЛЖ $\geq 50\%$, ПСК в аорте < 4 м/с и СГД < 40 мм рт.ст., ПАК $\leq 1,0$ см² и иПАК $\leq 0,6$ см²/м² и УО ≤ 35 мл/м².

Информация о заболеваниях по данным анамнеза (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), СН, ФП получена в результате анкетирования и по результатам обследования на скрининге.

Лабораторное обследование включало: высокочувствительный тропонин Т (вчТнТ), нг/л, N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), пг/мл и Лп(a), мг/дл. ВчТнТ и NT-proBNP были определены иммунным электрохемилюминесцентным методом (Анализатор Cobas e411; Roche Diagnostics GmbH, Hitachi, Japan), Лп(a) — с использованием иммуно-турбидиметрического теста с усилением частиц (AU 680; химическая система Beckman Coulter) [15].

Этическое одобрение. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования «Know your heart» одобрен локальными этическими комитетами Лондонской школы гигиены и тропической медицины, Лондон, Великобритания (протокол № 8808, 2015 г.) и Российского университета (протокол № 01/01-15, 2015 г.). Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие.

Статистический анализ. Описательные данные представлены как средние значения (M) со стандартными отклонениями (SD) или как медианы (Me) с квантилями (Q1; Q3). Категориальные переменные представлены как абсолютное значение и %. Сравнения групп по непрерывным переменным проводили с использованием t-теста для независимых выборок. Непрерывные переменные со скошенными распределениями анализировали в ln-трансформированном виде. Сравнения групп по категориальным переменным проводили с использованием теста хи-квадрат (χ^2)-Пирсона. Ассоциации непрерывных переменных (ПАК, NT-proBNP) с возрастом и полом и рядом других показателей определяли с применением многомерных линейных регрессий. Результаты линейного регрессионного анализа пред-

ставлены в виде стандартизованных коэффициентов β . Ассоциации АС с дихотомическими признаками (заболеваниями в анамнезе) изучали с применением многомерного логистического регрессионного анализа с коррекцией на пол и возраст, результаты которого представлены в виде отношений шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для проведения статистического анализа использовали программу IBM SPSS Statistics 29.

Результаты

Распространенность АС по критерию СГД ≥ 15 мм рт.ст. в исследуемой выборке составила 0,43 %. Распространенность ВГАС (легкого и умеренного) составила 0,6 % у мужчин и 0,3 % — у женщин ($p=0,489$). Лиц с тяжелым ВГАС в данной выборке не было (табл. 1). Возраст лиц с ВГАС обоего полов составил $63,0 \pm 9,1$ лет против $53,8 \pm 9,7$ лет у лиц без АС, $p=0,003$; участники с легким стенозом были старше, их возраст значимо отличался от лиц без АС ($p=0,022$). Различий по возрасту участников с умеренным АС не выявлено при сравнении с лицами без АС ($p=0,365$).

Распределение участников с АС (СГД ≥ 15 мм рт.ст.) в различных возрастных группах имело значимое различие ($p=0,007$) (см. табл. 1).

Анализ распределения участников по ПСК в аорте также показал отсутствие лиц с тяжелым ВГАС (ПСК в аорте $\geq 4,0$ м/с). Выявлено 10 человек (из них 6 мужчин), у которых по обоим критериям (СГД и ПСК в аорте) был легкий и умеренный ВГАС, у всех 10-ти была сФВЛЖ ≥ 50 %.

ПАК $1,0$ – $1,5$ см² выявлена у 4,7 % участников, причем среди женщин — у 7 %, а среди мужчин — только у 1,37 %, ПАК $\leq 1,0$ см² была выявлена у 0,9 % участников, что соответствует тяжелому АС, распространенность которого была выше у мужчин

Таблица 1

Оценка частоты и тяжести АС, (n=2328)

Градация АС по СГД, мм рт.ст.	Оба пола, абс. число, (%)	Мужчины, абс. число, (%)	Женщины, абс. число, (%)	p	Возраст лет, оба пола, M \pm SD	p
Отсутствие АС, СГД < 15 мм рт.ст.	2318 (99,6)	958 (99,4)	1360 (99,7)	$\chi^2 (2) = 1,431$ $p=0,489$	$53,8 \pm 9,7$	$P_{1-2} 0,022$ $P_{1-3} 0,365$
Легкий АС, СГД 15–19 мм рт.ст.	5 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,15)		$65,5 \pm 6,8$	
Умеренный АС, СГД 20–39 мм рт.ст.	5 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,15)		$60,5 \pm 11,3$	
Тяжелый АС, СГД ≥ 40 мм рт.ст.	0 (0)	0 (0)	0 (0)		–	
Распределение участников с АС (СГД ≥ 15 мм рт.ст.) в различных возрастных группах						
Возрастная группа	Абс. число участников		АС. Абс. число, (%)		p	
35–39 лет	222		0 (0)		$\chi^2 (6) = 17,719$ $p=0,007$	
40–49 лет	656		1 (0,2)			
50–59 лет	698		1 (0,2)			
60–69 лет	752		8 (1,1)			

Таблица 2

Распределение участников по тяжести АС, оцененного по ПАК, (n=2105)

Градации АС по ПАК, см ²	Оба пола Абс. число, (%)	Женщины, Абс., (%)	Мужчины, Абс., (%)	р	Возраст (лет), оба пола М±SD	р
Нет/легкий АС, ПАК>1,5 см ²	1989 (94,5)	1136 (92,4)	853 (97,37)	$\chi^2 (2) = 38,931$ p<0,001	53,7±9,7	P ₁₋₂ = 0,051 P ₁₋₃ = 0,004
Умеренный АС, ПАК 1,0–1,5 см ²	98 (4,7)	86 (7,0)	12 (1,37)		56,1±10,6	
Тяжелый АС, ПАК≤1,0 см ²	18 (0,9)	7 (0,6)	11 (1,26)		61,1±10,3	

1,26% против 0,6% у женщин (p<0,001) (табл. 2). Среди лиц с тяжелым АС преобладали мужчины, 61,1%. Средний возраст был наибольшим у лиц обоего пола с тяжелым АС, составил 61,1±10,3 года и значимо отличался от возраста участников без АС (p₁₋₃=0,004).

Распределение участников с тяжелым АС (ПАК≤1,0 см²) в различных возрастных группах было следующим: 35–39 лет (n=199) — 1 респондент (0,5%), 40–49 лет (n=591) — 2 человека (0,3%), 50–59 лет (n=627) — 1 человек (0,2%), 60–69 лет (n=688) — 14 человек (2,0%), $\chi^2 (6)=27,284$, p<0,001.

У всех участников с ПАК≤1,0 см² была сФВ (≥50%). Однако СГД и ПСК в аорте не соответствовали критерию тяжелого ВГАС. СГД составил 11,6±7,5 мм рт.ст. Для того чтобы отнести этих участников к определенным подтипам тяжелого НГАС оценен иУО (n=15), который составил 24,6±7,5 мл/м². Индекс УО был ≤35 мл/м² у 93,3% (n=14) участников, что соответствовало тяжело-

му «парадоксальному» низко-потокowому НГАС и сФВ. Лиц с «классическим» НГАС и нФВ не было. У трех человек с НГАС и сФВ отсутствовали данные об УО. У одного участника с тяжелым НГАС иУО был 36,8 мл/м², то есть АС был с нормальным потоком/НГ и сФВ (прил. 1).

ЭхоКГ-параметры лиц с ВГАС (легким и умеренным) превышали таковые при сравнении с лицами со СГД<15 мм рт.ст.: у них были закономерно выше толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (12,5±1,5 мм против 10,6±1,6 мм в группе сравнения, p<0,001) и ИММЛЖ (146,1±38,8 г/м² против 111,6±28,7 г/м², p<0,001), диаметр ЛП в систолу (43,0±7,1 мм против 37,3±4,5 мм, p<0,001), и ОЛП max (39,7±15,0 мл/м² против 27,4±7,4 мл/м², p<0,001). На этом фоне у лиц с ВГАС была выше концентрация вчТнТ (12,44±8,35 пг/мл против 7,46±5,59 пг/мл в группе сравнения, p=0,002). Различий в показателях диастолической функции (PCWP и отноше-

Таблица 3

Эхокардиографические показатели и уровень вчТнТ у респондентов с высоко-градиентным (СГД≥15 мм рт.ст.) и низко-градиентным (ПАК≤1,0 см²) АС, оба пола

Показатель	ВГАС		р	НГАС		р
	СГД≥15 мм рт.ст.	СГД<15 мм рт.ст.		ПАК≤1,0 см ²	ПАК>1,0 см ²	
	М±SD			М ± SD		
Средний градиент давления, мм рт.ст.	17,7±2,0 [†] 23,9±6,2 [#]	3,7±1,4	<0,001	11,6±7,5	3,7±1,5	<0,001
ПАК, см ²	1,2±0,3	2,4±0,6	<0,001	0,9±0,1	2,4±0,6	<0,001
Диаметр ЛП в систолу, мм	43,0±7,1	37,3±4,5	<0,001	39,1±4,2	37,3±4,5	0,083
Объем ЛП, мл	33,1±11,7	22,5± 9,5	0,002	26,3±14,5	22,3±9,2	0,069
Индекс объема ЛП (min), мл/м ²	17,2±5,6	12,0±4,7	0,002	14,7±8,8	11,9±4,4	0,009
Индекс объема ЛП (max)*, мл/ м ²	39,7±15,0	27,4±7,6	<0,001	31,3±12,0	27,4±7,4	0,071
ФВ ЛЖ, %	57,0±4,3	56,7±5,9	0,926	56,1±4,1	56,8±5,9	0,620
Диаметр ЛЖ в систолу, мм	31,3±3,2	30,9±4,1	0,789	30,1±5,1	30,9±4,1	0,428
Диаметр ЛЖ в диастолу, мм	52,9±5,3	50,4±4,6	0,086	50,4±5,6	50,3±4,6	0,970
Толщина задней стенки ЛЖ в систолу, мм	16,1±2,2	13,9±2,5	0,002	13,4±2,1	13,9±2,5	0,419
Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, мм	9,8±1,2	8,6±1,4	0,011	8,7±1,4	8,7±1,4	0,788
Толщина межжелудочковой перегородки в систолу, мм	17,5±1,7	15,4±2,3	0,002	16,6±1,9	15,4±2,3	0,020
Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, мм	12,5±1,5	10,6±1,6	<0,001	10,6±1,6	10,9±1,0	0,479
Относительная толщина стенок ЛЖ	0,42±0,05	0,38±0,05	0,025	0,39±0,05	0,38±0,05	0,479
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	146,1±38,8	111,6±28,7	<0,001	117,3±26,8	111,6±28,6	0,394
Давление наполнения ЛЖ, Е/é	8,45±2,25	7,48±2,43	0,294	10,32±3,56	7,55±2,43	<0,001
Давление заклинивания в капиллярах легких, мм рт.ст.	12,4±2,2	11,2±3,0	0,294	14,7±4,4	11,3±3,0	<0,001
вчТнТ*, нг/л	12,44±8,35	7,46±5,59	0,002	9,50±5,98	7,46±5,35	0,027

Примечание. * — При сравнении групп переменная включалась в анализ в ln-трансформированном виде, † — у лиц с легким АС, # — у лиц с умеренным АС.

ние E/é) между группами сравнения не выявлено (табл. 3).

Сравнительный анализ ЭхоКГ показателей участников с тяжелым НГАС (ПАК \leq 1,0 см²) и респондентов с ПАК $>$ 1,0 см² показал, что у этого варианта АС различие получено только по показателям ТМЖП в систолу (16,6 \pm 1,9 мм против 15,4 \pm 2,3 мм, $p=0,020$) и параметрам диастолической функции: иОЛП min (14,7 \pm 8,8 мл/м² vs. 11,9 \pm 4,4 мл/м², $p=0,009$), давлению заклинивания в легочных капиллярах (14,7 \pm 4,4 vs. 11,3 \pm 3,0 мм рт.ст., $p<0,001$), давлению наполнения ЛЖ (E/é), 10,32 \pm 3,56 vs. 7,55 \pm 2,43 в группе сравнения, ($p<0,001$). Остальные оцениваемые показатели не имели значимых различий с группой лиц с ПАК $>$ 1,0 см². В отличие от ВГАС у лиц с НГАС значимо нарушена диастолическая функция. У респондентов с ПАК \leq 1,0 см² также был выше уровень вчТнТ (9,50 \pm 5,98 пг/мл против 7,46 \pm 5,35 пг/мл в группе сравнения, $p=0,027$) (см. табл. 3).

Содержание Лп(а) имело скошенное распределение: Ме 9,9 (4,8–23,8) мг/дл; перцентили: 90-й — 59,2 мг/дл; 95-й — 83,9 мг/дл; 99-й — 129,4 мг/дл.

Одномерный линейный регрессионный анализ показал, что мужской пол был положительно ассоциирован с ln-ПАК ($p<0,001$), а возраст ($p<0,001$), Лп(а) ($p=0,004$) отрицательно коррелировали с этим показателем. Значимые ассоциации Лп(а) сохранялись и в многомерной линейной регрессии ($p=0,018$) после коррекции на пол и возраст (табл. 4).

Таблица 4

Ассоциации ПАК (см²) с липопротеином(а), полом и возрастом

Показатель	Одномерный анализ*		Многомерный анализ [†]	
	Стандар. коэфф. β	p	Стандар. коэфф. β	p
Липопротеин(а) [#]	-0,063	0,004	-0,048	0,018
Возраст	-0,100	<0,001	-0,097	<0,001
Пол, мужчины — 1, женщины — 0	0,384	<0,001	0,383	<0,001

Примечание. * — однофакторная линейная регрессия; [†] — множественная линейная регрессия; [#] — показатель использован в ln-трансформированном виде.

У участников с тяжелым НГАС концентрация NT-proBNP составила 158,4 (105,4–260,8) пг/мл. У 61 % респондентов значение NT-proBNP было $>$ 125 пг/мл, что соответствует показателю СН. Показано значимое различие средней концентрации ln-NT-proBNP у участников с различной тяжестью АС. Так у лиц тяжелым АС уровень ln-NT-proBNP был самым высоким 5,18 \pm 0,78 и значимо отличался от группы с отсутствием/легким АС

4,40 \pm 0,02 ($p=0,005$), а последняя группа значимо отличалась и от группы умеренного АС: ln-NT-proBNP 4,40 \pm 0,02 против 4,71 \pm 0,10 ($p=0,014$).

Показана значимая отрицательная корреляция ln-NT-proBNP с иПАК ($p=0,001$), при коррекции на наличие СН по анамнезу в зависимости от пола и возраста (табл. 5).

Таблица 5

Ассоциации ln-NT-proBNP с индексированной ПАК, СН, полом и возрастом

Показатель	Многомерный анализ*	
	Стандар. коэфф. β	p
иПАК, см ² /м ²	-0,065	0,001
СН в анамнезе (1 — есть, 2 — нет)	-0,070	<0,001
Возраст, лет	0,398	<0,001
Пол, ж.	0,175	<0,001

Примечание. * — множественная линейная регрессия.

Частота ФП составила 16,7 % у респондентов с тяжелым НГАС и 40 % — у лиц с ВГАС (табл. 6).

Таблица 6

Связь ФП с различной тяжестью АС

АС, определенный по ПАК*			
АС	ФП		Всего
	Да Абс., (%)	Нет Абс., (%)	
Легкий/нет (ПАК $>$ 1,5 см ²)	33 (1,7 %)	1950 (98,3 %)	1983 (100 %)
Умеренный (ПАК 1,0–1,5 см ²)	3 (3,1 %)	95 (96,9 %)	98 (100 %)
Тяжелый (ПАК $<$ 1,0 см ²)	3 (16,7 %)	15 (83,3 %)	18 (100 %)
Итого	39 (1,9 %)	2060 (98,1 %)	2099 (100 %)
АС, определенный по среднему градиенту давления [#]			
АС	ФП		Всего
	Да Абс., (%)	Нет Абс., (%)	
Отсутствие стеноза аорты, СГД $<$ 15 мм рт.ст.	43 (1,9 %)	2266 (98,1 %)	2309 (100 %)
Легкий стеноз аорты, СГД 15–19 мм рт.ст.	2 (40 %)	3 (60 %)	5 (100 %)
Умеренный стеноз аорты, СГД 20–39 мм рт.ст.	2 (40 %)	3 (60 %)	5 (100 %)
Итого	47 (2,0 %)	2272 (98,0 %)	2319 (100 %)

Примечание. * — $\chi^2 (2) = 22,607$; $p<0,001$; [#] — $\chi^2 (2) = 72,934$; $p<0,001$.

В одномерных логистических регрессионных моделях ФП была значимо ассоциирована с возрастом ($p<0,001$), с заболеваниями по анамнезу, АГ ($p=0,001$), СД ($p=0,034$), СН ($p<0,001$) и ln-ПАК ($p=0,004$). В многомерной модели (табл. 7) значи-

Таблица 7

Ассоциации ФП с заболеваниями по данным анамнеза, ПАК, возрастом и полом

Показатель	ОШ*	95% ДИ ОШ	р	ОШ скоррект.**	95% ДИ ОШ скоррект.	р
Возраст, лет	0,92	0,89–0,96	<0,001	0,95	0,91–0,99	0,019
Пол, м.	1,05	0,58–1,89	0,880	–	–	
АГ	0,31	0,16–0,61	0,001	–	–	
СД	0,43	0,20–0,94	0,034	–	–	
СН	0,17	0,09–0,31	<0,001	0,24	0,12–0,47	<0,001
ПАК***, см ²	1,89	1,65–14,98	0,004	3,76	1,23–11,47	0,020

Примечание. * — одномерный логистический регрессионный анализ; ** — многомерная логистическая регрессия; *** — показатель использован в ln-трансформированном виде.

мые ассоциации ФП сохраняются с возрастом, СН по анамнезу и ln-ПАК (ОШ=3,76, р=0,020).

Обсуждение

В исследовании «Know your heart» распространенность ВГАС была на уровне 0,2% в возрасте 40–59 лет и 1,1% — в возрасте 60–69 лет, что сопоставимо с данными, полученными в эпидемиологическом исследовании, проведенном на Севере Норвегии (Тромсё), где был использован тот же критерий оценки, СГД ≥15 мм рт.ст. В «Tromsø Study» распространенность АС составила 0,2% в возрасте 50–59 лет и 1,3% — в возрасте 60–69 лет [4]. В серии популяционных исследований, проведенных Nkomo V. T. и соавт., распространенность АС была тесно связана с возрастом с ОШ 2,5 (95% ДИ 2,0–3,1) на каждое десятилетие увеличения возраста [18].

В нашей выборке участников выявлен легкий и умеренный ВГАС, тяжелого ВГАС у жителей в возрасте до 70 лет не было. Умеренный АС, определенный по ПАК 1,0–1,5 см², был выявлен у 4,7% участников, а тяжелый (низко-градиентный) — у 0,9%. Частота тяжелого НГАС была в 10 раз выше в возрастной группе 60–69 лет в сравнении с группами 40–49 и 50–59 лет и составила 2,0%. Участники с НГАС требуют повторной оценки и дополнительных методов исследования, в частности определения степени кальциноза АК с помощью КТ [17]. Spig A. D. и соавт. выполнили анализ большой базы данных ЭхоКГ [2] и установили, что из 192060 пациентов с нативным АК у 12013 пациентов (6,3%) была выявлена тяжелая форма АС. Из них 5601 (46,6%) имели тяжелый АС с высоким градиентом, тогда как 6412 (53,4%) — тяжелый АС с низким градиентом. У 2561 пациента с низким градиентом имелись данные об иУО и/или ФВ ЛЖ, у них была оценена распространенность различных подгрупп АС, которая составила: НГАС и сФВ — 19,2%, «парадоксальный» (низкий поток, НГ, сФВ) — 20,8%, «классический» (низкий поток, НГ, нФВ) тяжелый АС —

13,3%. Надо отметить, что средний возраст респондентов в выборке был 75 лет.

ВГАС и тяжелый НГАС в анализируемой нами возрастной группе (35–69 лет) чаще встретился у мужчин, однако среди участников с ПАК 1,0–1,5 см², соответствующей умеренному АС, было 87,8% женщин, хотя по данным литературных источников, женщины с синдромом АС имеют несколько отличительных характеристик по сравнению с мужчинами [19], гендерные различия распространенности и особенностей развития АС в нашей статье не рассматривались. Мы также сделали вывод, что мужской пол положительно ассоциирован с ПАК, а возраст — отрицательно.

Лп(а), новый фактор риска АС [7, 20], его высокий уровень связан как с микрокальцификацией, так и с макрокальцификацией АК, особенно у относительно молодых здоровых людей (45–54 года) [7]. Нами в возрастной группе 35–69 лет также получена отрицательная ассоциация Лп(а) с ПАК, которая сохранялась значимой после коррекции на пол и возраст. Лп(а) крайне редко определяется в рутинной клинической практике в России. Согласно документа Европейского общества по изучению атеросклероза [7] рекомендуется проверять концентрацию Лп(а) хотя бы один раз у взрослых; многократное тестирование имеет потенциальную ценность при семейной гиперхолестеринемии, а также при семейном или индивидуальном анамнезе (очень) высокого уровня Лп(а) или преждевременных ССЗ.

Из особенностей ВГАС стоит отметить значимые структурные изменения миокарда ЛЖ и ЛП, формирование концентрического ремоделирования (тенденция к более высокому среднему значению ОТС) и гипертрофию ЛЖ, а также более высокий уровень вчТнТ. Циркулирующий биомаркер, вчТнТ, в настоящее время расценивается как «тонкий» индикатор повреждения миокарда, повышенного апоптоза, системного воспаления низких градиций и образования фиброза, а небольшое повы-

шение вЧТНТ независимо предсказывает появление СН, других неблагоприятных событий, более высокую смертность [14]. Структурные изменения миокарда ЛЖ и ЛП у лиц с тяжелым «парадоксальным» НГАС были выражены меньше, наблюдался менее высокий уровень вЧТНТ. Однако у этих лиц выявлены признаки диастолической дисфункции, высокое значение NT-proBNP, что свидетельствует о наличии скрытой СНсФВ. «Парадоксальный» низко-поточковый НГАС имеет много патофизиологических и клинических сходств с СНсФВ [21, 22]. Распространенность этого подтипа АС увеличивается с возрастом, чаще встречается у женщин и лиц с наличием сопутствующей системной АГ. Этот вариант АС также характеризуется рестриктивной физиологией, развитием фиброза, в результате чего насосная функция ЛЖ и, следовательно, УО заметно снижаются, несмотря на сФВЛЖ. В анализируемой выборке предположительно 0,9% участников имели «парадоксальный» низко-поточковый НГАС. Тяжелый «парадоксальный» НГАС характеризуется высокой распространенностью ФП, хронической СН и снижением выживаемости, а замена АК связана с улучшением выживаемости. Эти результаты имеют значение для оценки и последующего лечения тяжелого НГАС, так как пожилые люди с большим числом коморбидных заболеваний являются кандидатами на TAVR [22].

Тяжелый АС с нормальным потоком (НП)/низким градиентом (НГ) и сФВ можно предполагать у одной участницы исследования. По данным литературы ранняя хирургическая замена АК и стратегия наблюдения и консервативного лечения показывают аналогичную выживаемость у симптомных пациентов с подобным подтипом АС [23]. Бдительное наблюдение со своевременным проведением хирургического вмешательства следует рассматривать как оптимальную тактику лечения.

Одно из серьезных осложнений АС — ФП, которая по современным представлениям прежде всего, является следствием развития жесткости ЛП, изменения его продольной деформации, оно способствует ухудшению гемодинамики, клинических симптомов и прогноза [12]. ФП встретилась в нашем исследовании как при ВГАС у 40%, так и при тяжелом НГАС у 16,7%. В многомерной логистической регрессионной модели возраст, СН по данным анамнеза и ПАК оказались ассоциированными с ФП. В 2022 году Ahn Y. и соавт. [24] в научном отчете представили факторы, связанные с серьезными кардиальными и цереброваскулярными событиями после хирургической имплантации

АК. Ими были: ФП до операции, высокий уровень NT-proBNP, «классический» НГАС, меньшие размеры корня аорты. Было показано, что все случаи смерти в течение 3-х лет наблюдения после хирургической имплантации клапана были значимо выше у лиц с «классическим» НГАС (33,3%) по сравнению с ВГАС (13%) и «парадоксальным» НГАС (14,5%) [24]. На прогностическое значение высокой концентрации NT-proBNP до хирургического вмешательства на АК (больше 2000 пг/мл) указывают и публикации российских авторов [13].

Таким образом, представление о распространенности, тяжести и подтипах АС в популяции населения, оценка ЭхоКГ и КТ-параметров состояния АК, определение функционального и структурного ремоделирования сердца и клинических характеристик АС позволят грамотно проводить отбор на различные виды замены клапана аорты и предвидеть исходы (осложнения и выживаемость) после вмешательств, особенно у пожилых людей.

Заключение

Распространенность клапанного ВГАС легкой и умеренной тяжести и ФВ >50% по данным эхокардиографии в популяции населения в возрасте 35–69 лет составила 0,43%, увеличиваясь с возрастом (0,2% в возрасте 40–59 лет и 1,1% в возрасте 60–69 лет). Случаев тяжелого ВГАС не было. Тяжелый НГАС и ФВ ЛЖ >50% наблюдались у 0,9% участников. Среди участников с ВГАС и тяжелым НГАС преобладали мужчины.

ПАК независимо отрицательно связана с Лп(а) при коррекции на пол и возраст. ФП встретилась у 40% участников с ВГАС и у 16,7% — с тяжелым НГАС и ФВ ЛЖ >50%. ФП и NT-proBNP независимо ассоциированы с ПАК при коррекции на СН по анамнезу в зависимости от пола и возраста в популяционной выборке.

Ограничения

В исследование «Know your heart» включались участники в возрасте 35–69 лет, тогда как частота АС значимо повышается у пожилого населения после 75 лет. Распространенность клапанного стеноза аорты по данным популяционных исследований низкая, поэтому группы для анализа особенностей ВГАС и НГАС были малочисленными, что ограничивало статистическую мощность исследования в определении связей между изучаемыми переменными.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Характеристика участника с тяжелым НГАС с нормальным потоком/НГ и сохраненной ФВ ЛЖ

Параметр	Фактические данные
Пол, возраст	Женщина, 69 лет
Антропометрические данные	Рост 151 см, вес 58,8 кг, ППТ — 1,54 м ² , (женщина имеет «малые размеры»).
Коморбидные заболевания (по данным анкетирования)	АГ, ФП, ИБС с приступами стенокардии, хроническая болезнь почек, остеоартроз, депрессия
ЭхоКГ характеристики	Аортальные клапан: ПАК — 0,94 см ² , иПАК — 0,61 см ² /м ² , СГД — 4,4 мм рт. ст., ПСК на клапане 1,55 — м/сек, иУО — 36,8 мл/м ² . ЛП: диаметр 48,9 мм, ОЛП — 65,5 мл, иОЛП — 42,4, мл/м ² ; ЛЖ: выраженная ГЛЖ — ИММЛЖ — 142 г/м ² ; ФВЛЖ — 56%. Диастолическая дисфункция: РСWP — 21,6 мм рт.ст., Отношение E/e' — 15,7;
Биомаркеры	NT-proBNP — 263 пг/мл, вчТнТ — 8,55 нг/л

Литература/References

1. Strange G.A., Stewart S., Curzen N., Ray S., et al. Uncovering the treatable burden of severe aortic stenosis in the UK. *Open Heart*. 2022;9:e001783. DOI:10.1136/openhrt-2021-001783
2. Snir A.D., Ng M.K., Strange G. et al. Prevalence and outcomes of low-gradient severe aortic stenosis—from the National Echo Database of Australia. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e021126. DOI: 10.1161/JAHA.121.021126
3. LeReun C.M., Bogers J.J.C., Piazza N., et al. Aortic stenosis in the elderly disease. Prevalence and number of candidates for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis and Modeling Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1002–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.015
4. Eweborn G.W., Schirmer H., Heggelund G., Lunde P., Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø Study. *Heart*. 2013;99:396–400. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302265
5. Probst V., LeScouarnec S., Legendre A., et al. Familial aggregation of calcific aortic valve stenosis in the western part of France. *Circulation*. 2006;113:856–860. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.569467
6. Nissen S.E., Wolski K., Cho L., et al. Lipoprotein(a) levels in a global population with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Open Heart*. 2022;9:e002060. DOI:10.1136/openhrt-2022-002060
7. Kronenberg F., Mora S., Stoes E.S.G. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *European Heart Journal*. 2022;43:3925–3946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361
8. Clavel M.A., Messika-Zeitoun D., Pibarot Ph. et al. New insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62(24):2329–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1621
9. Fischer-Rasoka U., Renker M., Liebetau C., et al. 1-Year survival after TAVR of patients with low-flow, low-gradient and high-gradient aortic valve stenosis in Matched Study Populations. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2019;12:752–63. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.01.233
10. Mangner N., Stachel G., Woitek F., et al. Predictors of mortality and symptomatic outcome of patients with low-flow severe aortic stenosis undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement *Am Heart Assoc*. 2018;7:e007977. DOI: 10.1161/JAHA.117.007977
11. Hachicha Z., Dumesnil J.G., Bogaty P., et al. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation*. 2007;115:2856–2864. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.668681
12. Chilingaryan A.L., Tunyan L.G., Adamyan K.G. et al. Left atrial strain as a predictor of atrial fibrillation in patients with asymptomatic severe aortic stenosis and preserved left ventricular systolic function. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):46–68. Russian (Чилингарян А.Л., Тунян Л.Г., Адамян К.Г. и др. Деформация левого предсердия как предиктор фибрилляции предсердий у пациентов с бессимптомным выраженным аортальным стенозом и сохранной систолической функцией левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):46–68). DOI:10.15829/1560-4071-2022-4668
13. Kozlov I.A., Krichevsky L.A., Rybakov V.Yu. Prognostic significance of the biomarker NT-proBNP in the surgical treatment of aortic stenosis (pilot study). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(3):6–19. Russian (Козлов И.А., Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю. Прогностическая значимость биомаркера NT-proBNP при хирургическом лечении аортального стеноза (пилотное исследование). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(3):6–19). DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-3-6-19
14. Seliger S.L., Hong S.N., Christenson R.H., et al. High-sensitive cardiac Troponin T as a nearly biochemical signature for clinical and subclinical heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2017;135:1494–505. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025505
15. Cook S., Malyutina S., Kudryavtsev A.V., et al. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35–69 years from two Russian

Передовая статья

- 16 Миролюбова О. А., Семенова И. А., Антонов А. Б. и др. Особенности клапанного аортального стеноза в городской популяции 35–69 лет... DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-5-16
-
- cities, 2015–18. Wellcome Open Research. 2018;3(3):67. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14619.3
16. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30:372–392. DOI: 10.1016/j.echo.2017.02.009
17. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease *European Heart Journal.* 2017;38, 2739–2791. DOI:10.1093/eurheartj/ehx391
18. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., et al. Burden of valvular heart diseases: a populationbased study. *Lancet.* 2006;368:1005–1011. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)9208-8
19. Shan Y., Pellikka P.A. Aortic stenosis in women. *Heart.* 2020;106:970–976. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315407
20. Thomas P.E., Vedel-Krogh S., Kamstrup P.R., et al. Lipoprotein(a) is linked to atherothrombosis and aortic valve stenosis independent of C-reactive protein. *Eur Heart J.* 2023;44:1449–1460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad055
21. Pibarot Ph., Dumesnil J.G. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60:1845–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.051
22. Clavel M.A., Magne J., Pibarot Ph. Low-gradient aortic stenosis *European Heart Journal* 2016;37:2645–2657. DOI:10.1093/eurheartj/ehw096
23. Kang D.H., Jang J.Y., Park S.J., et al. Watchful observation versus early aortic valve replacement for symptomatic patients with normal flow, low-gradient severe aortic stenosis. *Heart.* 2015;101:1375–1381. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307528
24. Ahn Yu., Choi S.J., Lim S., et al. Classification of severe aortic stenosis and outcomes after aortic valve replacement. *Scientific Reports.* 2022;12:7506. DOI: 10.1038/s41598-022-11491-3

Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у больных сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коваленко Елена Викторовна*, канд. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-9202-3522

Маркова Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3396-9235

Белая Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Научно-образовательного института «Высшая школа клинической медицины» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5256-3580

Цель исследования — оценить клинико-функциональные показатели, маркеры миокардиальной и почечной дисфункции, возможности мультимаркерных моделей прогнозирования неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и хронической болезнью почек (ХБП).

Материал и методы. В исследование включено 246 пациентов с ХСНсФВ и СД 2 типа, из них 122 мужчин и 124 женщины. Участники исследования распределялись в две группы. В 1-ую группу вошли 168 пациентов ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, во 2-ую — 78 больных ХСНсФВ с СД 2 типа без ХБП. Период наблюдения со-

ставил 18 месяцев. Комбинированной конечной точкой в исследовании были случаи смерти больных по сердечно-сосудистой причине, госпитализации в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности или амбулаторное обращение в медицинское учреждение в связи с ухудшением симптомов сердечной недостаточности. Всем пациентам оценивались: клинико-функциональные параметры, качество жизни, показатели эхокардиографии, функции почек, концентрации NT-proBNP, sST2, галектина-3, цистатина С. Статистическая обработка данных проводилась с помощью языков программирования Python (версия 3.10, библиотеки sklearn, scipy, statmodels) и R (версия 4.2.2).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. Тел. /Tel. +7 (915) 262-89-82. E-mail: elkovalenko76@mail.ru

Результаты. Пациенты первой группы по сравнению с пациентами второй группы имели более длительное течение СД ($p < 0,001$) и ХСН ($p = 0,01$), большие значения индекса массы тела, объема талии ($p < 0,001$), более низкие показатели переносимости физической нагрузки ($p < 0,001$) и качества жизни ($p < 0,001$). У больных с ХБП чаще встречалось многососудистое поражение коронарного русла ($p < 0,001$) и более тяжелое течение СД. Больше количество пациентов из этой группы перенесли в анамнезе инфаркт миокарда ($p < 0,001$), инсульт ($p < 0,001$) и аортокоронарное шунтирование ($p = 0,04$). Более существенные гемодинамические нарушения, выраженность патологического ремоделирования левых отделов сердца у больных с почечной дисфункцией соответствовали большим значениям изучаемых биомаркеров. Выявлена различная зависимость между параметрами почечной дисфункции и показателями структурно-функционального состояния сердца, кардиальными биомаркерами. Большая степень связи от умеренной до высокой установлена с расчетной скоростью клубочковой фильтрации, чем с уровнем альбуминурии. Полученные при многофакторном анализе модели прогнозирования ухудшения течения сердечной недостаточности с включением маркеров кардиальной и почечной дисфункции оказались высокого качества: площадь под кривой AUC при ROC анализе у модели 1 с использованием концентрации NT-proBNP составила 0,822 (95 % ДИ: 0,677-0,967; $p < 0,001$), у модели 2 с NT-proBNP и sST2 — AUC = 0,942 (95 % ДИ: 0,876-1,0; $p < 0,001$); у модели 3 с NT-proBNP и галектином-3 — AUC=0,869 (95 % ДИ: 0,738-0,982; $p < 0,001$); у модели 4

с NT-proBNP и цистатином С — AUC=0,862 (95 % ДИ: 0,736-0,992; $p < 0,001$).

Заключение. У пациентов ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП наблюдаются более тяжелые клинические, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, углеводного обмена, чем у больных ХСНсФВ без ХБП. Определение уровней NT-proBNP, sST2, галектина-3, цистатина С позволяет выделять среди стабильных больных ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП пациентов высокого риска декомпенсации сердечной недостаточности. Наилучшей прогностической ценностью обладала модель, включающая значения NT-proBNP и sST2.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, NT-proBNP, sST2, галектин-3, цистатин С.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 05.06.2023

Принята: 04.08.2023



Для цитирования: Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л. Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. 2023 11(39): 17-34. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-17-34

Characteristics of heart failure and the predictors of adverse outcomes in patients with cardiovascular pathology, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L.

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

Authors

Elena V. Kovalenko, MD, PhD, professor, Department of Hospital Therapy No. 2, Faculty of Medicine, Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine" of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9202-3522

Ludmila I. Markova, MD, PhD, professor, Department of Hospital Therapy No. 2, Faculty of Medicine, Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine" of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-3396-9235

Olga L. Belaya, MD, PhD, professor, Department of Hospital Therapy No. 2, Faculty of Medicine, Scientific and Educational Institute "Higher School of Clinical Medicine" of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5256-3580

The aim of the study was to evaluate clinical and functional parameters, markers of myocardial and renal

dysfunction, and the potential of multimarker models for predicting adverse outcomes in patients with chronic

heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD).

Methods. The study included 246 patients with HFpEF and T2DM, including 122 males and 124 females. The study participants were divided into two groups. The first group included 168 patients with HFpEF with T2DM and CKD, and the second group included 78 patients with HFpEF with T2DM without CKD. Follow-up period was 18 months. The combined endpoint of the study was patients' death from cardiovascular causes, hospitalisation due to decompensation of chronic heart failure, or outpatient visits due to worsening heart failure symptoms. Clinical and functional parameters, quality of life, echocardiographic parameters, renal function, NT-proBNP, sST2, galectin-3, cystatin C concentrations were evaluated in all patients. Statistical data processing was performed using the Python programming language (version 3.10, sklearn, scipy, statmodels libraries) and R (version 4.2.2).

Results. Patients in group 1 had a longer course of DM ($p<0.001$) and chronic heart failure (CHF) ($p=0.01$), higher body mass index, waist circumference ($p<0.001$), lower indices of exercise tolerance ($p<0.001$) and quality of life ($p<0.001$) compared to patients in group 2. Patients with CKD had multivessel coronary artery disease ($p<0.001$) more frequently and a more severe course of DM. More patients in this group had a history of myocardial infarction ($p<0.001$), stroke ($p<0.001$) and aortocoronary bypass surgery ($p=0.04$). More severe haemodynamic disturbances, severity of left ventricle remodeling in patients with renal impairment corresponded to higher levels of the biomarkers studied. Different correlations between the parameters of renal dysfunction and indicators of the structural and functional state of the heart, cardiac biomarkers, were found. A higher degree of correlation from moderate to high was found with the cal-

culated glomerular filtration rate than with the degree of albuminuria. The predictive models for the decompensation of heart failure using the markers of cardiac and renal dysfunction obtained by multivariate analysis were of high quality. The area under the curve (AUC) in the ROC analysis in model 1 with NT-proBNP concentration was 0.822 (95% CI: 0.677-0.967; $p<0.001$). In model 2 with NT-proBNP and sST2 — AUC = 0.942 (95% CI: 0.876-1.0; $p<0.001$); in model 3 with NT-proBNP and galectin-3 — AUC = 0.869 (95% CI: 0.738-0.982; $p<0.001$); in model 4 with NT-proBNP and cystatin C — AUC=0.862 (95% CI: 0.736-0.992; $p<0.001$);

Conclusion. Patients with HFpEF, T2DM and CKD have more severe clinical and functional disorders of the cardiovascular system and carbohydrate metabolism than HFpEF patients without CKD. Evaluation of NT-proBNP, sST2, galectin-3, cystatin C levels allows the differentiation of stable patients with HFpEF with T2DM and CKD and those with the high risk of heart failure decompensation. The model including NT-proBNP and sST2 levels had the best prognostic value.

Keywords: chronic heart failure with preserved ejection fraction, diabetes mellitus, chronic kidney disease, NT-proBNP, sST2, galectin-3, cystatin C.

Conflict of interest: none declared.

Received: 05.06.2023

Accepted: 04.08.2023

For citation: Kovalenko E.V., Markova L.I., Belaya O.L. Characteristics of heart failure and the predictors of adverse outcomes in patients with cardiovascular pathology, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(39): 17-34. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-17-34

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АК — антагонисты кальция
АКМ — отношение альбумина к креатину в моче
АКШ — аорто-коронарное шунтирование
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов
БА — бронхиальная астма
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДИ — доверительный интервал
И-АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКДО ЛЖ — индекс конечно-диастолического объема левого желудочка
ИКСО ЛЖ — индекс конечно-систолического объема левого желудочка
ИЛ-33 — интерлейкин-33
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ — индекс массы тела
ИОЛП — индекс объема левого предсердия
ИОТ — индекс относительной толщины
ИР — инсулинорезистентность
КА — коронарная артерия
КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка

ККТ	— комбинированная конечная точка	ТШХ	— тест шестиминутной ходьбы
КСР ЛЖ	— конечно-систолический размер левого желудочка	ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ЛЖ	— левый желудочек	ФК	— функциональный класс
ММЛЖ	— масса миокарда левого желудочка	ФП	— фибрилляция предсердий
ОЛП	— объем левого предсердия	ХБП	— хроническая болезнь почек
ОР	— относительный риск	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ОШ	— отношение шансов	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система	ХСНнФВ	— хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
РСКФ	— расчетная скорость клубочковой фильтрации	ХСНсФВ	— хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
САД	— систолическое артериальное давление	ЧКВ	— чрескожные коронарные вмешательства
СД	— сахарный диабет	ЧСС	— частота сердечных сокращений
СН	— сердечная недостаточность	ШОКС	— шкала оценки клинического состояния
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания		
ССО	— сердечно-сосудистые осложнения		
ССС	— сердечно-сосудистая смерть		

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) часто встречается у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и оказывает неблагоприятное влияние на прогноз. На сегодняшний день значимая роль в диагностике, оценке тяжести течения и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) отводится биомаркерам. Однако у пациентов с ХСН с коморбидной патологией наблюдается вариабельность значений некоторых маркеров, что может отражаться на их диагностической значимости [1]. Поэтому необходимо дальнейшее изучение влияния почечной дисфункции на течение ХСН с оценкой роли биомаркеров в прогнозировании неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа и ХБП для выбора их оптимальной комбинации.

Распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) по NYHA в европейской части Российской Федерации (РФ) составляет примерно 7,0%. Около половины всех больных ХСН имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [2]. Основными причинами развития сердечной недостаточности (СН) остаются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Вместе с тем, наблюдается увеличение роли СД 2 типа в формировании ХСН с 10,6% в 1998 году до 16,6% в 2017 году [3]. Это связано, в том числе, с неуклонным ростом новых случаев СД как в нашей стране, так и во всем мире. Несмотря на существенные успехи в коррекции факторов риска, диагностике и лечении нарушений углеводного обмена, численность па-

циентов с СД в возрасте от 20 до 79 лет на конец 2021 г. составила более 537 млн и, согласно прогнозу Международной Диабетической Федерации, к 2030 году это число увеличится до 643 млн, а к 2045 году — до 783 млн. В РФ на диспансерном учете состоит 4,9 млн человек (3,34% населения), из них 91,8% (4,5 млн) — пациенты с СД 2 типа. Реальное же количество больных почти вдвое больше данных официальной статистики, что подтверждается результатами исследования NATION [4].

СД может быть первопричиной поражения сердечной мышцы с последующим развитием СН. Согласно Фрамингемскому исследованию, риск развития СН у больных СД 2 типа в возрасте 45–74 лет выше более чем в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин, чем у пациентов без СД 2 типа. СД не только увеличивает вероятность появления СН, но и ухудшает ее течение, повышая число госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, почти в 2 раза по сравнению с пациентами без СД независимо от ФВ ЛЖ [5].

Развитие ХСНсФВ тесно связано не только с СД 2 типа, АГ, но и с ХБП. Стойкое нарушение функции почек может возникнуть у пациентов с ХСН вторично на фоне прогрессирования СН и/или длительного течения СД или в результате влияния общих кардиометаболических факторов риска [6]. Патология почек независимо от ее причины и механизма развития часто встречается у больных с СН [7]. Повышенное внимание к диагностике и лечению ХБП обусловлено неблагоприятным влиянием почечной дисфункции на прогноз. Масштабный систематический обзор показал уве-

личение смертельных исходов за десятилетний период (2007–2017), связанных с ХБП, на 33,7%, и эти показатели были выше, чем смертность от онкологических (+25,4%), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (+21,1%) и сравнима с таковой при СД (+34,7%) [8]. Нарушение функции почек приводит к увеличению смертности во всех подтипах ХСН, но в большей степени среди пациентов ХСНсФВ [9]. Установлено, что степень тяжести дисфункции миокарда и показатели смертности повышаются параллельно стадии ХБП [10].

Патогенетическая модель формирования и прогрессирования ХСНсФВ у больных с сердечно-сосудистой патологией, СД 2 типа и ХБП включает системные воспалительные и метаболические расстройства с развитием эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), окислительного стресса, фиброза миокарда, приводящих к диастолической и систолической дисфункции сердца [11]. Симптомы диастолической дисфункции у пациентов с СД и ХБП часто неспецифичны и тем самым осложняют раннее выявление ХСН, что делает диагностику ХСНсФВ затруднительной [12]. Недостаток точных показателей для определения ХСНсФВ в группах пациентов с различными фенотипами вызывает необходимость дальнейшего изучения влияния нарушения функции почек на течение ХСН для улучшения диагностики и повышения эффективности терапевтического воздействия.

Клинические рекомендации включают в качестве «эталонного» диагностического биомаркера ХСН натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-терминальный пептид BNP (NT-proBNP). Однако NT-proBNP может не отражать все патогенетические стороны течения ХСН. Кроме этого, у пациентов с СД, ХБП, ожирением результаты исследований показывают вариабельность значений этого биомаркера [1]. Более информативным в этом аспекте является кардиомаркер растворимый ST2 (sST2) — представитель семейства рецепторов интерлейкина-1, проявляющий наименьшую внутри- и межиндивидуальную изменчивость и отражающий степень выраженности фибротических процессов и патологического ремоделирования сердца. Уровень sST2 дает независимую прогностическую информацию в дополнение к клиническим данным и другим биомаркерам, таким как высокочувствительный тропонин (hsTn), цистатин С и NT-proBNP у пациентов с ХСН и почечной недостаточностью [13].

В последние годы большое внимание уделяется изучению галектина-3 у больных с сердечно-сосу-

дистой патологией. Этот биомаркер представляет особый интерес для диагностики СН и прогнозирования исходов поскольку его уровень стабилен при быстрых изменениях гемодинамики. Галектин-3 стимулирует активацию фибробластов и может повышаться при развитии фиброза в сердце, процессов патологического ремоделирования желудочков, нарушения функции почек, что очень важно у пациентов с ХСН, СД 2 типа и ХБП [14].

Несмотря на установленную связь галектина-3 с ХБП, более точным показателем почечной дисфункции считается цистатин С [15]. Это не только чувствительный индикатор скорости клубочковой фильтрации (СКФ), способный диагностировать ранние стадии ренальных нарушений, но и высокоэффективный прогностический маркер сердечно-сосудистых осложнений (ССО), клинически наиболее значимый для стратификации коронарных рисков при сочетанном применении с другими биомаркерами. Поскольку диагностическая и прогностическая ценность одного биомаркера в определенный момент времени у коморбидного больного ограничена, их следует комбинировать и контролировать для достижения оптимального диагностического и клинического эффекта [16].

Таким образом, широкая распространенность ХБП, СД 2 типа и их неблагоприятное влияние на прогноз пациентов ХСНсФВ вызывают необходимость дальнейшего изучения патогенетических особенностей течения СН в популяции коморбидных больных с использованием полимаркерной оценки и определения оптимального маркера прогнозирования декомпенсации СН для своевременной коррекции терапии.

Цель исследования — оценить клинико-функциональные показатели, маркеры миокардиальной и почечной дисфункции, возможности мультимаркерных моделей прогнозирования неблагоприятных исходов у больных ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП.

Материал и методы

Проведение исследования одобрено Межвузовским этическим комитетом. В исследование включено 246 стабильных пациентов с СД 2 типа, из них 122 мужчины (49,6%) и 124 женщины (50,4%). Медиана (Me) возраста участников составила 70 лет, интерквартильный интервал (Q1; Q3) (62; 73). У всех пациентов была установлена ХСНсФВ с клиническими проявлениями ХСН I–III ФК в соответствии с критериями NYHA. Диагностика ХСНсФВ проводилась согласно клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности Минздрава РФ от 2018 года [2]. Участники исследования распределя-

лись в две группы. В 1-ю группу вошли 168 пациентов ХСНсФВ с СД 2 типа и ХБП, во 2-ю — 78 больных ХСНсФВ с СД 2 типа без ХБП. Все пациенты страдали АГ 1–2 степени. ИБС была подтверждена у 180 больных (73,17%). У 71 пациента в анамнезе была фибрилляция предсердий (ФП): 28 человек имели пароксизмальную форму, 43 — персистирующую форму. Большинство участников соответствовали II ФК по NYHA. Медиана ФВ ЛЖ составила 55,5% [52; 58]. В исследование не включались больные, перенесшие острый инфаркт миокарда, инсульт или транзиторную ишемическую атаку в течение 6 месяцев до включения в исследование, пациенты с ХСН IV ФК, гемодинамически значимыми пороками сердца (выше умеренной степени), АГ 3 степени, с выраженным нарушением функции почек и расчетной СКФ (pСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² по Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI) 2012, уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) выше 12%, отсутствием информированного согласия на участие в исследовании. Период наблюдения составил 18 месяцев. Комбинированная конечная точка (ККТ) в исследовании включала случаи смерти больных по сердечно-сосудистой причине, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН или амбулаторное обращение в медицинское учреждение в связи с ухудшением симптомов СН. Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование с оценкой ФК ХСН по NYHA, шкалы клинического состояния (ШОКС), индексов коморбидности Чарлсона и Каплана-Файнштейна [17], дистанции в пробе шестиминутной ходьбы (ТШХ) [2], качества жизни с помощью Канзасского опросника для больных кардиомиопатией (KCCQ) [18] и Миннесотского опросника качества жизни для больных сердечной недостаточностью (MLHFQ) [2], данных эхокардиографии (ЭХО-КГ) [1], уровня HbA1c, поражения почек (pСКФ по формуле СКД-EPI креатинин-цистатин С [2012] и соотношения альбумина к креатинину в моче (АКМ)) [19], биомаркеров кардиальной и почечной дисфункции: NT-proBNP, sST2, галектина-3, цистатина С. Трансторакальная ЭХО-КГ проводилась на аппарате Samsung HS70A с использованием тканевой миокардиальной доплерографии. Систолическая функция ЛЖ измерялась по методу дисков (метод Симпсона). Диастолическая функция ЛЖ оценивалась на фоне синусового ритма по показателям трансмитрального кровотока в импульсно-волновом режиме: пиковой скорости раннего диастолического наполнения (E) и пиковой скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка (A), их отношения (E/A); и в режиме тканевого доплера — скорости раннего диастолического движения

перегородочной и латеральной частей фиброзного кольца митрального клапана с расчетом усредненной скорости (è) и отношения (E/è).

Концентрации биомаркеров количественно определялись методом иммуноферментного анализа (принцип «сэндвича») с использованием наборов: «Biomedica NT-proBNP» (Австрия), «Presage® ST2 Assay Critical Diagnostics» (США), «human Galectin-3 ELISA», Bender MedSystems (Австрия), цистатина С — «Human Cystatin C ELISA», BioVendor (Чехия).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью языков программирования Python (версия 3.10, библиотеки sklearn, scipy, statmodels) и R (версия 4.2.2). Основные групповые показатели описывались с помощью долей для категориальных признаков и средних со стандартным отклонением (M±SD) при нормальном распределении или медиан (Me) с указанием интерквартильного размаха (25 и 75 процентиля) для непрерывных переменных при ином распределении. Нормальность распределения подтверждали с помощью метода Колмогорова-Смирнова. Различия между пропорциями признака в разных группах оценивались с помощью двухпропорционального Z-теста, между медианами — с помощью теста Краскела-Уоллеса. Для оценки тесноты связи между непрерывными признаками использовалась корреляция Спирмена, между категориальными признаками — точный тест Фишера. Связь между дихотомическими и непрерывными признаками исследовалась с помощью точечно-бисериальной корреляции. Риск оценивали с помощью расчета отношения шансов и величины относительного риска. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для создания модели прогнозирования ККТ проводился многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии с пошаговым исключением признаков в зависимости от их вклада в модель. При проведении многофакторного анализа выборка была разделена на тестовую и обучающую. Качество прогностических моделей определяли с помощью ROC-анализа.

Результаты исследований

Основные клинико-демографические характеристики участников исследования представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, пациенты групп наблюдения были сопоставимы по возрасту и половому составу ($p=0,78$; $p=0,86$). Однако больные с ХБП оказались более возрастными: медиана возраста составила

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов

Показатель	1 группа ХСНсФВ, СД 2 типа с ХБП, n=168	2 группа ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП, n=78	p
Возраст, лет	70 (61; 74)	67 (64; 72)	0,78
Женщины, n (%)	85 (50,59)	39 (50,0)	0,86
Продолжительность ХСН, лет	5,0 (3; 8)	3,5 (2; 7)	0,01
Продолжительность СД, лет	12 (9; 17)	5 (5; 8)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	31,64 (29,72; 34,89)	29,29 (25,83; 31,63)	<0,001
Объем талии, см	107,0 (98,5; 117,0)	98,5 (91,0; 105,0)	<0,001
ФК ХСН по NYHA, n (%)			
I	4 (2,38)	16 (20,51)	<0,001
II	118 (70,24)	62 (79,49)	0,13
III	46 (27,38)	0 (0)	<0,001
ШОКС, средний балл	5,0 (4; 6)	4,0 (3; 6)	<0,001
ТШХ, м	365,0 (290; 403)	402,5 (380; 420)	<0,001
КССQ, балл	57,29 (48,59; 63,96)	66,95 (64,58; 70,94)	<0,001
MLHFQ, балл	41,0 (35; 51)	25,0 (22; 29)	<0,001
HbA1c, %	7,9 (7,1; 9,1)	7,1 (6,7; 7,1)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	102,0 (85,0; 118,4)	80,15 (73,1; 89,0)	<0,001
Цистатин С, мг/л	1,46 (1,17; 1,95)	1,09 (0,87; 1,12)	<0,001
РСКФ по креатинину и цистатину, мл/мин/1,73 м ²	46,98 (35,58; 67,35)	73,81 (66,07; 84,55)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	589,0 (423; 890)	335,0 (251; 462)	<0,001
sST2, нг/мл	33,92 (30,8; 37,45)	29,1 (26,7; 30,84)	<0,001
Галектин-3, нг/мл	10,8 (8,9; 13,8)	7,15 (5,9; 8,2)	<0,001
Сопутствующие заболевания, n (%)			
ИБС	125 (74,4)	55 (70,51)	0,52
Инфаркт миокарда в анамнезе	46 (27,38)	8 (10,26)	<0,001
ЧКВ	57 (33,93)	24 (30,77)	0,62
АКШ	9 (5,36)	0 (0,0)	0,04
Инсульт в анамнезе	29 (17,26)	0 (0,0)	<0,001
ФП	55 (32,74)	16 (20,51)	0,05
ХОБЛ	10 (6,02)	8 (10,26)	0,23
БА	7 (4,22)	8 (10,26)	0,06
Поражение КА, n (%)			
1-й КА	9 (5,42)	16 (20,51)	<0,001
2-х КА	30 (17,85)	8 (10,26)	0,12
3-х и более	27 (16,27)	0 (0,0)	<0,001
Индекс Чарслон	6 (5; 7)	4 (3; 5)	<0,001
Индекс Каплан-Файнштейн	15,0 (12; 16)	10,0 (8; 13)	<0,001
Госпитализация из-за ХСН за предыдущие 12 месяцев, n (%)	73 (43,45)	8 (10,26)	<0,001
Лечение, n (%)			
И-АПФ (БРА)	168 (100)	63 (80,77)	<0,001
Диуретики	164 (97,62)	61 (78,21)	<0,001
Бета-блокаторы	153 (91,07)	47 (60,26)	<0,001
АМКР	89 (52,97)	8 (10,26)	<0,001
АК	98 (58,33)	55 (70,51)	0,07
Дезагреганты	119 (70,83)	46 (58,97)	0,07
Антикоагулянты	51 (30,36)	16 (20,51)	0,11
Статины	164 (97,61)	78 (100,0)	0,17
Лечение СД, n (%)			
Препараты per os	168 (100,0)	78 (100,0)	n/a
Препараты per os+инсулины	84 (50,0)	7 (8,97)	<0,001
Дистальная нейропатия, n (%)			
Сенсорная	93 (55,36)	39 (50,0)	0,43
Моторная	1 (0,59)	0 (0,0)	0,49
Сенсомоторная	58 (34,52)	0 (0,0)	<0,001
Ретинопатия, n (%)			
Непролиферативная, n (%)	105 (62,5)	70 (89,74)	<0,001
Препролиферативная, n (%)	53 (31,93)	8 (10,26)	<0,001
Пропролиферативная, n (%)	10 (5,95)	0 (0,0)	0,03

70 лет (61; 74) против 67 (64; 72) в группе сравнения. Пациенты первой группы отличались большими значениями индекса массы тела (ИМТ) и объема талии ($p < 0,001$), более высокими индексами коморбидности (индекс Каплан-Фарштейн, Карлос) ($p < 0,001$), наличием у них более тяжелых стадий диабетической нейропатии ($p < 0,001$) и ретинопатии ($p = 0,03$), и чаще нуждались в комбинированной сахароснижающей терапии ($p < 0,001$). Они также имели более длительное течение СД ($p < 0,001$) и ХСН ($p = 0,01$). У больных с ХБП чаще встречалось много-сосудистое поражение коронарного русла ($p < 0,001$). Больше количество пациентов из этой группы перенесли в анамнезе инфаркт миокарда ($p < 0,001$), инсульт ($p < 0,001$) и аортокоронарное шунтирование ($p = 0,04$). Большинство пациентов (73,17%) групп наблюдения соответствовали 2 ФК. Вместе с тем, в группе с ХБП отмечались более высокие баллы по ШОКС ($p < 0,001$), около 27% пациентов имели III ФК и реже встречались больные с I ФК ($p < 0,001$). Более низкий функциональный статус пациентов с ХБП объективно подтверждался меньшей пройденной дистанцией в ТШХ ($p < 0,001$). Оценка качества жизни показала значимое снижение показателей у больных с нарушением функции почек по сравнению с больными без ХБП как по результатам КССО, так и MLHFQ ($p < 0,001$). У пациентов с ХБП наблюдались более тяжелые нарушения углеродного обмена ($p < 0,001$). Таким образом, пациенты с ХСНсФВ, СД 2 типа с ХБП по сравнению с больными без ХБП имели большую продолжительность СД и ХСН, более тяжелое клиническое состояние, неблагоприятное течение ССЗ и СД, низкие показатели переносимости физической нагрузки и качества жизни.

У пациентов с почечной дисфункцией ожидаемо регистрировались более высокие цифры как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) ($p < 0,001$) и большая степень поражения сердца (табл. 2). Согласно алгоритму инструментальной диагностики ХСНсФВ, у всех участников оценивались функциональные и структурные показатели по ЭХО-КГ: объем левого предсердия (ОЛП), E/e', толщина стенок левого желудочка, рассчитывались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), индекс ОЛП (ИОЛП), индекс относительной толщины стенок левого желудочка (ИОТ). У большинства пациентов отмечалось увеличение E и уменьшение A, при этом медиана соотношения E/A составила 1,3 (0,78; 1,5). Среди пациентов с ХБП чаще встречалось более тяжелое нарушение диастолы вплоть до развития «рестриктивного» типа. Увеличение размера и ОЛП, ММЛЖ и их индексированных показателей наблюдалось у пациентов обеих групп наблюдения, но было более существенным у больных с ХБП. Изменение геометрии ЛЖ характеризовалось увеличением ИОТ с медианой 0,51 (0,48; 0,54). При этом в первой группе значение ИОТ было достоверно выше, что указывает на более выраженное концентрическое ремоделирование ЛЖ у больных с нарушением почечной функции (см. табл. 2).

Анализ данных показал повышение концентраций маркеров кардиальной дисфункции в группах наблюдения, однако медианы изучаемых показателей превалировали у пациентов с ХБП ($p < 0,001$) и соответствовали выраженности ремоделирования и степени нарушения диастолической функции

Таблица 2

Показатели гемодинамики и структурно-функционального состояния левых отделов сердца

Показатель	1-я группа ХСНсФВ, СД 2 типа с ХБП, n=168	2-я группа ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП, n=78	p
ЧСС, уд/мин	74,5 (68; 79)	65,0 (63; 70)	<0,001
САД, мм рт.ст.	144,0 (138,0; 150,0)	130,0 (130,0; 140,0)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	90,0 (82; 90)	82,5 (80; 85)	<0,001
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	60,48 (54,55; 68,67)	58,13 (53,39; 60,93)	<0,001
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	21,31 (17,45; 25,89)	19,2 (18,24; 21,25)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	55,0 (52; 58)	56 (55; 57)	<0,001
ИОЛП, мл/м ²	35,07 (34,35; 36,91)	34,35 (34,11; 34,6)	<0,001
КДР ЛЖ, см	5,1 (4,8; 5,2)	4,8 (4,8; 5,0)	<0,001
КСР ЛЖ, см	3,3 (3,0; 3,5)	3,1 (3,1; 3,2)	<0,001
ИОТ	0,52 (0,48; 0,55)	0,51 (0,48; 0,52)	0,01
ММЛЖ, г	276,44 (239,86; 306,81)	233,75 (204,99; 255,46)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	137,41 (116,96; 155,81)	113,81 (104,87; 129,65)	<0,001
E/A	1,4 (1,1; 1,6)	1,19 (0,75; 1,38)	<0,001
E/e'	15,1 (11,38; 16,57)	11,77 (9,24; 13,22)	<0,001

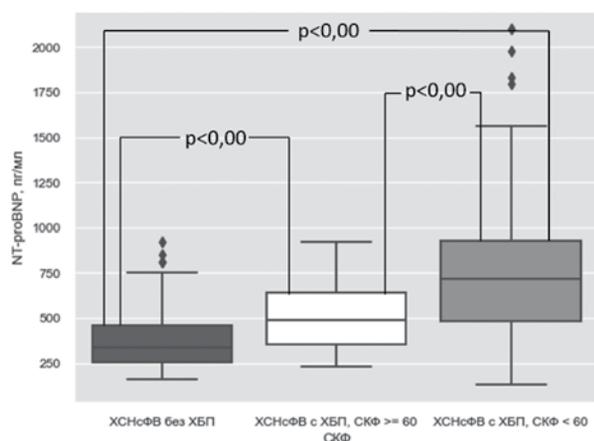


Рис. 1. Показатели NT-proBNP у больных ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП и с ХБП в подгруппах СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²

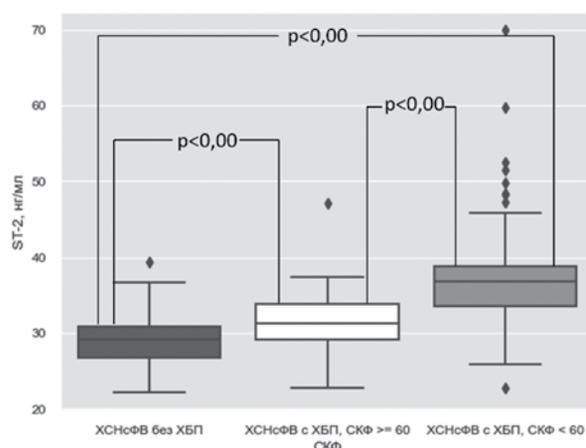


Рис. 2. Показатели sST2 у больных ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП и с ХБП в подгруппах СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²

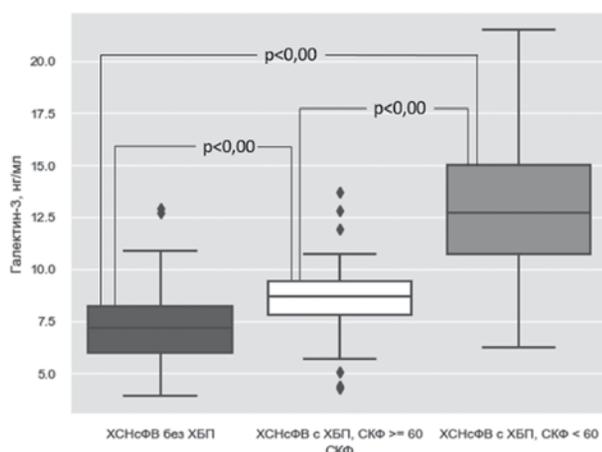


Рис. 3. Показатели галектина-3 у больных ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП и с ХБП в подгруппах СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²

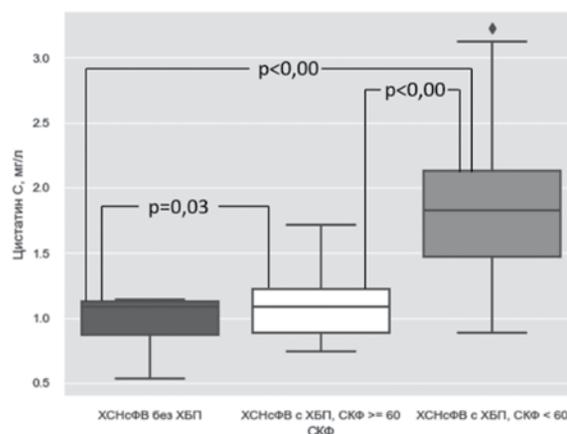


Рис. 4. Показатели цистатина С у больных ХСНсФВ, СД 2 типа без ХБП и с ХБП в подгруппах СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²

ЛЖ. У пациентов с ХБП медианы креатинина, цистатина С и основанной на их уровне рСКФ достоверно отличались от таковых в группе сравнения. При этом величина показателей NT-proBNP, sST2, галектина-3, цистатина С увеличивалась пропорционально степени снижения почечной функции, что свидетельствует о взаимозависимости кардиоренальных нарушений (рис. 1–4).

Проведенный корреляционный анализ подтвердил тесные причинно-следственные отношения между диастолическими нарушениями, показателями ремоделирования сердца и почечной функцией у больных ХСНсФВ, СД 2 типа в сочетании с ХБП. Основные критерии почечной дисфункции (рСКФ, АКМ) продемонстрировали различную степень связи с параметрами структурно-функционального состояния сердца и кардиальными биомаркерами. Так, установлена обратная зависимость от умеренной до высокой степени между

рСКФ и ИОЛП ($r = -0,338$, $p < 0,001$), Е/е ($r = -0,481$, $p < 0,001$), ИММЛЖ ($r = -0,511$, $p < 0,001$), уровнями NT-proBNP ($r = -0,5$, $p < 0,001$), sST-2 ($r = -0,556$, $p < 0,001$), галектина-3 ($r = -0,731$, $p < 0,001$) и цистатина С ($r = -0,931$, $p < 0,001$). В то же время наблюдались средние и низкие прямые связи между уровнем АКМ с изучаемыми параметрами: Е/е ($r = 0,341$, $p < 0,001$), ИОЛП ($r = 0,254$, $p = 0,001$), ИММЛЖ ($r = 0,250$, $p = 0,001$), уровнями NT-proBNP ($r = 0,294$, $p < 0,001$), sST-2 ($r = 0,334$, $p < 0,001$), галектина-3 ($r = 0,317$, $p < 0,001$), цистатина С ($r = 0,225$, $p = 0,003$). Помимо этого, установлены обратные умеренные связи между уровнем рСКФ и типом диастолической функции ($r = -0,416$, $p = 0,001$), наличием ФП ($r = -0,327$, $p < 0,001$), ИБС ($r = -0,404$, $p < 0,001$), госпитализации по поводу ХСН за предыдущие 12 месяцев до включения в исследование ($r = -0,324$, $p < 0,001$). Уровни изучаемых биомаркеров имели прямую достоверную связь с госпитализацией из-за ХСН за

предшествующие исследованию 12 месяцев: NT-proBNP ($r=0,496$, $p<0,001$), sST2 ($r=0,507$, $p<0,001$), цистатин С ($r=0,347$, $p<0,001$), галектин-3 ($r=0,312$, $p<0,001$).

При анализе случаев ухудшения течения СН и сердечно-сосудистой смерти (ССС) развитие ККТ ожидаемо наблюдалось у исходно более тяжелых пациентов (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика пациентов ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП в зависимости от развития комбинированной конечной точки исследования

Показатель	Не достигшие ККТ, n=111	Достигшие ККТ, n=57	p
Возраст, лет	70 (61; 73)	71 (65; 75)	0,13
Женщины, n (%)	59 (53,15)	26 (45,61)	0,27
Продолжительность ХСН, лет	4 (2; 6)	7,0 (5; 11)	<0,001
Продолжительность СД, лет	10,5 (9; 17)	14 (11; 19)	0,003
Продолжительность ХБП, лет	2 (1; 3)	3 (2; 4)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	31,62 (29,94; 34,68)	31,64 (29,4; 35,2)	0,82
ФК по NYHA, n (%)			
I	4 (3,6)	0 (0)	0,15
II	91 (81,98)	27 (47,37)	<0,001
III	16 (14,41)	30 (52,63)	<0,001
ШОКС, средний балл	5,0 (4; 6)	7,0 (5; 8)	<0,001
ТШХ, м	385 (336; 410)	290 (270; 365)	<0,001
КССQ, балл	61,3 (53,33; 65,26)	49,53 (45,36; 55,94)	<0,001
MLHFQ, балл	37,0 (33; 46)	51,0 (43; 65)	<0,001
НbA1c, %	7,8 (7,1; 8,9)	8,3 (7,1; 9,3)	0,59
Креатинин, мкмоль/л	95,85 (82,3; 114,8)	109,0 (98,0; 125,0)	<0,001
Цистатин С, мг/л	1,31 (1,09; 1,68)	2,02 (1,6; 2,41)	<0,001
РСКФ по креатинину и цистатину, мл/мин/1,73 м ²	60,22 (42,15; 69,12)	39,61 (30,99; 45,4)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	498 (409; 689)	893 (690; 1112)	<0,001
sST2, нг/мл	32,45 (29,7; 34,1)	38,4 (37,2; 42,39)	<0,001
Галектин-3, нг/мл	9,85 (8,3; 11,9)	14,8 (11,3; 16,9)	<0,001
АКМ, мг/г	84 (63; 228)	231 (68; 472)	0,003
Сопутствующие заболевания, n (%)			
ИБС	74 (66,66)	51 (89,47)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (18,02)	26 (45,61)	<0,001
ЧКВ	31 (27,93)	26 (45,61)	0,02
АКШ	4 (3,6)	5 (8,77)	0,16
Инсульт в анамнезе	19 (17,12)	10 (17,54)	0,94
ФП	25 (22,52)	30 (52,63)	<0,001
ХОБЛ	5 (4,5)	5 (8,77)	0,27
БА	7 (6,35)	0 (0)	0,06
Поражение КА, n (%)			
1-й КА	8 (7,2)	1 (1,75)	0,14
2-х КА	16 (14,4)	14 (24,56)	0,1
3-х и более	12 (10,81)	15 (26,32)	0,01
Госпитализация из-за ХСН за предыдущие 12 месяцев, n (%)	30 (27,03)	43 (75,44)	<0,001
Индекс Чарслон	5,5 (5; 7)	7 (6; 8)	<0,001
Индекс Каплан-Файнштейн	13,0 (11; 15)	16,0 (15; 18)	<0,001
Лечение, n (%)			
И-АПФ (БРА)	111 (100)	57 (100)	n/a
Диуретики	107 (94,39)	57 (100)	0,15
Бета-блокаторы	99 (89,19)	54 (94,74)	0,23
АМКР	47 (42,34)	42 (73,68)	<0,001
АК	67 (60,36)	31 (54,39)	0,46
Дезагреганты	92 (82,88)	27 (47,37)	<0,001
Антикоагулянты	19 (17,12)	32 (56,14)	<0,001
Статины	110 (99,1)	54 (94,74)	0,08
Лечение СД, n (%)			
Препараты per os	111 (100)	57 (100)	n/a
Препараты per os+инсулины	48 (43,24)	36 (63,16)	0,01

Окончание табл. 3

Показатель	Не достигшие ККТ, n=111	Достигшие ККТ, n=57	p
Дистальная нейропатия, n (%)			
Сенсорная	67 (60,36)	26 (45,61)	0,07
Моторная	0 (0,0)	1 (1,75)	0,16
Сенсомоторная	31 (27,93)	27 (47,37)	0,01
Ретинопатия, n (%)			
Непролиферативная	74 (66,67)	31 (54,39)	0,12
Препролиферативная	34 (30,63)	19 (33,33)	0,72
Пролиферативная	4 (3,6)	6 (10,52)	0,07
ЧСС, уд/мин	74,5 (68;78)	74 (68;81)	0,85
САД, мм рт.ст.	143,5 (137;150)	144 (138;150)	0,90
ДАД, мм рт.ст.	90 (83;90)	85 (80;90)	0,06
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	58,48 (53,6;64,79)	66,24 (59,3;76,56)	<0,001
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	20,58 (16,85;24,45)	24,43 (18,91;30,32)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	55 (53; 58)	53 (51;55)	0,001
КДР ЛЖ, см	4,9 (4,8;5,2)	5,3 (5,0;5,6)	<0,001
КСР ЛЖ, см	3,2 (2,9;3,4)	3,4 (3,2;3,8)	<0,001
ИОТ	0,52 (0,49;0,55)	0,53 (0,46;0,55)	0,09
ИОЛП, мл/м ²	34,65 (34,14; 35,44)	36,59 (35,09; 44,86)	<0,001
ММЛЖ, г	255,46 (234,61; 293,82)	297,0 (267,94; 335,47)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	131,62 (115,03; 148,29)	149,8 (129,9; 164,19)	<0,001
Е/А	1,2 (0,74; 1,5)	1,5 (1,3; 1,6)	<0,001
Е/е	13,23 (10,21; 15,6)	16,38 (13,26; 17,61)	<0,001

За период наблюдения в группе пациентов ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП было зарегистрировано: 3 случая летального исхода по сердечно-сосудистой причине; 23 случая госпитализации, обусловленной декомпенсацией ХСН; 31 пациент обратился за медицинской помощью амбулаторно в связи с ухудшением симптомов СН. С помощью логистического регрессионного анализа была построена базовая статистическая модель для прогнозирования вероятности декомпенсации СН и ССС у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП. В базовую модель 1 вошли ШОКС, госпитализация по поводу СН за предшествующие исследованию 12 месяцев, ИМТ, Е/е, дистанция в ТШХ, концентрация NT-proBNP (табл. 4). При проведении ROC-анализа данной

модели площадь под кривой AUC составила 0,822 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,677–0,967; $p < 0,001$), что свидетельствует о хорошем прогностическом качестве модели (рис. 5). При этом чувствительность, специфичность и точность 1 модели соответственно составили 61,5 %, 80,9 %, 77,7 %.

С целью определения значимости биомаркеров для прогнозирования ККТ мы добавили к базовой модели концентрации изучаемых маркеров и оценили их качество. Включение sST2 в состав исходной модели привело к улучшению предсказательной возможности модели 2 (AUC = 0,942; 95 % ДИ: 0,876–1,0; $p < 0,001$), повышению ее чувствительности до 92,3 %, специфичности до 81,8 % и точности до 87,0 % (табл. 4, рис. 6). Модели 3 и 4, получен-

Таблица 4

Факторы риска неблагоприятного течения сердечной недостаточности при многофакторном регрессионном анализе (модели 1, 2)

Показатель	Модель 1 (AUC=0,822)			Модель 2 (AUC=0,942)		
	Бета	ОШ (95% ДИ)	p	Бета	ОШ (95% ДИ)	p
NT-proBNP	0,0024	1,01 (1,00–1,02)	0,026	0,0011	1,01 (0,99–1,02)	0,342
ИМТ	0,1070	1,11 (0,98–1,25)	0,086	0,0112	1,01 (0,89–1,14)	0,86
ШОКС	0,1958	1,21 (0,59–1,43)	0,238	0,4374	0,64 (0,42–0,97)	0,04
ТШХ	-0,0157	0,98 (0,97–0,99)	0,642	-0,0232	0,97 (0,96–0,98)	<0,001
Госпитализация из-за ХСН за предыдущие 12 месяцев	1,4077	4,08 (1,38–12,08)	0,011	0,5361	1,71 (0,55–5,23)	0,349
Е/е	0,0091	1,01 (1,00–1,02)	0,918	0,0597	1,06 (0,90–1,22)	0,523
sST2	-	-	-	0,2547	1,29 (1,11–1,51)	<0,001

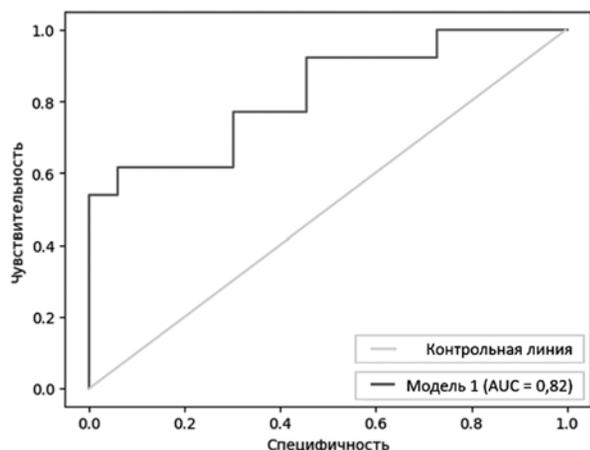


Рис. 5. ROC-кривая для базовой модели 1, включающей NT-proBNP

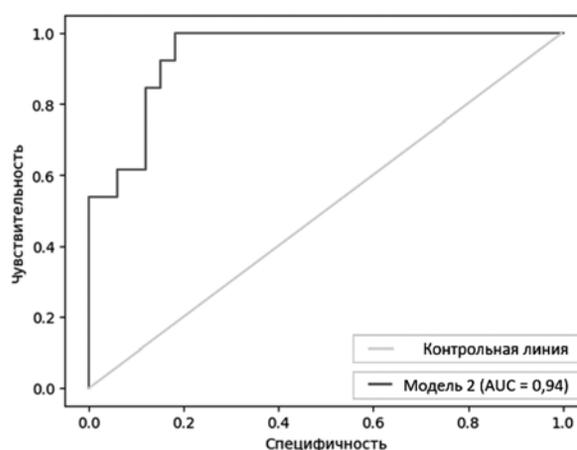


Рис. 6. ROC-кривая для модели 2, включающей NT-proBNP и sST2

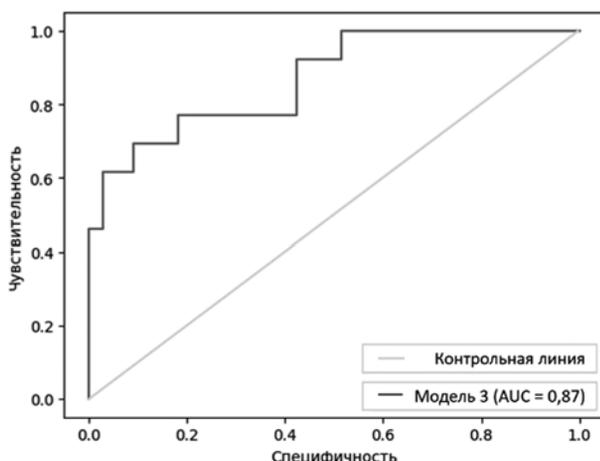


Рис. 7. ROC-кривая для модели 3, включающей NT-proBNP и галектин-3

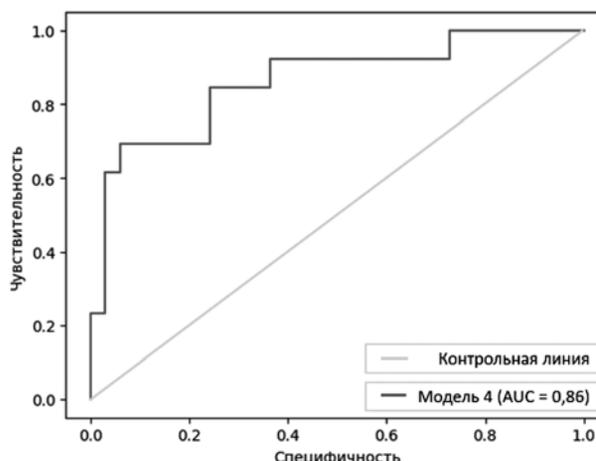


Рис. 8. ROC-кривая для модели 4, включающей NT-proBNP и цистатин С

ные путем добавления к базовым компонентам концентраций галектина-3 и цистатина С соответственно, почти одинаково повлияли на прогностическую ценность с небольшим преимуществом галектина-3 (табл. 5). ROC-кривые модели 3 (AUC=0,869; 95% ДИ: 0,738-0,982; p<0,001) и модели 4 (AUC=0,862; 95% ДИ: 0,736-0,992; p<0,001)

представлены на рисунках 7, 8. Чувствительность, специфичность и точность 3 модели — 65,0%; 80%; 79%; 4 модели — 63,4%; 79,2%; 78,7%.

Таким образом, лучшей для прогнозирования декомпенсации ХСН и ССС у больных ХСНсФВ, СД2 и ХБП оказалась модель 2, включающая ШОКС, госпитализацию по поводу СН за предыдущие

Таблица 5

Факторы риска неблагоприятного течения сердечной недостаточности при многофакторном регрессионном анализе (модели 3, 4)

Показатель	Модель 3 (AUC=0,869)			Модель 4 (AUC=0,862)		
	Бета	ОШ (95% ДИ)	p	Бета	ОШ (95% ДИ)	p
NT-proBNP	0,003	1,01 (1,00–1,02)	0,026	0,0023	1,01 (1,00–1,02)	0,04
ИМТ	0,0415	1,04 (0,91–1,19)	0,547	0,0532	1,05 (0,93–1,18)	0,383
ШОКС	0,1960	1,21 (0,96–1,49)	0,304	0,1598	1,17 (0,93–1,53)	0,362
ТШХ	-0,0163	0,98 (0,97–0,99)	0,002	-0,0145	0,98 (0,97–0,99)	0,002
Госпитализация из-за СН за предыдущие 12 месяцев	0,4025	1,49 (0,47–4,73)	0,494	0,6966	2,0 (0,68–5,91)	0,207
Е/е	0,0834	1,08 (0,94–1,26)	0,356	0,0231	1,02 (0,86–1,21)	0,798
Галектин-3	0,2817	1,32 (1,10–1,59)	0,003	-	-	-
Цистатин С	-	-	-	1,0259	2,78 (1,00–7,71)	0,048

12 месяцев, ИМТ, E/e', дистанцию в ТШХ, концентрации NT-proBNP и sST2. С помощью однофакторного ROC анализа были определены отрезные значения концентраций биомаркеров и относительный риск (ОР) ККТ в ближайшие 18 месяцев: для NT-proBNP $\geq 865,88$ пг/мл (ОР=4,096 при 95 % ДИ: 2,7–6,2; $p < 0,001$), для sST2 $\geq 37,43$ нг/мл (ОР=7,1 при 95 % ДИ: 4,4–11,4; $p < 0,001$), для галектина-3 $\geq 12,83$ нг/мл (ОР=4,241 при 95 % ДИ: 2,7–6,7; $p < 0,001$), для цистатина С $\geq 1,69$ мг/л (ОР=3,436 при 95 % ДИ: 2,1–5,5; $p < 0,001$).

Обсуждение

ХСН у пациентов с СД и ХБП представляет собой сложную патогенетическую модель, включающую множество связей. СД и ХБП могут быть причиной и/или отягощающими факторами в становлении, развитии и прогрессировании ИБС и АГ, основных этиологических заболеваний ХСН. В нашем исследовании все пациенты ХСНсФВ и СД 2 типа имели АГ и более 70 % страдали ИБС. Однако больные с ХБП отличались большей продолжительностью СД и ХСН. Длительность воздействия метаболических и гемодинамических факторов имеет важное значение в развитии и прогрессировании ССЗ, почечной дисфункции, осложнений СД и увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [20, 21]. Поэтому в изучаемой когорте пациентов с ХБП достоверно чаще встречались пациенты с перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда, нарушением мозгового кровообращения и более тяжелыми стадиями диабетической нейропатии и ретинопатии. В группе с ХБП больные также имели значимо больший ИМТ. Полисистемное влияние ожирения способствует прогрессированию СН, СД 2 типа, почечной дисфункции [22]. Это нашло отражение и в нашем исследовании. ИМТ вошел в базовую модель прогнозирования декомпенсации СН и ССС в изучаемой популяции больных.

У пациентов с ХБП регистрировались значимо более высокие цифры САД и ДАД, что может быть обусловлено перегрузкой объемом из-за повышенной реабсорбции натрия почками, системным провоспалительным состоянием, усугубляющим микрососудистую дисфункцию [6]. Выявленные у всех участников исследования значимые структурно-функциональные изменения сердца связаны с особенностями формирования ХСН при нарушениях углеводного обмена и функции почек. Так, при СД 2 типа поражение миокарда происходит в условиях инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии с неадекватной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), при-

водящее к ригидности миокарда ЛЖ, процессам патологического ремоделирования, увеличению ОЛП. При этом ИР меняет энергетический обмен, ухудшает функцию митохондрий и снижает сократительную способность кардиомиоцита. На фоне недостаточного поступления глюкозы в клетку метаболизм смещается в сторону окисления жирных кислот. Конечные продукты неферментативного гликозилирования липидов, липопротеинов и аминокислот оказывают влияние на процессы коллагенообразования, приводят к повышенной экспрессии трансформирующего фактора роста β , нарушают деградацию внеклеточного матрикса за счет понижения экспрессии матриксной металлопротеиназы-2, усиливая фиброз и диастолическую дисфункцию сердца [23]. Схожее негативное влияние на миокард оказывает продукт метаболизма глюкозы β -N-ацетилглюкозамин через модификацию Ca²⁺/кальмодулинзависимой протеинкиназы II, фосфоламбана и миофиламентов. β -N-ацетилглюкозамин, связываясь с митохондриальными белками, нарушает функцию митохондрий и увеличивает выработку активных форм кислорода. Многофакторное негативное воздействие приводит к прогрессированию фиброза и воспаления в миокарде с последующей активацией апоптоза кардиомиоцита [24]. При нарушении функции почек подключаются дополнительные неблагоприятные патогенетические механизмы. Более выраженные нарушения диастолической функции и большие значения индексированных показателей ОЛП, ММЛЖ, ИОТ в группе больных с ХБП могут быть связаны как с нарушением водно-электролитного обмена, так и с системным негативным влиянием уремии.

Помимо прямого повреждающего действия на кардиомиоциты, уремические токсины приводят к увеличению уровня провоспалительных цитокинов, которые ингибируют пролиферацию и усиливают апоптоз эндотелиальных клеток, снижают биодоступность оксида азота (NO) путем ингибирования эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), повышают экспрессию молекул адгезии. Происходит активация лейкоцитов с дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, увеличивается выработка коллагена во внеклеточном матриксе, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов. Кроме этого, у больных с СД и ХБП повышается уровень циркулирующих и клеточных конечных продуктов глубокого гликозилирования (AGEs) из-за увеличения их выработки и снижения клиренса. Установлено, что длительная циркуляция AGEs ухудшает течение ХСН и по-

ложительно коррелирует с нарушением диастолической функции [24, 25].

Все эти процессы способствуют развитию и прогрессированию микрососудистой дисфункции и патологического ремоделирования сердца и сосудов. Несмотря на то, что мы продемонстрировали связь между ХБП, процессами ремоделирования и диастолической функцией ЛЖ, направление этой связи не может быть точно установлено. ХБП может быть отягощающим фактором, который приводит к нарушению кардиомеханики. В то же время изменения структуры и/или функции сердца, снижение сердечного выброса при ХСНсФВ может увеличить почечный венозный застой и ухудшить функцию почек. Таким образом, у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП формируется порочный круг двусторонних отношений, разрыв которых может положительно повлиять на темпы прогрессирования кардиоренальной недостаточности и снизить риски осложнений.

В нашем исследовании выявлены тесные связи между структурными изменениями сердца, показателями ремоделирования миокарда, диастолической функцией ЛЖ, показателем функции почек (рСКФ) и биомаркерами кардиальной и почечной дисфункции. Наблюдалось увеличение концентрации биомаркеров соответственно уровню снижения рСКФ, что указывает на взаимозависимость кардиоренальных нарушений. В исследовании мы также оценили влияние NT-proBNP и ряда маркеров, активно изучаемых при кардиоренальной патологии, на прогноз у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП. На сегодняшний день оценка уровня NT-proBNP является неотъемлемой частью и «золотым стандартом» диагностики ХСН. Согласно результатам многочисленных исследований, концентрация NT-proBNP <125 пг/мл с высокой долей вероятности исключает СН [1, 2]. Обнаружена зависимость концентрации NT-proBNP от фенотипа СН. Однако, в одном из исследований, несмотря на более высокие значения NT-proBNP, у пациентов ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ), чем у лиц ХСНсФВ (медиана 2723 против 5644 нг/л, $p < 0,001$), взаимосвязь между повышением уровня данного маркера и прогнозом в популяциях ХСН с низкой и сохраненной ФВ не различалась ($p = 0,956$ для смерти от любой причины; $p = 0,351$ для комбинированной точки, включающей смерть от всех причин или госпитализацию по поводу СН) [26]. Результаты другого исследования с участием амбулаторных пациентов показали, что уровень NT-proBNP выше медианы 1428 пг/мл у больных ХСНсФВ был связан с увели-

чением риска смерти и госпитализаций по поводу СН [27].

В настоящем исследовании отрезное значение NT-proBNP $\geq 865,88$ пг/мл достоверно прогнозировало развитие декомпенсации ХСН и ССС. Полученный результат, возможно, обусловлен особенностями исследуемой популяции больных. Установлена обратная зависимость между уровнем NT-proBNP, гиперинсулинемией и степенью ожирения. Поэтому у пациентов ХСН с СД 2 типа, медиана ИМТ которых составила 31,14 кг/м² [28,09; 33,73], были использованы дополнительные маркеры для оценки тяжести течения ХСН. Один из них — sST2, ген которого экспрессируется в кардиомиоцитах и фибробластах, в том числе при ХСН, и отражает развитие патологического ремоделирования и фиброза [16]. При сердечно-сосудистой патологии важное значение имеют две изоформы ST2: sST2 и трансмембранный лиганд (ST2L). В условиях напряжения кардиомиоцитов ST2L становится восприимчивым к интерлейкину-33 (ИЛ-33), синтез которого при этом увеличивается. Взаимодействие ИЛ-33 с ST2L проявляется кардиопротективным антифибротическим эффектом, в то время как sST2 блокирует благоприятное влияние ИЛ-33. Нарушение в системе ST2/ИЛ-33, гиперпродукция sST2 с развитием воспалительной и нейрогормональной активации приводит к становлению и прогрессированию СН. Кроме этого, sST2 участвует в развитии сосудистого ремоделирования [28, 29].

Многочисленные исследования показали взаимосвязь между sST2 и растяжением миокарда, фиброзом, патологическим ремоделированием сердца, воспалением, нарушением гемодинамики и сосудистыми заболеваниями. Высокая независимая прогностическая значимость данного маркера у больных ХСН получена во многих исследованиях. В ряде работ у больных ХСН с различными фенотипами был проведен мультимаркерный анализ прогнозирования неблагоприятных событий. В исследовании Dupuy A. M. и соавт., 2016 sST2 хорошо предсказывал случаи смерти как от всех причин (OR=2,75), так и риск ССС (OR=3,78) в сравнении с другими классическими маркерами: NT-proBNP, hsTn отдельно или в комбинации. Результаты исследований показывают разные пороговые значения sST2 у пациентов в зависимости от сердечно-сосудистой патологии. Уровень sST2 $>24,6$ нг/мл являлся независимым предиктором смерти при стабильной ИБС, а в исследовании HF-ACTION у больных ХСН для оценки прогноза была определена пороговая концентрация sST2 35 нг/мл [30].

В другом исследовании оптимальное значение sST2 для прогнозирования смерти от всех причин, ССС и госпитализаций по поводу СН составило 28 нг/мл [31]. В исследовании Граковой Е. В. и др. уровень sST2 $\geq 34,18$ нг/мл ассоциировался с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у пациентов со стабильной ИБС и ХСН после перенесенной реваскуляризации [32]. В нашем исследовании добавление к базовой модели, включающей NT-proBNP, sST2 увеличивало прогностическую ценность в большей степени, чем добавление других изучаемых маркеров. Полученное с помощью ROC-анализа пороговое значение sST2 $\geq 37,43$ нг/мл (OR=7,1 при 95% ДИ: 4,4-11,4; $p < 0,0001$) достоверно стратифицировало риск неблагоприятного течения ХСН. Значение показателя оказалось выше представленных в ряде других исследований. На наш взгляд, это связано с более тяжелой изучаемой популяцией коморбидных больных ХСН.

Для повышения ценности прогноза при ХСН с различными фенотипами во многих исследованиях изучалось влияние нескольких маркеров одновременно. Так, у пациентов с ХСН с умеренно сниженной ФВ прогностическое значение биомаркеров NT-proBNP, hsTn, sST2, галектина-3, высокочувствительного С-реактивного белка, цистатина С, неприлизина и растворимого рецептора трансферрина, оказалось схожим с больными ХСНнФВ за исключением более низкого уровня NT-proBNP. При ХСНсФВ большее значение в стратификации риска показали неприлизин и галектин-3 [13]. Мы также оценили значимость галектина-3 в изучаемой когорте пациентов с ХСНсФВ. Интерес к данному биомаркеру связан с его патофизиологическими особенностями. Галектин-3 секретируется активированными макрофагами и участвует в процессах воспаления и фиброза. Биомаркер может отражать процессы фиброза в сердце и ремоделирования желудочков, нарушение функции почек, что очень важно у пациентов с ХСН и ХБП [14, 33]. Недавно проведенный метаанализ с использованием данных 27 исследований показал, что высокий уровень галектина-3 ассоциируется с риском развития новых случаев ХСНсФВ, с высоким риском смерти и комбинированных исходов (смерть от всех причин и госпитализация по поводу СН или ССС и госпитализация по поводу СН), а также показателями, отражающими диастолическую функцию ($E/\dot{e} = 0,425$, 95% ДИ: 0,184-0,617; $p < 0,001$). Кроме этого, уровень галектина-3 стабилен при быстрых изменениях гемодинамики. Поэтому определение концентрации галектина-3

может помочь в диагностике ХСНсФВ, оценке риска неблагоприятных исходов и эффективности проводимой терапии [34]. Уровень галектина-3 был значительно повышен у пациентов как с острой, так и с хронической СН и прогнозировал риск новых случаев СН и вероятность неблагоприятных исходов у больных с ХСН [35-37]. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали возможность использования галектина-3 в качестве прогностического фактора не только при ХСНсФВ, но и при ХБП. В нашем исследовании у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП подтвердилась связь повышенного уровня галектина-3 с параметрами кардиальной и почечной дисфункции. Между концентрацией галектина-3 установлены прямые корреляции умеренной степени с показателя диастолической функции, ремоделирования ЛЖ: E/\dot{e} ($r = 0,452$, $p < 0,001$), ИОЛП ($r = 0,350$, $p < 0,001$); ИММЛЖ ($r = 0,436$, $p < 0,001$); высокая прямая корреляция с уровнем цистатина С ($r = 0,803$, $p < 0,001$) и высокая обратная зависимость с рСКФ ($r = -0,731$, $p < 0,001$). Анализ ROC кривой показал, что уровень галектина-3 $\geq 12,83$ нг/мл увеличивает риск декомпенсации СН и ССС у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП в ближайшие 18 месяцев (OR=4,241 при 95% ДИ: 2,7-6,7; $p < 0,0001$). Повышение концентрации данного маркера у пациентов с ХБП, возможно, обусловлено снижением его клиренса, и это может уменьшать его прогностическую ценность у больных ХСН с ХБП. С другой стороны, снижение экскреции галектина-3 у пациентов ХСН объясняет не только связь между почечной дисфункцией и галектином-3, но и является одной из причин неблагоприятного влияния нарушения функции почек на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН. Высокая концентрация галектина-3 также может быть связана с его повышенной выработкой в других органах, помимо сердца и почек, на фоне системного воспаления в условиях кардиоренальной дисфункции [38].

В рамках нашего исследования мы оценили уровень эталонного маркера почечной дисфункции цистатина С и его роль в прогнозировании ККТ. Между изучаемыми группами наблюдались достоверные различия значений креатинина, цистатина и рСКФ. У всех пациентов СКФ с использованием сывороточной концентрации креатинина оказалась завышенной по сравнению с показателем СКФ рассчитанным по цистатину С. В группе ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП медиана рСКФ по креатинину составила 58,07 мл/мин/1,73 м² [42,28; 73,1] и значимо отличалась от величины рСКФ по цистатину С — 42,53 мл/мин/1,73 м² [29,42; 60,37],

$p < 0,001$. С учетом этого, использование цистатина С будет наиболее полезным на ранних стадиях ХБП для принятия своевременных мер по профилактике прогрессирования ХБП. Корреляционный анализ подтвердил тесные кардиоренальные взаимосвязи. Выявлены от умеренной до высокой степени корреляции между цистатином С и NT-proBNP ($r=0,564$; $p < 0,001$), sST2 ($r=0,602$; $p < 0,001$), галектином-3 ($r=0,803$; $p < 0,001$), ФВ ЛЖ ($r=-0,410$; $p < 0,001$), ИОЛП ($r=0,350$; $p < 0,001$), ИММЛЖ ($r=0,480$; $p < 0,001$), E/e' ($r=0,448$; $p < 0,001$). Многочисленные исследования показывают не только диагностическую значимость цистатина С в определении СКФ, но и высокую прогностическую ценность в определении риска новых случаев СН, декомпенсации ХСН и смерти [39]. В нашем исследовании добавление концентрации цистатина С к базовой модели оценки вероятности наступления ККТ увеличивало прогностическое качество модели. Полученное отрезное значение для цистатина С $\geq 1,69$ мг/л достоверно разделяет пациентов ХСН с ХБП на группы с высоким и низким риском развития ККТ (OR=3,436 при 95% ДИ 2,1–5,5; $p < 0,001$).

Литература/References

1. Moura B., Aimo A., Al-Mohammad A., et al. Integration of imaging and circulating biomarkers in heart failure: a consensus document by the Biomarkers and Imaging Study Groups of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23:1577–1596. DOI:10.1002/ejhf.2339
2. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., et al. Clinical recommendations of the OSSH. Heart failure: chronic and acute decompensated. Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology*. 2018;58(S6): 1–157 (8–164). Russian (Мареєв В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Клинические рекомендации ОССН—РКО—РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6): 1–157 (8–164)). DOI:10.18087/cardio.2475/1
3. Polyakov D. S., Fomin I. V., Belenkov Yu. N., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Cardiology*. 2021;61(4):4–14. Russian (Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4–14). DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
4. Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu., et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus; Edited by I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. 10th iss. *Diabetes mellitus*. 2021;24(S1): 1–148. Russian (Дедов И. И.,

Заключение

У пациентов ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП наблюдаются более тяжелые клинические, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, углеводного обмена, чем у больных ХСНсФВ без ХБП. В процессе исследования установлена значимая обратная взаимосвязь между степенью снижения функции почек (рСКФ) и структурно-функциональными показателями сердца, диастолической функцией ЛЖ, концентрацией маркеров миокардиальной дисфункции. Анализ полученных результатов показал, что применение мультимаркерных моделей повышает качество прогнозирования неблагоприятного течения СН у больных ХСНсФВ, СД 2 типа и ХБП. При этом определение уровней маркеров миокардиальной и почечной дисфункции в клинической практике позволит отбирать пациентов высокого риска декомпенсации СН и ССС в популяции коморбидных больных и проводить своевременные терапевтические мероприятия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

5. Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; Под ред. Дедова И. И., Шестаковой М. В., Майорова А. Ю. 10-й вып. *Сахарный диабет*. 2021;24(S1): 1–148. DOI: 10.14341/DM12802
5. Obrezan A. G., Kulikov N. V. Chronic Heart Failure and Diabetes Mellitus: Pathogenesis and Possibilities of Treatment. *Cardiology*. 2018;58(7):85–94. Russian (Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: патогенез и возможности лечения. *Кардиология*. 2018;58(7):85–94). DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10156
6. Zannad F., Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation*. 2018; 138:929–944. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814
7. Kudina E. V., Larina V. N., Sheregova E. N. Managing patients with chronic kidney disease and cardiovascular comorbidities in primary care. *International heart and cardiovascular journal*. 2021; 9(29): 27–37. Russian (Кудина Е. В., Ларина В. Н., Шерегова Е. Н. Хроническая болезнь почек в структуре сердечно-сосудистой коморбидности: в помощь врачу первичного звена. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(29):27–37). DOI: 10.24412/2311-1623-2021-29-27-37
8. Roth G. A., Abate D., Abate K. H. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.

- Lancet. 2018;10:392[10159]:1736-1788. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
9. Streng K.W., Nauta J.F., Hillege H.L., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K., et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018;271:132-139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001
10. Mullens W., Damman K., Testani J.M., et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:584-603. doi: 10.1002/ejhf.1697
11. Gevaert A.B., Boen J.R.A., Segers V.F. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: a review of cardiac and noncardiac pathophysiology. *Front Physiol.* 2019;10:638. DOI: 10.3389/fphys.2019.00638
12. Schelbert E.B., Fridman Y., Wong T.C., et al. Temporal relation between myocardial fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction: association with baseline disease severity and subsequent outcome. *JAMA Cardiol.* 2017;2:995-1006. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.2511
13. Moliner P., Lupón J., Barallat J. et al. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018; 257: 188-192. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.119
14. Amin H.Z., Amin L.Z., Wijaya I.P. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Med.* 2017; 90:129-132. DOI: 10.15386/cjmed-751
15. Miller W.G, Jones G.R.D. Estimated Glomerular Filtration Rate; Laboratory Implementation and Current Global Status. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):7-13. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.09.013
16. Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Cardiology.* 2021;61(5):4-16. Russian (Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. *Кардиология.* 2021;61(5):4-16). DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
17. Sarsenbayeva G.I., Tursynbekova A.E. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *Cardiosomatics.* 2019;10 (1):19-23. Russian (Сарсенбаева Г.И., Турсынбекова А.Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов. *КардиоСоматика.* 2019;10(1):19-23). DOI: 10.26442/22217185.2018.4.180073
18. Spertus J.A., Jones P.G., Sandhu A.T. et al. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2379-2390. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.542
19. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). 2021. 233 p. Russian (Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2021. 233 с.).
20. Aguilar D., Deswal A., Ramasubbu K., et al. Comparison of Patients with Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Among Those With versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2010;105(3): 373. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.09.041
21. Lin Y., Fu S., Yao Y., et al. Heart failure with preserved ejection fraction based on aging and comorbidities. *J Transl Med.* 2021;19:291. DOI: 10.1186/s12967-021-02935-x
22. Stoyanova D., Stratmann B., Schwandt A. et al. Research: Complications. Heart failure among people with Type 2 diabetes mellitus: real-world data of 289 954 people from a diabetes database. *Diabet. Med.* 2020;37:1291-1298. DOI: 10.1111/dme.13915
23. Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 853-872. DOI: 10.1002/ejhf.1170
24. Siao W-Z., Chen Y-H., Tsai C-F. et al. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *J Pers Med.* 2022;12:1698. DOI: 10.3390/jpm12101698
25. Rabbani N., Thornalley P.J. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93:803-813. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.034
26. Lam C.S.P., Li Yi-H., Bayes-Genis A. et al. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in prognostic evaluation of heart failure. *J Chin Med Assoc.* 2019;82(6):447-451. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000102
27. Savarese G., Orsini N., Hage C. et al. Associations With and Prognostic and Discriminatory Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Versus Mid-range Versus Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2018;24(6):365-374. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.03.010
28. Rodrigues P.G., Leite-Moreira A.F., Falcão-Pires I. Myocardial reverse remodeling how far can we rewind? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;310:H1402-1422. DOI: 10.1152/ajp-heart.00696.2015
29. Alieva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (6): 522-526. Russian (Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum.* 2021; 23 (6): 522-526). DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606
30. Kamardinov D.K., Songurov R.N., Ioshina V.I. et al. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Cardiology.* 2020;60(2):111-121. Russian (Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И. и др. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2020;60(2):111-121). DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n816
31. Emdin M., Aimo A., Vergaro G. et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NTproBNP and High-Sensitivity

Оригинальные статьи

- 34 Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л.
Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов...
DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-17-34
-
- Troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2309–2320. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
32. Grakova E.V., Teplyakov A.T., Kopyeva K.V. et al. Prognostic role of the new ST2 biomarker in assessing the risk of adverse cardiovascular events in patients with chronic heart failure with preserved and intermediate ejection fraction who underwent myocardial revascularization. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2018;17(5):40-46. Russian (Гракова Е.В., Тепляков А.Т., Копьева К.В. и др. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(5):40-46). DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-40-46
33. Sun Z., Zhang L., Li L., et al. Galectin-3 mediates cardiac remodeling caused by impaired glucose and lipid metabolism through inhibiting two pathways of activating Akt. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320: H364–80. DOI:10.1152/ajpheart.00523.2020
34. Shi Y., Dong G., Liu J. et al. Clinical Implications of Plasma Galectin-3 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:854501. DOI: 10.3389/fcvm.2022.854501
35. Gehlken C., Suthahar N., Meijers W.C. et al. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years. *Heart Fail Clin.* 2018;14:75-92. DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.009
36. an der Velde A.R., Meijers W.C., Ho J.E. et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population. *Heart.* 2016;102:1134–1141. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308975
37. Imran T.F., Shin H.J., Mathenge N. et al. Metaanalysis of the usefulness of plasma galectin-3 to predict the risk of mortality in patients with heart failure and in the general population. *Am J Cardiol.* 2017;119:57–64. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.019
38. Provenzano M., Andreucci M., De Nicola L. et al. The Role of Prognostic and Predictive Biomarkers for Assessing Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2314128. DOI: 10.1155/2020/2314128
39. Chung E.Y.M., Trinh K., Li J., et al. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:868658. doi: 10.3389/fcvm.2022.868658

Влияние возраста пациента на вероятность возникновения регургитации после операции некуспидализации аортального клапана (операция Озаки)

Базылев В. В., Тунгусов Д. С., Микуляк А. И., Гаранян Д. Н., Хадиев Дж. М.

ФГБУ «ФЦ ССХ Минздрава России», Пенза, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Базылев Владлен Владленович, д-р мед. наук, профессор, главный врач ФГБУ «ФЦ ССХ Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0001-6089-9722

Тунгусов Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук, заместитель главного врача по хирургии ФГБУ «ФЦ ССХ Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0001-9272-7423

Микуляк Артур Иванович, канд. мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 1, ФГБУ «ФЦ ССХ Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-9519-5036

Гаранян Давид Норайрович*, врач, клинический ординатор по специальности сердечно-сосудистая хирургия, ФГБУ «ФЦ ССХ Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0002-0682-3353

Хадиев Джохар Мусаевич, врач, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «ФЦ ССХ Минздрава России», Пенза, Россия. ORCID: 0000-0003-3762-6472

Цель исследования — определить влияние возраста на вероятность возникновения регургитации у пациентов различных возрастных групп.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 720 пациентов, перенесших операцию некуспидализации аортального клапана в ФЦССХ г. Пенза. Пациенты были распределены на три группы в зависимости от возраста по классификации ВОЗ. Из них — 60 пациентов молодой возрастной группы, 166 пациентов средней возрастной группы и 494 пациента пожилого возраста, которым была произведена данная процедура в период с 2015 по 2022 годы.

Результаты. По данным нашего центра регургитация после операции возникла у 54 пациентов из различных возрастных групп. Для выявления значимости возраста пациента как предиктора послеоперационной регургитации был проведен унивариантный регрессионный

анализ. В результате анализа был выявлен статистически значимый рост вероятности регургитации у пациентов более молодого возраста. Увеличение возраста на 1 год снижает вероятность регургитации на 3% (OD=0,970; p=0,03).

Заключение. Операция некуспидализации показывает хорошие отдаленные результаты. Более молодой возраст можно рассматривать в качестве фактора риска возникновения послеоперационной регургитации.

Ключевые слова: операция Озаки, некуспидализация, стеноз аортального клапана.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 02.05.2023

Принята: 10.07.2023



Для цитирования: Базылев В. В., Тунгусов Д. С., Микуляк А. И., Гаранян Д. Н., Хадиев Дж. М. Влияние возраста пациента на вероятность возникновения регургитации после операции неокуспидализации аортального

клапана (операция Озаки). Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(39):35-40.
DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-35-40

Influence of the patient's age on the probability of reoperation after aortic valve neocuspidalisation surgery (Ozaki technique)

Bazylev V. V., Tungusov D. S., Mikulyak A. I., Garanyan D. N., Khadiev J. M.

Federal Centre of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia.

AUTHORS

Vladlen V. Bazylev, MD, PhD, professor, chief physician, Federal Centre for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0001-6089-9722

Dmitry S. Tungusov, MD, PhD, deputy chief physician for surgery, Federal Centre for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0001-9272-7423

Artur I. Mikulyak, MD, PhD, head of cardiac surgery department № 1, Federal Centre for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-9519-5036

David N. Garanyan, MD, clinical resident in cardiovascular surgery, Federal Centre for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0002-0682-3353

Dzhokhar M. Khadiev, MD, cardiovascular surgeon, Federal Centre for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Penza, Russia. ORCID: 0000-0003-3762-6472

The aim of this study was to determine the influence of age on the likelihood of reoperation in patients of different age groups.

Methods. A single-centre retrospective study included 720 patients who underwent aortic valve neocuspidalisation surgery in Penza. Patients were divided into three groups according to age by WHO classification. Among them — 60 patients of young age group, 166 patients of middle age group and 494 elderly patients who underwent this procedure between 2015 and 2022.

Results. According to the data of our center, postoperative regurgitation occurred in 54 patients from different age groups. Univariate regression analysis was performed to identify the significance of patient age as a predictor of postoperative regurgitation. The analysis revealed a statistically significant increase in the probability of regurgitation in younger patients. Increasing the age by 1 year decreases the probability of regurgitation by 3% (OR=0.970; p=0.03).

Conclusion. Neocuspidalisation surgery shows good long-term results. Younger age can be considered as a risk factor for postoperative regurgitation.

Keywords: Ozaki technique, neocuspidalisation, aortic valve stenosis.

Conflict of interest: none declared.

Received: 02.05.2023

Accepted: 10.07.2023

For citation: Bazylev V. V., Tungusov D. S., Mikulyak A. I., Garanyan D. N., Khadiev J. M. Influence of the patient's age on the probability of reoperation after aortic valve neocuspidalisation surgery (Ozaki technique). International Journal of Heart and Vascular Disease. 2023. 11(39):35-40.
DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-35-40

Список сокращений

АК — аортальный клапан

АС — аортальный стеноз

ФВ — фракция выброса

ФК — фиброзное кольцо

AVA — aortic valve area

G mean — средний градиент давления

G max — максимальный градиент давления

КДОs — конечное диастолическое давление по Simpson

КСОs — конечное систолическое давление по Simpson

УОs — ударный объем по Simpson

TAVI — транскатетерная установка аортального клапана

Введение

Стеноз аортального клапана (АК) является наиболее частым показанием к хирургическому вмешательству при клапанной болезни сердца. В Российской Федерации аортальный стеноз (АС) в популяции пациентов старше 65 лет встречается от 1–2 до 4 % случаев. По данным D. S. Bach, распространенность аортальных пороков среди женщин составляет 1,4 %, среди мужчин — 2,7 %, среди лиц старше 65 лет — 10,7 %. По данным некоторых исследований отмечается связь возраста пациента и распространенности АС, так в группе до 65 лет АС встречается в 0,2 % случаев, в 65–74 лет — 1,3 % случаев, и в группе старше 75 лет — 2,8 % случаев [1].

Показанием к хирургическому лечению является тяжелый/критический АС. Предметом активного обсуждения остаются вопросы тактики оперативного вмешательства при данной патологии. На сегодняшний день место в клинических рекомендациях нашли только лишь замена АК биологическим или механическим протезами [2]. Набирает популярность операция некуспидализации створок АК из аутоперикарда, предложенная С. Озаки в 2011 году. Данная процедура показала хорошие результаты в группе пациентов пожилого возраста [3,8]. Тем не менее, перспективность данной процедуры у пациентов молодого (18–44 года) и среднего (45–59 лет) возраста по ВОЗ остается дискуссионной.

Цель исследования — определить влияние возраста на вероятность возникновения послеоперационной регургитации у пациентов различных возрастных групп.

Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование включены 720 пациентов, перенесших операцию некуспидализации АК с 2015 по 2022 гг. в ФЦССХ г. Пенза.

В зависимости от возраста пациенты были разделены на 3 группы. Согласно классификации ВОЗ, сформированы следующие группы пациентов: 60 пациентов молодой возрастной группы, 166 пациентов средней возрастной группы и 494 пациента пожилого возраста.

Максимальный период наблюдения составил 72 месяца.

Из исследования исключены пациенты с коронарной болезнью сердца, многоклапанным поражением сердца и другими патологиями, требующими хирургического вмешательства.

В таблице 1 показаны основные клинико-демографические и эхокардиографические данные пациентов.

Таблица 1

Клинико-демографические и эхокардиографические данные пациентов до операции

Показатель, n	Молодой возраст, n=60	Средний возраст, N=166	Пожилой возраст, N=494
Клинико-демографические данные			
Возраст, лет	35±7	54±4	66±4
Мужской пол, n	47 (74 %)	104 (59 %)	227(46 %)
Индекс массы тела, кг/м ²	26±5	29±5	30,2±5,02
Площадь поверхности тела, м ²	1,9±0,2	2±0,2	1,9±0,20
Сахарный диабет, n	3(4 %)	14(8 %)	93(19 %)
Ожирение, n	16(25 %)	68(38 %)	249(50 %)
EuroSCORE II	3,2±4,3	2,7±2,9	4,08±2,35
Эхокардиографические данные			
ФВс, %	53,13±15,16	58,5±12,49	59,81±12,25381
AVA, см ²	1,8±1,63	1,0 ±0,79	0,986598±0,804756
G mean, мм рт.ст.	30,3±20,38	42,7±21,99	47,71±21,59
G max, мм рт.ст.	54,0±34,79	73,4±34,73	82,36±35,76
ФК, мм	24,3±4,11	23,11±3,46	22,39±3,103902

Хирургическая техника

Вмешательство выполнялось через срединную стернотомию. После чего производился забор аутоперикарда, обработка последнего производилась раствором глютаровой кислоты с последующей экспозицией аутоперикарда в физрастворе. В случаях состоятельности АК проводилась антеградная кровяная кардиоплегия, при недостаточности кардиоплегии осуществлялась селективно в устья коронарных артерий. Измерение межкомиссурального пространства проводили с помощью классических сайзеров Озаки после тщательной декальцификации фиброзного кольца (ФК) АК. Вырезанные створки имплантировались в необходимую позицию. Состоятельность створок проверялась непосредственно после их имплантации с помощью гидропробы, а также с помощью контрольного ЧП-ЭхоКГ. У всех пациентов створки были состоятельны.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакетов программного обеспечения SPSS версии 21 (IBM Corp., Армонк, США). Для сравнения полученных результатов между группами высчитывали среднеарифметическое значение ($M = \sum / n$), стандартное отклонение от генеральной совокупности (s). Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) или абсолютных значений (n) и процентов (%). Данные, имеющие категориальное выражение, сравнивали при помощи критерия Пирсона. Критический уровень значимости был взят за 0,05. Для выявления предик-

торов повторной операции после неоксипидализации АК проведен унивариантный регрессионный анализ.

Результаты

Эхокардиографические данные пациентов после операции показаны в таблице 2.

Таблица 2

Эхокардиографические данные пациентов после операции

Показатель, п	Молодой возраст, N=63	Средний возраст, N=175	Пожилой возраст, N=494
КДО _s , мл	144±53,29	132,05±48,92	115,87±37,47
КСО _s , мл	61,05±43,10	56,66±36,68	47,52±26,42
УО _s , мл	82,95±18,97	75,75±21,11	68,18±16,60
ФВ _s , %	60,27±8,97	59,63± 10,38	60,89±9,54
AVA, см ²	2,89±1,01	2,88±1,12	2,71±1,11
G mean, мм рт.ст.	6,79±3,87	6,75±4,37	6,44±4,45
G max, мм рт.ст.	13,82±8,15	14,20±9,10	13,57±8,24
ФК, мм	23,15±3,03	22,05±2,88	20,98±2,69

В молодой возрастной группе регургитация была выявлена у 7 пациентов.

В средней возрастной группе регургитация возникла у 19 пациентов.

В пожилой возрастной группе регургитация возникла у 28 пациентов.

С целью выявления предикторов возникновения регургитации после операции Озаки проведен унивариантный регрессионный анализ. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты унивариантного регрессионного анализа реоперации

Предикторы	OD	95% ДИ	p
Возраст	0,970	0,951-0,99	0,03

Исходя из результатов унивариантного регрессионного анализа, предиктором возникновения регургитации является возраст. Увеличение возраста на 1 год снижает вероятность развития регургитации в отдаленном послеоперационном периоде на 3% (OD=0,970; p=0,01).

Обсуждение

Хирургическое лечение пороков АК обретает высокую значимость пропорционально старению населения и учащению развития различных пороков АК вместе с ним. Имеет особую важность определение тактики хирургического вмешательства у пациентов младше 60 лет. Протезирование АК механическим протезом является наиболее часто проводимой процедурой при пороках АК.

Тем не менее, вышеуказанная процедура имеет сильное влияние на качество жизни пациента. В первую очередь это зависимость от антикоагулянтов, которые пациенту предстоит принимать на протяжении всей оставшейся жизни. Данная терапия имеет большие риски возникновения осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения, различные поражения печени и т.д. Особую группу наблюдения составляют женщины детородного возраста, которым противопоказана беременность после протезирования АК механическим клапаном, а также пациенты с ФК АК маленького размера, у которых часто развивается такое осложнение как несоответствие протеза и пациента (patient-prosthesis mismatch) [4].

В 2011 году С. Озаки предложил операцию по неоксипидализации (AVNeo) створок АК с помощью аутоперикарда с предварительной его обработкой глутаровой кислотой. Данная процедура показала хорошие результаты в старшей возрастной группе, указывая на низкую летальность и большой процент свободы от реопераций [5].

Согласно последним рекомендациям Американской ассоциации сердца от 2020 г., пациентам с аортальным пороком 50–70 лет предлагается выбор между биологическим и механическим протезами [6]. Имплантация биологического протеза освобождает пациента от приема антикоагулянтов. При этом долговечность биологического протеза уступает механическому.

Для пациентов с маленьким ФК АК в рекомендациях предпочтительным указывается транскатетерная установка АК (TAVI), которая на сегодняшний день показала хорошие результаты только у пациентов старше 75 лет, у пациентов младше 75 лет данная процедура остается объектом исследования [7].

Тем не менее, есть работы, изучающие операцию Озаки у пациентов с узким фиброзным кольцом. Согласно полученным данным, свобода от реоперации составила 94,1% и 90,8% к первому и пятому году после операции, соответственно [8, 9].

Процедура AVNeo освобождает от приема антикоагулянтов, что делает возможной будущую беременность, улучшает качество жизни, а также нивелирует риск кровотечений в дальнейшем. Данная процедура позволяет достичь большего эффективного отверстия клапана и может стать оптимальным решением для пациентов с высоким риском кровотечений; пациенток, планирующих беременность и пациентов с узким ФК АК [4, 8].

Amabile и соавт. в своей работе указывают на возникновение аортальной недостаточности как

на одну из наиболее частых причин реоперации пациентов (4,2%) [10]

Iida Y. и соавт. в своем исследовании, касающемся данной процедуры у пациентов младше 65 лет, указывают на высокую выживаемость (88,9% к 72 месяцу наблюдения) и высокую свободу от реоперации (87,3% к 72 месяцу наблюдения) пациентов после процедуры Озаки [11].

По некоторым данным возникновение регургитации в послеоперационном периоде может достигать 7% [12].

При операции Озаки используется собственный перикард пациента, который, в отличие от остальных разновидностей протезов, является инертной тканью для организма. Тем не менее, перикард подвергается различным процессам биodeградации. После имплантации неостворок через различные механизмы активируются гиперпролиферация и гиперплазия соединительной ткани. Также, необходимо отметить иммунно-опосредованные факторы, приводящие к миграции иммунных клеток (макрофагов, нейтрофилов, Т-лимфоцитов и др.). Все вышеуказанные процессы приводят со временем к необратимым изменениям неоклапана и его дисфункции. В молодой возрастной группе механизмы биodeградации выражены больше, нежели в стар-

шей возрастной группе, и приводят к нарушению функции клапана быстрее [13,14].

В наше исследование были включены пациенты различного возраста, перенесшие операцию AVNeo. Были получены данные о том, что молодые пациенты больше подвержены риску возникновения регургитации, нежели пациенты старшей возрастной группы. Данный факт остается объектом дальнейшего изучения.

Заключение

Операция неокуспидализации показывает хорошие отдаленные результаты. Сегодня данная операция может быть сопоставлена с такими процедурами как TAVI и имплантацией биологического протеза. Данная процедура рекомендуется пациентам старшей возрастной категории ввиду лучших отдаленных результатов именно у данной группы пациентов. Более молодой возраст можно рассматривать в качестве фактора риска возникновения регургитации в отдаленном послеоперационном периоде.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-11.
2. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz P. et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, ESC National Cardiac Societies, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2022. 43(7):561-632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395
3. Ozaki S. Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;27(4):454. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2019.01904
4. von Stumm M., Sequeira-Gross T., Petersen J. et al. Narrative review of the contemporary surgical treatment of unicuspid aortic valve disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(2):503-517. doi:10.21037/cdt-20-814
5. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., et al. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(4):550-553. doi:10.1510/icvts.2010.253682
6. Otto C.M., Nishimura R.A., Bonow R.O. et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines published correction appears in *Circulation*. 2021;143(5): e35-e71. DOI:10.1161/CIR.0000000000000932
7. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *EuroIntervention*. 2022 Feb 4;17(14):e1126-e1196. doi: 10.4244/EIJ-E-21-00009
8. Sá M.P.B.O., Chernov I., Marchenko A. et al. Aortic valve neocuspidization (Ozaki procedure) in patients with small aortic annulus (≤ 21 mm): a multicenter study. *Struct Heart*. 2020;4(5):413-419. DOI: 10.1080/24748706.2020.1792595
9. Benedetto U., Sinha Sh., Dimagli A. et al. Aortic valve neocuspidization with autologous pericardium in adult patients: UK experience and meta-analytic comparison with other aortic valve substitutes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021;60(1): 34-46. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa472
10. Amabile A., Krane M., Dufendach K. et al. Standardized Aortic Valve Neocuspidization for Treatment of Aortic Valve Diseases. *Ann Thorac Surg*. 2022;114(4):1108-1117. DOI:10.1016/j.athoracsur.2022.03.067
11. Iida Y., Sawa S., Fujii S. et al. Aortic valve neocuspidization in patients under 65 years old. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(8):780-784. DOI:10.1007/s11748-020-01302-9

Оригинальные статьи

- 40 Базылев В. В., Тунгусов Д. С., Микуляк А. И. и др.
Влияние возраста пациента на вероятность возникновения регургитации после операции...
DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-35-40
-
12. Koechlin L., Schurr U., Miazza J. et al. Echocardiographic and Clinical Follow-up After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. *World J Surg.* 2020;44(9):3175-3181. DOI:10.1007/s00268-020-05588-x
13. Barbarash L.S., Rogulina N.V., Rudkovskaya N.V. et al. Mechanisms of development of dysfunctions of biological prosthetic heart valves. Complex problems of cardiovascular diseases. 2018. 7(2): 10-24. Russian [Барбараш Л.С., Роголина Н.В., Рутковская Н.В. и др. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. 7(2): 10-24]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24
14. Kostyunin A. E., Yuzhalin A. E., Rezvova M. A. et al. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *J Am Heart Assoc.* 2020 Oct 20;9(19):e018506. DOI: 10.1161/JAHA.120.018506

Оценка шкалы GRACE у пациентов с острым инфарктом миокарда

Шлык С. В., Хоролец Е. В., Ахвердиева М. К.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шлык Сергей Владимирович, д-р мед. наук, заведующий кафедрой терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Хоролец Екатерина Викторовна*, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7693-9634

Ахвердиева Милана Камилловна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-0780-754X

Цель — изучить клиническую характеристику, данные эхокардиографии (ЭхоКГ), уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) на госпитальном этапе лечения у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в зависимости от степени риска госпитальной летальности шкалы GRACE и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Материалы и методы. Включены пациенты с ИМпST в первые сутки заболевания, которые наблюдались в течение госпитального лечения (n=150). Проведена оценка объективных, лабораторных данных, включая уровень NTproBNP, ЭхоКГ в динамике госпитального лечения пациентов в зависимости от степени риска шкалы GRACE, СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и >60 мл/мин/1,73 м². Статистическая обработка материала «Statistica 10.0 for Windows».

Результаты. В первые сутки ИМпST концентрация NTproBNP увеличивалась независимо от риска госпитальной летальности шкалы GRACE и сохранялась вы-

сокой на госпитальном этапе лечения. Положительные корреляции: уровня NTproBNP на этапе госпитализации и при выписке; уровня NTproBNP при госпитализации с функциональным классом хронической сердечной недостаточности и шкалой GRACE (p<0,05) свидетельствовали о неблагоприятном прогнозе. Пациенты ИМпST высокого риска шкалы GRACE характеризовались более выраженными нарушениями диастолической и систолической функции миокарда левого желудочка. Пациенты со сниженной СКФ имели более высокий риск госпитальной летальности с признаками дилатации левых отделов сердца.

Заключение. Пациенты высокого риска шкалы GRACE имеют пожилой возраст, снижение фракции выброса левого желудочка, наиболее выраженные изменения диастолической дисфункции. Выявление маркеров сердечной недостаточности, СКФ в условиях госпитального лечения ИМпST позволяют выбрать правильную тактику ведения пациентов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, скорость клубочковой фильтрации.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 24.05.2023

Принята: 09.07.2023



Для цитирования: Шлык С. В., Хоролец Е. В., Ахвердиева М. К. Оценка шкалы GRACE у пациентов с острым инфарктом миокарда. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(39):41-49. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-37-41-49

Evaluation of the GRACE scale in patients with acute myocardial infarction

Shlyk S. V., Khorolets E. V., Akhverdieva M. K.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Rostov-on-Don, Russia.

Authors

Sergey V. Shlyk, MD, PhD, head of the Department of Therapy with a Course of Polyclinic Therapy, "Rostov State Medical University", Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Ekaterina V. Khorolets, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine with a Course of Polyclinic Therapy, "Rostov State Medical University", Rostov-on-Don, Russia, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7693-9634

Milana K. Akhverdieva, MD, PhD, Department of Therapy with a Course of Polyclinic Therapy, "Rostov State Medical University", Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-0780-754H

The aim was to study the clinical characteristics, echocardiographic data, N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels at the hospital stage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in relation to the risk of in-hospital mortality (GRACE scale) and glomerular filtration rate (GFR).

Methods. Patients with STEMI who were followed in hospital were included on the first day of the cardiovascular event (n=150). The objective, laboratory data, including NTproBNP level, EchoCG in the dynamics of hospital treatment of patients depending on the risk level of the GRACE scale, GFR <60 ml/min/1.73 m² and ≥60 ml/min/1.73 m² were evaluated. Statistical processing of the material was performed with "Statistica 10.0 for Windows".

Results. On the first day of STEMI, NT-proBNP concentration increased independently of the risk of in-hospital mortality (GRACE scale) and remained high at the in-hospital stage. Positive correlations: NTproBNP levels at hospital admission and discharge; NTproBNP levels at hospital admission with functional class of chronic heart failure and GRACE scale (p<0.05) indicated an unfavourable prognosis. High-risk STEMI patients on the GRACE

scale were characterised by more severe diastolic and systolic myocardial function of the left ventricle. Patients with reduced GFR had a higher risk of in-hospital mortality with signs of left ventricular dilatation.

Conclusion. Patients at high risk according to the GRACE scale have older age, reduced left ventricular ejection fraction and the most severe changes in diastolic function. Evaluation of heart failure markers, GFR during the hospital stage of STEMI allows to choose the correct tactics of patient management.

Keywords: acute myocardial infarction, heart failure, glomerular filtration rate.

Received: 24.05.2023

Accepted: 09.07.2023

Conflict of interest: none declared.

For citation: Shlyk S. V., Khorolets E. V., Akhverdieva M. K. Evaluation of GRACE scale in patients with acute myocardial infarction. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(39):41-49. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-37-41-49

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
ДАД — диастолическое артериальное давление
ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

КДО — конечно-диастолический объем
КСО — конечно-систолический объем
КФК — креатининфосфокиназа
ЛЖ — левый желудочек
ЛП — левое предсердие

МВ-КФК — МВ-фракция креатининфосфокиназы
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОКС — острый коронарный синдром
САД — систолическое артериальное давление
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды
ТК — трикуспидальный клапан
ФВ — фракция выброса
ФР — факторы риска

ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭхоКГ — эхокардиография
NTproBNP — N-концевой мозговой натрийуретический пептид В-типа
GRACE — Global registry of acute coronary events

Введение

Современная кардиология расширяет возможности лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ): коррекция факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), медикаментозная терапия и хирургическая тактика с акцентом на раннее начало лечения позволяют улучшить прогноз [1]. Стратификация риска пациентов ОИМ включает критерии: демографические, клинические, лабораторные и результаты инструментальных методов обследования. В клинической практике возможно использовать шкалы риска в формате калькулятора. Шкала GRACE — Global registry of acute coronary events оценивает риск госпитальной летальности в течение шести месяцев. Параметрами в шкале GRACE являются: возраст, класс острой сердечной недостаточности классификации Т. Killip, факт остановки сердца, систолическое артериальное давление (САД), частота сердечных сокращений (ЧСС), оценка изменения сегмента ST по данным электрокардиограмм, уровень креатинина крови, маркеров некроза миокарда. В сумме всех показателей подсчитывается количество баллов и определяется соответственно риск госпитальной летальности: низкий, средний или высокий риск у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Лабораторные маркеры вносят свой вклад в оценку прогноза ОИМ. Известно, что уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) увеличивается у пациентов с ОИМ, что предопределяет риск развития сердечной недостаточности [2, 3]. В настоящее время NTproBNP широко используется в современной практике. Ряд исследований подтвердил, что NTproBNP является прогностическим маркером выживаемости, развития сердечной недостаточности у пациентов с ОКС [4]. При высоком уровне NTproBNP в течение года у пациентов ОКС отмечается увеличение смертности, риска развития повторных ОКС, клинически

значимой сердечной недостаточности. Показатель NTproBNP является одним из факторов внезапной смерти наряду с параметрами: возраст, пол, артериальная гипертония, сахарный диабет, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), тропонина I [5].

Оценка ФР геморрагических осложнений у пациента с ОИМ позволяет своевременно выбрать тактику ведения на госпитальном этапе лечения. Согласно клиническим рекомендациям, при ОИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы 2020 г. необходимо оценивать риски прогноза пациентов с ОИМ на предмет геморрагических осложнений (уровень гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов), риск тромбоземболических осложнений, контролировать углеводный обмен, данные липидного обмена, рассчитывать СКФ [6]. Почечная дисфункция в общей популяции встречается у 12–17% человек, у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST — 42,9%, у больных с ОКС с подъемом сегмента ST — 30,5% [7].

Необходимо отметить важность изучения и поиск новых маркеров прогноза пациентов с ОИМ на госпитальном этапе лечения. Пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) имеют наиболее неблагоприятный прогноз в первые сутки и в течение госпитального лечения. На наш взгляд, интересным является изучение маркера прогноза сердечной недостаточности NTproBNP у пациентов ИМпST в зависимости от риска шкалы GRACE.

Цель — изучить клиническую характеристику, данные эхокардиографии (ЭхоКГ), уровень N-концевого мозгового натрийуретического пептида на госпитальном этапе лечения у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST в зависимости от степени риска госпитальной летальности шкалы GRACE и СКФ.

Материалы и методы

В исследование включено 150 пациентов с ИМпST в первые сутки заболевания. Выполнено исследо-

вание согласно стандартам надлежащей клинической практики (GoodClinicalPractice) и принципам Хельсинкской Декларации. Было получено письменное информированное согласие у всех участников до включения в исследование. Диагноз ИМпСТ подтверждался согласно клиническим рекомендациям (2020), учитывая данные жалоб, объективного исследования, маркеров некроза миокарда (МВ-КФК и тропонина I), динамики электрокардиограмм [6].

Критерии включения пациентов: первые сутки ИМпСТ на госпитальном этапе лечения, артериальная гипертония в анамнезе. Критерии исключения: известные в анамнезе аутоиммунные заболевания, системные заболеваний соединительной ткани, онкологические заболевания, сахарный диабет 1 и 2 типа, острое повреждение почек, печеночная недостаточность, бронхиальная астма, женщины репродуктивного возраста, осложненное чрескожное коронарное вмешательство, инфекционные заболевания на момент включения.

Проведена оценка клинических, лабораторных и инструментальных исследований пациентов с ИМпСТ на этапе госпитализации в кардиологическое отделение и при выписке. Изучались объективные данные: возраст, индекс массы тела (ИМТ), САД, диастолическое артериальное давление (ДАД), ЧСС. Лабораторные данные: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, маркеры некроза миокарда (МВ-КФК, тропонин I), данные липидограмм (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ)). Уровень NTproBNP определяли в плазме иммунометрическим методом с использованием реактивов иммунодиагностических продуктов VITROS. У всех пациентов проведена оценка динамики электрокардиограмм, эхокардиоскопии. Рассчитывали в баллах риск госпитальной летальности пациентов при госпитализации по шкале GRACE: <126 баллов — низкий риск (<2%) госпитальной летальности; 126–154 балла — средний риск (2–5%); >154 баллов — высокий риск (>5%). Учитывая степень риска по шкале GRACE, изучаемая группа пациентов с ИМпСТ была распределена по группам низкого, умеренного и высокого риска [6].

Статистическая обработка полученного материала выполнялась с применением пакета статистических программ «Statistica 10.0 for Windows». Статистические различия оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Wilcoxon. Для оценки зависимостей между переменными использовали метод вычисления коэф-

фициентов корреляции Спирмена и уровня его значимости. Изучаемые значения представлены средними значениями и ошибкой средней ($M \pm m$). Статистически значимыми различия значений считали при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика общей группы пациентов с ИМпСТ: возраст на момент госпитализации $61,70 \pm 2,96$ года; объективные данные: ИМТ — $29,43 \pm 3,62$ кг/м²; уровень САД — $135,00 \pm 27,60$ мм рт.ст., уровень ДАД — $81,91 \pm 14,92$ мм рт.ст., значения ЧСС — $81,62 \pm 18,50$ уд/мин. Лабораторные данные при поступлении в кардиологическое отделение: уровень тропонина I — $13,22 \pm 1,40$ нг/мл, креатининфосфокиназа (КФК) — $320,21 \pm 35,64$ ЕД/л, МВ-КФК — $61,60 \pm 14,93$ ЕД/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — $45,01 \pm 2,62$ ЕД/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) — $86,3 \pm 8,7$ ЕД/л, мочевины $6,6 \pm 2,3$ ммоль/л, креатинин $84,74 \pm 33,03$ мкмоль/л, СКФ — $81,17 \pm 1,98$ мл/мин/1,73 м²; данные липидограммы: уровень ОХС — $5,70 \pm 1,30$ ммоль/л, ЛПНП — $2,87 \pm 0,06$ ммоль/л, ЛПВП — $1,33 \pm 0,03$ ммоль/л, ТГ — $1,74 \pm 0,07$ ммоль/л. По шкале госпитальной летальности GRACE среднее значение составило $162,21 \pm 2,53$ баллов у пациентов с ИМпСТ на момент госпитализации.

В нашем исследовании в общей группе пациентов с ИМпСТ средний уровень NTproBNP при госпитализации — $2683,95 \pm 299,05$ пг/мл, при выписке — $2489,46 \pm 275,06$ пг/мл ($p > 0,05$) статистически значимо не отличался в динамике госпитального лечения. Уже в первые сутки ИМпСТ уровень NTproBNP увеличился и сохранился высоким в течение госпитального этапа лечения. Рассчитаны положительные корреляции: уровня NTproBNP при госпитализации и выписке $r = 0,67$ ($p < 0,01$); уровень NTproBNP при госпитализации с функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) $r = 0,20$ ($p < 0,04$) и шкалой GRACE $r = 0,38$ ($p < 0,01$), что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Значения NTproBNP не имеют существенной динамики на госпитальном этапе лечения, что обуславливает дальнейшее развитие сердечной недостаточности.

У изучаемых пациентов с ИМпСТ рассчитаны значения ЭхоКГ: левое предсердие (ЛП) — $41,38 \pm 0,34$ мм, конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ) — $40,84 \pm 3,59$ мм, конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) — $53,43 \pm 3,48$ мм, конечно-систолический объем (КСО) — $75,02 \pm 16,94$ см³, конечно-диастолический объем (КДО) — $140,70 \pm 21,45$ см³, ударный объем (УО) — $64,51 \pm 8,27$ мл, пиковая скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения E — $(50,19 \pm 0,99$ см/с), позднего

наполнения (А) — $60,40 \pm 1,12$ см/с, правое предсердие (ПП) — $32,84 \pm 0,21$ мм, правый желудочек (ПЖ) — $29,95 \pm 0,19$ мм, трикуспидальный клапан (ТК) V max — $248,47 \pm 2,43$ см/с.

При ОИМ наблюдаются изменения миокардиальной релаксации, нарушение диастолического наполнения. Отмечается снижение раннего диастолического наполнения желудочка (Е), увеличение пика позднего систолического наполнения (А), отношение Е/А становится < 1 . На фоне прогрессирования диастолической функции миокарда отношение $E/A = 1-1,5$ с умеренным увеличением давления в ЛП, что отражает умеренно выраженную степень диастолической дисфункции. При соотношении $E/A > 2$ наблюдается тяжелая диастолическая дисфункция (с рестриктивным наполнением) на фоне повышения давления в ЛП и снижения податливости ЛЖ [8, 9].

У пациентов с ИМпСТ низкого риска по шкале GRACE $117,00 \pm 1,66$ баллов, умеренного риска $144,36 \pm 2,23$ баллов ($p < 0,05$), высокого риска $182,53 \pm 2,72$ баллов ($p < 0,05$). У пациентов с ИМпСТ с повышением риска выявлено статистически значимое увеличение баллов по шкале GRACE. В таблице 1 представлена клинично-лабораторная характеристика пациентов с ИМпСТ в зависимости от риска шкалы GRACE (низкий, умеренный и высокий риск). Пациенты высокого риска по шкале GRACE были старше по возрасту, имели выше уровень креатинина и снижение цифр САД, ДАД, СКФ

($p < 0,05$). При этом, пациенты низкого риска имели максимальные значения тропонина I. Другие клинично-лабораторные данные не имели статистически значимых отличий ($p > 0,05$).

По данным ЭхоКГ в зависимости от степени риска госпитальной летальности наблюдаются изменения. При увеличении степени риска по шкале GRACE у пациентов с ИМпСТ происходит статистически значимо снижение параметров Е, соотношение Е/А ($p < 0,05$); повышение А ($p < 0,05$), что подтверждает наличие диастолической дисфункции. При этом, отмечается снижение ФВ ($p < 0,05$) с наименьшими значениями у пациентов высокого риска по шкале GRACE (см. табл. 1). Другие показатели ЭхоКГ в зависимости от степени риска статистически значимо не отличались ($p > 0,05$).

Таким образом, на госпитальном этапе лечения у пациентов с ИМпСТ выявлены диастолическая дисфункция и снижение ФВ ЛЖ на фоне увеличения риска летального исхода шкалы GRACE.

При изучении лабораторного маркера NTproBNP получены данные, характеризующие увеличение риска развития сердечной недостаточности у пациентов с ИМпСТ. На рисунке 1 отображается тенденция к увеличению уровня NTproBNP ($p < 0,05$) у пациентов ИМпСТ с повышением риска по шкале GRACE. При этом, концентрация NTproBNP у пациентов среднего риска выше в три раза ($p < 0,05$), а высокого риска в 8,3 раза по сравнению с пациентами ИМпСТ низкого риска GRACE ($p < 0,05$).

Таблица 1

Характеристика пациентов ИМпСТ в зависимости от степени риска госпитальной летальности шкалы GRACE (M±m)

Показатель	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск	p низкий — средний риск	p низкий — высокий риск
Объективные данные					
Возраст, лет	$44,15 \pm 2,13$	$54,47 \pm 1,17$	$67,65 \pm 0,96$	$< 0,05$	$< 0,05$
САД, мм рт.ст.	$149,61 \pm 4,40$	$145,86 \pm 4,23$	$128,12 \pm 2,69$	$> 0,05$	$< 0,05$
ДАД, мм рт.ст.	$88,46 \pm 2,73$	$86,63 \pm 1,89$	$78,51 \pm 1,62$	$> 0,05$	$< 0,05$
ЧСС, уд/мин	$82,46 \pm 4,50$	$79,89 \pm 1,90$	$82,36 \pm 2,22$	$> 0,05$	$> 0,05$
Лабораторные данные					
НГВ, г/л	$153,23 \pm 3,81$	$143,42 \pm 3,39$	$140,78 \pm 2,17$	$> 0,05$	0,03
НСТ, %	$48,69 \pm 4,65$	$41,90 \pm 1,33$	$41,07 \pm 0,96$	$> 0,05$	$> 0,05$
КФК, ЕД/л	$182,58 \pm 60,87$	$354,73 \pm 64,14$	$323,63 \pm 44,77$	$> 0,05$	$> 0,05$
МВ-КФК, ЕД/л	$36,75 \pm 8,02$	$50,01 \pm 10,70$	$71,42 \pm 22,96$	$> 0,05$	$> 0,05$
Тропонин I, нг/мл	$19,71 \pm 6,15$	$10,40 \pm 1,56$	$13,66 \pm 1,97$	0,03	$> 0,05$
Креатинин, ммоль/л	$65,69 \pm 6,46$	$83,80 \pm 3,52$	$87,49 \pm 3,87$	0,02	0,04
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$108,45 \pm 4,17$	$88,24 \pm 2,96$	$73,86 \pm 2,38$	0,01	0,01
ОХС, ммоль/л	$5,82 \pm 0,28$	$5,81 \pm 0,20$	$5,68 \pm 0,14$	$> 0,05$	$> 0,05$
Данные ЭхоКГ					
ФВ, %	$49,23 \pm 3,18$	$47,70 \pm 0,77$	$44,87 \pm 0,52$	$> 0,05$	$< 0,05$
Е, м/с	$49,23 \pm 3,18$	$55,60 \pm 1,82$	$46,52 \pm 1,09$	$> 0,05$	$< 0,05$
А, м/с	$54,84 \pm 3,94$	$55,24 \pm 1,99$	$63,74 \pm 1,35$	$> 0,05$	$< 0,05$
Е/А	$1,14 \pm 0,13$	$1,10 \pm 0,07$	$0,78 \pm 0,04$	$> 0,05$	$< 0,05$

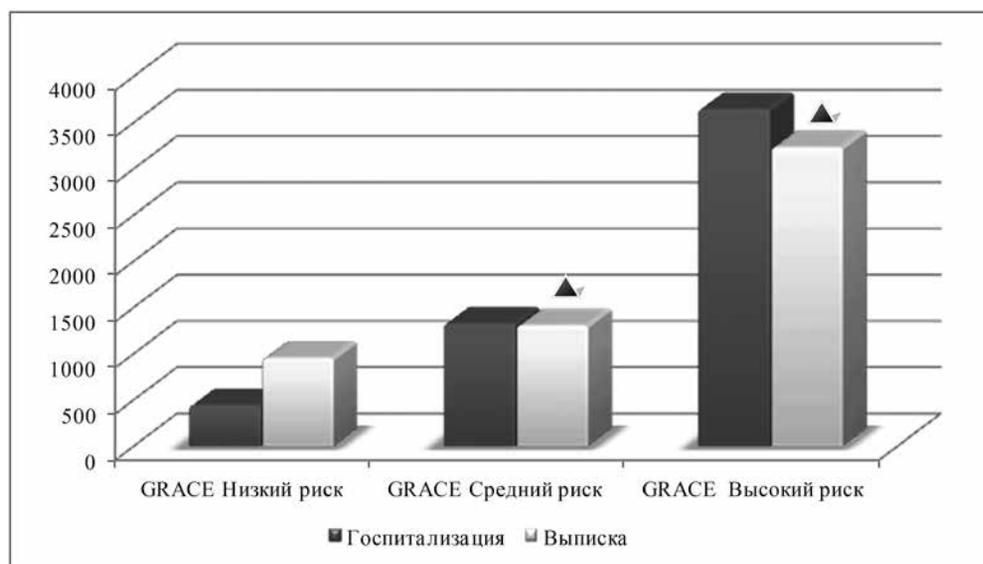


Рис. 1. Динамика уровня NTproBNP у пациентов ИМпСТ в зависимости от степени риска госпитальной летальности по шкале GRACE
Примечание. ▲ — $p < 0,05$ в изучаемых группах при увеличении степени риска.

Повышение уровня NTproBNP в зависимости от риска, возможно, связать с возрастом пациентов. При этом, в итоге лечения концентрация NTproBNP не изменялась.

Следовательно, независимо от риска по шкале GRACE уровень NTproBNP повышается в первые сутки ИМпСТ. Самые высокие показатели NTproBNP имеют пациенты высокого риска при госпитализации и сохраняются в динамике госпитального лечения пациентов с ИМпСТ, отождествляя наибольший риск развития сердечной недостаточности.

Учитывая полученное статистически значимое снижение СКФ в зависимости от риска летального исхода по шкале GRACE, нами были проанализированы данные группы пациентов в зависимости от уровня СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Согласно литературным данным, среди пациентов ОИМ снижение СКФ отмечается в среднем у 30 % пациентов. При этом, в большинстве клинических рандомизированных исследованиях ОИМ снижение СКФ является критерием исключения.

Среди изучаемых пациентов группу со сниженной СКФ составили 22 % ($n=33$), а с сохранной СКФ 78 % ($n=117$) больных ИМпСТ. Пациенты с ИМпСТ с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² старше $69,48 \pm 2,01$ лет ($p < 0,05$), гемодинамические данные не отличались: САД — $132,18 \pm 5,54$ мм рт.ст., ДАД — $80,21 \pm 3,50$ мм рт.ст., ЧСС — $81,84 \pm 3,45$ уд/мин по сравнению с группой больных СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²: $60,26 \pm 1,11$ лет, САД $135,77 \pm 2,43$ мм рт.ст., ДАД $82,69 \pm 1,21$ мм рт.ст., ЧСС $81,89 \pm 1,67$ уд/мин ($p > 0,05$). Обращает внима-

ние, что пациенты с ИМпСТ со сниженной СКФ имели выше риск госпитальной летальности GRACE $181,15 \pm 5,84$, чем в группе пациентов с сохранной СКФ $159,83 \pm 2,79$ баллов ($p < 0,05$).

Изучались биохимические данные пациентов с ИМпСТ в зависимости от СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Лабораторные значения группы пациентов со сниженной СКФ: АСТ $83,46 \pm 24,18$ ЕД/л, АЛТ $41,17 \pm 5,50$ ЕД/л, мочевины $10,38 \pm 2,94$ ммоль/л, КФК $319,78 \pm 90,19$ ЕД/л, МВ-КФК $101,08 \pm 61,57$ ЕД/л и сохранной СКФ: АСТ $87,04 \pm 8,99$ ЕД/л, АЛТ $46,09 \pm 2,91$ ЕД/л, мочевины $9,5 \pm 1,64$ ммоль/л были сопоставимы ($p > 0,05$). В группе пациентов с ИМпСТ со сниженной СКФ: значения креатинина $118,67 \pm 7,57$ ммоль/л, расчётной СКФ $46,09 \pm 1,87$ мл/мин/1,73 м² и сохранной СКФ: креатинин $75,01 \pm 1,97$ ммоль/л, СКФ $90,87 \pm 1,54$ мл/мин/1,73 м² статистически значимо отличались ($p < 0,05$). У больных со сниженной СКФ ОХС $5,89 \pm 0,23$ ммоль/л, ХС ЛПНП $3,11 \pm 0,14$ ммоль/л, ХС ЛПВП $1,40 \pm 0,05$ ммоль/л, ТГ $1,51 \pm 0,12$ ммоль/л и сохранной СКФ ОХС $5,70 \pm 0,12$ ммоль/л, ХС ЛПНП $2,80 \pm 0,07$ ммоль/л, ХС ЛПВП $1,31 \pm 0,03$ ммоль/л, ТГ ммоль/л $3,67 \pm 1,32$ ммоль/л ($p > 0,05$). Анализируя маркеры некроза миокарда, уровень тропонина I ($13,81 \pm 3,51$ и $13,05 \pm 1,51$ нг/мл), значения КФК ($319,78 \pm 90,19$ и $320,36 \pm 37,89$ ЕД/л), МВ-КФК ($101,08 \pm 61,57$ и $49,94 \pm 6,65$ ЕД/л) не имели статистических значимых различий ($p > 0,05$). При этом, уровень калия был выше ($5,60 \pm 1,15$ ммоль/л) в группе пациентов со сниженной СКФ по сравнению с пациентами при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (калий $4,24 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$)).

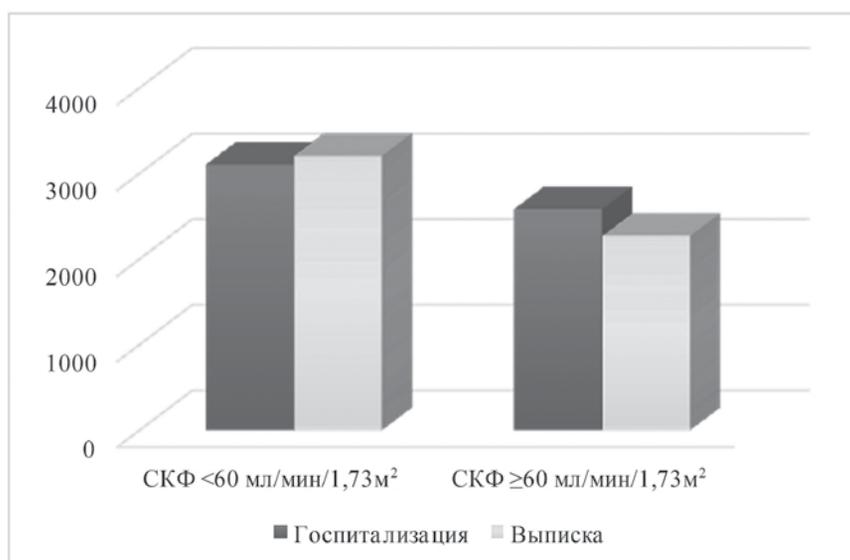


Рис. 2. Уровень NTproBNP в течение госпитального лечения пациентов ИМпСТ в зависимости от СКФ

В результате пациенты с ИМпСТ со сниженной СКФ были старше и имели более высокий риск госпитальной летальности по шкале GRACE. В зависимости от СКФ не было получено статистически значимых отличий биохимических показателей и липидного обмена.

Оценка прогноза пациентов на госпитальном этапе является актуальной задачей. Нами проведен корреляционный анализ между СКФ и риском развития острой сердечной недостаточности, ХСН, шкалой госпитальной летальности GRACE. Получены отрицательные корреляции СКФ со степенью острой сердечной недостаточности пациентов с ИМпСТ ($r=-0,48$; $p=0,001$), степенью прогрессирования ХСН ($r=-0,23$, $p=0,038$), госпитальной летальностью по шкале GRACE ($r=-0,48$, $p=0,0001$) и неблагоприятным прогнозом на госпитальном этапе лечения ($r=-0,40$, $p=0,043$).

На рисунке 2 представлена динамика уровня NTproBNP в течение госпитального лечения пациентов ИМпСТ в зависимости от СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м². Статистически значимых различий значений NTproBNP в зависимости от СКФ не было получено. При этом, необходимо отметить, что в динамике госпитального лечения пациентов с ИМпСТ наметилась тенденция к снижению уровня NTproBNP в группе СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² и увеличение изучаемого показателя у пациентов со сниженной СКФ.

При изучении данных ЭхоКГ у пациентов с ИМпСТ в зависимости от СКФ получены статистически значимое увеличение показателей: ЛП 45,03±2,20 мм, ЛЖ КСР 44,41±2,12 мм,

ЛЖ КДР 56,41±1,74 мм у пациентов со сниженной СКФ по сравнению с группой сохранной СКФ: ЛП 41,48±0,65 мм, ЛЖ КСР 40,98±0,64 мм, ЛЖ КДР 53,48±0,52 мм ($p<0,05$). В группах СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² значения E (48,80±2,72 и 51,52±1,19 см/с), A (62,09±2,91 и 60,68±1,28 см/с), E/A (4,15±3,29 и 1,84±0,91) соответственно были сопоставимы ($p>0,05$).

Таким образом, изменения эхокардиографических данных с тенденцией к увеличению левых размеров сердца в течение госпитального периода наблюдения пациентов с ИМпСТ являются одним из важных предикторов развития сердечной недостаточности в дальнейшем. Лабораторный контроль маркера развития сердечной недостаточности — увеличенный уровень NTproBNP отражает риск прогрессирования сердечной недостаточности.

Обсуждение

В настоящее время существует большое количество шкал оценки прогноза пациентов ОИМ. В клинических исследованиях и реальной клинической практике широко используются шкала острой сердечной недостаточности пациентов ОИМ Killip T. и оценка риска госпитальной летальности шкала GRACE. Использование доступных критериев, объективных и лабораторных данных в шкале GRACE позволяет своевременно оценить прогноз пациентов ОКС, а использование лабораторного маркера NTproBNP увеличивает точность прогноза сердечной недостаточности. Полученные данные ЭхоКГ у пациентов с высоким риском по шкале GRACE: снижение параметров E, соотношение E/A ($p<0,05$), повышение

А ($p < 0,05$) подтверждают наличие диастолической дисфункции и прогрессирование сердечной недостаточности у пациентов с ИМпСТ на госпитальном этапе лечения.

Клинические исследования пациентов с ОКС подтверждают наличие разной степени почечной недостаточности у 35–40% пациентов [7]. Как известно, тяжелая почечная дисфункция ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и является независимым ФР развития сердечно-сосудистых осложнений пациентов с ОКС [10]. Оценка СКФ является не только маркером прогноза почечной дисфункции, но и важным критерием для выбора тактики ведения пациентов с ОКС. По данным литературы известно, что почечная недостаточность часто встречается у пациентов после ОИМ, наличие хронической болезни почек связано с высокой внутрибольничной и долгосрочной смертностью пациентов с ОИМ [10, 11].

Изученные нами пациенты с ИМпСТ имели снижение СКФ в 22% случаев. Пациенты с ИМпСТ СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² старше, с высоким риском госпитальной летальности по шкале GRACE. Объективные и лабораторные данные сопоставимы у пациентов со сниженной и сохраненной СКФ. По данным ЭхоКГ у пациентов со сниженной СКФ установлено увеличение размеров ЛП и ЛЖ, что является маркером прогрессирования сердечной недостаточности. Рассчитанные отрицательные корреляции СКФ со степенью острой сердечной

недостаточности пациентов с ИМпСТ, степенью прогрессирования ХСН, госпитальной летальностью по шкале GRACE подтверждают важность контроля данного показателя в оценке прогноза на госпитальном этапе лечения [11, 12].

Заключение

Оценка риска госпитальной летальности по шкале GRACE проста в использовании с возможностью применения в реальной клинической практике у пациентов с ОКС. Пациенты высокого риска шкалы GRACE, как правило, это люди пожилого возраста со сниженной ФВ ЛЖ и наиболее выраженными изменениями диастолической дисфункции. Концентрация NTproBNP повышается с увеличением риска шкалы GRACE и не изменится в итоге госпитального этапа лечения ИМпСТ. Выявление маркеров сердечной недостаточности в условиях госпитального лечения ИМпСТ позволяет выбрать правильную тактику ведения пациентов на госпитальном и амбулаторном этапах лечения. Комплексное обследование пациентов с ИМпСТ в течение стационарного наблюдения является важным ориентиром прогноза пациентов в дальнейшем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Doost Hosseiny A., Moloi S., Chandrasekhar J., et al. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart*. 2016;3(1):e000405. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000405
2. Mallick A., Januzzi J. L. Biomarkers in acute heart failure. *Rev. Esp. Cardiol*. 2015;68:514-525.
3. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2023;28(1):5168. Russian [Группа научных документов. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5168
4. Del Buono M. G., Trankle C. R., Buckley L., et al. Early changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels predict new-onset heart failure in patients with STEMI. *Minerva Cardiol Angiol*. 2022;Feb;70(1):25-31. DOI: 10.23736/S2724-5683.20.05303-7
5. Zykov M.V. Features of the course and risk stratification of complications of acute coronary syndrome. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2015;3:68-78. Russian [Зыков М. В. Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;3:68-78]. DOI:10.17802/2306-1278-2015-3-68-78
6. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. *Clinical guidelines 2020*. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. *Russ J Cardiol*. 2020;25(11):4103. Russian [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Клинические рекомендации 2020*. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4103
7. Bavishi Ch., Abbott J.D. Anticoagulation in ST-Elevation Myocardial Infarction *Interv Cardiol Clin*. 2021;Jul;10(3):307-316. DOI: 10.1016/j.iccl.2021.03.003
8. Chronic heart failure. *Clinical guidelines 2020*. *Russ J Cardiol*. 2020;25(11):4083. Russian [Хроническая сердечная недостаточность. *Клинические рекомендации 2020*. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083



9. Vorobyov A.S., Zimina V.Yu. Echocardiography in children and adults: a guide for physicians. SPb: SpecLit, 2015. 590 p. Russian [Воробьев А.С., Зими́на В.Ю. Эхокардиография у детей и взрослых: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2015. 590 с.].
10. Ismail M.D., Jalalonmuhali M., Azhari Z., et al. Outcomes of STEMI patients with chronic kidney disease treated with percutaneous coronary intervention: the Malaysian National Cardiovascular Disease Database — Percutaneous Coronary Intervention (NCVD-PCI) registry data from 2007 to 2014. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18(1):184. DOI: 10.1186/s12872-018-0919-9
11. Khorolets E.V., Shlyk S.V. Decreased glomerular filtration rate in patients with acute myocardial infarction. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2020;8(28):25-32. Russian [Хоролец Е.В., Шлык С.В. Снижение скорости клубочковой фильтрации у пациентов с острым инфарктом миокарда. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2020;8(28):25-32]. DOI: 10.24412/2311-1623-2020-28-25-32
12. Khorolets E.V., Shlyk S.V. Prognosis of patients with acute myocardial infarction at the inpatient stage of treatment. Modern problems of science and education. 2019;1. Russian [Хоролец Е.В., Шлык С.В. Прогноз пациентов острым инфарктом миокарда на госпитальном этапе лечения. Современные проблемы науки и образования. 2019;1].

Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: метаанализ крупных клинических исследований

Омаров О. М.^{1,2}, Арабидзе Г. Г.²

¹ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Омаров Омар Магомедгаджиевич, врач-кардиолог, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Вересаева» Департамента здравоохранения города Москвы; соискатель кафедры терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8262-6685

Арабидзе Григорий Гурамович*, д-р мед. наук, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3370-3506

Представлен систематический обзор и метаанализ результатов по литературным данным проведенных исследований и определение влияния раннего (до 24 ч) назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности на ближайший прогноз, а также влияние терапии на снижение уровня маркеров сердечной недостаточности на госпитальном этапе.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 21.06.2023

Принята: 25.07.2023



Для цитирования: Омаров О. М., Арабидзе Г. Г. Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (систематический обзор и метаанализ). Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023. 11(39):50-58. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-37-50-58

The role of SGLT-2 inhibitors in the treatment of acute decompensation of chronic heart failure: a meta-analysis of large clinical trials

Omarov A. M.^{1,2}, Arabidze G. G.²

¹ Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresaev, Moscow, Russia.

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

AUTHORS

Omar M. Omarov, cardiologist, Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresaev, Moscow, Russia; applicant at the Department of Internal Medicine and Adolescent Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia ORCID: 0000-0002-8262-6685

Grigory G. Arabidze, MD, PhD, head of the Department of Internal Medicine and Adolescent Medicine, Therapeutic Faculty, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-3370-3506

We present a systematic review and meta-analysis of the literature data from the studies conducted to determine the effect of early (up to 24 hours) administration of SGLT-2 inhibitors in patients with acute decompensated chronic heart failure on immediate outcomes and the effect of the therapy on reducing levels of inpatient heart failure markers.

Keywords: empagliflozin, dapagliflozin, sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, acute decompensation of chronic heart failure.

Conflict of interest: none declared.

Received: 21.06.2023

Accepted: 25.07.2023

For citation: Omarov O. M., Arabidze G. G. The role of SGLT-2 inhibitors in the treatment of acute decompensation of chronic heart failure: a meta-analysis of large clinical trials. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023. 11(39):50-58. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-37-50-58

Список сокращений

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АРНИ — антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина
ББ — бета-блокаторы
иАПФ/БРА — блокаторы рецепторов ангиотензин-превращающего фермента
иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия
ОДСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности

РКИ — рандомизированные клинические исследования
СН — сердечная недостаточность
СО — систематическая ошибка
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается неблагоприятным прогнозом больных вне зависимости от ее происхождения. Улучшение прогноза в виде снижения смертности до недавнего времени базировалось на трех группах лекарственных средств, которые обозначались как «тройная нейрогуморальная блокада». Сюда входила терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II (иАПФ/БРА), бета-блокаторами (ББ) и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Впервые она была скорректирована после полу-

чения положительных результатов исследований, в которых терапия антагонистами рецепторов ангиотензина/неприлизина (АРНИ) продемонстрировала высокую эффективность в снижении смертности и риска повторной госпитализации. Важно отметить, что выявленные преимущества были реализованы в селективной группе пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ).

Прорывом в медикаментозном лечении ХСН стало добавление к стандартной терапии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) (дапаглифлозина и эмпаглифлозина). Было установлено снижение необходимости

повторной госпитализации у больных с ХСН вне зависимости от ФВ и наличия сахарного диабета, а также улучшение прогноза у больных с ХСНнФВ [1]. По результатам исследования EMPEROR эмпаглифлозин стал первым препаратом с доказанной эффективностью при лечении ХСН с сохранной ФВ (ХСНсФВ) [2]. Обновленная оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) получила название «квадротерапия». Анализ сравнительных исследований раннего варианта ОМТ с обновленным при медиане 18–27 месяцев (по разным исследованиям) показал снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 50 % и риск повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН на 68 % в группе пациентов с ХСНнФВ [3].

Эпизод острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДСН) является одним из основных критериев эффективности лечения ХСН, что служит отражением его важнейшей роли в прогнозе у этих больных. У пациентов, госпитализированных с ОДСН, риск летального исхода в течение года составляет 18,5 % при достижении компенсации на госпитальном этапе. При невозможности полной компенсации ХСН (субкомпенсации), сохранении застойных явлений к моменту выписки, летальность в течение года достигает 28 % [4]. Chioncel O. и соавт. в своем исследовании показали независимые предикторы субкомпенсации ХСН. К ним относят: сахарный диабет, анемию и недостаточность трикуспидального клапана. К предикторам, предполагающим достижение компенсации, отнесли ХСН *de novo*, прием бета-блокаторов (ББ) на момент госпитализации и любое сердечно-сосудистое вмешательство в течение госпитализации [4].

Успешное применение ИНГЛТ-2 при ХСН стало пусковым фактором для оценки влияния этой группы препаратов на прогноз у больных с ОДСН. Дополнительная возможность достижения компенсации на госпитальном этапе при добавлении к терапии ИНГЛТ-2 объясняется особенностями фармакологического действия препарата. Voorsma E. V. и соавт. показали, что увеличение диуреза при использовании ИНГЛТ-2 при ОДСН реализуется через увеличение экскреции глюкозы, но не натрия. Авторы также отмечают значимое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в течение первых 24–72 часов терапии с последующим восстановлением функции почек после 96 часов и далее до 30 суток [5]. Подтверждение положительного влияния ИНГЛТ-2 при ОДСН было получено в двух крупных клинических исследованиях. В исследовании SOLOIST-WHF впервые

продемонстрирована высокая эффективность и безопасность назначения ИНГЛТ-2 у пациентов с ОДСН и СД 2 типа сразу после стабилизации состояния [6]. Терапия сотаглифлозином снижала частоту комбинированной конечной точки (смертность и количество госпитализаций по поводу ОДСН) на 33 % при медиане наблюдения 9 месяцев. В другом крупном исследовании (EMPULSE) в схожих условиях была изучена роль эмпаглифлозина — назначение препарата после стабилизации состояния у пациентов с ОДСН вне зависимости от наличия СД 2 типа сопровождалось снижением смертности и повторной госпитализацией в течение суток [7]. В исследовании EMPULSE терапия эмпаглифлозином назначалась через 1–5 суток от момента госпитализации. Более раннее назначение ИНГЛТ-2 может уменьшить время, требуемое для достижения компенсации СН, а также сопровождаться улучшением прогноза этих больных уже в ближайшие сроки после эпизода ОДСН. Однако текущие исследования по изучению роли ранней (до 24 часов) инициации ИНГЛТ-2 характеризуются малой выборкой и отсутствием убедительных результатов об эффективности и безопасности лечения ОДСН.

Таким образом, целью настоящего метаанализа стало изучение результатов исследований и определение влияния раннего (до 24 часов) назначения ИНГЛТ-2 у пациентов с ОДСН на ближайший прогноз, а также влияние терапии на снижение уровня маркеров СН на госпитальном этапе.

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [8]. Выполнен поиск публикаций в базе данных Pubmed и Google Scholar на английском языке с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в том числе, MeSH) и логических операторов. В базе Pubmed использован следующий запрос: (acute decompensated heart failure) AND (reduced ejection fraction) AND (Sodium–glucose co-transporter 2) OR (Empagliflozin) OR (Dapagliflozin) OR (Sotagliflozin) NOT (Preserved). Дополнительно выполнен запрос по MeSH — «Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors/therapeutic use» [MAJR]. В обоих случаях использован фильтр «randomized clinical trials». Для поиска в базе данных Google Scholar использовали расширенный поиск с следующими запросами: «sodium glucose co-transporter 2 inhibition in heart failure» в строке «with all of the words», «acute decompensated heart failure» в строке «with the exact phrase». С целью поиска дополнитель-

ных источников информации использовался список литературы найденных публикаций, а также рекомендации базы данных Pubmed в разделе «similar articles». Поиск осуществлялся в периоде с 01.01.2020 по 31.10.2022 гг.

В систематический обзор включены рандомизированные клинические исследования, в которых изучалось влияние раннего (до 24 часов) назначения иНГЛТ-2 на прогноз у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН со сроком наблюдения не менее 30 суток. Кроме того, дополнительно включены исследования, в которых детально рассматривалось влияние терапии иНГЛТ-2 на уровень NT-proBNP у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН со сроком наблюдения не менее 7 суток. Нерандомизированные исследования, клинические случаи или серия случаев, а также тезисы и обзорные работы были исключены. В качестве конечной точки выполнена оценка динамики уровня NT-proBNP на фоне терапии и/или 30-дневной смертности после выписки.

При первичном отборе с использованием вышеописанных алгоритмов поиска было получено 322 и 200 публикаций в базе Pubmed по ключевым словам и по MeSH соответственно, а также 1140 публикаций в базе Google Scholar. После удаления дубликатов, а также анализа заголовков и их аннотаций было удалено 1655 публикаций. Из

оставшихся 7 публикаций на основании анализа полнотекстового варианта было отобрано 5 статей (0,03%). Полученные публикации были обработаны с помощью статистического анализа. Результаты отбора изображены на рисунке 1.

Риск систематической ошибки. Оценка систематической ошибки (СО) проводилась по адаптированной шкале, разработанной экспертами Кокрановского университета [9], в которой учтено 6 источников СО (доменов): (1) метод рандомизации; (2) сокрытие рандомизационной последовательности; (3) «ослепление» пациентов и медицинского персонала в процессе лечения; (4) «ослепление» врачей при оценке эффекта вмешательства, (5) выбывание пациентов из исследования; (6) представление результатов в публикации. Дополнительно выполнена оценка СО по следующим доменам: конфликт интересов, сложный дизайн исследования, отклонения от протокола исследования, недостаточная длительность наблюдения и малый размер выборки. Для каждого домена риск возникновения СО был разделен на три категории: низкий (0), неопределенный (1) и высокий (2). При отсутствии двух и более доменов неопределенной и одного и более высокой вероятности, общий риск СО расценивался как низкий. При наличии двух и более доменов неопределенной вероятности, общий риск СО расценивался как неопределенный. При

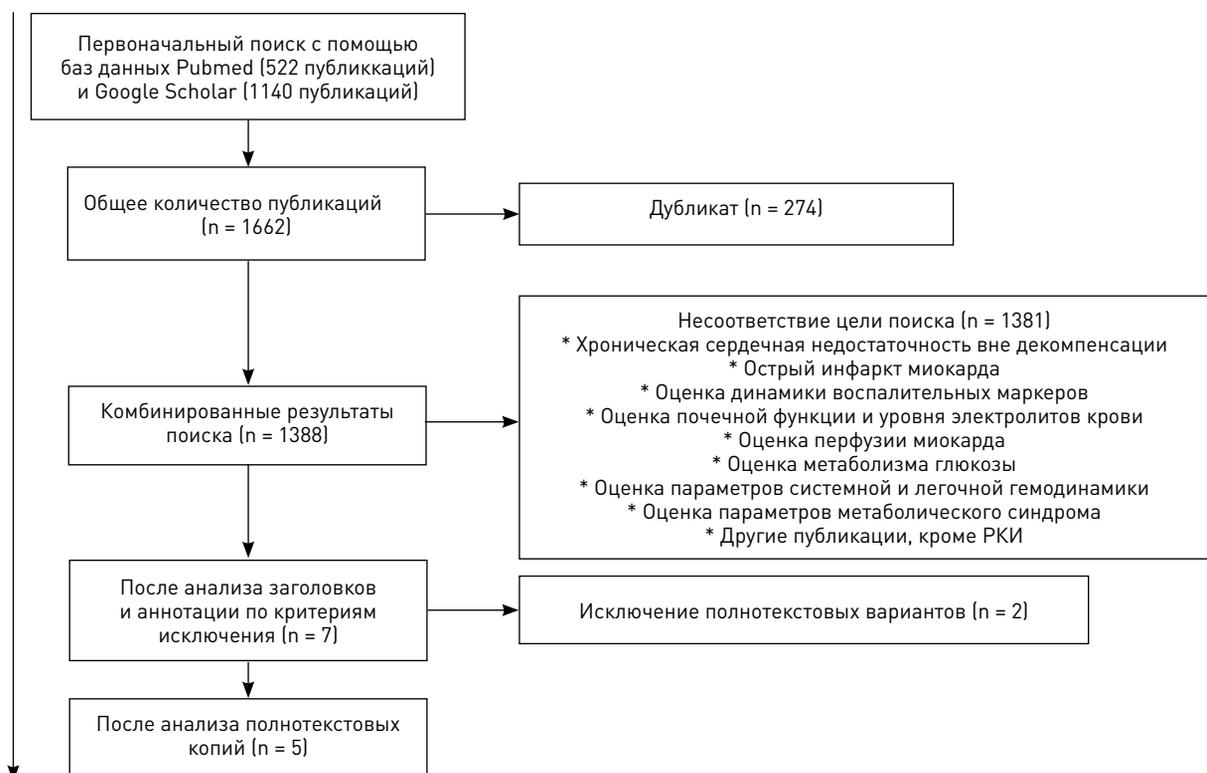


Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций

Таблица 1

Синописис исследований, включенных в систематический обзор

Автор	Выборка, n	ЛС и старт терапии	Период наблюдения	Конечные точки	
				Динамика NT-проBNP	ПГ смертность
Dammam K., 2020 [10]	79	Э и 24 ч	60 суток	Да	Да (60 сут.)
Tamaki S., 2021 [11]	59	Э и 96 ч	7 суток	Да	Нет
Thiele K., 2022 [12]	19	Э и 72 ч	7 суток	Да	Нет
Schulze C., 2022 [13]	59	Э и 12 ч	30 суток	Да	Да
Charaya K., 2022 [14]	102	Д и 24 ч	30 суток	Нет	Да

Таблица 2

Значения уровня NT-проBNP в различных группах до и после лечения

Автор	NTпроBNP (пг/мл) на фоне иНГЛТ-2		NTпроBNP (пг/мл) на плацебо	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Dammam K., 2020 [10]	4775±3157	2196±2147	6641±5625	3852±3881
Tamaki S., 2021 [11]	3060±2374	1618±506	5081±5020	2200±624
Thiele K., 2022 [12]	3562±2527	2050±3243	3996±6293	2202±5807
Schulze C., 2022 [13]	4276±4516	2415±4516	4823±4995	4096±4995

наличии одного и более доменов высокой вероятности, общий риск СО расценивался как неопределенный. Таким образом, три публикации из пяти отнесены к категории высокого риска части конфликта интересов, в одной из них отмечен малый размер выборки. Публикации не были исключены из метаанализа.

Метаанализ различий средних значений показателя в исследуемой и контрольной группах выполнялся по данным о средних значениях со стандартными отклонениями с учетом числа исследуемых в сравниваемых группах. Количественные параметры, приведенные в метаанализе, представлены в среднем значении и стандартном отклонении. Количественные данные, приведенные в исходных публикациях в виде медианы, были переведены в средние со стандартным отклонением по формуле Luo и соавт., 2018 и Wan и соавт., 2014 [8, 9]. Эффект считался статистически значимым при $p < 0,05$

В систематический обзор и метаанализ было включено 5 исследований (318 пациентов), соответствующих критериям включения и исключения (табл. 1). Большинство исследуемых были мужчины (от 47% до 62%), среднее значение возраста составило от 72 до 82 лет. Как правило, доля пациентов с развитием ХСН de novo составляла примерно половину (от 47% до 80%) из общего числа исследуемых во всех публикациях. Медиана наблюдения различалась и составляла 7–90 суток.

В четырех из пяти исследований проводился анализ динамики уровня маркера СН — предшественника мозгового натрийуритического пептида (NT-проBNP) на фоне лечения иНГЛТ2 в сравнении

с плацебо. Первый анализ на определение NT-проBNP был взят на этапе рандомизации (при поступлении), повторный анализ был взят на 4–7 сутки после начала терапии. Все пациенты получали стандартную терапию, в дополнение к ней назначался препарат группы иНГЛТ-2 или плацебо. Исходный (при поступлении) средний уровень NT-проBNP различался в исследованиях и составлял от 3060 до 4775 пг/мл в группе иНГЛТ-2 и от 3996 до 6641 пг/мл в группе плацебо. На фоне терапии во всех работах отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня NTпроBNP (табл. 2).

По результатам полученных данных с помощью статистических методов анализа мы выполнили расчет разности средних значений уровня NT-проBNP с целью оценки преимуществ терапии иНГЛТ-2 в снижении уровня сердечных маркеров. С этой целью нами выполнен метаанализ разности средних значений уровня NT-проBNP в обеих группах (рис. 2).

На рисунке 2 отражены средние значения динамики уровня NT-проBNP в двух группах. Значения маркера СН на фоне лечения иНГЛТ-2 в сравнении с терапией плацебо не различались ни в одном из исследований, по результатам метаанализа статистически значимых различий не достигнуто ($p=0,920$). Гетерогенность исследований расценена как низкая. Терапия иНГЛТ-2 у пациентов с ОДСН не имела преимуществ в сравнении с плацебо в снижении уровня NT-проBNP.

В трех из пяти исследований изучена постгоспитальная смертность. Количество исследуемых в этих работах составило 240 человек, по 120 в каждой группе. Постгоспитальная летальность

Исследование или subgroup	иНГЛТ-2			Плацебо			Разность средних значений	Разность средних значений	
	Среднее	Стандартное отклонение	Всего	Среднее	Стандартное отклонение	Всего			Весомость (%)
Dammam K.	2,579	7,634	40	2,789	13,665	39	36,5	-0,02 [-0,46,0,42]	
Thiele K.	1,512	8,221	10	1,794	17,124	9	8,8	-0,02 [-0,92,0,88]	
Schulze C.	1,861	4,516	30	727	4,995	30	27,5	0,24 [-0,27,0,74]	
Tamaki S.	1,442	7,634	30	2,881	10,476	29	27,2	-0,16 [-0,67,0,36]	
Всего (95% ДИ)			110			107	100	0,01[-0,25,0,28]	
Гетерогенность Tau ² =0,00; Ch ² =1,18, df=3 (P=0,76), I ² =0%									
Тест на общий эффект Z=0,10 (P=0,92)								Лучшее в группе иНГЛТ-2	Лучшее в группе плацебо

Рис. 2. Блобограмма. Результаты метаанализа разности средних значений уровня NT-проBNP в группе иНГЛТ-2 и плацебо (четыре исследования).
Примечание. — взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер серых квадратов соответствует весу исследования), ◆ — 95% ДИ, отражает средневзвешенное значение средних значений NT-проBNP.

Исследование	Разность средних значений (95%ДИ)	Смерть/Всего иНГЛТ-2	Смерть/Всего плацебо	Относительный риск смерти
Dammam K.,2020	0,308 (0,031; 3,094)	1/40	1/39	
Charaya K.,2022	0,732 (0,278; 1,926)	9/50	12/52	
Schulze C.,2022	0,466 (0,040; 5,433)	1/30	2/29	
Общий эффект I ² =0%(P=0,772)	0,619 (0,268; 1,432)	11/120	17/120	

Логарифмическая шкала частоты встречаемости

Рис. 3. Блобограмма. Результаты метаанализа значений относительного риска смерти в постгоспитальном периоде в группе иНГЛТ-2 и плацебо в 3 исследованиях).
Примечание. — взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер черных квадратов соответствует весу исследования), ◆ — 95% ДИ, отражает средневзвешенное значение средних значений NT-проBNP.

в группе иНГЛТ-2 достигла 9,2%, в группе плацебо — 14,2%. Результаты трех исследований объединены в метаанализ (рис. 3).

Все исследования продемонстрировали снижение смертности в постгоспитальном периоде в группе иНГЛТ-2. Полученные результаты метаанализа демонстрирует снижение вероятности летального исхода на 38% в ближайшие сроки после выписки. Тем не менее, статистически значимых различий не получено (p=0,772). Важно отметить, что в первом исследовании (Dammam K. и со-

авт. [10]), где были получены наилучшие результаты (снижение смертности на 69%) в качестве конечной точки была изучена 60-дневная смертность, тогда как в двух других изучалась 30-дневная смертность. Гетерогенность исследований расценена как низкая. Полученные результаты позволяют судить о наличии взаимосвязи между ранним началом терапии иНГЛТ-2 и риском летального исхода в постгоспитальный период. Требуется проведение дальнейших крупных исследований для уточнения влияния терапии иНГЛТ-2 на бли-

жайший прогноз у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН.

Обсуждение

Впервые результаты лечения иНГЛТ-2 при ОДСН были проанализированы в пилотном исследовании EMPA-RESPONSE-AHF (79 пациентов). В работе не удалось продемонстрировать улучшение госпитальных результатов. Однако важным следует расценивать заключение о высоком профиле безопасности иНГЛТ-2 при ОДСН, продемонстрированным авторами впервые. Улучшение клинических результатов было отмечено при оценке комбинированной конечной точки (нарастание СН на госпитальном этапе, повторная госпитализация по поводу ХСН и общая смертность через 60 суток) [10]. Исследование EMPULSE стало логическим продолжением этой работы с включением большего количества пациентов (n=530). Впервые удалось продемонстрировать статистически значимое улучшение клинического статуса на фоне терапии эмпаглифлозином у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН (53,9% против 39,7%, p=0,005). Смертность от всех причин в течение 90 суток после госпитализации в группе иНГЛТ-2 была в 2 раза ниже в сравнении с группой плацебо (4,2% против 8,3%) [7]. Мы не включили это исследование в наш метаанализ, так как терапия иНГЛТ-2 была инициирована в течение 1–5 суток (медиана 3-х суток). По тем же причинам из метаанализа было исключено другое крупное исследование SOLIST-WHF [6]. Длительное «окно рандомизации», по нашему мнению, могло сопровождаться непреднамеренным исключением наиболее тяжелой когорты пациентов с ОДСН, использование иНГЛТ-2 в этой группе больных, вероятно, представляет наибольший клинический интерес.

Основным результатом нашего метаанализа стала демонстрация снижения постгоспитальной летальности в ближайшие сроки после операции в 1,7 раз. В то же время полученная смертность через 30–60 суток оказалась выше, чем в исследованиях EMPULSE (90 суток). В группе иНГЛТ-2 смертность составила 9,2% против 4,2%, а группе плацебо — 14,2% против 8,3%. Мы считаем, что эта разница может объясняться более тяжелой когортой пациентов, включенной в анализируемые исследования уже в первые сутки госпитализации. Результаты метаанализа, по нашему мнению, в целом демонстрируют обнадеживающие перспективы в улучшении прогноза у пациентов, госпитализированных с ОДСН.

Другой результат метаанализа заключался в отсутствии динамики уровня NT-proBNP на фоне те-

рапии иНГЛТ-2. NT-proBNP является одним из важнейших предикторов прогноза у пациентов с ХСН. По нашей гипотезе преимущества иНГЛТ-2 в виде улучшения клинического статуса должны были найти свое отражение и в снижении уровня NT-proBNP. Однако полученные результаты демонстрируют практически схожую динамику маркера СН.

По данным литературы терапия иНГЛТ-2 при ОДСН сопровождается быстрой объемной разгрузкой и улучшением показателей конечного диастолического давления ЛЖ, а также диастолической функции [12, 15]. Однако остается неясным, является ли это следствием диуретического эффекта иНГЛТ-2. Packer M. и соавт. выполнили анализ исследования EMPEROR и показали, что эффективность терапии эмпаглифлозином была сопоставимой в группах с ХСН с застойными явлениями и без них [16]. Кроме того, авторы показали отсутствие корреляции между уровнем NT-proBNP и снижением веса на фоне терапии. Полученные результаты позволили сделать вывод о недоминирующей роли диуретического эффекта в терапии иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН. Возможно, схожий механизм действия может быть реализован и в группе пациентов с ОДСН. Поиски других, более важных свойств группы препаратов иНГЛТ-2 могут стать предметом для будущих исследований.

Терапия иНГЛТ-2 при ОДСН представляет большой научный и клинический интерес, который отражается в отечественной и зарубежной литературе [15, 17]. В ближайшие несколько лет ожидаются результаты крупных исследований (DICTATE AHF, DAPA-MI, EMPACT-MI, DAPA ACT HF-TIMI 68) [18–21]. В исследовании EMPACT-MI будет оцениваться, сможет ли эмпаглифлозин по сравнению с плацебо снизить риск СН и смерти у пациентов с острым ИМ и впервые возникшей систолической дисфункцией ЛЖ или признаками и симптомами застоя в легких [20]. Исследование DAPA-MI (NCT04564742) предоставит информацию об эффективности дапаглифлозина по сравнению с плацебо в предотвращении госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с острым ИМ и признаками нарушения систолической функции ЛЖ. Важным аспектом этих двух исследований является то, что в исследование DAPA-MI будут рандомизированы только пациенты без известного диагноза или признаков СД 2 типа, тогда как в исследование EMPACT-MI будут включены как пациенты с диабетом, так и пациенты без него. Принимая во внимание полученные результаты метаанализа, а также результаты других исследований по изучению эффективности и безопасности

иНГЛТ-2 при ОДСН мы ожидаем, что в арсенале врачей неотложной кардиологии появится дополнительная возможность улучшения клинического статуса и прогноза больных.

Заключение

Терапия иНГЛТ-2 при раннем назначении (до 24 часов) у пациентов, госпитализированных по поводу ОДСН, по данным проведенного мета-анализа, может снижать риск летальности от всех причин в ближайшие сроки после выписки (30-60 суток). Требуется проведение более крупных исследований для изучения влияния иНГЛТ-2 на прогноз в этой группе больных.

Литература/References

1. Zhao L., Guo W., Huang W., et al. Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022; 187; 109871. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109871
2. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385 (16): 1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
3. Vaduganathan M., Claggett B.L., Jhund P.S., et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet*. 2020; 396 (10244):121-128. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0
4. Chioncel O., Mebazaa A., Maggioni A.P., et al. 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. *European Journal of Heart Failure*. 2019; 21 (11):1338-1352. DOI: 10.1002/ejhf.1492
5. Boorsma E.M., Beusekamp J.C., Maaten J.M., et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2021; 23 (1):68-78. DOI: 10.1002/ejhf.2066
6. Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G., et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(2):117-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2030183
7. Voors A.A., Angermann C.E., Teerlink J.R., et al. P. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*. 2022; 28(3): 568-574. DOI: 10.1038/s41591-021-01659-1
8. Matthew J.P., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372. DOI: 10.1136/bmj.n7
9. Rebrova O.Y., Fedyeva V.K., Aksenov V.A. Towards good statistical practice. Corstan validated questionnaire for assessing the correctness of statistical analysis in medical research. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(6):11-17. Russian (Реброва О.Ю., Федяева В.К., Аксенов В.А. На пути к надлежащей статистической практике. Валидизированный вопросник corstan для оценки корректности статистического анализа в медицинских исследованиях. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(6):11-17). DOI: 10.14341/probl12797
10. Damman K., Beusekamp J.C., Boorsma E.M., 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). *European Journal of Heart Failure*. 2020; 22 (4):713-722. DOI: 10.1002/ejhf.1713
11. Tamaki S., Yamada T., Watanabe T., et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circulation: Heart Fail*. 2021;14,e007048. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048
12. Thiele K., Rau M., Hartmann N.K., et al. Empagliflozin reduces markers of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail*. 2022; 9(4): 2233-2238. DOI: 10.1002/ehf2.13955
13. Schulze P.C., 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: 289-298.
14. Charaya K., Shchekochikhin D., Andreev D., et al. Impact of dapagliflozin treatment on renal function and diuretics use

- 58 Омаров О. М., Арабидзе Г. Г.
Роль ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа при острой декомпенсации хронической...
DOI: 10.24412/2311-1623-2023-39-50-58
-

- in acute heart failure: a pilot study. *Open Heart*. 2022; 9(1): e001936
15. Salah H. M., Al'Aref S. J., Khan M. S., et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2022; 21(1): 20. DOI: 10.1186/s12933-022-01455-2
16. Packer M., Anker S. D., Butler J., et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 77 (11): 1381–1392. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.033.
17. Lapteva A. E., Nasonova S. N., Zhirov I. V., et al. SGLT2 inhibitors in acute decompensated heart failure, what do we know. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (4): 565–571. Russian (Лаптева А. Е., Насонова С. Н., Жиров И. В. и др. Ингибиторы SGLT2 и острая декомпенсация сердечной недостаточности, что мы знаем? *Терапевтический архив*. 2022; 94 (4): 565–571). DOI: 0.26442/00403660.2022.04.201449
18. Cox Z. L., Collins S. P., Aaron M., et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am. Heart J*. 2021;232:116–124. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.10.071
19. Dapagliflozin effects on cardiometabolic outcomes in patients with an acute heart attack. (DAPA-MI). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04509674*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04564742>
20. EMPACT-MI: a study to test whether empagliflozin can lower the risk of heart failure and death in people who had a heart attack (myocardial infarction). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04509674*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509674>
21. Harrington J. L., Udell J. A., Jones W. S. et al. Empagliflozin in patients post myocardial infarction: rationale and design of the EMPACT-MI trial. *Am Heart J*. 2022;253:86–98. DOI: 10.1016/j.ahj.2022.05.01

Чрескожные коронарные вмешательства у онкологических пациентов

Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Васильев Д. К., Мамедов М. Н.

ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шукуров Фирдавс Баходурович, канд. мед. наук, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, старший научный сотрудник отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7307-1502

Фещенко Дарья Анатольевна, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, заведующая операционным блоком, младший научный сотрудник отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3851-4544

Руденко Борис Александрович, д-р мед. наук, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0346-9069

Васильев Дмитрий Константинович, канд. мед. наук, врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, научный сотрудник отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-5006

Мамедов Мехман Ниязиевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Онкологические больные — это, в первую очередь, пациенты старших возрастных групп, во-вторых, ими могут быть больные, имеющие множество сопутствующих заболеваний, в том числе ИБС, которое зачастую тяжело протекает. Различные методы лечения рака, такие как лучевая терапия, химиотерапия и иммунотерапия повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Зачастую требуется проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), но наличие прокоагулянтных состояний, гематологические нарушения, такие как анемия и тромбоцитопения, создают проблемы при лечении этих пациентов антикоагулянтами, антиагрегантами и проведении ЧКВ

у онкологических больных связано с повышенным риском кровотечения, внутрибольничной и долгосрочной летальности и необходимостью повторной реваскуляризации. Правильный выбор метода ведения онкологических пациентов с сопутствующими заболеваниями артерий сердца позволит снизить риски перипроцедуральных осложнений во время проведения ЧКВ, хотя бы частично за счет использования лучших хирургических операционных техник выполнения вмешательств.

Ключевые слова: онкология, онкологическое заболевание, чрескожное коронарное вмешательство.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 20.05.2023

Принята: 14.07.2023



Для цитирования: Шукуров Ф. Б., Фещенко Д. А., Руденко Б. А., Васильев Д. К., Мамедов М. Н. Чрескожные коронарные вмешательства у онкологических пациентов. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2023. 11(39):59-69. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-37-59-69

Percutaneous coronary interventions in oncological patients

Shukurov F. B., Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Vasiliev D. K., Mamedov M. N.

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

AUTHORS

Firdavs B. Shukurov*, MD, PhD, doctor of X-ray endovascular methods of diagnostics and treatment, senior researcher of the department of innovative methods of prevention, diagnostics and treatment of cardiovascular and other noncommunicable diseases, "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7307-1502

Darya A. Feshchenko, doctor of X-ray endovascular methods of diagnostics and treatment, Head of the operating unit, junior researcher of the department of innovative methods of prevention, diagnostics and treatment of cardiovascular and other noncommunicable diseases, "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3851-4544

Boris A. Rudenko, MD, PhD, doctor of X-ray endovascular methods of diagnostics and treatment, head of the department of innovative methods of prevention, diagnostics and treatment of cardiovascular and other noncommunicable diseases, "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0346-9069

Dmitry K. Vasiliev, MD, PhD, doctor of X-ray endovascular methods of diagnostics and treatment, researcher of the department of innovative methods of prevention, diagnostics and treatment of cardiovascular and other noncommunicable diseases, "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine", Russia. ORCID: 0000-0003-2602-5006

Mehman N. Mamedov, MD, Professor, head of the secondary prevention of noncommunicable diseases department, "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine", Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Cancer patients are both older and have many comorbidities, including CHD, which is often severe. Several cancer treatments, such as radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy, increase the risk of cardiovascular events and mortality. Percutaneous coronary intervention (PCI) is often required, but the presence of procoagulant states, haematological disorders such as anaemia and thrombocytopenia pose challenges in the management of these patients with anticoagulants, antiplatelet drugs and PCI. PCI in cancer patients is associated with an increased risk of bleeding, in-hospital and long-term mortality, and the need for repeat revascularisation. Correct management of oncological patients with concomitant CHD will reduce the risk of periprocedural complications during PCI, at least partially by using the best surgical techniques.

Keywords: oncology, oncological disease, percutaneous coronary intervention.

Conflict of interest: none declared.

Received: 20.05.2023

Accepted: 14.07.2023

For Citation: Shukurov F. B., Feshchenko D. A., Rudenko B. A., Vasiliev D. K., Mamedov M. N. Percutaneous coronary interventions in oncological patients. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2023. 11(39):59-69. DOI: 10.24412/2311-1623-2023-37-59-69

Список сокращений

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ОКТ — оптическая когерентная томография

ОКС — острый коронарный синдром

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Коморбидность онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, является актуальной проблемой современной медицины. Это обусловлено ухудшением качества жизни и сокращением ее продолжительности у пациентов с сочетанной патологией.

В последние годы в Российской Федерации наблюдается прирост новых случаев злокачественных новообразований. На конец 2021 года число пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, составило 3 940 529 (2,7% населения Российской Федерации) [1, 2]. На выживаемость пациентов может оказать существенное влияние развитие и прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС). Распространенность ИБС среди лиц, страдающих онкологическими заболеваниями выше по сравнению со всей популяцией [3]. Пациенты с текущим или предшествующим раком, подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), имеют более высокий риск ССЗ и смертности [4, 5]. Многочисленные исследования показывают, что тип онкологического процесса и его стадия являются основными факторами, определяющими исход, включая внутрибольничную смертность и кровотечения [4, 6–8].

Связь между ишемической болезнью сердца и раком

Известно, что в основе патологических изменений сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний лежит воспалительный процесс. Для атеросклеротического процесса характерна низкая воспалительная активность [9], но в то же время, исследования оптической когерентной томографии (ОКТ) коронарных

артерий продемонстрировали, что большинство атеросклеротических бляшек, которые разрываются и приводят к острому коронарному синдрому, имеют значительную макрофагальную инфильтрацию и более высокие уровни С-реактивного белка в сыворотке крови (СРБ) [10]. Точно так же хорошо известна роль воспаления в патогенезе злокачественной трансформации клеток, канцерогенезе, инвазии и метастазирования [11] при нескольких разновидностях онкологии, таких как рак молочной железы [12], рак шейки матки (опосредованный вирусом папилломы человека), рак желудка (опосредованный *Helicobacter pylori*) и лимфома (опосредованная вирусом Эпштейна-Барра) [13]. Libby и Ebert была предложена современная концепция СНП (клонального гематопоеза с неопределенным потенциалом), являющегося независимым фактором риска развития ССЗ у онкологических пациентов [14]. СНП относится к мутантным стволовым клеткам в периферическом кровообращении, которые, как известно, увеличивают риск гематологических злокачественных новообразований. Но что интересно, в то время как у большинства людей, которые содержат эти клетки в своей периферической крови, никогда не развивается полномасштабная злокачественная опухоль, наличие СНП удваивает риск ИБС [15]. Даже с эпидемиологической точки зрения курение, диабет и ожирение считаются как факторами риска ССЗ, так и факторами риска онкологического процесса (рис. 1) [3].

Различные методы лечения рака, такие как лучевая терапия, химиотерапия и иммунотерапия, также повышают риск ССЗ и смертности [16]. Облучение грудной клетки, применяющееся при лечении лимфомы и рака молочной железы, свя-

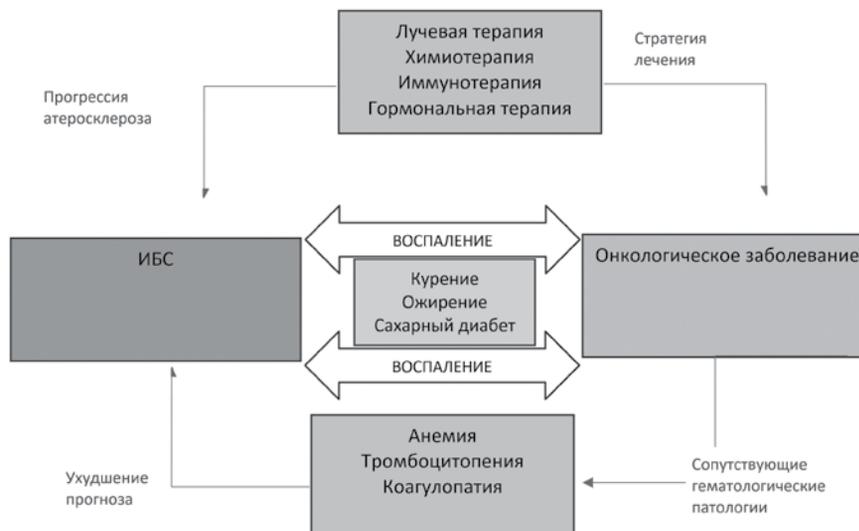


Рис. 1. Ассоциации между ИБС и онкологическими заболеваниями

зано с более высокой частотой развития обструктивного варианта ИБС: по оценкам, у 30 % пациентов, получавших лучевую терапию, было тяжелое многососудистое поражение с вовлечением устья ствола левой коронарной артерии и/или правой коронарной артерии. Ионизирующее излучение вызывает высвобождение множества воспалительных и профибротических цитокинов, что приводит к повреждению эндотелия как в коронарных артериях, так и в микроциркуляторном русле [17]. Была доказана роль ряда химиотерапевтических агентов в повышении рисков развития ССЗ: хорошо известно применение антрациклинов и трастузумаба в возникновении кардиомиопатии, тогда как несколько других препаратов, таких как цисплатин, фторурацил, метотрексат, цитарабин, флударабин, алкалоиды барвинка, интерфероны, интерлейкин-2, связаны с увеличением частоты развития ОКС [18]. Использование иммунотерапии, такой как ритуксимаб [19] и бевацизумаб [20], связано с более высоким риском возникновения инфаркта миокарда и артериального тромбоза. Гормональные препараты, применяемые при лечении рака молочной железы и предстательной железы, также связаны с обострением течения стенокардии напряжения вследствие прогрессирования ИБС, а также развитием ОКС [21]. Таким образом, клиницистам необходимо быть осведомленными о сердечно-сосудистой токсичности методов лечения рака и, следовательно, проводить профилактический скрининг пациентов с целью выявления ИБС до начала этих методов лечения, а также при долгосрочном наблюдении [22].

Проблемы ЧКВ у онкологических больных

Проведение как плановых, так и экстренных ЧКВ у плановых пациентов с онкологическими заболеваниями несет на себе ряд сложностей (рис. 2).

Во-первых, эти пациенты, как правило, старше, и чаще имеют тяжелые сопутствующие заболевания и более тяжелое течение ИБС [4, 23, 24]. Исследование Plotts J. E. и соавт. по изучению результатов ЧКВ у более чем 6 млн пациентов показало, что больные онкологией в целом были старше и имели больше сопутствующих заболеваний и зачастую зависели от типа онкологического процесса. Так, у пациентов, страдающих раком легкого (по сравнению с пациентами без рака), была самая высокая распространенность хронических заболеваний легких (50,8% против 15,2%) и застойной сердечной недостаточности (5,2% против 0,9%), у пациентов с раком легких в анамнезе

наблюдались: самая высокая распространенность заболеваний периферических сосудов (18% против 10,2%), курение (52,4% против 35,5%), предшествующее ЧКВ (23,8% против 18,7%). У пациентов с текущим раком толстой кишки была самая высокая распространенность анемии (34,1% против 8,3%) [4]. Анализ подгрупп многоцентрового наблюдательного регистра BleeMACS (n=14631) продемонстрировал различия между пациентами с раком и без рака среди пациентов с ОКС и перенесших ЧКВ. Пациенты с онкологическими заболеваниями были старше (70,8±10,3 против 62,8±12,6 лет, p<0,001), чаще были представлены женщинами (28,7% против 22,8%, p<0,001) и имели более высокую распространенность СД (28,7% против 23,5%, p=0,001), артериальной гипертензии (65% против 57,8%, p<0,001), перенесенного инсульта (8,3% против 5,4%, p=0,001), застойной сердечной недостаточности (5,4% против 2,9%, p=0,001), хронической болезни почек (6,4% против 2,9%, p=0,001), ОКС в анамнезе (15,4% против 11,5%, p=0,001), аортокоронарного шунтирования (АКШ) (4,7% против 3,1%, p=0,01) и кровотечения в анамнезе (11% против 4,9%, p<0,001) [24].

Кроме того, наличие прокоагулянтных состояний [25], гематологические нарушения, такие как анемия и тромбоцитопения, создают проблемы при лечении этих пациентов антикоагулянтами, антиагрегантами и проведении ЧКВ, если это необходимо. Консенсусный документ Консорциума академических исследований по высокому риску кровотечений признал активное злокачественное новообразование, анемию (исходный уровень гемоглобина <11 г/дл) и тромбоцитопению (количество тромбоцитов <100×10⁹/л) тремя независимыми предикторами высокого риска кровотечения



Рис. 2. Трудности при ЧКВ у больных с онкологическими заболеваниями

во время ЧКВ [26]. Риск кровотечения считается высоким, если возникшее в будущем кровотечение относится к 3 или 5 типу по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC) и вероятность его возникновения составляет $\geq 4\%$ или внутричерепного кровоизлияния $\geq 1\%$ в течение одного года [27]. В то время как у большинства пациентов с острым лейкозом, лимфомой и множественной миеломой имеется тромбоцитопения [28]. Ее распространенность среди пациентов с солидными опухолями, получающих химиотерапию, составляет от 10 до 25% [29]. Анализ подгрупп из исследования HORIZONS-AMI показал, что тромбоцитопения была связана с ранними и поздними нежелательными явлениями, как с кровотечениями, так и с ишемией [30]. Наличие хронической тромбоцитопении у пациентов, подвергающихся ЧКВ, было связано с более высоким риском геморрагических осложнений, требующих переливания крови или тромбоцитов, сосудистых осложнений, ишемического инсульта и большей внутрибольничной летальности [31]. Анемия, диагностируемая у онкобольных, является либо следствием заболевания, либо осложнением лечения. В крупном метаанализе пациентов, перенесших ЧКВ, анемия была связана со значительным

увеличением послеоперационной смертности, серьезных неблагоприятных сердечных событий (MACE), повторного инфаркта и кровотечения [32]. Анализ 6528 пациентов после ЧКВ показал, что тяжелая анемия (средний уровень гемоглобина 98 ± 11 г/л) была связана не только с повышенным риском смерти, сердечной смерти, инфаркта миокарда, но и с тромбозом стента [33]. Кроме того, у пациентов с онкологическим процессом часто возникает необходимость в диагностических и лечебных инвазивных процедурах, таких как биопсия или резекция, что вызывает опасения по поводу их способности получать непрерывную двойную анти-тромбоцитарную терапию.

Исходы после ЧКВ у онкологических больных

Многочисленные исследования (табл. 1) продемонстрировали, что онкобольные, перенесшие ЧКВ, подвергаются повышенному риску развития кровотечения [7, 24], госпитальной [5, 7] и отдаленной смертности [24, 35, 36].

Данные из регистра BleeMACS показали, что через год наблюдения у пациентов с ОКС и онкологией, перенесших ЧКВ, чаще наблюдалась комбинированная конечная точка, состоящая из смерти или

Таблица 1

Крупнейшие исследования, анализировавшие результаты ЧКВ у онкологических пациентов

Авторы	Исследуемая популяция	Выводы
Potts и соавт. [4]	Национальная выборка стационарных пациентов, 2004–2014 гг., N > 6 млн пациентов с ЧКВ	— текущий и анамнестический диагноз рака легких повышал риск внутрибольничной смертности; — текущий рак толстой кишки был связан с повышенным риском кровотечения; — текущий рак молочной железы не был связан с повышенной смертностью или кровотечением; — независимо от типа рака наличие метастазов было связано с повышенным риском кровотечения и смертности.
Potts и соавт. [7]	Национальная выборка стационарных пациентов, 2004–2014 гг., N > 6 млн пациентов с ЧКВ	— наличие лейкомии было связано с повышенным риском смертности и кровотечения; — острый миелоидный лейкоз имел пятикратное увеличение риска госпитальной смертности.
Pothineni и соавт. [8]	Национальная выборка стационарных пациентов, N=3,7 млн пациентов с ИМнСТ	— использование первичного ЧКВ составило 30,8%, 20,2% и 17,3% у пациентов с раком молочной железы, легких и толстой кишки соответственно; — у пациентов с раком легких была самая высокая госпитальная смертность.
BleeMACS регистр [24]	BleeMACS регистр больных с ОКС, N=15401	— наличие рака было самым сильным независимым предиктором первичной комбинированной конечной точки (смерть и повторный инфаркт) и кровотечения.
Valders и соавт. [36]	Многоцентровый регистр больных с ИМнСТ, N=3423	— у онкологических больных с ИМнСТ через 1 год увеличилась смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний; — недавний диагноз рака в течение последних 6 мес. был тесно связан с ранней сердечной смертностью.
Shivaraju и соавт. [39]	Национальная выборка стационарных больных, 1998–2006 гг., N=1,2 млн	— основным независимым предиктором желудочно-кишечного кровотечения после ЧКВ было злокачественное новообразование (на основе отношения шансов рака прямой кишки > желудка > пищевода > рака толстой кишки)
van Werkum и соавт. [40]	Голландский регистр тромбоза стента, 437 случаев определенного тромбоза стента	— текущее злокачественное новообразование было независимым фактором риска тромбоза стента, ОШ 13,08 (ДИ: 1,99–85,93, p=0,0074).

Авторы	Исследуемая популяция	Выводы
Tabata и соавт. [35]	Регистр злокачественных новообразований и атеросклероза Университета Кумамото (KUMA)	— наличие злокачественного новообразования в настоящее время или в анамнезе было независимым предиктором TLR через 1 год; — риск TLR был самым высоким у пациентов с текущим раком или недавним лечением рака.
Landes и соавт. [5]	Ретроспективный анализ в одном центре из Израиля, N=12 785 последовательных пациентов, перенесших ЧКВ в период с апреля 2004 г. по октябрь 2014 г.	— выжившие после рака (средний интервал между диагнозом рака и ЧКВ 3,6±3,4 года) имели повышенный на 40 % риск комбинированной конечной точки смерти, нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации целевого сосуда и коронарного шунтирования (средний период наблюдения 6,4±5,9 года)
Hess и соавт. [23]	Ретроспективный одноцентровой анализ (Информационные системы Duke для сердечно-сосудистой помощи и Регистр опухолей Герцога) N=15008	— 3 исследуемые группы — «рак до ЧКВ» (любое лечение рака до ЧКВ), «рак после ЧКВ» (получившие лечение рака после индексного ЧКВ) и «недавний рак» (лечение рака в течение 1 года до ЧКВ); — скорректированный риск долгосрочной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний существенно не отличался у пациентов с раком до ЧКВ по сравнению с пациентами без рака; — пациенты с раком после ЧКВ (скрытое злокачественное новообразование во время ЧКВ) имели значительно более высокий скорректированный риск сердечно-сосудистой смертности.
Wang и соавт. [41]	Ретроспективный анализ одного центра из базы данных ЧКВ клиники Мэйо, N=2346 пациентов с ИМпST с ноября 2000 г. по октябрь 2010 г.	— больные раком имели более высокую внутрибольничную некардиальную смертность, но такую же сердечную смертность, как и контрольная группа; — недавний диагноз рака (в течение 6 месяцев после появления ИМпST) имел самый высокий риск острой госпитальной смертности; — даже при медиане наблюдения 6,2 года более высокая смертность, наблюдаемая в группе рака, была связана с некардиальными причинами.
Quintana и соавт. [37]	Метаанализ исследований, в которых оценивалась смертность от всех причин, сердечно-сосудистых и несердечно-сосудистых заболеваний в течение 1 года у пациентов с ЧКВ с активным раком или раком в анамнезе, N=33175	— онкологические больные, перенесшие ЧКВ, имели более высокую годовую смертность от всех причин, от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых заболеваний; — у онкологических больных была выше одномесячная смертность от всех причин и не от сердечно-сосудистых заболеваний, но не было разницы в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами без рака, перенесшими ЧКВ.

повторного инфаркта (15,2 % против 5,3 %, $p < 0,001$) и кровотечения (6,5 % против 3 %, $p < 0,001$) по сравнению с теми, у кого нет рака [24]. Результаты крупных популяционных регистров свидетельствуют, что тип рака также, вероятно, играет важную прогностическую роль. В исследовании Plotts J.E. и соавт. рак легкого был связан с самым высоким риском внутрибольничной смертности (отношение шансов (ОШ) 2,81, 95 % доверительный интервал (ДИ) (95 % ДИ: 2,37–3,34), тогда как рак толстой кишки был связан с самым высоким риском кровотечения по сравнению с теми, у кого нет рака (ОШ 3,65, 95 % ДИ 3,07–4,35). В том же исследовании, независимо от разновидности онкологического процесса, наличие метастазов ассоциировалось с повышенным риском госпитальной смертности и осложнений ЧКВ, включая большие кровотечения [4]. Отдельный анализ, посвященный пациентам с лейкемией, перенесшим ЧКВ, показал, что у этих пациентов был повышенный риск внутрибольничной смертности и кровотечения по сравнению с общей популяцией. Кроме того, тип лейкемии также определял прогноз: у пациентов с острым миелоидным лейкозом риск внутрибольничной смертности после проведения ЧКВ был в пять раз выше, чем

у пациентов без лейкемии [7]. В еще одном анализе базы данных NIS, который был сосредоточен только на онкологических больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), сообщалось, что у пациентов с раком легких была самая высокая внутрибольничная смертность (57,1 %). Это исследование также показало, что использование первичного ЧКВ составило 30,8 %, 20,2 % и 17,3 % у пациентов с раком молочной железы, легких и толстой кишки соответственно [8]. Вальдерс и соавт. в своем анализе данных из многоцентрового регистра в Нидерландах сообщили, что у онкологических пациентов с возникшим ИМпST, наблюдалась более высокая смертность от всех причин (17,4 % по сравнению с 6,5 % у других пациентов) и сердечно-сосудистая смертность через 1 год (10,7 % по сравнению с 5,4 % у других пациентов). Недавний диагноз рака в течение последних 6 месяцев был тесно связан с ранней сердечной смертностью [36]. Кроме того, по данным метаанализа, включавшего в себя 5 исследований, в которых оценивалась годовая смертность от всех причин, сердечно-сосудистая и не сердечно-сосудистая смертность среди пациентов с раком в анамнезе или активным раком, проводилось ЧКВ. Пациенты в группе рака имели более вы-

сокую годовую смертность от всех причин [ОР=2,22 (1,51–3,26; $p < 0,001$)], включая более высокую сердечно-сосудистую [ОР=1,34 (1,1–1,65; $p = 0,005$)] и не-сердечно-сосудистую смертность [ОР=3,42] (1,74–6,74; $p < 0,001$). Следует отметить, что мета-регрессионный анализ показал, что разница в годовой смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности между группами с раком и без рака не была связана с исходными характеристиками, характеристиками ЧКВ или лекарствами при выписке [37]. Ретроспективное обсервационное исследование, проведенное Tabata и соавт., также показало, что злокачественные новообразования являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ЧКВ, с повышенным риском у пациентов с низким лодыжечно-плечевым индексом/высокой скоростью пульсовой волны на плече-лодыжке [38].

Исследования также показали, что онкологические больные, перенесшие ЧКВ, подвержены повышенному риску кровотечения, тромбоза и повторной реваскуляризации. Анализ базы данных NIS, в которой изучались временные тенденции желудочно-кишечных кровотечений после ЧКВ, показал, что четырем основными независимыми предикторами желудочно-кишечных кровотечений были: рак прямой кишки (ОШ 4,64; 95% ДИ 3,20–6,73; $p < 0,0001$), рак желудка (ОШ 2,74; 95% ДИ 1,62–4,66; $p = 0,0002$), рак пищевода (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,08–3,69; $p = 0,0288$) и рак толстой кишки (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,43–2,02; $p < 0,0001$) [42]. Голландский регистр тромбоза стента показал, что текущее злокачественное новообразование является независимым фактором риска тромбоза стента с ОШ 13,08 (ДИ 1,99–85,93, $p = 0,0074$) [40]. Tabata и соавт., изучавшие частоту реваскуляризации целевого поражения (TLR) у онкологических больных, перенесших ЧКВ, показали, что злокачественное новообразование, текущее или перенесенное в анамнезе, было независимым предиктором TLR через 1 год. Время, прошедшее после завершения противоопухолевой терапии, также сыграло свою роль, при этом риск TLR был выше у пациентов с текущим или недавним раком в анамнезе [35]. В ретроспективном анализе, проведенном в Израиле, выжившие после онкологии (средний интервал между диагнозом рака и ЧКВ составлял $3,6 \pm 3,4$ года) имели повышенный на 40% риск комбинированной конечной точки, состоящей из смерти, нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации целевого сосуда и коронарного шунтирования (средний срок наблюдения — $6,4 \pm 5,9$ года) [5].

Однако исследователи, проанализировавшие данные ЧКВ среди онкологических больных из

регистров Duke [23] и Mayo [41], продемонстрировали противоположные результаты. Этот анализ разделил пациентов на три группы, а именно: «рак до ЧКВ» (любое лечение рака до ЧКВ), «рак после ЧКВ» (пациенты, которые получали лечение рака после индексного ЧКВ) и «недавний рак» (лечение рака в течение 1 год до ЧКВ). Скорректированный риск долгосрочной смертности от ССЗ существенно не отличался у пациентов с раком до ЧКВ по сравнению с пациентами без рака. Тем не менее, пациенты с раком после ЧКВ (вероятно, у некоторых из них было скрытое злокачественное новообразование во время ЧКВ) имели значительно более высокий скорректированный риск смертности от ССЗ [23]. Анализ данных пациентов с ИМпСТ, получавших первичное ЧКВ в клинике Mayo, показал, что у онкопациентов была более высокая госпитальная несердечная и сердечная смертность, как и в контрольной группе. Недавний установленный диагноз рака (в течение 6 месяцев после появления ИМпСТ) имел самый высокий риск острой внутрибольничной смертности. Даже при медиане наблюдения 6,2 года более высокая смертность, наблюдаемая в группе рака, была обусловлена несердечными причинами [41].

Особые соображения у онкологических больных, перенесших ЧКВ. Показания к ЧКВ

К реваскуляризации у пациентов с онкологией в анамнезе следует подходить с тщательной оценкой соотношения риска и пользы, особенно в плановых клинических ситуациях. В связи с высокими рисками кровотечения, даже у пациентов с приемлемым онкологическим прогнозом ЧКВ следует выполнять только по абсолютным показаниям [42]. Пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года и острым коронарным синдромом (инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST высокого риска и нестабильная стенокардия) следует предложить реваскуляризацию, как это предлагается пациентам без онкологии. Однако при стабильной стенокардии напряжения необходимо приложить все усилия для оптимизации состояния пациента при помощи медикаментозной консервативной терапии, что, помимо антиангинальных препаратов, может включать лечение сопутствующих онкологических состояний, таких как анемия и гипоксия [43].

Процедуральные особенности

Согласно согласительному документу экспертов Общества коронарной ангиографии и вмешательств

(SCAI), необходимо соблюдать тщательную осторожность, чтобы свести к минимуму риск кровотечения и оптимизировать результаты стентирования при выполнении ЧКВ у онкологических больных [43]. Радиальный доступ должен быть одним из предпочтительных путей для проведения ЧКВ, учитывая значительно меньший риск сосудистых осложнений, кровотечения и MACE по сравнению с бедренным доступом [44]. Следует отметить, что у больных с раком молочной железы в анамнезе использование ипсилатерального радиального доступа не увеличивает вероятность развития лимфедемы [45]. Когда радиальный доступ невозможен, можно рассмотреть возможность использования локтевой артерии или попытки контралатеральной лучевой артерии. В случаях, когда радиальный/локтевой доступ невозможен, для минимизации перипроцедуральных осложнений места доступа, пункцию общей бедренной артерии необходимо осуществлять под ультразвуковым и рентгеноконтролем, по возможности необходимо использовать ушивающее устройство. Серия случаев и ретроспективный анализ онкологических больных с тромбоцитопенией (в том числе с резко сниженным числом тромбоцитов < 30 000/мм³) продемонстрировали безопасность катетеризации сердца и ЧКВ до тех пор, пока обеспечивается тщательный артериальный доступ и постпроцедурный гемостаз [46, 47]. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование или оптическую когерентную томографию следует использовать для оценки поражения и оптимизации имплантации стента (расположение, аппозиция, расширение и отсутствие краевой диссекции) для улучшения краткосрочных и долгосрочных результатов в случае преждевременного прекращения или прерывания лечения двойной антитромбоцитарной терапией. Данные свидетельствуют о том, что визуализация оптической когерентной томографией может также использоваться для выявления пациентов с низким риском, (определяемых как пациенты с надлежащим покрытием ячеек стента, аппозицией и отсутствием рестеноза стента или внутрипросветных образований), у которых двойная антитромбоцитарная терапия может быть безопасно прекращена для хирургии, связанной с онкологическим заболеванием [48]. Во время ЧКВ использование бивалирудина может иметь преимущество перед гепарином из-за надежности антикоагуляции и более короткого периода полувыведения препарата [43]. Консенсусный документ SCAI также рекомендует рассматривать только коронарную баллонную ангиопластику, когда у пациента очень низкое количество тромбоцитов (<30 000/дл), ожидается снижение

количества тромбоцитов, или, когда оправдана неотложная операция высокого риска. При рассмотрении вопроса о реваскуляризации у пациентов с числом тромбоцитов > 30 000/дл, нуждающихся в инвазивной процедуре или химиотерапии, которую можно отложить на > 4 недели, следует рассматривать современные стенты с лекарственным покрытием, а не голометаллические стенты. Было показано, что стент BioFreedom без полимера и носителя (Biosensors Europe) [49] и стент Endeavour Sprint с быстрым выделением зотаролимуса (Medtronic Vascular, Миннеаполис, Миннесота) [50] превосходят металлические стенты с сокращением продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии до 4-х недель. Точно так же стент с лекарственным покрытием нового поколения следует рассматривать для пациентов с количеством тромбоцитов > 30 000 мл, которые не нуждаются в немедленной инвазивной процедуре или химиотерапии. Кроме того, рентгенэндоваскулярный хирург должен избегать сложного бифуркационного стентирования, стараться свести к минимуму количество стентов, длину стентированного участка, а также наложение стентов, так как это увеличивает вероятность тромбоза и рестеноза стента [43].

Роль мультидисциплинарной команды

Лечение онкологического заболевания со стабильным или ОКС часто представляет собой сложный сценарий. Необходимо учитывать несколько факторов, в том числе ожидаемую продолжительность жизни пациента, риск кровотечения, предполагаемую потребность в инвазивных процедурах (таких как биопсия или хирургическая резекция) в ближайшем будущем и вытекающее из этого прерывание или полную отмену антитромбоцитарной терапии. Эти срочные решения должны приниматься на междисциплинарной групповой дискуссии, включающей хирургическую и/или медицинскую онкологию, рентгенэндоваскулярную хирургию, радиационную, паллиативную онкологическую основу медицины и кардиологию. В последние годы кардиоонкология считается важным направлением, которое специализируется на профилактике и обследовании ССЗ у пациентов с онкологической патологией [51]. Наконец, риски, преимущества и альтернативы любому лечению должны быть тщательно обсуждены с пациентами и их семьями, и их пожелания должны быть приняты во внимание.

Заключение

ЧКВ у онкологических больных связано с повышенным риском кровотечения, внутрибольничной

и долгосрочной летальностью и необходимостью повторной реваскуляризации. Тип рака и наличие метастазов также играют ключевую роль в определении результатов. Кроме того, исследования также показали, что недавний диагноз рака и его недавнее лечение предсказывают худшие результаты после ЧКВ. Пожилой возраст, увеличение сопутствующих заболеваний и наличие гематологических нарушений и нарушений свертывания крови создают проблемы для проведения ЧКВ в этой группе пациентов высо-

кого хирургического риска. Эти риски могут быть хотя бы частично снижены за счет использования лучших хирургических операционных техник выполнения вмешательств, а обоснованные решения относительно лечения должны приниматься с междисциплинарным подходом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. The state of oncological care to the population of Russia in 2021; Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M.: P.A. Herzen Institute of Oncology — branch of the Federal State Budgetary Institution «NMC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2022. 239 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году; Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.).
2. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4): 32-35. Russian (Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и соавт. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4): 32-35). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
3. Kathleen M. Sturgeon and others. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. European Heart Journal. 40 (48): 3889–3897. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766
4. Potts J.E., Iliescu C.A., Lopez Mattei J.C., et al. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. Eur Heart J. 2019;40(22):1790-1800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy769
5. Landes U., Kornowski R., Bental T., et al. Long-term outcomes after percutaneous coronary interventions in cancer survivors. Coron Artery Dis. 2017; 28(1):5-10. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000429
6. Borovac J.A., Kwok C.S., Iliescu C., et al. Percutaneous Coronary Intervention and Outcomes in Patients With Lymphoma in the United States [Nationwide Inpatient Sample [NIS] Analysis]. Am J Cardiol. 2019; 124(8): 1190-1197. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.015
7. Potts J., Mohamed M.O., Lopez Mattei J.C., et al. Percutaneous coronary intervention and in-hospital outcomes in patients with leukemia: a nationwide analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2019; 96(1): 53-63. DOI: 10.1002/ccd.28432
8. Pothineni N.V., Shah N.N., Rochlani Y., et al. Temporal trends and outcomes of acute myocardial infarction in patients with cancer. Ann Transl Med. 2017;5(24):482. DOI: 10.21037/atm.2017.11.29
9. Sementsova N.A., Chesnikova A.I., Terentyev V.P. Comparison of the main parameters of 24-hour blood pressure monitoring in patients with hypertension and atherosclerotic lesions of the arteries of the lower extremities. Medical Herald of the South of Russia. 2021;12(4):54-61. Russian (Семенцова Н.А., Чесникова А.И., Терентьев В.П. Сравнительная характеристика основных параметров суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Медицинский вестник Юга. 2021; 12(4): 54-61). DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-54-61
10. Scalone G., Niccoli G., Refaat H., et al. Not all plaque ruptures are born equal: an optical coherence tomography study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 Nov 1;18(11):1271-77. DOI: 10.1093/ehjci/jew208
11. Suhovskih A.V., Grigorieva E.V. Proteoglycans in normal physiology and carcinogenesis. Advances in Molecular Oncology. 2018;5(1):8-25. Russian (Суховских А.В., Григорьева Э.В. Протеогликины в нормальной физиологии и канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии 2018; 5(1):8-25). DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-1-8-25
12. Marwaha A.K., Morris J.A., Rigby R.J. Hypothesis: Bacterial induced inflammation disrupts the orderly progression of the stem cell hierarchy and has a role in the pathogenesis of breast cancer. Medical Hypotheses. 2020; 136. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109530
13. Hodgkin Lymphoma. Clinical recommendations. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): 6–33. Russian (Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (2): 6-33). DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200132
14. Libby P., Ebert B.L. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential). Circulation. 2018 Aug 14;138(7):666-668. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034392
15. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):111-121. DOI: 10.1056/NEJMoa1701719
16. Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer

- treatments: diagnosis, prevention and treatment. *Eurasian heart journal*. 2022; (1):6-79. Russian [Чазова И. Е., Агеев Ф. Т., Аксенова А. В., и соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал*. 2022; (1):6-79). DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79
17. Grekov I. S., Seleznev E. A. Radiation-induced endothelial damage. *Vestnik SurGU. Medicine*. 2022; 4 (54):46-53. Russian [Греков И. С., Селезнёв Е. А. Радиационно-индуцированное поражение эндотелия. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2022. 4 (54): 46-53]. DOI: 10.34822/2304-9448-2022-4-46-53
18. Kogoniya L. M., Rusanov M. O., Shikina V. E. Cardiotoxicity of anti-cancer drugs and radiotherapy in patients with hematologic malignancies and solid tumors. *Oncohematology*. 2022;17(3):127-36. Russian [Когония Л. М., Русанов М. О., Шикина В. Е. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными новообразованиями. *Онкогематология*. 2022;17 (3):127-36]. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136
19. Beketova T. V., Popov I. Yu., Babak V. V. Late-onset neutropenia induced by anti-B cell therapy with rituximab in patients with ANCA-associated systemic vasculitis. *Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16(3): 37-41. Russian [Бекетова Т. В., Полов И. Ю., Бабак В. В. Поздняя отсроченная нештропения, индуцированная анти-В-клеточной терапией ритуксимабом у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами. *Современная ревматология*. 2022; 16(3):37-41]. DOI: 10.14412/1996-70122022-3-37-41
20. Li M., Kroetz D. L. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther*. 2018 Feb;182:152-160. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.08.012
21. Kaprin A. D., Matskeplishvili S. T., Potievskaya V. I., et al. Cardiovascular diseases in cancer patients. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2019;8(2):139-147. Russian [Каприн А. Д., Мацкеплишвили С. Т., Потиевская В. И., и соавт. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических пациентов. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2019;8(2):139-147]. DOI: 10.17116/onkolog20198021139
22. Zamorano J. L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
23. Hess C. N., Roe M. T., Clare R. M., et al. Relationship Between Cancer and Cardiovascular Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2015;4 (7). DOI: 10.1161/JAHA.115.001779
24. Iannaccone M., D'Ascenzo F., Vadala P., et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(7):631-638. DOI: 10.1177/2048872617706501
25. Somonova O. V., Elizarova A. L., Davydova T. V. Prevention and treatment of thrombosis in cancer and oncohematological patients. *Oncohematology*. 2021;16(4):40-49. Russian [Сомонова О. В., Елизарова А. Л., Давыдова Т. В. Профилактика и лечение тромбозов у онкологических и онкогематологических больных. *Онкогематология*. 2021; 16(4):40-49]. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-40-49
26. Urban P., Mehran R., Colleran R., et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019; 140(3):240-261. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167
27. Mehran R., Rao S. V., Bhatt D. L., et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
28. Castaman G., Pieri L. Management of thrombocytopenia in cancer. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S89-S93. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.001
29. Shaw J. L., Nielson C. M., Park J. K., et al. The incidence of thrombocytopenia in adult patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematologic malignancies. *Eur J Haematol*. 2021;106(5):662-672. DOI: 10.1111/ejh.13595
30. Huang X., Redfors B., Chen S., et al. Predictors of mortality in patients with non-anterior ST-segment elevation myocardial infarction: Analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;94(2):172-180. DOI: 10.1002/ccd.28096
31. Ayoub K., Marji M., Ogunbayo G., et al. Impact of Chronic Thrombocytopenia on In-Hospital Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(18):1862-1868. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.05.033
32. Kwok C. S., Tiong D., Pradhan A., et al. Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Anemia in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2016;118(4):610-20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.059
33. Shoji K., Zen K., Ookura T., Yanishi K., Matoba S. Early stent thrombosis confirmed in a cancer patient receiving regorafenib, despite triple antithrombotic therapy: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):60. DOI: 10.1186/s12872-021-01888-9
34. Ayoub K., Marji M., Ogunbayo G., et al. Impact of Chronic Thrombocytopenia on In-Hospital Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(18):1862-1868. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.05.033
35. Tabata N., Sueta D., Yamamoto E., et al. Outcome of current and history of cancer on the risk of cardiovascular events following percutaneous coronary intervention: a Kumamoto University Malignancy and Atherosclerosis (KUMA) study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(4):290-300. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcx047

36. Velders M.A., Boden H., Hofma S.H., et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2013;112(12):1867-72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.08.019
37. Quintana R.A., Monlezun D.J., Davogustto G., et al. Outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with cancer. *Int J Cardiol.* 2019; 304: 150-151. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.09.016
38. Tabata N., Sueta D., Yamamoto E., et al. A retrospective study of arterial stiffness and subsequent clinical outcomes in cancer patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Hypertens.* 2019;37(4):754-764. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001949
39. Stilidi I.S., Sigua B.V., Zemlyanov V.P., Kurkov A.A., Gubkov I.I. Gastric cancer complicated by bleeding: a systematic review. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2022;(3):101-114. Russian (Стилиди И.С., Сигуа Б.В., Земляной В.П., Курков А.А., Губков И.И. Рак желудка, осложненный кровотечением. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022;(3):101-114). DOI: 10.17116/hirurgia2022031101
40. Machanahalli A.M., Ismayl M., Srinivasamurthy R., Gowda R.M., Aboeata A. Early Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(11):101305. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101305
41. Wang F., Gulati R., Lennon R.J., et al. Cancer History Portends Worse Acute and Long-term Noncardiac (but Not Cardiac) Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(12):1680-1692. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.029
42. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4703. Russian (Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и соавт. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(9):4703). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
43. Iliescu C., Grines C.L., Herrmann J., et al. SCAI expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(5):895-9. DOI: 10.1002/ccd.26379
44. Ferrante G., Rao S.V., Juni P., et al. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(14):1419-34. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.04.014
45. Kim J.S., Kim J.H., Chang J.H., et al. Prediction of breast cancer-related lymphedema risk after postoperative radiotherapy via multivariable logistic regression analysis. *Front Oncol.* 2022;12:1026043. DOI: 10.3389/fonc.2022.1026043
46. Iliescu C., Durand J.B., Kroll M. Cardiovascular interventions in thrombocytopenic cancer patients. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(3):259-60.
47. Iliescu C., Balanescu D.V., Donisan T., et al. Safety of Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization in Cancer Patients With Acute Coronary Syndrome and Chronic Thrombocytopenia. *Am J Cardiol.* 2018;122(9):1465-1470. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.07.033
48. Iliescu C.A., Cilingiroglu M., Giza D.E., et al. "Bringing on the light" in a complex clinical scenario: Optical coherence tomography-guided discontinuation of antiplatelet therapy in cancer patients with coronary artery disease (PROTECT-OCT registry). *Am Heart J.* 2017;194:83-91. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.08.015
49. Windecker S., Latib A., Kedhi E., et al. Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med.* 2020; 26;382(13):1208-1218. DOI: 10.1056/NEJMoa1910021
50. Kandzari D.E. et al. "One-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention With Zotarolimus-Eluting Stents in High-Bleeding-Risk Patients". *Circulation. Cardiovascular Interventions* 13 (2020): e009565-e009565. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.009565
51. Campia U., Moslehi J.J., Amiri-Kordestani L. et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(13):e579-e602. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000641

Важнейшие клинические исследования и метаанализы, представленные на HOT LINE Конгресса ESC 2022

На очередном европейском конгрессе кардиологов на сессиях **HOT LINE** были представлены результаты 22 международных многоцентровых клинических исследований. Исследования были посвящены различным направлениям кардиологии, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца,

мерцательную аритмию, липидоснижающую терапию, фармакотерапию сердечной недостаточности, интенсивную терапию в кардиологии и организацию здравоохранения в кардиологии.

Ключевые слова: клинические исследования, метаанализы, сердечно-сосудистые заболевания.

Notable clinical trials and meta-analyses presented in the HOT LINE of ESC Congress 2022

Results from 22 international multicentre clinical trials were presented in **HOT LINE** sessions at the recent European Congress of Cardiology. The studies focused on different areas of cardiology, including arterial hypertension, coronary heart disease, atrial fibrillation, lip-

id-lowering therapy, pharmacotherapy of heart failure, intensive care in cardiology, and healthcare organization in cardiology.

Keywords: clinical trials, meta-analyses, cardiovascular diseases.

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АД — артериальное давление

АСТ — аспаратаминотрансфераза

БАБ — бета-адреноблокаторы

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина

ДИ — доверительный интервал

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИМ — инфаркт миокарда

ЛЖ — левый желудочек

ОР — относительный риск

СД — сахарный диабет

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства

В исследовании **TIME** участвовали 21 104 пациента с АГ (средний возраст — 65,1 года), получавших после рандомизации всю назначенную им антигипертензивную терапию утром (06:00–10:00), либо вечером (20:00–00:00). При медиане наблюдения 5,2 года комбинированная первичная конечная точка — сосудистая смерть или госпитализация по

поводу несмертельного ИМ или несмертельного инсульта регистрировалась с сопоставимой частотой — 0,69 и 0,72 на 100 пациенто-лет в группах вечернего и утреннего приема препаратов соответственно (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,83 до 1,10; $p=0,53$). Никаких проблем с безопасностью лечения выявлено не было. Вечерний прием обычных

антигипертензивных препаратов не отличался от утреннего в отношении основных сердечно-сосудистых исходов. Пациентам можно рекомендовать регулярный прием антигипертензивных средств в удобное для них время. Согласно мнению авторов, этот вывод является окончательным, по крайней мере для препаратов с гарантированной продолжительностью действия 24 часа. Однако в исследовании не были идентифицированы и рассмотрены особые группы больных с АГ, например, такие как пациенты с суточными профилями АД non-dipper, night-peaker, over-dipper, для которых время приема антигипертензивных препаратов может иметь существенное значение.

В исследовании **SECURE** у 2499 пациентов (средний возраст 76 лет), перенесших ИМ в течение последних 6 месяцев, после рандомизации проводили терапию с использованием полипиплюли (аспирин 100 мг + рамиприл 2,5, 5,0 или 10 мг + аторвастатин 20 или 40 мг) или обычное лечение. При медиане наблюдения 36 месяцев частота событий комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ 1 типа, нефатальный ишемический инсульт или срочная реваскуляризация) составляла 9,5% против 12,7% (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,60 до 0,96; $p=0,02$), а смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального ИМ 1 типа или ишемического инсульта — 8,2% против 11,7% (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,54 до 0,90; $p=0,005$) в группах полипиплюли или обычного лечения соответственно. Лучшие исходы в группе полипиплюли были обусловлены более высокой приверженностью к лечению, а частота нежелательных явлений была сходной между группами. Результаты исследования **SECURE** могут иметь важное значение для вторичной профилактики у пациентов с недавно перенесенным ИМ, поскольку назначение полипиплюли (аспирин + иАПФ + статин) при выписке из стационара упрощает лечение, повышает приверженность пациентов к медикаментозной терапии и улучшает сердечно-сосудистый прогноз.

В датском популяционном исследовании **DANCAVAS** мужчин в возрасте от 65 до 74 лет в соотношении 1:2 приглашали ($n=16\ 736$) или не приглашали ($n=29\ 790$) для прохождения скрининга на субклинические сердечно-сосудистые заболевания. Рандомизация была основана на сгенерированных компьютером случайных числах и стратифицирована по муниципалитетам. Скрининг включал компьютерную томографию для определения индекса кальция в коронарных артериях и выявления аневризмы аорты, электрокардиографию для

диагностики ФП, измерение АД на плече и лодыжке для выявления заболевания периферических артерий и АГ, а также исследование крови с целью установления СД и гиперхолестеринемии. При анализе по намерению лечить после медианы наблюдения 5,6 года частота смерти от любой причины (первичная конечная точка) составляла 12,6% против 13,1% в группах людей, приглашенных на скрининг, и контроля соответственно (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,90 до 1,00; $p=0,06$). Коэффициент риска инсульта в приглашенной группе по сравнению с контрольной группой составлял 0,93 (95% ДИ от 0,86 до 0,99); ИМ — 0,91 (95% ДИ от 0,81 до 1,03); расслоения аорты — 0,95 (95% ДИ от 0,61 до 1,49); разрыва аорты — 0,81 (95% ДИ, от 0,49 до 1,35). По прошествии более 5 лет приглашение пройти комплексный сердечно-сосудистый скрининг не привело к значимому снижению смертности от любой причины среди мужчин в возрасте от 65 до 74 лет. Однако эффект от приглашения на скрининг мог оказаться недооцененным, так как его посетили только 63% приглашенных.

Ацетазоламид — ингибитор карбоангидразы, уменьшающий реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, оценивался в отношении возможности повышения эффективности петлевых диуретиков в исследовании **ADVOR** у 519 пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и признаками перегрузки объемом (отеки, плевральный выпот или асцит), уровнями N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида более 1000 пг/мл или мозгового натрийуретического пептида более 250 пг/мл. После рандомизации к фоновой внутривенной терапии петлевыми диуретиками в дозе, вдвое превышавшей пероральную поддерживающую дозу, добавляли ацетазоламид (500 мг 1 раз в день) или плацебо. Первичная конечная точка — успешное устранение застоя, определявшееся как отсутствие через 3 дня после рандомизации признаков объемной перегрузки и показаний к усилению диуретической терапии, достигалась у 42,2% пациентов в группе ацетазоламида и у 30,5% — в группе плацебо (ОР 1,46 при 95% ДИ от 1,17 до 1,82; $p<0,001$). Смерть по любой причине или повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности в течение 3-х месяцев наблюдения отмечались у 29,7% больных в группе ацетазоламида и 27,8% — в группе плацебо (ОР 1,07 при 95% ДИ от 0,78 до 1,48). Лечение ацетазоламидом ассоциировалось с более высоким кумулятивным диурезом и натрийурезом. Частота ухудшения функции почек, гипокалиемии, гипотензии оказалась сход-

ной в сопоставлявшихся группах. Более активная диуретическая терапия обеспечивала сокращение продолжительности пребывания в стационаре (8,8 против 9,9 дней; $p=0,016$). Добавление ацетазоламида к лечению петлевыми диуретиками у больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью повышает частоту успешного устранения застойных явлений, что указывает на важность ранней агрессивной терапии, обеспечивающей натрийурез.

В исследование **BOX** включили 789 пациентов, находившихся в коме после успешной реанимации при внебольничной остановке сердца, которых рандомизировали в соответствии с факториальным дизайном 2×2 для оксигенотерапии с целью достижения парциального давления кислорода в артериальной крови 9–10 кПа (68–75 мм рт.ст.) или 13–14 кПа (98–105 мм рт.ст.) и вазопрессорной/инотропной терапии для достижения среднего АД 63 мм рт.ст. или с 77 мм рт.ст. Первичная конечная точка — смерть от любой причины или выписка из больницы с тяжелой инвалидностью/комой отмечалась у 32,0% против 33,9% пациентов в группах с более низким или более высоким целевым уровнем парциального давления кислорода в артериальной крови (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,75 до 1,21; $p=0,69$), а также у 34% против 32% больных в группах с более низким или более высоким целевым уровнем среднего АД (ОР 1,08 при 95% ДИ от 0,84 до 1,37; $p=0,56$) соответственно. Сопоставлявшиеся варианты интенсивности оксигенотерапии и применения вазопрессорной/инотропной терапии не выявили существенных различий исходов (смерть от любой причины или выписка из больницы с тяжелой инвалидностью/комой) в течение 90 дней после успешной реанимации при внебольничной остановке сердца.

В исследовании **REVIVED-BCIS2** у 700 пациентов с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса 35% и менее), вызванной коронарными стенозами, поддающимися ЧКВ, и доказанной жизнеспособностью миокарда после рандомизации проводились ЧКВ в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии (группа ЧКВ), либо только оптимальная медикаментозная терапия (группа оптимальной медикаментозной терапии). В среднем за 41 месяц наблюдения события комбинированной первичной конечной точки (смерть от любой причины или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) регистрировались у 37,2% пациентов в группе ЧКВ и у 38,0% — в группе оптимальной медикаментозной терапии (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,78 до 1,27; $p=0,96$). Через 6 и 12 месяцев не

отмечалось различий в среднем значении ФВ ЛЖ в двух группах. Показатели качества жизни через 6 и 12 месяцев оказались лучше в группе ЧКВ, но это различие утрачивалось через 24 месяца наблюдения. Среди пациентов с тяжелой ишемической систолической дисфункцией ЛЖ, получавших оптимальную медикаментозную терапию, реваскуляризация миокарда с помощью ЧКВ не приводила к снижению риска смертности от любой причины или госпитализации по поводу сердечной недостаточности, а также повышению ФВ ЛЖ и качества жизни.

Аллопуринол — препарат, снижающий уровень мочевой кислоты в крови и используемый для лечения подагры. В исследовании **ALL-HEART** участвовали пациенты с ИБС в возрасте старше 60 лет (в среднем 72 года) без подагры в анамнезе. После рандомизации проводилось обычное лечение, к которому добавляли аллопуринол в дозе до 600 мг/сутки ($n=2853$) или продолжали терапию без аллопуринола ($n=2868$). При среднем периоде наблюдения 4,8 года частота событий комбинированной конечной точки (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) оказалась сходной в группе обычного лечения (11,3%) и добавления аллопуринола (11,0%; $p=0,65$), не различалась и смертность от всех причин в двух группах ($p=0,77$). ALL-HEART — первое крупное проспективное рандомизированное исследование влияния аллопуринола на основные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИБС без подагры в анамнезе, показавшее, что аллопуринол не следует рекомендовать для вторичной профилактики неблагоприятных событий у этой категории больных.

В исследовании **DELIVER** участвовали 6263 пациента с хронической сердечной недостаточностью и ФВ ЛЖ более 40%, получавшие стандартную терапию, к которой после рандомизации добавляли дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки или плацебо. В среднем за 2,3 года наблюдения события первичной конечной точки — утяжеление сердечной недостаточности (незапланированная госпитализация по поводу сердечной недостаточности или срочный визит за медицинской помощью из-за сердечной недостаточности) или сердечно-сосудистая смерть отмечались у 16,4% пациентов в группе дапаглифлозина и у 19,5% — в группе плацебо (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,73 до 0,92; $p<0,001$), в том числе утяжеление сердечной недостаточности — у 11,8% против 14,5% (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,69 до 0,91) и сердечно-сосудистая смерть — у 7,4% против 8,3% (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,74 до 1,05)

пациентов соответственно. В группе дапаглифлозина тяжесть симптомов была значительно ниже, чем в группе плацебо. Результаты оказались сходными у пациентов с ФВ ЛЖ 60% и более, а также менее 60% с СД и без СД. Частота нежелательных явлений в сопоставлявшихся группах не различалась. Дапаглифлозин снижает комбинированный риск утяжеления сердечной недостаточности или смертности от ССЗ среди больных с сердечной недостаточностью и умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ.

Объединенный метаанализ двух исследований дапаглифлозина **DAPA HF** и **DELIVER** у участников с сердечной недостаточностью и различными диапазонами ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$ и $>40\%$) был предварительно запланирован для изучения влияния лечения на конечные точки и проверки постоянства эффекта препарата в широком диапазоне фракции выброса. Предварительно определенными конечными точками стали: смерть от сердечно-сосудистых причин; смерть от любой причины; общее количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, а также сумма больших ССО — смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт. В работу было включено 11 007 участников со средней ФВ ЛЖ 44%. Дапаглифлозин снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,86 при 95% ДИ от 0,76 до 0,97; $p=0,01$), смерти от любой причины (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,82 до 0,99; $p=0,03$), общее количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,65 до 0,78; $p<0,001$) и больших ССО (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,81 до 1,00; $p=0,045$). Не было получено доказательств того, что эффект дапаглифлозина различался в зависимости от ФВ ЛЖ. В объединенном метаанализе у пациентов с сердечной недостаточностью, охватывающем весь диапазон ФВ ЛЖ, дапаглифлозин снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, тяжелых ССО.

После проведения предварительного метаанализа исследований **DELIVER** и **EMPEROR-Preserved** у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ в дальнейшую статистическую обработку включались результаты лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ (DAPA-HF и EMPEROR-Reduced), а также госпитализированных с утяжелением сердечной недостаточности, независимо от ФВ ЛЖ (SOLOIST-WHF). Среди 12 251 участников исследований DELIVER и EMPEROR-Preserved ингибиторы на-

трий-глюкозного котранспортера 2 типа снижали суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,73 до 0,87) с одновременным снижением риска обоих компонентов этой первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть — ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,77 до 1,00; первая госпитализация по поводу сердечной недостаточности — ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,67 до 0,83). При суммировании результатов 5 исследований с участием 21 947 пациентов ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижали риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,72 до 0,82), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,87 при 95% ДИ от 0,79 до 0,95), первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,67 до 0,78) и смерти от всех причин (ОР 0,92 при 95% ДИ от 0,86 до 0,99). Для каждой из оценивавшихся конечных точек эффекты лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа постоянно наблюдались как в исследованиях сердечной недостаточности с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ, так и во всех 5-ти исследованиях, выбранных для метаанализа. Влияние лечения на события первичной конечной точки в целом было одинаковым во всех 14 исследованных подгруппах. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа снижают риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у широкого круга пациентов с сердечной недостаточностью, поддерживая роль этих препаратов в качестве базовой терапии сердечной недостаточности, независимо от ФВ ЛЖ или условий лечения.

В исследовании **INVICTUS** участвовал 4531 пациент с ФП и эхокардиографически подтвержденным ревматическим заболеванием сердца, с риском тромбоэмболии по шкале CHA₂DS₂-VASc не менее 2, площадью митрального клапана не более 2 см², спонтанным эхоконтрастированием левого предсердия или тромбом левого предсердия. Пациенты были рандомизированы для получения стандартных доз ривароксабана или антагониста витамина К с корректировкой его дозы. При среднем периоде наблюдения 3,1 года риск событий первичной конечной точки — комбинация инсульта, системной эмболии, ИМ или смерти от сосудистых (кардиальных или некардиальных) или неизвестных причин в группе ривароксабана оказался выше, чем в группе антагониста витамина К (ОР 1,25 при 95% ДИ от 1,10 до 1,41), в том

числе в группе ривароксабана наблюдался более высокий риск смерти (ОР 1,23 при 95% ДИ от 1,09 до 1,40) и ишемического инсульта (ОР 1,53 при 95% ДИ от 1,06 до 2,20), а частота кровотечений при двух вариантах антикоагулянтной терапии оказалась сходной. Антагонисты витамина К должны оставаться стандартом лечения при ФП, связанной с ревматическим заболеванием сердца, так как имеют преимущество во влиянии на смертность.

Пероральные ингибиторы фактора XIa способны модулировать коагуляцию, предотвращая тромбоэмболические осложнения без существенного увеличения риска кровотечения. В исследовании фазы 2 **PACIFIC AMI** у 1601 пациента (медиана возраста 68 лет) в течение 5 дней после установления диагноза ИМ к лечению, включавшему аспирин и тикагрелор или прасугрел, ЧКВ, после рандомизации добавляли пероральный ингибитор фактора XIa асундексан в дозах 10, 20 или 50 мг или плацебо 1 раз в день в течение 6–12 месяцев. Асундексан вызывал дозозависимое ингибирование активности XIa, превышавшее 90% при дозе 50 мг. При среднем периоде наблюдения 368 дней кровотечения 2, 3 или 5 типа по Bleeding Academic Research Consortium возникали у 7,6%, 8,1%, 10,5% и 9,0% пациентов, получавших асундексан по 10, 20 или 50 мг и плацебо соответственно. Совокупность ишемических осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или тромбоз стента) наблюдалась у 6,8%, 6,0%, 5,5% и 5,5% пациентов в группах асундексана 10, 20 или 50 мг и плацебо соответственно. У пациентов с недавним ИМ 3 дозы асундексана при добавлении к аспирину и ингибитору P2Y₁₂-рецепторов дозозависимо и почти полностью ингибировали активность фактора XIa без значительного увеличения частоты кровотечения, но и без снижения частоты ишемических событий. Эти данные поддерживают исследование асундексана в дозе 50 мг/сутки у больных с ИМ в клиническом исследовании фазы 3 с достаточной статистической мощностью.

В исследовании фазы 2b **PACIFIC-Stroke** по определению дозы перорального ингибитора фактора XIa асундексана участвовали пациенты с острым (48 часов от начала симптомов) некардиоэмболическим ишемическим инсультом в возрасте 45 лет и старше, которые получали антитромбоцитарную моно- или двойную терапию и могли пройти МРТ мозга. После рандомизации 1808 участников получали асундексан в дозе 10 мг (n=455), 20 мг (n=450) или 50 мг (n=447) или плацебо (n=456) 1 раз в день. Через 26 недель первичный результат эффективности (влияние

«доза-эффект» на совокупность случаев скрытых инфарктов головного мозга, выявленных с помощью МРТ, и повторного симптоматического ишемического инсульта) наблюдался у 19% больных в группе плацебо по сравнению с 19% в группе 10 мг асундексана, 22% в группе 20 мг асундексана и 20% в группе 50 мг асундексана (p=0,80), а первичный результат безопасности (большое или клинически значимое небольшое кровотечение по определению International Society on Thrombosis and Haemostasis) наблюдался у 2%, 4%, 3% и 4% пациентов соответственно. Ингибирование фактора XIa с помощью асундексана у пациентов с острым некардиоэмболическим ишемическим инсультом не уменьшало совокупность скрытых инфарктов головного мозга или ишемических инсультов, но и не увеличивало сумму больших или клинически значимых небольших кровотечений по сравнению с плацебо.

Цифровые smart-устройства способны выявлять ФП, но эффективность этого типа цифрового скрининга напрямую не сравнивалась с обычной помощью в отношении выявления значимой для лечения ФП. В исследовании **eBRAVE-AF** рандомизировали 5551 застрахованного медицинской страховой компанией (средний возраст 65 лет, 31% женщин), у которых исходно не было ФП, для цифрового скрининга (n=2860) или обычного ведения (n=2691). В группе цифрового скрининга участники использовали сертифицированное приложение на своих смартфонах для выявления аномалий пульсовых волн. При получении аномальных результатов оценивали наружную ЭКГ, зарегистрированную в течение 14 дней с помощью петлевого регистратора. Первичной конечной точкой была ФП, впервые диагностированная в течение 6 месяцев, лечение пероральными антикоагулянтами независимым врачом, не участвовавшим в исследовании. Через 6 месяцев участникам было предложено перейти ко второй фазе исследования с обратным распределением для вторичных анализов. Первичная конечная точка исследования была достигнута, так как цифровой скрининг более чем удвоил частоту выявления значимой для лечения ФП на обеих фазах исследования с отношением шансов 2,12 (95% ДИ от 1,19 до 3,76; p=0,010) и 2,75 (95% ДИ от 1,42 до 5,34; p=0,003) в первой и второй фазах соответственно. Применявшаяся технология цифрового скрининга обеспечивает существенные преимущества в обнаружении ФП по сравнению с обычным ведением и имеет потенциал для широкого применения благодаря своей доступности на обычных смартфонах. Необходимы дальней-

шие исследования, чтобы проверить, приводит ли цифровой скрининг ФП к лучшим результатам ее лечения.

В исследовании FOURIER ингибитор PCSK9 эволюкумаб при добавлении к статинам значительно снижал уровень холестерина ЛПНП и риск ССО у пациентов с атеросклеротическими ССЗ, был безопасным и хорошо переносимым в течение в среднем 2,2 года наблюдения. Недостаток крупномасштабных отдаленных наблюдений за такой терапией должно было восполнить исследование **FOURIER-OLE**, в котором применение эволюкумаба (n=3355) продолжалась открытым способом в сравнении с плацебо (n=3280). При медиане наблюдения 5,0 лет и максимальной экспозиции эволюкумаба от рандомизации в FOURIER 8,4 года на фоне сохранявшегося снижения ЛПНП <40 мг/дл у 63,2% пациентов частота случаев серьезных нежелательных явлений, мышечных симптомов, впервые возникшего СД, геморрагического инсульта, нейрокогнитивного снижения не превышала значений соответствующих показателей в группе плацебо. При наблюдении в период проведения FOURIER-OLE у пациентов, первоначально рандомизированных в группу эволюкумаба, снижался суммарный риск смерти от ССЗ, ИМ, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; p=0,008), риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 20% (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,68 до 0,93; p=0,003) и сердечно-сосудистой смерти на 23% (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,60 до 0,99; p=0,04) по сравнению с плацебо. Длительное снижение ЛПНП на фоне применения эволюкумаба сопровождается постоянно низкой, как в группе плацебо, частотой нежелательных явлений в течение более 8 лет, а также снижением частоты ССО.

Терапия статинами широко применяется и эффективно предупреждает атеросклеротические ССЗ, но сохраняются опасения того, что она вызывает мышечную боль или слабость. В **метаанализ Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration** включили 19 крупных рандомизированных двойных слепых исследований статинов по сравнению с плацебо (n=123 940) и 4 двойных слепых исследования более интенсивного и менее интенсивного режима применения статинов (n=30 724). В течение среднего периода наблюдения 4,3 года 27,1% получавших статины по сравнению с 26,6% получавшими плацебо сообщали о мышечной боли или слабости (ОР 1,03 при 95% ДИ от 1,01 до 1,06). В течение первого года терапии статинами отмечалось относительное повышение частоты мышеч-

ной боли или слабости (ОР 1,07 при 95% ДИ от 1,04 до 1,10), что соответствует абсолютной частоте превышения в 11 событий на 1000 человеко-лет, то есть только одно из 15 ([1,07-1,00]/1,07) этих сообщений на терапии статинами были фактически связано со статинами. Через 1 год наблюдения превышения частоты первого появления мышечных симптомов в группе статинов, по сравнению с плацебо, не наблюдалось (ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,96 до 1,02). Схемы высокоинтенсивной терапии статинами (аторвастатин 40–80 мг/сутки или розувастатин 20–40 мг/сутки) ассоциировались с более высоким риском мышечных симптомов, чем схемы низкоинтенсивного и умеренно интенсивного лечения статинами, и он прослеживался после 1 года по сравнению с плацебо (ОР 1,05 при 95% ДИ от 0,99 до 1,12). Не выявлено четких доказательств того, что риск отличался для отдельных молекул статинов или в различных клинических ситуациях. Терапия статинами приводит к небольшому клинически незначимому увеличению медианных значений креатинкиназы крови. Лечение статинами вызывает небольшое увеличение жалоб пациентов на мышечную боль, в основном легкую. Большинство (>90%) всех сообщений о мышечных симптомах у пациентов, которым назначались статины, не связаны со статинами. Риск мышечных симптомов намного ниже, чем известные сердечно-сосудистые преимущества статинов.

БРА и БАБ широко используются в лечении синдрома Марфана, чтобы попытаться уменьшить скорость прогрессирования расширения корня аорты, характерного для этой патологии. В метаанализ **The Marfan Treatment Trialists' Collaboration** включили 10 рандомизированных сравнений БРА с контролем или БРА с БАБ у пациентов с синдромом Марфана, у которых ранее не выполнялось хирургического вмешательства на аорте (n=1442). Первичной конечной точкой была годовая скорость изменения значения Z-критерия корня аорты (синусов Вальсальвы) с поправкой на площадь поверхности тела. При медиане наблюдения 3 года назначение БРА примерно вдвое снижало годовую скорость изменения значения Z-критерия корня аорты (среднегодовое увеличение 0,07 в группе БРА против 0,13 в контроле; p=0,012). Заранее заданный анализ в подгруппах показал, что эффекты БРА были особенно значительными у пациентов с патогенными вариантами фибриллина-1 по сравнению с не имевшими их и не было оснований предполагать, что эффект БРА изменялся в зависимости от применения БАБ (p=0,54 для гетерогенности). В трех исследованиях (n=766) у подходящих

участников сравнивали БРА с БАБ. При медиане наблюдения 3 года ежегодные изменения значения Z-критерия корня аорты были одинаковыми в сопоставлявшихся группах (0,08 в группе БРА по сравнению с 0,11 в группе БАБ; $p=0,48$), тогда как разница в годовом изменении Z-критерия корня аорты между группой БАБ и контроля составляла 0,09 ($p=0,042$). У людей с синдромом Марфана и без предшествующих операций на аорте БРА уменьшают скорость увеличения Z-критерия корня аорты примерно наполовину, в том числе среди принимавших БАБ. Позитивные эффекты БАБ и БРА сопоставимы, а применение их комбинации с момента установления диагноза обеспечит большее снижение скорости расширения аорты, чем монотерапия, что в течение нескольких лет терапии может задержать необходимость хирургического вмешательства на аорте.

Метаанализ **PANTHER** включал 7 исследований — ASCET, CADET, CAPRIE, DACAB, GLASSY, HOST-EXAM и TiCAB, проведенных в 492 центрах Европы, Азии и Северной Америки. После исключения в конечную популяцию исследования вошли 24 325 пациентов (средний возраст 64,3 года, 21,7% женщины) с подтвержденной ИБС, 12 178 из которых получали монотерапию ингибиторами P2Y₁₂ (клопидогрел в 62% или тикагрелор в 28% случаев) и 12 147 — монотерапию аспирином. Средняя продолжительность лечения составляла 557 дней. Первичная конечная точка исследования (смерть от ССЗ, ИМ или инсульта) наблюдалась у 5,5% пациентов в группе ингибиторов P2Y₁₂ против 6,3% больных в группе аспирина (ОР 0,88 при 95% ДИ от 0,79 до 0,97; $p=0,014$). Частота больших кровотечений 3 или 5 типа по Bleeding Academic Research Consortium оказалась сходной при сопоставлявшихся схемах антитромбоцитарной терапии ингибитором P2Y₁₂ или аспирином (1,2% против 1,4% соответственно; $p=0,23$). При объединении ишемических и геморрагических исходов отмечался более низкий суммарный риск этих неблагоприятных событий в группе ингибиторов P2Y₁₂ — 6,4% против 7,2% случаев в группе аспирина (ОР 0,89 при 95% ДИ от 0,81 до 0,98; $p=0,020$). После ИМ, ЧКВ, инсульта, коронарного шунтирования показана антитромбоцитарная терапия с целью предотвращения повторного события. Исходя из полученных данных, при вторичной профилактике ИБС длительная монотерапия ингибитором P2Y₁₂ предпочтительнее длительной монотерапии аспирином.

В некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях при инвазивном лечении ИБС сравнивались трансрадиальный и трансфемораль-

ный доступы, причем первый сопровождался более низкой смертностью. В **метаанализ The Radial Trialists' Collaboration** были включены данные 7 рандомизированных исследований, в которых использовался трансрадиальный ($n=10\ 775$) или трансфеморальный доступ ($n=10\ 825$). Средний возраст больных составлял 63,9 года, 31,9% были женщинами, 95% имели ОКС, а 75,2% перенесли ЧКВ. Первичная конечная точка (смертность от всех причин за 30 дней) регистрировалась реже при трансрадиальном (1,6%) в сравнении с трансфеморальным (2,1%) доступом (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,63 до 0,95; $p=0,012$), реже при нем встречалось и большое кровотечение в течение 30 дней (1,5% против 2,7%; ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,45 до 0,67; $p<0,001$). Анализ смертности в подгруппах показал последовательные результаты за исключением исходного уровня гемоглобина ($p_{\text{взаимодействия}}=0,033$), что указывает на превосходство трансрадиального доступа у пациентов со значительной анемией, но не с легкой анемией или ее отсутствием. После корректировки трансрадиальный доступ оставался связанным со снижением ОР смертности от всех причин на 24% и больших кровотечений — на 51%. При инвазивном лечении ИБС трансрадиальный доступ ассоциируется более низкой смертностью от всех причин и частотой больших кровотечений в течение 30 дней по сравнению с трансфеморальным доступом. Позитивное влияние трансрадиального доступа на смертность прослеживается у пациентов с анемией. Снижение риска больших кровотечений лишь частично объясняет снижение смертности.

Эффективность и безопасность профилактического применения полной дозы антикоагулянтов и антитромбоцитарной терапии у пациентов с критически тяжелым COVID-19 оставались неопределенными. В открытом контролируемом исследовании **COVID-PACT** с факториальным дизайном 2×2 и слепым определением конечной точки 390 пациентов с COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии, рандомизировали для лечения полной или стандартной профилактической дозой антикоагулянтов. При отсутствии показаний к антитромбоцитарной терапии пациентов дополнительно рандомизировали для приема клопидогрела или отсутствия антитромбоцитарной терапии. Первичная конечная точка эффективности (комбинация смерти, связанной с венозным или артериальным тромбозом, легочной эмболией, клинически очевидным тромбозом глубоких вен, ИМ 1 типа, ишемическим инсультом, системной эмболией или острой ишемией конечностей, а также клинически бессимптомного тром-

боза глубоких вен до выписки из стационара или за 28 дней) отмечалась реже в группе полной дозы антикоагулянтов по сравнению со стандартной дозой — 9,9% против 15,2% случаев (ОР 0,56 при 95% ДИ от 0,32 до 0,99; $p=0,046$). Первичная конечная точка безопасности — фатальные или опасные для жизни кровотечения возникла у 2,1% пациентов, получавших полную дозу, и у 0,5% — стандартную дозу антикоагулянтов ($p=0,19$); вторичная конечная точка безопасности (умеренные/тяжелые кровотечения) наблюдалась у 7,9% и 0,5% больных ($p=0,002$) соответственно. Не отмечалось различий в смертности от всех причин между группами полной и стандартной доз антикоагулянтов (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,56 до 1,48; $p=0,70$). Не было различий в частоте первичных конечных точек эффективности или безопасности при применении клопидогрела по сравнению с отсутствием антитромбоцитарной терапии. У пациентов с критически тяжелым COVID-19 полная доза антикоагулянтов, но не клопидогрел, уменьшала риск тромботических осложнений с увеличением частоты кровотечения и без явного влияния на смертность. Набор больных в исследование был остановлен в начале марта 2022 года (выполнено $\approx 50\%$ запланированного набора) из-за снижения поступлений с диагнозом COVID-19 в отделения интенсивной терапии.

COVID-19 сопровождается нарушением регуляции иммунного ответа и гиперкоагуляцией. В открытом контролируемом исследовании **АСТ** с факториальным дизайном 2x2 участвовали 2749 пациентов из 62 центров 11 стран, **госпитализированных** с симптомами лабораторно подтвержденного COVID-19, которых рандомизировали (1:1) для получения противовоспалительной терапии колхицином в дозе 1,2 мг, затем 0,6 мг через 2 часа и далее по 0,6 мг 2 раза в день в течение 28 дней ($n=1304$) или обычного лечения ($n=1307$). Второй раз пациентов рандомизировали (1:1) для применения антитромботической терапии комбинацией ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день и аспирина 100 мг 1 раз в день в течение 28 дней ($n=1063$) или обычного ведения ($n=1056$). Через 45 дней наблюдения события первичной конечной точки (необходимость высокопоточной оксигенотерапии, искусственная вентиляция легких или смерть) регистрировались у 28,2% пациентов в группе колхицина против 27,2% — в группе контроля (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,90 до 1,21; $p=0,58$), а другой первичной конечной точки (ИМ, инсульт, острая ишемия конечности или легочная эмболия) — у 26,4% больных в группе ривароксабана + аспирина против 28,4% в группе контроля (ОР 0,92 при 95% ДИ от

0,78 до 1,09; $p=0,32$). Полученные результаты подтверждались анализом в подгруппах, не зависели от статуса вакцинации, исходной тяжести заболевания и срока рандомизации от начала симптомов. Неблагоприятные реакции, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, которые приводили к прекращению приема исследуемого препарата, отмечались у 0,61% пациентов в группе колхицина. Кровотечения наблюдались у 1,6% больных в группе комбинации ривароксабана и аспирина против 0,66% в группе контроля ($p=0,042$), но частота больших кровотечений существенно не различалась — 0,19% против 0,57% случаев соответственно ($p=0,18$). Кроме того, в группе ривароксабана и аспирина не было серьезных побочных эффектов, которые приводили к отказу от приема исследуемой терапии. У пациентов, госпитализированных с COVID-19, ни колхицин, ни комбинация ривароксабана и аспирина не предотвращают прогрессирование заболевания или смертельный исход.

В открытом контролируемом исследовании **АСТ** с факториальным дизайном 2x2 участвовали 3917 амбулаторных пациентов из 48 центров 11 стран с симптомами лабораторно подтвержденного COVID-19 с высоким риском прогрессирования заболевания, которых в период до 7 дней от постановки диагноза рандомизировали (1:1) для проведения противовоспалительной терапии колхицином по 0,6 мг 2 раза в день в течение 3 дней, а затем по 0,6 мг 1 раз в день 25 дней ($n=1939$) или обычного лечения ($n=1942$); Второй раз пациентов рандомизировали (1:1) для применения антитромботической терапии аспирином по 100 мг 1 раз в день в течение 28 дней ($n=1945$) или обычного ведения ($n=1936$). Через 45 дней наблюдения события первичной конечной точки (госпитализация или смертельный исход) наступали у 3,4% пациентов в группе колхицина и у 3,3% — в группе контроля (ОР 1,02 при 95% ДИ от 0,72 до 1,43; $p=0,93$), а другой первичной конечной точки (крупный тромбоз, госпитализация или смерть) — у 3,0% больных из группы аспирина и у 3,8% — группы контроля (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,57 до 1,13; $p=0,21$). Полученные результаты оказались последовательными во всех заранее определенных подгруппах, в том числе не зависели от статуса вакцинации, сроков рандомизации от начала симптомов и сроков регистрации в соответствии с фазой пандемии. Серьезные побочные эффекты развивались у 1,8% пациентов в группе колхицина против 1,4% в группе контроля и у 1,6% больных в группе аспирина против 1,6% в группе контроля, но они ни в одном

случае не приводили к прекращению приема исследовавшихся препаратов. Полученные результаты не поддерживают использование колхицина или аспирина для предотвращения прогрессиру-

вания COVID-19 или наступления смертельного исхода у амбулаторных пациентов.

Рекомендуемая литература/Recommended references

1. Castellano J.M., Pocock S.J., Bhatt D.L. et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med.* 2022;387(11): 967-977.
2. Connolly S.J., Karthikeyan G., Ntsekhe M. et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2022;387(11): 978-988.
3. Eikelboom J.W., Jolly S.S., Belley-Cote E.P. et al. Colchicine and the combination of rivaroxaban and aspirin in patients hospitalised with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(12): 1169-1177.
4. Eikelboom J.W., Jolly S.S., Belley-Cote E.P. et al. Colchicine and aspirin in community patients with COVID-19 (ACT): an open-label, factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(12): 1160-1168.
5. Jhund P.S., Kondo T., Butt J.H. et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022;28(9): 1956-1964.
6. Mackenzie I.S., Hawkey C.J., Ford I. et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet.* 2022;400(10359): 1195-1205.
7. Mackenzie I.S., Rogers A., Poulter N.R. et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet.* 2022;400(10361): 1417-1425.
8. Mullens W., Dauw J., Martens P. et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med.* 2022;387(13): 1185-1195.
9. Rizas K.D., Freyer L., Sappler N. et al. Smartphone-based screening for atrial fibrillation: a pragmatic randomized clinical trial. *Nat Med.* 2022;28(9): 1823-1830.
10. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B. et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12): 1089-1098.



Правила для авторов

Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом, медицинском журнале «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

Редакция: декабрь, 2021 г.

ВНИМАНИЕ! Правила вступают в действие с декабря 2021 г. Правила описывают условия публикации рукописей (статей) через сайт. Редакция готова отвечать на вопросы и помогать авторам по вопросам подачи рукописи по адресу — submissions.ihvdj@gmail.com. Адрес официального сайта журнала — <http://www.heart-vdj.com>

Научно-практический, рецензируемый, медицинский журнал для кардиологов и терапевтов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» издается с 2013 года. Основные направления издания — вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оригинальные статьи, дискуссии, лекции, обзоры литературы, рекомендации и важная информация для практических врачей.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах.

Журнал «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» прилагает все усилия, чтобы привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам.

А именно: «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских пуб-

ликаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>.

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT (<http://www.consort-statement.org>), обсервационных исследований — STROBE (<http://www.strobe-statement.org>), систематических обзоров и мета-анализов — PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>), точности диагностики — STARD (<http://www.stard-statement.org>).

I. Виды рукописей, которые принимает журнал.

Объем **оригинальной статьи** не должен превышать 3000 слов (включая источники литературы — до 15 источников, подписи к рисункам и таблицы), содержать следующие разделы: *введение* (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), *материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и заключение*. Резюме должно быть структурировано и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), не превышать 300 слов. Объем **лекции** — до 5000 слов

(включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем **обзоров литературы** — до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем описания **клинического случая** — до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме. Объем **мнения по проблеме** — до 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

Журнал принимает к публикации оригинальные клинические исследования фазы 2, 3 и 4. Обзоры литературы должны базироваться на источниках не старше 5 лет. Журнал принимает к публикации англоязычные статьи.

II. В единый файл «Направительное (сопроводительное) письмо» объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы отвечают критериям авторства, ее читали и одобрили; 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. 6) вся контактная информация автора, ответственного за переписку; 7) информация о предыдущих публикациях авторов по той же теме или пре-публикации.

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предполагаемые сроки защиты.

«Направительное (сопроводительное) письмо» должно быть оформлено на одном или двух листах. Использованием бланка официального учреждения — по выбору авторского коллектива. В обращении: «Главному редактору Российского кардиологического журнала, академику РАН, профессору Оганову Р.Г.». Внизу должны располагаться **подписи всех авторов статьи**.

«Направительное (сопроводительное) письмо» сканируется. Файл в формате .jpeg прикрепляется как дополнительный файл рукописи.

Отсутствие направительного письма или неполный текст письма (не содержащий вышеуказанные пункты) является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

III. Подать статью в журнал может любой из авторов. Обычно это тот, кто потом ведет переписку с редакци-

ей и на чью почту приходят уведомительные письма (при подаче рукописи через сайт можно выбрать возможность рассылки уведомлений всем авторам).

Автор регистрируется на сайте, вписывая полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются **все** авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения, ORCID — всех авторов).

Если у автора несколько мест работы, то пишется: 1. «Название учреждения...», 2. «Название учреждения...». Название учреждения пишется в сокращенном виде, например, ГБОУ Московский государственный университет, Москва. Скобки не ставятся.

Как заполнять метаданные статьи: все данные, которые вносятся в «метаданные статьи» должны в точности соответствовать данным, указанным в тексте статьи!

1. Имена авторов (не нужно писать полностью, формат журнала предусматривает публикацию фамилии и инициалов. Поэтому в «окнах», где ставятся имя и отчество авторов пишутся заглавные буквы с точкой (пример: А.).

2. Названия учреждений (пишутся официальные наименования. При этом — идет сокращение ФГБУ, ГБОУ и т.п.; кавычки ставятся; Минздрава России, город без буквы г.

3. Должности и звания (используются традиционные сокращения: м.н.с., с.н.с., в.н.с., к.м.н., к.б.н., д.м.н.), заведующий сокращается до зав., далее пишется полное название лаборатории /отделения/кафедры; директор, руководитель, профессор — не сокращается.

4. Очередность авторов. Очередность авторов должна заноситься в систему в соответствии с очередностью в статье. Перемещения осуществляются маленькими стрелками «верх»/»низ», которые расположены под данными каждого из авторов. У данных автора, ответственного за переписку, ставится точка в кружочек, обозначающий данную информацию. У других авторов точки ставить не нужно.

5. Резюме. Разделы резюме должны точно соответствовать разделам, прописанным в Правилах для авторов. Если разделы не будут внесены правильно, то Редакция попросит их откорректировать. То, что авторы в данный момент публикуют на сайте, потом попадет во все системы после окончательной публикации! Будьте внимательны.

6. Оформление литературных ссылок. Поданная в Редакцию статья не уйдет на рецензирование, пока не будет произведена коррекция литературных ссылок в соответствии с Правилами для ав-

торов. Авторы могут «забыть» и где-то не убрать точку (такие несоответствия могут быть исправлены в Редакции), но если оформление литературы кардинально отличается от того, что требуется или присутствуют гиперссылки, то Редакция не будет начинать работать со статьей.

7. Ключевые слова. Пишутся с маленькой буквы, через точку с запятой. В конце ставится точка. В тексте статьи ключевые слова пишутся через запятую.

Отдельно готовится **файл в Word**, который потом **отправляется как дополнительный файл**. Файл должен содержать:

1. Титульный лист рукописи. Название рукописи пишется заглавными буквами, без переносов, полужирным шрифтом. Инициалы и фамилии авторов — Иванов И.И., Петров П.П. Приводится полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна. Сноски ставятся арабскими цифрами после фамилий авторов и перед названиями учреждений (см. Пример оформления).

2. Информацию об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности, ORCID; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

Все члены группы авторов должны отвечать всем **четырем критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования. Эта информация также должна содержаться в документе.

В случае, если у представленного материала имеются авторы, не отвечающие критериям авторства, но внесшие определённый вклад в работу, то они должны быть перечислены в этом документе и в конце текста статьи в разделе **Благодарности**.

3. Информация о конфликте интересов/финансировании.

Раздел содержит раскрытие **всеми авторами** возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: «**Конфликт интересов не заявляется**». Информация **о наличии конфликта интересов** должна быть также отражена в разделе *Конфликт интересов* в конце текста статьи.

4. Информация о грантах. Должна быть упомянута в конце текста статьи в разделе **Благодарности** и в конце раздела **Материал и методы** — с полным описанием роли источника финансирования в выполнении работы (дизайн, сбор информации, анализ, интерпретация данных и пр.).

5. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.

Пример оформления:

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Эта информация также должна быть отражена в разделе статьи **Материал и методы**.

Вся дополнительная информация (разрешения, анкеты и пр.) может быть затребована у авторов дополнительно при подготовке работы к печати.

Пример оформления:

Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ

Муромцева Г. А.¹, Концевая А. В.¹, Константинов В. В.¹, Артамонова Г. В.², Гатагонова Т. М.³,...

¹ ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва;

² ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово;

³ ГОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ;..., Россия.

6. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется).

7. Копирайт. Использование в статье любого материала (таблицы, рисунка), обозначенного значком копирайта должно быть подтверждено специальным разрешением от автора или издателя.

8. Информация о полученном согласии у пациентов на проведение исследования.

Получение согласия у пациентов на проведение исследования должно быть также отражено в разделе **Материал и методы**.

9. Для всех клинических исследований: информация о регистрации и размещении данных о проводимом исследовании в любом публичном регистре клинических исследований. Под термином «клиническое исследование» понимается любой исследовательский проект, который затрагивает людей (или группы испытуемых) с/или без наличия сравнительной контрольной группы, изучает взаимодействие между вмешательствами для улучшения здоровья или полученными результатами. Всемирная организация здравоохранения предлагает первичный регистр: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html). Клиническое исследование считается достоверным на группе более 20 пациентов.

10. Количество слов в статье (без учёта резюме, источников литературы, подписей к рисункам и таблиц), **количество таблиц и рисунков**.

Отсутствие информационного файла или неполный текст (не содержащий вышеуказанные пункты) является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

IV. Поскольку **основной файл рукописи** автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

- Название статьи
- Резюме с ключевыми словами
- Список сокращений
- Текст
- Благодарности (если таковые имеются)
- Список литературы
- Таблицы, рисунки (если их можно встроить в текст формата Word).

Название статьи — пишется с прописной буквы (**Распространенность факторов риска ...**), в конце точка не ставится.

Резюме с ключевыми словами — разделы оформляются каждый с отдельной строки, выде-

ляются жирным шрифтом, в соответствии с типом представляемой рукописи: *в структурированном резюме 5 разделов* (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), *в неструктурированном резюме* приводится описание работы и Ключевые слова.

Резюме должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов. Например, раздела «Актуальность» в резюме нет. Авторы прописывают актуальность своей работы во вводном разделе рукописи.

Объем Ключевых слов не должен превышать 6. При публикации ключевых слов через сайт необходимо выбрать опцию — писать слова через запятую.

После Ключевых слов **ставится Конфликт интересов** (он так же дублируется в конце статьи), после него (если имеется) **ставится Регистрационный номер клинического исследования**.

Список сокращений — при составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Обычно сокращаются часто используемые в рукописи термины (например, АГ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE).

Первое упоминание сокращения всегда сопровождается полным написанием сокращаемого понятия, а сокращение указывается в скобках. Например, артериальное давление (АД); частота сердечных сокращений (ЧСС). Для обозначения сокращения чаще используются заглавные буквы. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза).

Сокращения должны быть общепринятыми и понятными читателю, в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение.

Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире». **Пример оформления:** АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Текст — текст рукописи оригинальных работ должен быть структурированным: Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

Текст обзоров и лекций может быть неструктурирован.

Текст печатается на листе формата А4, размер шрифта — 12 pt, интервал между строками — 1,5, поля 2 см со всех сторон. При обработке материала используется система единиц СИ, знак% ставится через пробел от цифры, значение p пишется с запятой: $p < 0,0001$; значение n пишется с маленькой буквы ($n=20$); знаки $>$, $<$, \pm , $=$, $+$, $-$ при числовых значениях пишутся без пробела; значение «год» или «года» оформляется — 2014 г или 2002–2014 гг.

Статья должна быть тщательно выверена автором (ами). Ответственность за правильность цитирования, доз и других фактических материалов несут авторы.

Статистика — все публикуемые материалы должны соответствовать «Единым требованиям для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997, 126: 36–47). В подготовке статистической части работы рекомендуется использовать специальные руководства, например, Европейского кардиологического журнала: www.oxfordjournals.org/our_journals/eurheartj/for_authors/stat_guide.html

Статистические методы подробно описываются в разделе «Материал и методы».

Благодарности — все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности», который располагается в конце текста статьи перед разделом Литература.

Оформление графиков, схем и рисунков — таблицы и рисунки следует располагать после **текста статьи**, поскольку рецензент и редактор смотрят на рукопись в целом. Однако, для печати в журнале (на этапе создания макета) графики, схемы и рисунки необходимы в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw», «MS PowerPoint», фотографии с разрешением не менее 300 точек на дюйм. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком/графиком или их следует поместить в конце текста статьи.

Эти файлы обозначаются как дополнительные. Рисунки не должны повторять материалов таблиц.

Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица размещается в конце текста (после списка литературы) с номером, названием и пояснением (примечание, сокращения).

В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных

($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; M_0 ; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, §, ||, ¶, #, **, †† и т. д. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

Каждое первое упоминание рисунка или таблицы в тексте выделяется желтым маркером. Если ссылка на рисунок или таблицу включена в предложение, используется полное написание слова — «рисунок 1», «таблица 1»; если слова заключаются в скобки, используется также полное написание слова — (рисунок 1), (таблица 1).

Предоставление Основного файла рукописи **с фамилиями авторов или названиями учреждений** является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

V. Оформление списка литературы.

Литературные ссылки указываются в **порядке цитирования** в рукописи. В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы в квадратных скобках [1] или [1,2]. Каждая ссылка в списке — с новой строки (колонкой). Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. Особенно пристальное внимание на данный пункт просим обратить тех авторов, которые подают «Обзор литературы».

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Если необходимо сделать цитирование имен авторов в тексте, то необходимо указать фамилию первого автора с инициалами, год работы. **Пример оформления:** Smith AA, et al. (2008).

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: **авторы и название журнала транслитерируются латиницей, а название статьи — смысловой транслитерацией (перевод на английский язык)**. Название источника, где опубликована работа, транслитерируется латиницей, если у источника (журнала) нет официального названия на английском языке).

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте по образцу, приведенному ниже.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор (ы).

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В обязательном порядке у всех статей указываются **DOI**, у всех книг **ISBN**. **Не принимаются** ссылки на диссертации, патенты, тезисы и любые сборники без выходных данных и ISBN.

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

Smith A, Jones B, Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. *Lancet*. 2008;372:1201–09. DOI:10.00000/0000–0000–.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

Bart BYa, Larina VN, Brodskiy MS, et al. Cardiac remodeling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. *Russ J Cardiol*. 2011;6:4–8. (In Russ.) Барт Б.Я., Ларина В.Н., Бродский М.С., и др. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал*. 2011;6:4–8. DOI:10.15829/1560–4071–2011–6–4–8.

Цитирование книги:

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008. p. 200. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нерв-

ная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008 р. 200. ISBN 0000–0000.

Цитирование главы в книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990:398–420). ISBN 0000–0000.

Цитирование главы русскоязычной книги:

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In. National clinical guidelines 4th ed. Moscow: Silicea-Poligraf, 2011:203–93. (In Russ.) Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4 е издание. М.: Силицея-Полиграф, 2011:203–96. ISBN 0000–0000.

Цитирование Web-ссылки:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> [28 May 2004]

Все источники литературы проверяются на корректность через систему Российской электронной библиотеки. Значительные ошибки в цитировании или дублирование источника являются причиной возврата рукописи авторам на доработку.

VI. Комплектность рукописи. Для загрузки рукописи на сайт автор готовит следующие документы:

Основной файл — текст статьи (система после загрузки его сама переименовывает, поэтому не важно, как он называется).

Дополнительные файлы — Направительное (сопроводительное) письмо, Информационный файл с Титульным листом, информацией об авторах и раскрытием конфликта интересов, файлы с рисунками.

VII. Настоящий раздел регулирует взаимоотношения между Фондом «Кардиопрогресс» в лице редакции журнала «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой «Редакция» и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор».

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том чис-



ле на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция и Издательство при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции или Издательству, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция и Издательство не несут ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции и Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, дает разрешение на использование и обработку персональных данных.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации. В случае несвоевременного ответа автора (ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

VIII. Порядок рецензирования рукописей

1. Рукопись следует направлять в электронном виде в Редакцию через сайт — <http://www.heart-vdj.com>. Рукопись должна быть оформлена в соответствии с настоящими требованиями к научным статьям, представляемым для публикации в журнале.

2. Как только автор размещает статью в системе, Редакция автоматически получает уведомительное письмо о получении рукописи. Автор может отслеживать этапы работы над своей рукописью через сайт.

3. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: Редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены Автором перед рецензированием.

4. Все рукописи, поступающие в журнал, направляются по профилю научного исследования на рецензию одному из постоянных рецензентов или независимому эксперту.

5. Рецензирование проводится конфиденциально как для Автора, так и для самих рецензентов. Рукопись направляется рецензенту без указания имен авторов и названия учреждения.

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

7. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и не вносит значимых исправлений, то статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

8. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то Редакция направляет Автору рецензию с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. В этом случае Автору необходимо

внести правки в последний вариант файла статьи, который находится на сайте (файл скачать с сайта, внести правки и еще раз разместить исправленную статью, предварительно удалив первичный (неисправленный) вариант). Переработанная Автором статья повторно направляется на рецензирование, и дается заключение, что все рекомендации рецензента были учтены. После получения положительного ответа рецензента, статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

9. Если рецензент выносит заключение о невозможности публикации статьи. Автору рецензируемой работы предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии, если он не согласен с выводами рецензента. В случае несогласия с мнением рецензента Автор имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию. Редакционная коллегия или уполномоченный ей редактор направляет свой ответ Автору.

10. Все рукописи, прошедшие рецензирование представляются на рассмотрение редакционной коллегии, которая принимает решение о публикации. После принятия решения о допуске статьи к публикации Редакция вставляет публикацию статьи в план публикаций. Информация о плане публикаций периодически размещается на сайте журнала.

11. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, оригинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала. Отчеты об исследованиях, в которых получены отрицательные результаты или оспариваются положения ранее опубликованных статей, рассматриваются на общих основаниях.

12. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции в течение 5-х лет с момента публикации.

IX. Порядок публикации рукописей

1. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

2. Каждый номер журнала формируется отдельным ответственным редактором, назначаемым Главным редактором и/или редакционной коллегией. В обязанности ответственного редактора входит отбор высококачественных статей для пуб-

ликации, при этом он может руководствоваться как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

3. Все выбранные статьи поступают в работу к научному редактору и корректору. Перед макетированием статья будет доступна Автору через сайт. На этом этапе можно будет прислать замечания по тексту статьи. Автор обязан прислать согласие на публикацию или свои замечания в установленные сроки, указанные в сопроводительном письме.

4. Редакция не высылает авторский экземпляр по почте или PDF статьи по электронной почте, поэтому Редакция просит оформить подписку на электронную или печатную версию журнала.

Подписка осуществляется по полугодиям (через подписные агентства) или на год (через сайт Издательства). Если рукопись прислана во второй половине года, то следует оформить подписку на последующий год.

X. После публикации в журнале

1. Информация о публикации статьи распространяется по следующим научным базам цитирования: РИНЦ, WoS (в рамках платформы РИНЦ), Scopus, EBSCO, КИБРЛЕНИНКА и другие. Статье присваивается индекс DOI и полный текст размещается в открытом доступе на сайте журнала.

2. Информация о публикации номера распространяется по рассылке Российского кардиологического общества (пресс-релиз) и в социальных сетях.

3. Мы ожидаем от авторов статей также активно прилагать усилия для доведения результатов о своих научных изысканиях до всеобщего сведения, а именно: иметь в наличии личную страницу в Интернет (personal page), следить и обновлять свой профиль ORCID и ResearcherID, привлекать к своей работе коллег через социальные сети.

XI. Отзыв или исправление статей

Полный текст политики журнала по Отзыву и исправлению статей находится в информационном разделе на сайте. Редакция руководствуется Рекомендациями COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>. в случаях:

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос об отзыве публикации, если:

- у них есть четкие доказательства недостоверности публикуемой информации, возникшей либо в результате сознательных действий (например, фальсификации данных), либо из-за добросовестных ошибок (например, ошибок в расчетах или экспериментах);



- выводы были ранее опубликованы в другом издании, и при этом отсутствуют надлежащие ссылки, разрешения и обоснования необходимости повторной публикации (т. е. случаи дублирующей публикации);

- она является плагиатом;
- описывает неэтичные исследования.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о выражении беспокойства, если:

- они получили сведения о неподобающих действиях авторов, но нет чётких доказательств такого их поведения;
- имеются аргументы, что результаты работы являются недостоверными, и учреждение, в котором работают авторы, не собирается выяснять истину;
- они считают, что расследование предполагаемых нарушений, совершённых авторами в связи с публикацией, либо не было, либо не будет справедливым, беспристрастным и убедительным;
- ведётся расследование нарушений авторов, но его результаты не ожидаются в достаточно коротком времени.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о внесении поправок, если:

- небольшая часть в остальном качественной публикации оказывается недостоверной (особенно из-за добросовестных ошибок);
- список авторов/спонсоров содержит ошибки (то есть, в нём отсутствует тот, кто достоин быть автором, или в него было включено лицо, не отвечающее критериям авторства).

В большинстве случаев отзыв не является уместным, если:

требуется изменить авторство, но нет никаких оснований сомневаться в обоснованности выводов.

XII. Позиция журнала по электронному резервному копированию (если журнал больше не публикуется)

Целью резервного копирования является предотвращение потери информации при сбоях оборудования, программного обеспечения, в критических и кризисных ситуациях и т. д.

Резервному копированию подлежат информация следующих основных категорий: — персональная информация авторов (личные каталоги на файловых серверах); — pdf опубликованных статей; — информация о литературных ссылках на статью в системе DOI.

Вся данная информация находится в открытом доступе в системе Российского индекса цитиро-

вания на сайте Электронной библиотеки www.elibrary.ru

XIII. Информация о видах подписки размещается на сайте журнала в разделе «Подписка»: <http://www.heart-vdj.com>

XIV. Контактные данные

Название журнала на английском языке International heart and vascular disease journal.

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

<http://www.heart-vdj.com>

По вопросам приема статей, принятии решения о публикации, рецензиям — mmamedov@mail.ru

По организационным вопросам (работа с сайтом, подписка) — editor.ihvdj@gmail.com

Почтовый адрес: 127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6, стр. 2, оф. 213

Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word. В нём нет имён авторов и названий учреждений.

Файлы с направлятельным письмом и общей информацией подготовлены для загрузки на сайт.

3. Цитируемая литература представлена полностью, оформлена по Правилам для авторов и не содержит дублей. Все ссылки на литературу обозначены в тексте статьи.

4. Текст набран с полуторным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в конце документа.

5. Текст **соответствует** стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в [Правилах для авторов](#).

6. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то **выполнены требования** документа Обеспечение слепого рецензирования.

7. Автор **внимательно** ознакомился с [Правилами для авторов](#).

8. Автор **даёт разрешение** на обработку и использование своих персональных данных.

Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии [Creative Commons Attribution License](#), которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. [The Effect of Open Access](#)).

Приватность

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

ISSN: 2311–1623 (Print)

ISSN: 2311–1631 (Online)

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioprogres.ru

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия