

ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»  
Минздрава России

Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет  
имени академика И. П. Павлова

Общероссийская  
**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

#### ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Ткачева О. Н. (Москва)

Котовская Ю. В. (Москва)

#### НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартынов А. И. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)  
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.  
Выдано Федеральной службой  
по надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)

**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в международную  
базу цитирования Scopus  
**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в Перечень  
изданий, рекомендованных Высшей  
аттестационной комиссией  
**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в Российский  
индекс научного цитирования  
**ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН** в Russian Science  
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год  
Тираж — 5000 экземпляров

**Директор по маркетингу**  
Таничева А. А.

**Главный бухгалтер**  
Шапсон М. В.

**Технический редактор**  
Новоселова К. О.

**Корректор**  
Афанасьева О. В.

**Дизайн, верстка**  
Морозов П. В.

**Архив номеров:** [htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru),  
[www.journal.ahleague.ru](http://www.journal.ahleague.ru)  
на сайте Научной электронной библиотеки  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

**Подача рукописей:**  
[htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)  
**Переписка с авторами:**  
[ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru)

18+

**Размещение рекламы:**  
[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)

**Подписка:** [www.ahleague.ru](http://www.ahleague.ru),  
[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)  
по каталогу агентства «Роспечать»:  
**подписной индекс 36876 (стр. 84).**  
Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.  
Полное или частичное воспроизведение  
материалов, опубликованных в журнале  
с коммерческой целью, допускается только  
с письменного разрешения редакции.

**Почтовый адрес редакции:**  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
**Тел.:** +7(812)702-37-33.  
**E-mail:** [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru),  
[htn.almazovcentre.ru](mailto:htn.almazovcentre.ru)

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University  
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



#### EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

#### VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

#### EDITOR OF THE ISSUE

O. N. Tkacheva (Moscow)

Yu. V. Kotovskaya (Moscow)

#### SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

#### EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)  
O. Y. Atkov (Moscow)  
A. Y. Bagrov (St Petersburg)  
E. R. Barantsevich (St Petersburg)  
C. L. Bassetti (Switzerland)  
A. S. Galyavich (Kazan)  
O. M. Drapkina (Moscow)  
A. M. Kalinina (Moscow)  
M. A. Karpenko (St Petersburg)  
R. S. Karpov (Tomsk)  
Zh. D. Kobalava (Moscow)  
N. A. Koziolova (Perm)  
Y. V. Kotovskaya (Moscow)  
R. A. Libis (Orenburg)  
O. M. Moiseeva (St Petersburg)  
K. Narkiewicz (Poland)  
D. V. Nebieridze (Moscow)  
S. V. Nedogoda (Volgograd)  
S. N. Orlov (Moscow)  
N. N. Petrishchev (St Petersburg)  
G. I. Simonova (Novosibirsk)  
V. N. Khirmanov (St Petersburg)  
S. B. Shustov (St Petersburg)

#### EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)  
B. B. Bondarenko (St Petersburg)  
V. A. Dobronravov (St Petersburg)  
D. V. Duplyakov (Samara)  
L. I. Gapon (Tyumen)  
P. Hamet (Canada)  
E. Lakatta (USA)  
L. B. Lazebnik (Moscow)  
C. Lenfant (USA)  
A. I. Martynov (Moscow)  
E. V. Oschepkova (Moscow)  
A. V. Panov (St Petersburg)  
S. A. Shalnova (Moscow)  
J. Shapiro (Ohio, USA)  
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)  
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)  
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate  
PI# FS77-36338 dated  
May 22, 2009, issued  
by Federal Supervisory Service  
on Mass Media, Information Technologies  
and Mass Communication  
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.  
The Journal is recommended by the High  
Attestation Commission as one  
of the leading scientific journals  
for publications.

The Journal is included  
in the Russian Citation Index  
The Journal is included  
in Russian Science Citation Index

Periodicity — 6 issues per year  
Circulation 5000 copies.

**Director on Marketing** Tanicheva A. A.  
**General Accountant** Shapson M. V.  
**Technical editor** Novoselova K. O.  
**Proofreader** Afanasieva O. V.  
**Makeup** Morozov P. V.

**Archive:** [htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru),  
[www.journal.ahleague.ru](http://www.journal.ahleague.ru)  
web-site of Scientific Electronic Library  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

**Article submission and guidelines:**  
[htn.almazovcentre.ru](http://htn.almazovcentre.ru)

**Advertising:** [ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)  
Editors, Editorial board and Editorial  
Team does not hold responsibility  
for advertising materials.

**Subscription:** [www.ahleague.ru](http://www.ahleague.ru),  
[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)

**Rospechat catalogue #36876 (p. 84).**  
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,  
distribution, and reproduction, please,  
contact [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru).  
Non-commercial reuse, distribution,  
and reproduction provided the original  
work is properly cited, is permitted.

**Editorial office:** 2 Akkuratov street,  
St Petersburg, 197341 Russia.

**Phone:** +7(812)702-37-33.

**E-mail:** [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru),  
[htn.almazovcentre.ru](mailto:htn.almazovcentre.ru)

*The Issue is supported by the Committee on Science  
and High School of St Petersburg Government.*

## Содержание:

- 246 Котовская Ю. В., Ткачева О. Н.  
**Старческая астения и артериальная гипертония: вопросы клинической практики**
- 253 Воробьева Н. М., Лузина А. В., Малая И. П., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. **Ортостатическая гипотензия и ее ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные исследования ЭВКАЛИПТ**
- 266 Турушева А. В., Фролова Е. В. **Частота сердечных сокращений, ортостатическая проба как маркеры патологического старения**
- 275 Изюмов А. Д., Воробьева Н. М., Мхитарян Э. А., Ерусланова К. А., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. **Ассоциации между когнитивными нарушениями и хронической сердечной недостаточностью у лиц в возрасте старше 65 лет: данные российского многоцентрового исследования ЭВКАЛИПТ**
- 286 Федин М. А., Воробьева Н. М., Изюмов А. Д., Ерусланова К. А., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. **Особенности гериатрического статуса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте старше 65 лет: данные исследования ЭВКАЛИПТ**
- 299 Свеклина Т. С., Колубаева С. Н., Шустов С. Б., Кучмин А. Н., Козлов В. А., Ярославцев М. Ю., Коняев В. В., Октысюк П. Д. **Связь полиморфизмов генов фолатного цикла с развитием хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа**

## Content:

- 246 Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N.  
**Frailty and arterial hypertension: clinical practice issues**
- 253 Vorobyeva N. M., Luzina A. V., Malaya I. P., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N.  
**Orthostatic hypotension and its associations with geriatric syndromes in subjects over 65 years old: data from EVKALIPT study**
- 266 Turusheva A. V., Frolova E. V.  
**Heart rate, orthostatic test as markers of pathological aging**
- 275 Izyumov A. D., Vorobyova N. M., Mkhitaryan H. A., Eruslanova K. A., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N.  
**Associations between cognitive impairment and chronic heart failure in people over the age of 65: data from the Russian multicenter study EUCALYPTUS**
- 286 Fedin M. A., Vorobyeva N. M., Izyumov A. D., Eruslanova K. A., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N.  
**Peculiarities of geriatric status in patients with chronic heart failure over the age of 65: data from the EUCALYPTUS study**
- 299 Svekлина T. S., Kolyubaeva S. N., Shustov S. B., Kuchmin A. N., Kozlov V. A., Yaroslavtsev M. Y., Konyaev V. V., Oktysyuk P. D.  
**Relationship between folate cycle genes polymorphisms and development of chronic heart failure in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus**

**Содержание:**

- 306** Пархоменко С. И., Лапшин К. Б., Глебовская Т. Д., Маликов К. Н., Марукян Н. В., Зубарев Д. Д., Алексеева Д. В., Моисеева О. М., Симакова М. А. **Тромбоэмболия легочной артерии: возможности интервенционного лечения в группе промежуточно-высокого риска**
- 320** Олейников В. Э., Саямова Л. И., Квасова О. Г., Шмелева В. А., Томашевская Ю. А., Борисова Н. А. **Влияние эффективной липидснижающей терапии на прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST**
- 330** Солонская Е. И., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Баев А. Е., Мордовин В. Ф. **Первый опыт применения карбоксиангиографии при ренальной денервации у больной с резистентной артериальной гипертензией, хронической болезнью почек и аллергией на йодконтрастные вещества**

**Content:**

- 306** Parkhomenko S. I., Lapshin K. B., Glebovskaya T. D., Malikov K. N., Marukyan N. V., Zubarev D. D., Alekseeva D. V., Moiseeva O. M., Simakova M. A. **Pulmonary embolism: options for interventional treatment in the intermediate-high risk group**
- 320** Oleynikov V. E., Salyamova L. I., Kvasova O. G., Shmeleva V. A., Tomashevskaya Yu. A., Borisova N. A. **The impact of effective lipid-lowering therapy on the prognosis in patients who have suffered ST-segment elevation myocardial infarction**
- 330** Solonskaya E. I., Falkovskaya A. Yu., Pekarskiy S. E., Baev A. E., Mordovin V. F. **The first experience of using carboxyangiography in renal denervation in a patient with resistant arterial hypertension, chronic kidney disease and iodine contrast allergy**



## Глубокоуважаемые коллеги!

Главная тема очередного номера журнала «Артериальная гипертензия» — проблемы артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста.

Рост продолжительности жизни и количества пациентов пожилого возраста, лидирующая позиция сердечно-сосудистых заболеваний в структуре заболеваемости и смертности в этой популяции, понимание сложностей ведения пациентов старшего возраста (ввиду того, что у пожилого человека нередко имеются несколько сердечно-сосудистых заболеваний, которые, в свою очередь, сочетаются с несердечно-сосудистыми проблемами, включая изменения когнитивного и функционального статуса), социальные и экономические обстоятельства послужили основой развития гериатрической кардиологии.

Гериатрическая кардиология подразумевает интеграцию основных принципов лечения сердечно-сосудистых заболеваний и принципов гериатрии и становится все более необходимой для обеспечения высокого качества медицинской помощи пациентам пожилого возраста.

В представленном вашему вниманию номере журнала мы постарались собрать публикации, которые иллюстрируют многообразие проблем пожилого

пациента с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и подчеркивают роль мультидисциплинарной команды для решения сложных проблем пожилых пациентов.

Надеемся, что этот номер журнала будет интересен и полезен для вас!

С уважением,

редакторы выпуска  
д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,  
директор Российского геронтологического  
научно-клинического центра РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,  
главный внештатный специалист-гериатр  
Минздрава России, президент Российской  
ассоциации геронтологов и гериатров  
**О. Н. Ткачева**

д. м. н., профессор, заместитель директора  
по научной работе Российского  
геронтологического научно-клинического  
центра РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава  
России, вице-президент Российской  
ассоциации геронтологов  
**Ю. В. Котовская**

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616-053.9ф

## Старческая астения и артериальная гипертензия: вопросы клинической практики

**Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

**Контактная информация:**

Котовская Юлия Викторовна,  
ФГАОУ ВО «РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова» Минздрава  
России — ОСП «РГНКЦ»,  
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва,  
Россия, 129226.  
E-mail: kotovskaya@bk.ru

*Статья поступила в редакцию  
17.04.23 и принята к печати 17.04.23.*

### Резюме

Старческая астения — состояние повышенной уязвимости к воздействию эндо- и экзогенных стрессовых факторов вследствие возраст-ассоциированного снижения физиологического резерва организма. Развитие старческой астении ставит сложные клинические вопросы ведения артериальной гипертензии (АГ) и других хронических сердечно-сосудистых и несердечно-сосудистых заболеваний у пожилого пациента. Несмотря на то, что российские и международные клинические рекомендации по АГ отмечают необходимость учета старческой астении при принятии решения о тактике антигипертензивной терапии, оптимальные инструменты и критерии выбора того или иного решения остаются неопределенными. АГ часто встречается у пациентов со старческой астенией, однако прямая роль АГ в ее развитии окончательно не установлена. Контроль артериального давления (АД) является важнейшим фактором для снижения риска сердечно-сосудистых событий и сохранения качества жизни у пациентов с АГ и старческой астенией. АД снижается в позднем периоде жизни у пациентов, полностью зависимых от посторонней помощи. Смертность у пациентов со старческой астенией и низким АД выше, чем при высоком АД, что ставит вопрос об оптимальном уровне АД у этой уязвимой категории пациентов. Когнитивное снижение — один из доменов старческой астении, тесно ассоциированный с утратой автономности, способности к самообслуживанию и снижением качества жизни. Остается спорным, оказывает ли антигипертензивная терапия положительные эффекты на когнитивные функции у пациентов очень пожилого возраста.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, старческая астения, антигипертензивная терапия, когнитивные функции

*Для цитирования: Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Старческая астения и артериальная гипертензия: вопросы клинической практики. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):246–252. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-246-252*

---

---

## Frailty and arterial hypertension: clinical practice issues

**Yu. V. Kotovskaya, O. N. Tkacheva**

Pirogov's Russian National Research Medical University  
of the Ministry of Health of the Russian Federation —  
Russian Clinical and Research Center of Gerontology,  
Moscow, Russia

**Corresponding author:**

Yulia V. Kotovskaya,  
Pirogov's Russian National Research  
Medical University of the Ministry  
of Health of the Russian Federation —  
Russian Clinical and Research Center  
of Gerontology,  
16 1<sup>st</sup> Leonova str.,  
Moscow, 129226 Russia.  
E-mail: kotovskaya@bk.ru

*Received 17 April 2023;  
accepted 17 April 2023.*

---

---

### Abstract

Frailty is a state of increased vulnerability to endo- and exogenous stress factors when the physiological reserve is decreased due to ageing. Frailty poses challenges for the management of arterial hypertension (HTN) and other chronic cardiovascular and non-cardiovascular diseases in older adults. Although many Russian and international clinical guidelines on HTN frailty recommended to consider it in decision making process on antihypertensive therapy tactics, the optimal criteria and instruments are still uncertain. HTN is common in patients with frailty, but the direct impact of HTN on frailty development has not been fully established. Blood pressure (BP) control is important for reducing the risk of cardiovascular events and maintaining quality of life in patients with HTN and frailty. BP decreases in later life and in patients who are completely dependent in daily activity. Mortality in patients with frailty and low BP is higher than in patients with high BP, which raises the question of the optimal BP level in this vulnerable category of patients. Cognitive decline is one of the domains of frailty that is closely associated with loss of autonomy, self-care ability, and reduced quality of life. It remains controversial whether antihypertensive therapy has beneficial effects on cognition in very old patients.

**Key words:** arterial hypertension, frailty, antihypertensive therapy, cognition

*For citation: Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Frailty and arterial hypertension: clinical practice issues. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(3):246–252. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-246-252*

### Введение

Старческая астения — состояние повышенной уязвимости к воздействию эндо- и экзогенных стрессовых факторов вследствие возраст-ассоциированного снижения физиологического резерва организма [1, 2]. Старческая астения упоминается во многих клинических рекомендациях по артериальной гипертензии (АГ) по нескольким причинам [3]. Во-первых, АГ — чрезвычайно распространенное состояние, особенно в пожилом возрасте. Масштаб проблемы представляется еще большим в связи с увеличением количества пожилых людей во многих странах мира и связанными с этой демо-

графической тенденцией проблемами организации медицинской и социальной помощи. У многих пожилых людей имеется целый комплекс проблем — полиморбидность, полипрагмазия, одиночество, когнитивное снижение, снижение физических функций, старческая астения, и все эти проблемы должны быть учтены при принятии решений по обследованию и лечению. Во-вторых, старческая астения ассоциирована с повышением заболеваемости и смертности у пациентов с различными состояниями (в том числе с АГ), а также смертности, осложнений и функционального снижения после хирургических вмешательств. В-третьих, пациен-

ты с тяжелой старческой астенией не включались в рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), а наблюдательные данные указывают, что в этой популяции существует ряд «парадоксальных» ассоциаций между некоторыми факторами риска и прогнозом. В частности, более высокий уровень артериального давления (АД) ассоциирован с лучшей выживаемостью, а антигипертензивная терапия не приводит к улучшению прогноза и не способствует сохранению когнитивных функций. В данном обзоре мы обсудим эти вопросы и предложим некоторые практические решения.

### Старческая астения и целевое артериальное давление

Результаты многочисленных РКИ (Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients (STEP) и другие) и их метаанализы указывают на то, что снижение повышенного АД у пациентов пожилого возраста приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий [4–7]. Пользу от снижения повышенного АД получают, в том числе, и пациенты 80 лет и старше. Накопленные данные позволяют говорить о том, что возраст не является единственным фактором, на основании которого обсуждается модификация целевых уровней АД. Пациенты пожилого возраста часто имеют коморбидные заболевания, у них чаще наблюдаются когнитивное снижение и старческая астения, что тоже должно учитываться при проведении антигипертензивной терапии [3, 8].

Вопрос оптимального уровня АД у пациентов со старческой астенией продолжал изучаться в ряде недавних исследований. В японском исследовании наблюдались 599 пациентов, средний возраст которых составлял 78 лет, у 37% была диагностирована старческая астения. Была установлена следующая ассоциация для отдельных факторов риска и старческой астении (относительный риск (ОР), 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ)): систолическое АД (САД, на каждые 10 мм рт. ст. повышения) 0,83 (0,72–0,95), холестерин низкой плотности (повышение на каждые 10 мг/дл) 0,96 (0,86–1,05), индекс массы тела (на каждые 1 кг/м<sup>2</sup> повышения) 1,03 (0,97–1,10). Благоприятный профиль сердечно-сосудистых факторов риска («метаболический синдром наоборот») оказался фактором, ассоциированным со старческой астенией [9]. При наблюдении за этой когортой в течение 41 месяца была оценена ассоциация со смертностью уровня АД и старческой астенией. Смертность была наименьшей у пациентов без старческой астении и с САД <

140 мм рт. ст. и наибольшей — у пациентов со старческой астенией и САД < 140 мм рт. ст. [10].

В немецком проспективном исследовании при наблюдении 1170 пациентов, средний возраст 73,9 года, в течение 8 лет старческая астения модифицировала взаимосвязь между уровнем АД и смертностью. У пациентов без старческой астении была обнаружена J-образная взаимосвязь с 4-кратным повышением риска смерти при уровне САД < 110 мм рт. ст. (ОР 4,01, 95% ДИ, 1,13–14,28) и 2-кратным — при уровне САД ≥ 160 мм рт. ст. (ОР 1,98 (95% ДИ 0,75–5,27), при САД 140–150 мм рт. ст. ОР был 0,92 (95% ДИ 0,53–1,59). У пациентов со старческой астенией была выявлена тенденция к меньшей смертности при САД ≥ 130 мм рт. ст. [11].

Данные, полученные в российской популяции, также указывают на то, что в пожилом возрасте повышенное АД ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистых событий, но у пациентов со старческой астенией наличие АГ оказывается «защитным» фактором в отношении смерти от любой причины. Так, повышение САД на каждые 20 мм рт. ст. в 2,6 раза повышало риск развития инфаркта миокарда в течение 2,5 лет [отношение шансов (ОШ) 2,637 (95% ДИ 1,014–6,859)], а улучшение контроля АД было ассоциировано с 90-процентным снижением этого риска [ОШ 0,112 (0,013–0,973)], в том числе у пациентов с низкой скоростью ходьбы. Однако уровень САД оказывал парадоксальное влияние на смертность. После поправки на пол, возраст, уровень когнитивных функций, нутритивный статус, снижение автономности, анемию, уровень С-реактивного белка, перенесенные инсульт, инфаркт миокарда риск смерти в группе участников исследования с низкой скоростью ходьбы (< 0,4 м/с) и САД ≥ 140 мм рт. ст. был ниже на 86,3% [ОР 0,137 (95% ДИ 0,041–0,450)], со старческой астенией — на 80,7% [ОР 0,193, 95% ДИ 0,04–0,919)]. Наименьший риск смерти у участников исследования с низкой скоростью ходьбы был выявлен при САД 140–159 мм рт. ст. [ОР 0,049 (95% ДИ 0,009–0,283)], у участников исследования со старческой астенией — при САД 160–180 мм рт. ст. [0,109 (95% ДИ 0,016–0,758)] [12, 13].

Метаанализ 9 наблюдательных исследований с включением 21906 пациентов пожилого возраста оценивал общую смертность при наблюдении в среднем в течение 6 лет. У пациентов со старческой астенией не было обнаружено различий общей смертности в зависимости от уровня САД (< 140 мм рт. ст. против > 140 мм рт. ст. ОР 1,02, 95% ДИ 0,90–1,16), в то время как у пациентов без старческой астении уровень САД < 140 мм рт. ст. ассоциирован с более низким на 14% риском смерти

по сравнению с пациентами с САД > 140 мм рт. ст. (ОР 0,86, 95% ДИ 0,77–0,96) [14].

Таким образом, старческая астения модифицирует взаимосвязь между уровнем АД и смертностью с повышением риска смерти при более низких значениях САД, что должно учитываться при определении целевых значений АД при антигипертензивной терапии.

Исследования HYVET [15] и SPRINT [16] продемонстрировали благоприятные последствия антигипертензивной терапии для снижения риска сердечно-сосудистых событий и смерти как у «крепких» пациентов, так и у пациентов со старческой астенией. Эпидемиологические данные противоречат этим результатам, демонстрируя, что более низкий уровень АД ассоциирован с ухудшением когнитивных функций и повышает смертность у пациентов с низкими физическими возможностями [17, 18].

Сложность определения целевого АД у пожилых пациентов со старческой астенией подчеркивается как этими противоречащими друг другу данными, так и проблемами определения старческой астении как таковой, поскольку подходы, использованные для этого, отличались между исследованиями HYVET и SPRINT и наблюдательными исследованиями в реальной клинической практике. Например, шкала Cardiovascular Health Study представляет собой биологическую модель старческой астении с пятью компонентами — снижение массы тела, утомляемость, слабость, низкая физическая активность, замедленность. Индекс хрупкости рассчитывается как количество дефицитов (симптомов, заболеваний, состояний, инвалидности). Эдмонтонская шкала старческой астении (Edmonton Frail Scale) представляет собой простой опросник, оценивающий социальные, физические, психологические и физиологические факторы [19]. Шкала «Возраст не помеха», принятая в России, оценивает наличие основных гериатрических синдромов разных доменов старческой астении [20].

Кроме шкал для выделения пациентов со старческой астенией, в некоторых исследованиях используют оценку силы пожатия (динамометрия), скорость ходьбы. Такое разнообразие инструментов, использованных в различных исследованиях, затрудняет сравнение их результатов, несмотря на то, что все эти методы являются валидированными. Кроме того, старческая астения подразумевает наличие физического, когнитивного, психологического и социального компонентов, которые влияют как друг на друга, так и на прогрессирование старческой астении. Многие исследования не уточняли, какой компонент и какая коморбидность присутствовали у пациентов со старческой астенией. Гетерогенность

пожилых пациентов со старческой астенией затрудняет применение единого алгоритма для определения целевого уровня АД.

Предлагаются различные методы адаптации стратегии лечения АГ у пациентов со старческой астенией. Экспертами российских научных обществ по примеру европейских коллег был предложен алгоритм, основанный на клинической шкале старческой астении и оценке базовой функциональной активности [3, 8, 21]. Для каждого профиля пациентов при определении стратегии антигипертензивной терапии рекомендуется учитывать потенциальные пользу и риски. Может быть использован и алгоритм, предполагающий двухшаговую оценку старческой астении на основании самооценки пациента и комплексной гериатрической оценки, которая проводится пациентам, идентифицирующим себя как «хрупких» [22]. Недостатком такого подхода является то, что комплексная гериатрическая оценка трудновыполнима в рутинной клинической практике. Клиническая шкала старческой астении, содержащая изображения определенного функционального статуса пациента, позволяет оценить старческую астению «на глазок» [1, 3, 8].

Таким образом, существует ряд подходов и инструментов, которые позволяют достаточно быстро выявить пациента со старческой астенией. С прагматичной точки зрения, эти упрощенные методы достаточны для понимания врачом первичного звена, следует ли адаптировать стратегию антигипертензивной терапии, но для разработки глобального индивидуального плана ведения пациента, безусловно, требуется более глубокая оценка с участием гериатрической команды.

### **Когнитивные функции и артериальное давление**

В настоящее время по-прежнему не ясно, защищает ли антигипертензивная терапия от когнитивного снижения и деменции очень пожилых пациентов. Метаанализы и систематические обзоры РКИ отчетливо указывают на то, что снижение повышенного АД с использованием антигипертензивных препаратов ассоциировано со снижением риска деменции и додементных когнитивных расстройств [23, 24], однако большинство пациентов, включенных в эти исследования, как правило, относились к возрастной группе 60–70 лет. У более пожилых пациентов антигипертензивная терапия не обладала положительными эффектами в отношении когнитивных функций. Например, в исследовании Systolic Hypertension in Europe trial (Syst-Eur): терапия, основанная на антагонисте кальция нитрендипине, снижала риск развития деменции

(сосудистой деменции и болезни Альцгеймера) на 55 % по сравнению с плацебо у пожилых пациентов с изолированной систолической АГ [25]. В исследовании Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) в общей группе пациентов 70–89 лет с мягкой-умеренной АГ не было выявлено значимых различий между кандесартаном и плацебо в отношении динамики когнитивных функций и частоты развития деменции в течение 3,7 лет наблюдения, но было отмечено статистически значимое замедление снижения когнитивных функций, по данным краткой шкалы оценки когнитивных функций у пациентов с исходно сниженным когнитивным статусом (24–28 баллов) [26, 27]. В отличие от Syst-Eur и SCOPE, в исследовании HYVET у пациентов 80 лет и старше отмечался относительный неуспех антигипертензивной терапии в отношении профилактики нейрокогнитивных нарушений. Это, возможно, было связано с поздним началом антигипертензивной терапии для включенных в него пациентов и коротким сроком наблюдения, а также возможной обратной взаимосвязью между когнитивными функциями и уровнем АД, которая отмечается в наблюдательных исследованиях у пациентов этой возрастной группы [28]. В исследовании Leiden 85-plus Study, в которое включались пациенты 85 лет и старше, было показано, что более низкий уровень АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциирован с повышением риска когнитивного снижения [18]. Результаты исследования SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial/Memory and Cognition in Decreased Hypertension) у пациентов с АГ старше 50 лет (средний возраст 68 лет) показали, что интенсивное снижение САД (< 120 мм рт. ст.) по сравнению со стандартным (< 140 мм рт. ст.) не приводит к статистически значимому снижению риска развития вероятной деменции, но снижает риск умеренных когнитивных расстройств и комбинации умеренных когнитивных расстройств и вероятной деменции. Однако это исследование могло не обладать достаточной статистической мощностью ввиду досрочного прекращения исследования и меньшего, чем ожидалось, количества случаев деменции [29].

Пациенты с деменцией не включались в РКИ, что оставляет открытым вопрос об оптимальном уровне целевого АД для прогрессирования когнитивных расстройств. Имеются данные наблюдательных исследований, которые показали, что когнитивные функции снижались при годичном наблюдении у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами или деменцией с САД < 110 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии [30].

Важным аспектом является оценка ассоциации физической и ментальной «хрупкости» с уровнем АД. В группах пациентов в возрасте 70 (n = 1000), 80 (n = 978) и 90 (n = 272) лет были оценены уровни АД, сила пожатия, скорость ходьбы и когнитивные функции. Более низкий уровень САД был ассоциирован с более высокой частотой физической старческой астении у 80-летних, принимающих антигипертензивную терапию. Не было выявлено ассоциации между когнитивными функциями и физической старческой астенией у пациентов, не принимающих антигипертензивные препараты. Если у пациентов в возрасте 70 лет более высокий уровень САД и более низкие когнитивные функции были ассоциированы с физической старческой астенией, то у 90-летних наблюдалась противоположная картина [31].

Имеются данные о разнонаправленной ассоциации когнитивных функций с АД в зависимости от их сохранности. Так, у пациентов с сохранными когнитивными функциями (MMSE  $\geq$  24 баллов) балл снижался по мере увеличения САД, и эта взаимосвязь сохранялась после коррекции по возрасту, полу, индексу массы тела, потреблению алкоголя, курению, анамнезу сахарного диабета и инсульта, нутритивному статусу. У пациентов же со сниженными когнитивными функциями (MMSE < 24 баллов) снижение балла было ассоциировано со снижением АД [32].

Таким образом, остается без ответа большое количество вопросов, касающихся оптимальных целевых уровней АД у пациентов со старческой астенией, с когнитивными нарушениями. Принимая во внимание неоднородность популяции пациентов пожилого и старческого возраста, для врачей, вовлеченных в лечение АГ у этих пациентов, все более актуальными становятся навыки скрининга синдрома старческой астении. Напомним, что скрининг синдрома старческой астении, согласно действующим российским клиническим рекомендациям «Старческая астения», должен проводиться у всех пациентов 60 лет и старше, обращающихся за медицинской помощью [1, 2]. Результаты скрининга позволяют выявить пациентов, нуждающихся в консультации врача-гериатра, проведении комплексной гериатрической оценки и разработке индивидуального плана ведения.

Что касается когнитивных функций, актуально понимание изменения взаимосвязи между уровнем АД и их состоянием с возрастом: для развития когнитивных нарушений и деменции в продвинутом возрасте уровень АД в середине жизни является более важным фактором риска, чем уровень АД, отмечаемый в более позднем возрасте. И это яв-

ляется важнейшим обоснованием своевременного выявления и лечения АГ в более молодом возрасте для сохранения когнитивного здоровья в будущем.

Старческая астения влияет на течение практически всех заболеваний у пациентов старшего возраста и ассоциирована с повышением риска повторных госпитализаций и смертности, формирует порочный круг взаимосвязанных и взаимовлияющих нарушений в физической, когнитивной и социальной сферах жизни. Антигипертензивная терапия может снизить риск инсульта, сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистую смертность в любом возрасте, однако стратегии лечения и целевые уровни АД должны быть адаптированы в зависимости от сохранности пациента/наличия старческой астении.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Наумов А. В., Воробьева Н. М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines on frailty. Russ J Geriatric Med. 2020;(1):11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. In Russian].
2. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Наумов А. В., Воробьева Н. М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(2):115–130. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. Russ J Geriatric Med. 2020;(2):115–130. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130. In Russian].
3. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Остапенко В. С., Шарашкина Н. В. и др. Артериальная гипертензия и антигипертензивная терапия у пациентов старших возрастных групп. Согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Антигипертензивной лиги, Национального общества профилактической кардиологии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(4):642–661. doi:10.20996/1819-6446-2021-07-01 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Ostapenko VS, Sharashkina NV et al. Arterial hypertension and antihypertensive therapy in older patients. The agreed opinion of experts from the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, the Antihypertensive League, the National Society for Preventive Cardiology. Rational Pharmacother Cardiol. 2021;17(4):642–661. doi:10.20996/1819-6446-2021-07-01. In Russian].
4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358(18):1887–1898. doi:10.1056/NEJMoa0801369
5. The SPRINT Research Group; Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, Evans GW et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med. 2021;384(20):1921–1930. doi:10.1056/NEJMoa1901281
6. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;315(24):2673–2682. doi:10.1001/jama.2016.7050
7. Zhang WL, Cai J. STEP to blood pressure management of elderly hypertension: evidence from Asia. Hypertens Res. 2022;45(4):576–582. doi:10.1038/s41440-022-00875-7
8. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. Circ Res. 2019;124(7):1045–1060. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313236
9. Matsuoka M, Inoue T, Shinjo T, Miji A, Tamashiro M, Oba K et al. Cardiovascular risk profile and frailty in Japanese outpatients: the Nambu Cohort Study. Hypertens Res. 2020;43(8):817–823. doi:10.1038/s41440-020-0427-z
10. Ioue T, Matsuoka M, Shinjo T, Tamashiro M, Oba K, Kakazu M et al. Blood pressure, frailty status, and all-cause mortality in elderly hypertensives; The Nambu Cohort Study. Hypertens Res. 2022;45(1):146–154. doi:10.1038/s41440-021-00769-0
11. Kremer KM, Braisch U, Rothenbacher D, Denking M, Dallmeier D; ActiFE Study Group. Systolic blood pressure and mortality in community-dwelling older adults: frailty as an effect modifier. Hypertension. 2022;79(1):24–32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17530
12. Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В., Богданова Т. А., Кузнецова О. Ю. Влияние артериальной гипертензии на смертность и развитие гериатрических синдромов. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):419–427. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-419-427 [Turusheva AV, Kotovskaya YuV, Frolova EV, Bogdanova TA, Kuznetsova OYu. Influence of arterial hypertension on mortality and development of geriatric syndromes. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):419–427. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-419-427. In Russian].
13. Турушева А. В. Патологический вариант старения и возможности его коррекции. 3.1.31. Геронтология и гериатрия. Автореферат д. м. н. Санкт-Петербург. 2022. 47 с. [Turusheva AV. Pathological variant of aging and the possibility of its correction. 3.1.31. Gerontology and geriatrics. Abstract of the Doctor of Medical Sciences. St Petersburg. 2022. 47 p. In Russian].
14. Todd OM, Wilkinson C, Hale M, Wong NL, Hall M, Sheppard JP et al. Is the association between blood pressure and mortality in older adults different with frailty? A systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2019;48(5):627–635. doi:10.1093/ageing/afz072
15. Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. BMC Med. 2015;13:78. doi:10.1186/s12916-015-0328-1
16. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al.; SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: A Randomized Clinical Trial. J Am Med Assoc. 2016;315(24):2673–2682. doi:10.1001/jama.2016.7050
17. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. Arch Intern Med. 2012;172(15):1162–1168. doi:10.1001/archinternmed.2012.2555
18. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with

higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old. Data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing*. 2018;47(4):545–550. doi:10.1093/ageing/afy072

19. Malmstrom TK, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(4):721–726. doi:10.1111/jgs.12735

20. Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Остапенко В. С., Шарашкина Н. В., Мхитарян Е. А., Онучина У. С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии*. 2017;30(2):236–42 [Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, Sharashkina NV, Mkhitarayan EA, Onuchina US et al. Validation of the questionnaire for screening of senile asthenia syndrome in outpatient practice. *Adv Gerontol*. 2017;30(2):236–242. In Russian].

21. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, Ungar A, Agabiti Rosei E, Cherubini A et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67(5):820–825.

22. Liu P, Li Y, Zhang Y, Mesbah SE, Ji T, Ma L. Frailty and hypertension in older adults: current understanding and future perspectives. *Hypertens Res*. 2020;43(12):1352–1360. doi:10.1038/s41440-020-0510-5

23. Gupta A, Perdomo S, Billinger S, Beddhu S, Burns J, Gronseth G. Treatment of hypertension reduces cognitive decline in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(11):e038971. doi:10.1136/bmjopen-2020-038971

24. Hughes D, Judge C, Murphy R, Loughlin E, Costello M, Whiteley W et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2020;323(19):1934–1944. doi:10.1001/jama.2020.4249

25. Forette F, Seux M, Staessen J, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR et al. Prevention of dementia in a randomised double blind placebo controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347–1351. doi:10.1016/S0140-6736(98)03086-4

26. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B et al.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21(5):875–886. doi:10.1097/00004872-200305000-00011

27. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, McKeith IG, Ford GA. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology*. 2008;70(19Pt2):1858–1866. doi:10.1212/01.wnl.0000311447.85948.78

28. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C et al.; HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):683–689. doi:10.1016/S1474-4422(08)70143-1

29. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2019;321(6):553–561. doi:10.1001/jama.2018.21442

30. Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):578–585. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8164

31. Kabayama M, Kamide K, Gondo Y, Masui Y, Nakagawa T, Ogawa M et al. The association of blood pressure with physical frailty and cognitive function in community-dwelling septuagenarians, octogenarians, and nonagenarians: the SONIC study. *Hypertens Res*. 2020;43(12):1421–1429. doi:10.1038/s41440-020-0499-9

32. Ishikawa J, Seino S, Kitamura A, Toba A, Toyoshima K, Tamura Y et al. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2021; 10:200104. doi:10.1016/j.ijcrp.2021.200104

#### Информация об авторах

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «РГНКЦ», ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «РГНКЦ», ORCID: 0000-0002-4193-688X, e-mail: tkacheva@rgnkc.ru.

#### Author information

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work, the Pirogov's Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation — Russian Clinical and Research Center of Gerontology, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Olga N. Tkacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director, the Pirogov's Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation — Russian Clinical and Research Center of Gerontology, ORCID: 0000-0002-4193-688X, e-mail: tkacheva@rgnkc.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.4:616-053.9

## Ортостатическая гипотензия и ее ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные исследования ЭВКАЛИПТ

Н. М. Воробьева, А. В. Лузина, И. П. Малая,  
Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева

Обособленное структурное подразделение  
Российский геронтологический научно-клинический центр  
федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский научно-исследовательский медицинский  
университет имени Н. И. Пирогова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

**Контактная информация:**  
Воробьева Наталья Михайловна,  
ОСП Российский геронтологический  
научно-клинический центр  
ФГБОУ ВО РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,  
ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва,  
Россия, 129226.  
Тел.: +7 (499) 187-64-67.  
E-mail: vorobyeva\_nm@rgnkc.ru

*Статья поступила в редакцию  
20.03.23 и принята к печати 05.04.23.*

### Резюме

**Цель исследования** — оценить распространенность ортостатической гипотензии (ОГ) и проанализировать ее ассоциации с гериатрическими синдромами (ГС) у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет. **Материалы и методы.** Обследовано 4308 человек (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст  $78 \pm 8$  лет), проживающих в 11 регионах РФ, которых распределили на 3 возрастные группы (65–74 года, 75–84 года и  $\geq 85$  лет). Всем участникам выполнена комплексная гериатрическая оценка, которая состояла из двух этапов: 1) анкетирование по специально разработанному опроснику; 2) объективное обследование. Ортостатическая проба выполнена у 3982 (92,4%) пациентов. ОГ диагностировали при снижении систолического артериального давления (АД) на  $\geq 20$  мм рт. ст. или диастолического АД — на  $\geq 10$  мм рт. ст. (или при снижении обоих параметров) в течение 3 минут после перехода в ортостаз. **Результаты.** Частота ОГ у всех обследуемых составила 7,9%, в том числе 6,7% — у лиц в возрасте 65–74 лет, 8,4% — в возрасте 75–84 лет, 8,8% — в возрасте  $\geq 85$  лет ( $p$  для тренда = 0,093). Однофакторный регрессионный анализ показал, что с повышением возраста на каждый 1 год шансы иметь ОГ увеличиваются на 1,4% (отношение шансов [ОШ] 1,014; 95-процентный доверительный интервал [95% ДИ] 1,001–1,028;  $p = 0,042$ ). Однофакторный регрессионный анализ также продемонстрировал, что с наличием ОГ были ассоциированы 5 из 15 изученных ГС: недержание мочи (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,1–1,77;  $p = 0,004$ ) и кала (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,01–2,58;  $p = 0,046$ ), мальнутриция (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,15–2,72;  $p = 0,009$ ), дефицит зрения (ОШ 2,23; 95% ДИ 1,47–3,40;  $p < 0,001$ ) и падения за предшествующий год (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,08–1,75;  $p = 0,010$ ). Многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и пол установил, что только 2 ГС независимо ассоциированы с наличием ОГ: недержание мочи (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,08–1,72;  $p = 0,009$ ) и дефицит зрения (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,37–3,19;  $p = 0,001$ ). **Заключение.** В исследовании ЭВКАЛИПТ впервые получены отечественные данные о распространенности ОГ у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет и изучены ассоциации между ОГ и ГС.

**Ключевые слова:** ортостатическая гипотензия, гериатрический синдром, пожилой пациент, эпидемиологическое исследование

Для цитирования: Воробьева Н. М., Лузина А. В., Малая И. П., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Ортостатическая гипотензия и ее ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные исследования ЭВКАЛИПТ. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):253–265. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-253-265

## Orthostatic hypotension and its associations with geriatric syndromes in subjects over 65 years old: data from EVKALIPT study

N. M. Vorobyeva, A. V. Luzina, I. P. Malaya,  
Yu. V. Kotovskaya, O. N. Tkacheva  
Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov's  
Russian National Research Medical University, Moscow,  
Russia

**Corresponding author:**  
Natalya M. Vorobyeva,  
Russian Gerontology Research and  
Clinical Centre, Pirogov's Russian  
National Research Medical University,  
161<sup>st</sup> Leonova str., Moscow,  
129226 Russia.  
Phone: +7 (499) 187–64–67.  
E-mail: vorobyeva\_nm@rgnkc.ru

Received 20 March 2023;  
accepted 5 April 2023.

### Abstract

**Objective.** To estimate the prevalence of orthostatic hypotension (OH) and analyze its associations with geriatric syndromes (GS) in subjects aged  $\geq 65$  years. **Design and methods.** In total, 4308 subjects (30% males) aged 65 to 107 years (mean age  $78 \pm 8$  years) living in 11 regions of the Russian Federation were examined, who were divided into 3 age subgroups (65–74 years, 75–84 years and  $\geq 85$  years). All participants underwent a comprehensive geriatric assessment, which consisted of two stages: 1) questionnaire on a specially developed questionnaire; 2) objective examination. Orthostatic test was performed in 3982 (92,4%) patients. OH was diagnosed with a decrease in systolic blood pressure (BP) by  $\geq 20$  mm Hg or diastolic BP — by  $\geq 10$  mm Hg (or a decrease in both parameters) within 3 minutes after switching to orthostasis. **Results.** The frequency of OH in all subjects was 7,9%, including 6,7% in subjects aged 65–74 years, 8,4% — 75–84 years, 8,8% —  $\geq 85$  years ( $p$  for trend = 0,093). Univariate regression analysis showed that with an age increase per every 1 year, the odds of OH increased by 1,4% (odds ratio [OR] 1,014; 95% confidence interval [CI] 1,001–1,028;  $p = 0,042$ ). Univariate regression analysis also demonstrated that 5 of the 15 studied GSs were associated with the presence of OH: urinary (OR 1,41; 95% CI 1,12–1,77;  $p = 0,004$ ) and fecal (OR 1,61; 95% CI 1,01–2,58;  $p = 0,046$ ) incontinence, malnutrition (OR 1,77; 95% CI 1,15–2,72;  $p = 0,009$ ), visual deficit (OR 2,23; 95% CI 1,47–3,40;  $p < 0,001$ ) and falls in the previous year (OR 1,37; 95% CI 1,08–1,75;  $p = 0,010$ ). Multivariate regression analysis adjusted for age and sex found that only 2 GSs were independently associated with the presence of OH: urinary incontinence (OR 1,36; 95% CI 1,08–1,72;  $p = 0,009$ ) and visual deficit (OR 2,01; 95% CI 1,37–3,19;  $p = 0,001$ ). **Conclusions.** The EVKALIPT study first obtained domestic data on the prevalence of OH in subjects aged  $\geq 65$  years and studied the associations between OH and GSs.

**Key words:** orthostatic hypotension, geriatric syndrome, elderly patient, epidemiological study

For citation: Vorobyeva NM, Luzina AV, Malaya IP, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Orthostatic hypotension and its associations with geriatric syndromes in subjects over 65 years old: data from EVKALIPT study. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(3):253–265. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-253-265

## Введение

Неукоснительный рост численности пожилого населения создает необходимость тщательного планирования медицинской помощи. Для сохранения достигнутой за последние годы тенденции к увеличению продолжительности жизни пожилых людей и улучшению ее качества необходимо своевременно выявлять и лечить не только хронические возраст-ассоциированные заболевания, но и гериатрические синдромы (ГС). Одним из ГС, влияющих на прогноз людей пожилого возраста, является ортостатическая гипотензия (ОГ) [1–3].

ОГ определяется как стойкое снижение систолического артериального давления (АД) более чем на 20 мм рт. ст. или диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода из горизонтального положения в вертикальное [4]. Пожилой возраст предрасполагает к возникновению ОГ в силу того, что физиологические механизмы регуляции АД в ответ на изменение положения тела со временем ослабевают [5]. Эти изменения связаны со снижением чувствительности барорефлекса к симпатической стимуляции [1, 5, 6], нарушением реакции на жажду, снижением функции почек и податливости миокарда, что препятствует адекватному наполнению желудочков во время диастолы. Все это приводит к депонированию в брюшной полости и нижних конечностях около 500 мл крови, ограничивая венозный возврат и уменьшая ударный объем [7]. Тяжелые симптомные эпизоды ОГ могут быть спровоцированы неконтролируемым течением артериальной гипертензии, низким объемом циркулирующей крови (кровотечение, недостаточное пероральное потребление жидкости, использование диуретиков, рвота, диарея) или наличием длительной иммобилизации и госпитализации [1, 5, 8].

В ряде проспективных исследований было продемонстрировано, что у лиц пожилого возраста ОГ является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [9–13]. Клинические проявления ОГ у пожилых людей связаны со снижением качества жизни [14], высоким риском падений, обмороков и переломов [15–17]. Вне зависимости от клинических проявлений наличие ОГ в пожилом возрасте взаимосвязано с такими ГС, как синдром старческой астении [18–20], когнитивные нарушения [21] и снижение физического функционирования [22], а также с некоторыми хроническими заболеваниями: ишемической болезнью сердца [13], сердечной недостаточностью [11, 23, 24] и инсультом [25].

По данным зарубежных исследований, распространенность ОГ у амбулаторных гериатрических пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет варьирует в широких пределах: от 3,5% [26] до 62,5% [27], тогда как

в нашей стране данные о распространенности ОГ у лиц пожилого и старческого возраста отсутствуют, а сама ОГ является малоизученным ГС.

В 2018 году по инициативе Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Российского геронтологического научно-клинического центра в сотрудничестве с Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики» было организовано, начато и в 2020 году завершено крупное эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ (Эпидемиологическое исследование распространенности гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных заболеваний у пожилых людей в регионах РФ с разными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками), целью которого являлось получение отечественных данных о распространенности возраст-ассоциированных и хронических неинфекционных заболеваний, старческой астении и других ГС у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет, а также анализ их вклада в показатели общего состояния здоровья и функционального статуса. В исследовании ЭВКАЛИПТ изучили распространенность 15 ГС, одним из которых является ОГ.

**Цель исследования** — оценить распространенность ОГ и проанализировать ее ассоциации с ГС у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет.

## Материалы и методы

В эпидемиологическом исследовании ЭВКАЛИПТ принимали участие лица, проживающие в 11 регионах РФ (Республики Башкортостан, Дагестан и Чувашия; Воронеж и Воронежская область; Москва; Саратов; Санкт-Петербург и Ленинградская область; Ивановская, Рязанская, Самарская и Смоленская области), которые были обследованы в период с апреля 2018 года по октябрь 2019 года. Критериями включения являлись возраст  $\geq 65$  лет и письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с протоколом участники распределили на 3 возрастные подгруппы (65–74 года, 75–84 года и  $\geq 85$  лет).

Всем пациентам выполнили комплексную гериатрическую оценку, которая состояла из двух этапов: 1) анкетирование по специально разработанному опроснику; 2) объективное обследование. Она проводилась одновременно силами врача-гериатра и гериатрической медицинской сестры по месту нахождения или проживания пациента (в стационаре, поликлинике, интернате/доме престарелых или на дому).

Опросник включал модули «Социально-экономический статус», «Трудовой анамнез», «Факторы

риска хронических неинфекционных заболеваний», «Хронические неинфекционные заболевания», «Лекарственная терапия», «Акушерско-гинекологический анамнез», «Падения и риск падений», «Хроническая боль», «Сенсорные дефициты», «Состояние полости рта», «Недержание мочи и кала», «Использование вспомогательных средств», «Результаты лабораторного обследования», а также ряд стандартизованных шкал: скрининговую шкалу «Возраст не помеха», гериатрическую шкалу депрессии GDS-15, шкалу базовой повседневной активности (индекс Бартел), шкалу инструментальной функциональной активности Лоутона, скрининговую часть краткой шкалы оценки питания MNA, индекс коморбидности Charlson [28], визуально-аналоговую шкалу для самооценки качества жизни, состояния здоровья, интенсивности болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней.

Объективное обследование включало в себя:

- 1) краткую батарею тестов физического функционирования;
- 2) динамометрию;
- 3) измерение скорости ходьбы;
- 4) тест Мини-Ког;
- 5) измерение роста и массы тела, расчет индекса массы тела;
- 6) измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- 7) ортостатическую пробу.

Все используемые в исследовании тесты, шкалы и опросники (за исключением индекса коморбидности Charlson) представлены в российских клинических рекомендациях «Старческая астения» [29–30]. Подробный протокол исследования и базовые характеристики участников описаны в нашей ранее опубликованной статье [31].

Врач оценивал когнитивные функции и заполнял модули «Хронические неинфекционные заболевания», «Лекарственная терапия», «Акушерско-гинекологический анамнез» и «Результаты лабораторного обследования». Медицинская сестра заполняла все остальные модули и проводила объективное обследование.

При проведении ортостатической пробы измеряли АД в положении лежа и через 1 и 3 минуты после перехода в ортостаз. ОГ диагностировали при снижении систолического АД на  $\geq 20$  мм рт. ст. или диастолического АД на  $\geq 10$  мм рт. ст. или при снижении обоих параметров.

Помимо ОГ, определяли наличие следующих ГС: 1) синдром старческой астении; 2) депрессия; 3) мальнутриция; 4) недержание мочи; 5) недержание кала; 6) когнитивные нарушения; 7) базовая зависимость в повседневной жизни; 8) инструментальная зависимость в повседневной жизни; 9) падения (за предшествующий год); 10) дефицит зрения; 11) дефицит слуха; 12) сенсорный дефицит (любой); 13) хронический болевой синдром; 14) пролежни.

*Характеристика участников.* Всего в исследовании ЭВКАЛИПТ включили 4308 пациентов (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст 78 лет). Большинство (60%) участников были обследованы в условиях поликлиники, каждый пятый — в стационаре (20%) или на дому (19%), 1% — в интернатах/домах престарелых. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Среди обследованных преобладали лица с избыточной массой тела (41%), доля пациентов с ожирением и нормальной массой тела была практически одинаковой (30% и 28%), у 1,3% участников выявлен дефицит массы тела. Среди пациентов с ожирением значительно преобладали участники с первой степенью ожирения. С увеличением возраста отмечены снижение роста, массы тела, индекса массы тела, доли лиц с ожирением и степени выраженности ожирения, а также увеличение пропорции пациентов с нормальной массой тела и дефицитом массы тела. Доля лиц с избыточной массой тела примерно одинакова во всех возрастных подгруппах. Средние значения систолического и диастолического АД и ЧСС соответствовали норме у всех пациентов, однако с возрастом также отмечается снижение диастолического АД и, соответственно, повышение пульсового АД при практически одинаковых значениях систолического АД и ЧСС.

*Статистический анализ* данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Соответствие вида распределения количественных переменных нормальному (гауссову) распределению анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данных результаты представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее,  $SD$  — стандартное отклонение; при распределении, отличном от нормального, — как  $Me$  (25%; 75%), где  $Me$  — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Качественные порядковые переменные представлены как  $Me$  (25%; 75%). В ряде случаев для наглядности (при одинаковых значениях медианы) качественные порядковые переменные представлены одновременно как  $Me$  (25%; 75%) и  $M \pm SD$ . Пропущенные значения не восполняли. Для межгрупповых сравнений использовали критерии Стьюдента, Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса,  $\chi^2$  Пирсона и двусторонний точный тест Фишера (в случае, если ожидаемая частота в какой-либо из ячеек менее 5). Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ). Многофакторный анализ проводили с поправкой на возраст и пол; использовали метод прямого

Таблица 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛИЦ  
В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ (n = 4308)

Показатель	Все паци- енты (n = 4308)	Возрастные подгруппы			p для тренда
		65–74 года (n = 1583)	75–84 года (n = 1519)	$\geq 85$ лет (n = 1206)	
Возраст, годы (M $\pm$ SD)	78,3 $\pm$ 8,4	69,1 $\pm$ 2,6	79,4 $\pm$ 2,5	88,9 $\pm$ 3,3	–
Мужской пол, %	29,7	31,9	27,3	29,9	<b>0,020</b>
Рост, м (M $\pm$ SD)	1,63 $\pm$ 0,09	1,64 $\pm$ 0,08	1,62 $\pm$ 0,08	1,61 $\pm$ 0,09	<b>&lt; 0,001</b>
Масса тела, кг (M $\pm$ SD)	73,9 $\pm$ 14,3	78,3 $\pm$ 14,5	73,3 $\pm$ 13,3	68,9 $\pm$ 13,2	<b>&lt; 0,001</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M $\pm$ SD)	27,9 $\pm$ 5,0	29,0 $\pm$ 5,2	27,9 $\pm$ 4,9	26,6 $\pm$ 4,4	<b>&lt; 0,001</b>
Масса тела, %:					
Дефицит	1,3	1,0	0,9	2,2	<b>0,007</b>
Норма	27,6	21,3	28,4	34,7	<b>&lt; 0,001</b>
Избыток	40,9	41,1	39,6	42,2	0,414
Ожирение	30,2	36,6	31,1	21,0	<b>&lt; 0,001</b>
Степени ожирения, % (n = 1264):					
I	72,2	66,8	75,0	78,8	<b>0,001</b>
II	21,6	24,2	20,2	18,4	0,118
III	6,3	9,0	4,8	2,8	<b>0,001</b>
Систолическое АД, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	136,1 $\pm$ 16,5	136,4 $\pm$ 16,6	136,0 $\pm$ 16,0	135,8 $\pm$ 17,0	0,819
Систолическое АД $\geq 140$ мм рт. ст., %	38,8	38,5	39,0	39,1	0,936
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	80,2 $\pm$ 9,5	81,6 $\pm$ 9,5	80,1 $\pm$ 9,2	78,5 $\pm$ 9,7	<b>&lt; 0,001</b>
Диастолическое АД $\geq 90$ мм рт. ст., %	18,1	21,4	17,3	14,8	<b>&lt; 0,001</b>
Пульсовое АД, мм рт. ст. (M $\pm$ SD)	55,9 $\pm$ 13,0	54,8 $\pm$ 12,5	55,8 $\pm$ 12,4	57,3 $\pm$ 14,0	<b>&lt; 0,001</b>
ЧСС, уд/мин (M $\pm$ SD)	72,7 $\pm$ 8,6	72,6 $\pm$ 8,3	73,0 $\pm$ 9,1	72,3 $\pm$ 8,3	0,111
ЧСС $> 80$ уд/мин, %	13,7	12,8	15,1	13,3	0,175

**Примечание:** АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

пошагового отбора переменных (критерии пошагового отбора: включение в модель при  $p = 0,05$ ; удаление из модели при  $p = 0,1$ ); пропущенные значения построчно удаляли. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

### Результаты

Ортостатическую пробу выполнили у 3982 (92,4%) из 4308 пациентов. Частота ОГ у всех обследуемых составила 7,9%. С повышением возраста отмечена тенденция к увеличению распространенности ОГ (рис.).

По сравнению с больными без ОГ у пациентов с ОГ имела тенденция к увеличению возраста (79,3  $\pm$  8,4 против 78,3  $\pm$  8,4 года;  $p = 0,063$ ) и пропорции женщин (74,8% против 70,1%;  $p = 0,077$ ). Распространенность ОГ среди мужчин и женщин составила 6,7% и 8,4% соответственно ( $p = 0,077$ ). Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что с повышением возраста на каждый 1 год шансы иметь ОГ увеличиваются на 1,4% (ОШ 1,014; 95% ДИ 1,001–1,028;  $p = 0,042$ ), а гендерная принадлеж-

ность не ассоциирована с наличием ОГ (ОШ для женщин 1,27; 95% ДИ 0,97–1,65;  $p = 0,077$ ).

По результатам комплексной гериатрической оценки, гериатрический статус пациентов с ОГ существенно не отличался от такового у лиц без ОГ. У пациентов с ОГ оказались ниже сумма баллов по краткой шкале оценки питания MNA и индекс Бартел и выше — сумма баллов по гериатрической шкале депрессии GDS-15 и скрининговой шкале «Возраст не помеха» (табл. 2). При практически одинаковой сумме баллов краткой батареи тестов физического функционирования у больных с ОГ выявлена тенденция к увеличению скорости ходьбы, при этом доля лиц со снижением скорости ходьбы среди них была значимо ниже, чем среди пациентов без ОГ. Нужно отметить, что, несмотря на более низкое значение индекса Бартел и более высокое — суммы баллов по шкале GDS-15, доля лиц с наличием базовой повседневной зависимости и вероятной депрессии среди обследуемых с наличием и отсутствием ОГ оказалась сопоставима (табл. 3).

**Рисунок. Распространенность ортостатической гипотензии у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от возрастной подгруппы (n = 3982)**

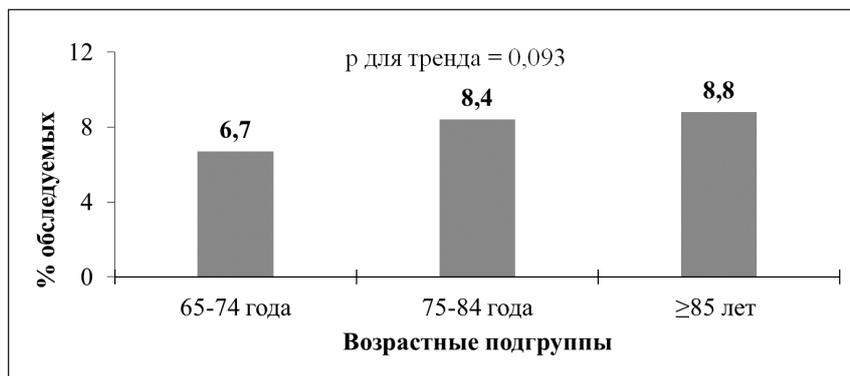


Таблица 2

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ (n = 3982)**

Показатель	Ортостатическая гипотензия		p
	Есть (n = 314)	Нет (n = 3668)	
Скрининг «Возраст не помеха», баллы Me (25%; 75%) M $\pm$ SD	3 (1; 4) 2,9 $\pm$ 1,9	3 (1; 4) 2,6 $\pm$ 1,8	0,008
Краткая батарея тестов физического функционирования, баллы*	6 (3; 9)	6 (3; 9)	0,694
Сила сжатия кисти, кг*	Мужчины	22 (16; 29)	0,764
	Женщины	16 (10; 22)	0,679
Снижение силы сжатия кисти, %	70,9	70,4	0,853
Скорость ходьбы, м/с*	0,67 (0,50; 0,83)	0,62 (0,46; 0,83)	0,094
Снижение скорости ходьбы, %	48,2	55,7	<b>0,016</b>
Тест Мини-Ког, баллы*	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,357
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы Me (25%; 75%) M $\pm$ SD	95 (85; 100) 87,1 $\pm$ 18,6	95 (85; 100) 89,6 $\pm$ 15,8	0,018
Шкала инструментальной активности в повседневной жизни Лоутона, баллы*	7 (5; 8)	7 (5; 8)	0,880
Краткая шкала оценки питания MNA (скрининговая часть), баллы Me (25%; 75%) M $\pm$ SD	12 (10; 13) 11,3 $\pm$ 2,3	12 (10; 13) 11,7 $\pm$ 2,1	<b>&lt; 0,001</b>
Гериатрическая шкала депрессии GDS-15, баллы*	5 (2; 9)	4 (2; 8)	<b>0,035</b>
Самооценка качества жизни по визуально-аналоговой шкале, баллы*	6 (5; 8)	7 (5; 8)	0,348
Самооценка состояния здоровья по визуально-аналоговой шкале, баллы*	5 (4; 7)	5 (5; 7)	0,085
Самооценка боли по визуально-аналоговой шкале в момент осмотра, баллы*	3 (0; 5)	3 (0; 5)	0,766
Самооценка боли по визуально-аналоговой шкале за послед- нюю неделю, баллы*	4 (2; 6)	4 (2; 6)	0,796

Примечание: \* — результаты представлены как Me (25%; 75%).

Таблица 3

**ЧАСТОТА ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ (n = 3982)**

Показатель, %	Ортостатическая гипотензия		p
	Есть (n = 314)	Нет (n = 3668)	
Хронический болевой синдром	90,1	86,9	0,102
Базовая зависимость в повседневной жизни	65,0	60,3	0,107
Синдром старческой астении	61,1	61,6	0,885
Когнитивные нарушения	61,0	60,1	0,777
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	53,2	53,0	0,942
Недержание мочи	52,9	44,4	0,004
Вероятная депрессия	50,8	47,4	0,248
Падения за предшествующий год	36,7	29,7	<b>0,009</b>
Сенсорный дефицит (любой)	17,8	14,4	0,104
Дефицит слуха	11,8	11,4	0,836
Дефицит зрения	8,9	4,2	< 0,001
Мальнутриция	8,3	4,9	<b>0,008</b>
Недержание кала	6,7	4,3	<b>0,045</b>
Пролежни	1,6	1,9	0,667

У пациентов с ОГ была выше, чем у лиц без ОГ, частота некоторых ГС, таких как недержание мочи, дефицит зрения, мальнутриция, недержание кала и падения за предшествующий год (табл. 3). Наиболее распространенными ГС среди больных с ОГ оказались хронический болевой синдром (90%), базовая (65%) и инструментальная (53%) зависимость в повседневной жизни, синдром старческой астении (61%), когнитивные нарушения (61%), недержание мочи (53%) и вероятная депрессия (51%).

Пациенты с наличием и отсутствием ОГ одинаково часто использовали любые вспомогательные средства (за исключением очков/линз) (табл. 4). Больные с ОГ значительно реже пользовались очками/линзами, при этом частота дефицита зрения среди них была в 2,1 раза выше по сравнению с лицами без ОГ (табл. 3).

Взаимосвязи между ОГ и другими ГС изучили при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали ОГ, а в качестве независимых — 5 ГС с уровнем значимости  $p < 0,05$  по результатам сравнительного анализа пациентов с наличием и отсутствием ОГ. Однофакторный анализ показал, что наличие данных ГС повышает шансы выявления ОГ в 1,4–2,2 раза (табл. 5).

В последующий многофакторный регрессионный анализ (с поправкой на возраст и пол) включили 5 ГС с уровнем значимости  $p < 0,05$  по результатам

однофакторного анализа. Многофакторный анализ показал, что 2 из них (недержание мочи и дефицит зрения) независимо ассоциированы с ОГ (табл. 6). Очередность включения переменных в модель была следующей: дефицит зрения, недержание мочи. Возраст и пол не были ассоциированы с наличием ОГ в многофакторной модели.

По результатам однофакторного анализа наиболее сильные ассоциации выявлены между ОГ и дефицитом зрения (ОШ = 2,23). Более того, по данным многофакторного анализа, дефицит зрения оказался одним из двух независимых предикторов ОГ с наиболее высоким значением ОШ (2,01). При этом, как было упомянуто выше, больные с ОГ значительно реже использовали очки/линзы. Так, среди пациентов с ОГ и дефицитом зрения ( $n = 28$ ) частота использования очков оказалась в 3,2 раза ниже по сравнению с больными с ОГ, не имеющими дефицита зрения ( $n = 286$ ) (25% против 80,8%;  $p < 0,001$ ). Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что использование очков снижает шансы иметь ОГ на 74% (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,11–0,66;  $p = 0,004$ ) отдельно у пациентов с дефицитом зрения ( $n = 182$ ) и на 26% (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,57–0,97;  $p = 0,031$ ) у всех обследуемых ( $n = 3982$ ) вне зависимости от наличия или отсутствия ОГ. Таким образом, полученные данные указывают на важность коррекции дефицита зрения с целью предотвращения ОГ.

Таблица 4

**ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИИ (n = 3982)**

Показатель	Ортоstaticическая гипотензия		p
	Есть (n = 314)	Нет (n = 3668)	
Использование вспомогательных средств, %	91,7	93,0	0,378
Количество вспомогательных средств, Ме (25%; 75%)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,958
Очки/линзы, %	75,8	80,8	0,031
Слуховой аппарат, %	7,6	7,3	0,840
Зубные протезы, %	59,6	60,2	0,831
Трость, %	37,9	33,3	0,097
Костыли, %	1,9	2,4	0,604
Ходунки, %	3,8	3,7	0,938
Инвалидное кресло, %	1,9	1,3	0,298
Ортопедическая обувь, %	4,5	5,2	0,551
Ортопедические стельки, %	9,2	10,9	0,352
Ортопедический корсет, %	4,5	5,0	0,648
Урологические прокладки, %	13,7	13,9	0,928
Памперсы/впитывающие пеленки, %	5,1	5,3	0,899
Вспомогательные средства для облегчения мобильности (трость, костыли, ходунки, инвалидное кресло), %	40,8	36,2	0,103
Абсорбирующее белье при недержании мочи/кала (урологические прокладки, памперсы, впитывающие пеленки), %	16,6	16,6	0,984

Таблица 5

**АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ И ДРУГИМИ ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ (ОДНОФАКТОРНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ)**

Герiatricкий синдром	n	ОШ	95% ДИ	p
Падения за предшествующий год	3979	1,37	1,08–1,75	<b>0,010</b>
Недержание мочи	3982	1,41	1,12–1,77	<b>0,004</b>
Недержание кала	3982	1,61	1,01–2,58	<b>0,046</b>
Мальнутриция	3982	1,77	1,15–2,72	<b>0,009</b>
Дефицит зрения	3982	2,23	1,47–3,40	<b>&lt; 0,001</b>

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал. Зависимая переменная — ортоstaticическая гипотензия.

Таблица 6

**АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ И ДРУГИМИ ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ (МНОГОФАКТОРНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ С ПОПРАВКОЙ НА ВОЗРАСТ И ПОЛ) (n = 3943)**

Герiatricкий синдром	ОШ	95% ДИ	p
Недержание мочи	1,36	1,08–1,72	<b>0,009</b>
Дефицит зрения	2,01	1,37–3,19	<b>0,001</b>

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал. Зависимая переменная — ортоstaticическая гипотензия.

### Обсуждение

Представлены результаты первого российского масштабного эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ, целью которого являлось изучение распространенности ГС и хронических заболеваний и их ассоциаций у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет, проживающих в 11 регионах РФ с различными демографическими, климатическими и социально-экономическими характеристиками. В данной работе изучена распространенность одного из ГС — ОГ. В нашей работе распространенность ОГ у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет оказалась невысокой и в целом составила 7,9%, а с повышением возраста отмечена лишь тенденция к увеличению частоты ОГ (от 6,7% у лиц в возрасте 65–74 года до 8,8% у лиц старше 85 лет;  $r$  для тренда = 0,093). Однофакторный регрессионный анализ показал, что с увеличением возраста на каждый 1 год шансы иметь ОГ повышаются на 1,4%.

Похожие результаты были получены в ирландском исследовании TILDA [32], в котором участвовали 4475 человек в возрасте  $\geq 50$  лет. Распространенность ОГ в целом оказалась практически такой же, как и в нашей работе, и составила 6,9%. Однако с увеличением возраста частота ОГ существенно возрастала (от 4,2% у лиц в возрасте 50–59 лет до 18,5% у лиц в возрасте  $\geq 80$  лет), тогда как в нашей работе была выявлена только тенденция к увеличению частоты. При этом следует принять во внимание более молодой возраст участников исследования TILDA и отличающиеся возрастные интервалы. Авторы также отмечают, что у женщин распространенность ОГ оказалась выше, чем у мужчин (8,1% против 5,5%; значение  $p$  не указано), в то время как в нашем исследовании при близких частотах была выявлена лишь тенденция к большей распространенности ОГ у женщин (8,4% против 6,7%;  $p = 0,077$ ), а однофакторный регрессионный анализ не подтвердил наличие ассоциации между женским полом и ОГ.

Увеличение распространенности ОГ с возрастом подтверждают и другие исследования. Например, в одном из них [33] сообщается о повышении частоты ОГ от 5% у лиц моложе 50 лет до 30% у лиц старше 70 лет. По данным опубликованного в 2020 году систематического обзора и метаанализа 20 исследований, объединивших 24967 проживающих дома участников в возрасте  $\geq 60$  лет, распространенность ОГ составила 22,2% [34]. Однако исследователи отмечают существенные различия в методах, используемых для верификации ОГ в разных исследованиях, и значительную неоднородность полученных результатов (индекс гетерогенности  $I^2 > 90\%$ ).

Увеличение распространенности ОГ с возрастом связано не только с истощением физиологических

механизмов регуляции АД, но и с повышением распространенности хронических возраст-ассоциированных заболеваний. Так, имеются доказательства взаимосвязи ОГ с нейродегенеративными заболеваниями [35], инсультом [25], ишемической болезнью сердца [13], сердечной недостаточностью [11, 23, 24], артериальной гипертензией [13] и сахарным диабетом [36]. В данной статье мы не анализировали ассоциации ОГ с хроническими заболеваниями, поскольку этому будет посвящена отдельная публикация, в которой мы также планируем обсудить взаимосвязи ОГ с уровнем АД и ЧСС.

В исследовании ЭВКАЛИПТ у пожилых людей оценивали наличие 15 ГС (включая ОГ), однако лишь 5 из них были ассоциированы с ОГ по данным однофакторного регрессионного анализа: недержание мочи (ОШ 1,41), недержание кала (ОШ 1,61), мальнутриция (ОШ 1,77), дефицит зрения (ОШ 2,23) и падения (ОШ 1,37). Ранее в зарубежных исследованиях были выявлены взаимосвязи ОГ со снижением физической активности [22], синдромом старческой астении [18–20], мальнутрицией [37–38], саркопенией [39], падениями [16, 40, 41] и деменцией [25].

Так, в недавно опубликованном исследовании S. E. Kosyigit и соавторов (2021) по оценке влияния нутритивного статуса на риск ОГ участвовали 692 пациента (средний возраст  $77 \pm 7$  лет; 65% женщин) [37]. Распространенность ОГ составила 31,9%, мальнутриции и риска мальнутриции — 7,4% и 13,3% соответственно. Пациентов с нормальным нутритивным статусом рассматривали как референсную категорию с ОШ = 1,0. По сравнению с ними у лиц с риском мальнутриции шансы иметь ОГ были выше на 64% (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,03–2,62;  $p = 0,035$ ), а у пациентов с мальнутрицией — в 2,5 раза (ОШ 2,48; 95% ДИ 1,35–4,54;  $p = 0,003$ ). В нашей работе при выполнении регрессионного анализа нутритивный статус рассматривали как бинарную переменную (0 — нет мальнутриции [включает пациентов с нормальным статусом питания и риском мальнутриции]; 1 — мальнутриция), поэтому для сравнения полученных нами результатов с данными исследования S. E. Kosyigit и соавторов (2021) мы дополнительно выполнили регрессионный анализ аналогичным образом. В нашем исследовании распространенность мальнутриции была 5,1%, а риска мальнутриции — 33,7%. По сравнению с пациентами с нормальным статусом питания у лиц с риском мальнутриции шансы иметь ОГ оказались выше на 39% (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,09–1,77;  $p = 0,008$ ), а у пациентов с мальнутрицией — в 2 раза (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,29–3,12;  $p = 0,002$ ), то есть полученные нами данные очень близки к результатам, полученным S. E. Kosyigit и соавторами (2021), несмотря на раз-

ную распространенность ОГ и риска мальнутриции в исследуемых выборках.

Помимо оценки влияния нутритивного статуса на риск ОГ, исследователи наблюдали пациентов в течение 6 месяцев и отметили, что улучшение статуса питания оказывает положительное влияние на когнитивные функции, равновесие и походку, а также приводит к значимому снижению количества падений у пациентов с ОГ (в среднем с 0,71 до 0,43;  $p = 0,034$ ). Это можно объяснить тем, что регулирование питания, особенно за счет повышения потребления белка, способствует увеличению мышечной массы и силы, улучшению функционального статуса и способности поддерживать баланс. Увеличение мышечной силы способствует поддержанию пострурального АД, поддерживая тонус сосудов и оказывая влияние на ортостатическую регуляцию АД [42]. К сожалению, в этой работе не проводили ортостатическую пробу через 6 месяцев, поэтому нельзя утверждать, что улучшение нутритивного статуса может приводить к снижению частоты ОГ.

Взаимосвязи ОГ с падениями были продемонстрированы в многочисленных исследованиях. Например, по данным метаанализа 50 исследований с участием почти 50 тысяч пациентов [40], наличие ОГ повышало шансы упасть на 73 % (ОШ 1,73; 95 % ДИ 1,50–1,99), а в исследовании С. McDonald и (2017) у пациентов с ОГ в возрасте  $\geq 65$  лет шансы упасть были выше в 10 раз (ОШ 10,30; 95 % ДИ 1,70–61,43;  $p = 0,011$ ) по сравнению с пациентами без ОГ [41]. Механизмы, объясняющие взаимосвязь ОГ и падений, связаны с синкопальными эпизодами [43] и церебральной гипоперфузией, которая приводит к нарушению мозговых функций, равновесия и походки [44], а хронически повторяющиеся эпизоды церебральной гипоперфузии вызывают повреждение белого вещества головного мозга, что также приводит к нарушению походки и равновесия [45].

В нашей работе одним из двух независимых предикторов ОГ был дефицит зрения. Пациенты с ОГ, как оказалось, значительно реже пользуются очками/линзами вне зависимости от наличия или отсутствия дефицита зрения (под дефицитом зрения подразумевалось, что из-за плохого зрения пациент испытывает трудности и проблемы в повседневной жизни, при этом он либо не использует очки, либо очки подобраны неправильно и не компенсируют имеющийся дефицит). Более того, была убедительно продемонстрирована польза коррекции дефицита зрения для уменьшения риска развития ОГ. Так, использование очков снижает шансы иметь ОГ на 74 % отдельно у пациентов с дефицитом зрения ( $n = 182$ ) и на 26 % у всех обследуемых ( $n = 3982$ ) вне зависимости от наличия или отсутствия дефицита зрения.

Взаимосвязь между ОГ и дефицитом зрения может быть обусловлена ишемией сетчатки и затылочной доли головного мозга, возникающей при ОГ [46].

Вторым независимым предиктором ОГ среди ГС оказалось недержание мочи. В настоящий момент в доступных источниках отсутствуют публикации, описывающие взаимосвязи ОГ с недержанием мочи.

В нашем исследовании не было обнаружено ассоциаций ОГ с синдромом СА и когнитивными нарушениями, которые были выявлены в других исследованиях. Это может быть связано с тем, что, помимо различий в исследуемых выборках, в том числе по распространенности ОГ и ГС, возрасту, полу и другим характеристикам, в разных исследованиях для выявления ГС использовали различные диагностические тесты и шкалы. Так, в нашей работе для оценки когнитивных функций использовали только один скрининговый тест Мини-Ког, тогда как в других исследованиях использовали другие тесты или проводили комплексное нейропсихологическое тестирование. Например, в работе А. М. Rawlings и соавторов (2018) использовали тесты отсроченного воспроизведения слов, беглости речевых ответов и замены цифровых символов по пересмотренной шкале Векслера для оценки интеллекта у взрослых, а итоговое обследование, целью которого являлась верификация деменции, включало дополнительные тесты на оценку памяти, исполнительной и языковой функций [25]. Оказалось, что у пациентов с ОГ риск развития деменции за период более чем 20-летнего проспективного наблюдения (медиана 24 года) был выше на 54 % (отношение рисков 1,54; 95 % ДИ 1,20–1,97) по сравнению с лицами без ОГ.

Также нужно отметить, что взаимосвязи ОГ с когнитивными нарушениями выявлены далеко не во всех исследованиях. Например, в крупном метаанализе [21], для которого было отобрано 32 из 3266 рассмотренных исследований с общим количеством участников 28980, распространенность ОГ варьировала от 3,3 % до 58 %. В 18 из 32 исследований были выявлены ассоциации между ОГ и снижением когнитивных функций, тогда как в 14 работах сообщалось об отсутствии взаимосвязей. Для оценки когнитивных функций наиболее часто использовали краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE). Метаанализ показал, что применение более чем одного инструмента оценки когнитивных функций увеличивало вероятность выявления взаимосвязей между ОГ и когнитивными нарушениями. Наличие ОГ повышало шансы выявления когнитивных нарушений на 19 % (ОШ 1,19; 95 % ДИ 1,00–1,42;  $p = 0,048$ ).

Для выявления синдрома старческой астении также используются различные диагностические

алгоритмы. Например, в исследовании S. E. Kosuyigit и соавторов (2019) с участием 496 пациентов (средний возраст  $75,4 \pm 7,4$  года; 70% женщин) применяли фенотипическую модель хрупкости L. Fried, а ортостатическую реакцию оценивали отдельно через 1, 3 и 5 минут после перехода в ортостаз [20]. Распространенность ОГ составила 22,8% через 1 минуту, 21,8% — через 3 минуты и 23,1% — через 5 минут. При этом взаимосвязи с синдромом старческой астении были обнаружены только для пациентов с ОГ, развившейся через 1 минуту после перехода в ортостаз (ОШ 3,39; 95% ДИ 1,08–10,59;  $p = 0,032$ ). После внесения в модель поправки на возраст, наличие деменции и артериальной гипертензии, результаты теста «Встань и иди», индекс ADL (инструментальная повседневная активность) эта ассоциация сохраняла свою значимость, но несколько ослабевала (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,14–2,41;  $p = 0,007$ ). В другом исследовании [18] для выявления синдрома старческой астении использовали клиническую шкалу хрупкости (Clinical Frailty Scale), которая является субъективной и не предполагает выполнение таких объективных тестов, как динамометрия, измерение скорости ходьбы и так далее, используемых в других диагностических алгоритмах. При проведении многофакторного регрессионного анализа была обнаружена взаимосвязь между ОГ и синдромом старческой астении (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2–2,7), однако эта ассоциация утрачивала силу после внесения в модель поправки на уровень физической активности (ОШ 1,4; 95% ДИ 0,7–2,6). Таким образом, результаты исследований в значительной мере определяются тем, какие методики были использованы для выявления ОГ и других ГС.

В нашем исследовании ОГ рассматривали как ГС, однако в пожилом возрасте ОГ не всегда связана только с истощением физиологических механизмов регуляции АД, а может быть ассоциирована с различными хроническими заболеваниями или развиваться после приема некоторых лекарственных препаратов (например, антипсихотических или гипотензивных средств). Взаимосвязи ОГ с хроническими заболеваниями и лекарственной терапией будут рассмотрены в одной из наших следующих публикаций.

### Выводы

1. Распространенность ОГ у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет оказалась невысокой и в целом составила 7,9%. Однофакторный регрессионный анализ показал, что с увеличением возраста на каждый 1 год шансы иметь ОГ повышаются на 1,4% (ОШ 1,014; 95% ДИ 1,001–1,028;  $p = 0,042$ ).

2. По данным однофакторного регрессионного анализа, наличие 5 из 15 изученных ГС (недержание мочи и кала, мальнутриция, дефицит зрения, падения за предшествующий год) повышает шансы выявления ОГ в 1,4–2,2 раза.

3. Многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и пол продемонстрировал, что только 2 ГС — недержание мочи (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,08–1,72;  $p = 0,009$ ) и дефицит зрения (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,37–3,19;  $p = 0,001$ ) — независимо ассоциированы с наличием ОГ.

4. Однофакторный регрессионный анализ показал, что использование очков снижает шансы иметь ОГ на 74% (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,11–0,66;  $p = 0,004$ ) отдельно у пациентов с дефицитом зрения ( $n = 182$ ) и на 26% (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,57–0,97;  $p = 0,031$ ) у всех обследуемых ( $n = 3982$ ) вне зависимости от наличия или отсутствия ОГ.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Panagopolous D, Torocastro M, Sutton R et al. Orthostatic hypotension in older people: considerations, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(3):e275–e282. doi:10.7861/clinmed.2020-1044
2. Wiersinga JHI, Muller M, Rhodius-Meester HFM, De Kroon RM, Peters MJL, Trappenburg MC. Orthostatic hypotension and mortality risk in geriatric outpatients: the impact of duration and magnitude of the blood pressure drop. *J Hypertens*. 2022;40(6):1107–1114. doi:10.1097/HJH.0000000000003097
3. Farrell MC, Shibao CA. Morbidity and mortality in orthostatic hypotension. *Auton Neurosci*. 2020;229:102717. doi:10.1016/j.autneu.2020.102717
4. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69–72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5
5. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, Dilaveris P, Georgiopoulos G, Sanidas E et al. Orthostatic hypotension: from pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(5):546–554. doi:10.1111/jch.13521
6. Safarpour M, Fotouhi A, Hosseini SR, Mohamadzade M, Bijani A. Predictors of orthostatic hypotension in the elderly: results from the Amirkola Health and Ageing Project (AHAP) Study. *J Tehran Heart Cent*. 2019;14(4):165–170.
7. Gupta V, Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *Am J Med*. 2007;120(10):841–847. doi:10.1016/j.amjmed.2007.02.023
8. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848–860. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1084
9. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study.

- J Am Geriatr Soc. 2008;56(10):1816–1820. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x
10. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Airaksinen KE. Orthostatic hypotension and the risk of myocardial infarction in the home-dwelling elderly. *J Intern Med.* 2004;255(4):486–493. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01313.x
  11. Fedorowski A, Engstrom G, Hedblad B, Melander O. Orthostatic hypotension predicts incidence of heart failure: the Malmö preventive project. *Am J Hypertens.* 2010;23(11):1209–1215. doi:10.1038/ajh.2010.150
  12. Swed S, Alibrahim H, Sawaf B. Orthostatic hypotension and cardiovascular death in older patients. *Tex Heart Inst J.* 2022;49(2):e217808. doi:10.14503/THIJ-21-7808
  13. Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies. *Eur Heart J.* 2015;36(25):1609–1617. doi:10.1093/eurheartj/ehv093
  14. Moon J, Kim DY, Byun JI, Sunwoo JS, Lim JA, Kim TJ et al. Orthostatic intolerance symptoms are associated with depression and diminished quality of life in patients with postural tachycardia syndrome. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14(1):144. doi:10.1186/s12955-016-0548-x
  15. Juraschek SP, Daya N, Rawlings AM, Appel LJ, Miller ER 3rd, Windham BG et al. Association of history of dizziness and long-term adverse outcomes with early vs later orthostatic hypotension assessment times in middle-aged adults. *JAMA Intern Med.* 2017;177(9):1316–1323. doi:10.1001/jamainternmed.2017.2937
  16. Mol A, Bui Hoang PTS, Sharmin S, Reijnierse EM, van Wezel RJA, Meskers CGM et al. Orthostatic hypotension and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(5):589–597.e5. doi:10.1016/j.jamda.2018.11.003
  17. Johansson M, Rogmark C, Sutton R, Fedorowski A, Hamrefors V. Risk of incident fractures in individuals hospitalised due to unexplained syncope and orthostatic hypotension. *BMC Med.* 2021;19(1):188. doi:10.1186/s12916-021-02065-7
  18. Chen L, Xu Y, Chen XJ, Lee WJ, Chen LK. Association between orthostatic hypotension and frailty in hospitalized older patients: a geriatric syndrome more than a cardiovascular condition. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(4):318–322. doi:10.1007/s12603-019-1180-3
  19. Liguori I, Russo G, Coscia V, Aran L, Bulli G, Curcio F et al. Orthostatic hypotension in the elderly: a marker of clinical frailty? *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(9):779–785. doi:10.1016/j.jamda.2018.04.018
  20. Kocyigit SE, Soysal P, Bulut EA, Aydin AE, Dokuzlar O, Isik AT. What is the relationship between frailty and orthostatic hypotension in older adults? *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(3):272–279. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.005
  21. Iseli R, Nguyen VTV, Sharmin S, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB. Orthostatic hypotension and cognition in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2019;120:40–49. doi:10.1016/j.exger.2019.02.017
  22. Mol A, Reijnierse EM, Bui Hoang PTS, van Wezel RJA, Meskers CGM, Maier AB. Orthostatic hypotension and physical functioning in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2018;48:122–144. doi:10.1016/j.arr.2018.10.007
  23. Gorelik O, Feldman L, Cohen N. Heart failure and orthostatic hypotension. *Heart Fail Rev.* 2016;21(5):529–538. doi:10.1007/s10741-016-9541-z
  24. Alagiakrishnan K, Patel K, Desai RV, Ahmed MB, Fonarow GC, Forman DE et al. Orthostatic hypotension and incident heart failure in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(2):223–230. doi:10.1093/gerona/glt086
  25. Rawlings AM, Juraschek SP, Heiss G, Hughes T, Meyer ML, Selvin E et al. Association of orthostatic hypotension with incident dementia, stroke, and cognitive decline. *Neurology.* 2018;91(8):e759–e768. doi:10.1212/WNL.0000000000006027
  26. Ong HL, Abdin E, Seow E, Pang S, Sagayadevan V, Chang S et al. Prevalence and associative factors of orthostatic hypotension in older adults: results from the Well-being of the Singapore Elderly (WiSE) study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;72:146–152. doi:10.1016/j.archger.2017.06.004
  27. Saedon NI, Pin Tan M, Frith J. The prevalence of orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(1):117–122. doi:10.1093/gerona/gly188
  28. Верткин А. Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(2):74–79. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-74-79 [Vertkin AL. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(2):74–79. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-74-7. In Russian].
  29. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Наумов А. В., Воробьева Н. М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;1:11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines on frailty. *Rossiyskiy Zhurnal Geriatricheskoy Meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;1:11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. In Russian].
  30. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Наумов А. В., Воробьева Н. М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;2:115–130. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Rossiyskiy Zhurnal Geriatricheskoy Meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(2):115–130. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130. In Russian].
  31. Воробьева Н. М., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Овчарова Л. Н., Селезнева Е. В. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021;1(5):35–43. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43 [Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Ovcharova LN, Selezneva EV. Russian epidemiological study EVKALIPIT: protocol and basic characteristics of participants. *Rossiyskiy Zhurnal Geriatricheskoy Meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;1(5):35–43. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43. In Russian].
  32. Finucane C, O’Connell MD, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation.* 2014;130(20):1780–1789. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009831
  33. Shin C, Abbott RD, Lee H, Kim J, Kimm K. Prevalence and correlates of orthostatic hypotension in middle-aged men and women in Korea: the Korean Health and Genome Study. *J Hum Hypertens.* 2004;18(10):717–723. doi:10.1038/sj.jhh.1001732
  34. Saedon NI, Pin Tan M, Frith J. The prevalence of orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(1):117–122. doi:10.1093/gerona/gly188
  35. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in parkinson disease. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):53–67. doi:10.1016/j.cger.2019.09.002

36. Beretta MV, Milan VB, Hoffmeister MC, Rodrigues TC. Orthostatic hypotension, falls and in-hospital mortality among elderly patients with and without type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2023;41(3):388–392. doi:10.1097/HJH.0000000000003338

37. Kocyigit SE, Ates Bulut E, Aydin AE, Isik AT. Improvement of nutritional status enhances cognitive and physical functions in older adults with orthostatic hypotension. *Nutrition*. 2021;90:111261. doi:10.1016/j.nut.2021.111261

38. Kocyigit SE, Soysal P, Ates Bulut E, Isik AT. Malnutrition and malnutrition risk can be associated with systolic orthostatic hypotension in older adults. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):928–933. doi:10.1007/s12603-018-1032-6

39. Soysal P, Kocyigit SE, Dokuzlar O, Ates Bulut E, Smith L, Isik AT. Relationship between sarcopenia and orthostatic hypotension. *Age Ageing*. 2020;49(6):959–965. doi:10.1093/ageing/afaa077

40. DeGeorge BR Jr, Van Houten HK, Mwangi R, Sangaralingham LR, Larson AN, Kakar S. Outcomes and complications in the management of distal radial fractures in the elderly. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(1):37–44. doi:10.2106/JBJS.18.00561

41. McDonald C, Pearce M, Kerr SR, Newton J. A prospective study of the association between orthostatic hypotension and falls: definition matters. *Age Ageing*. 2017;46(3):439–445. doi:10.1093/ageing/afw227

42. Damanti S, Azzolino D, Roncaglione C, Arosio B, Rossi P, Cesari M. Efficacy of nutritional interventions as stand-alone or synergistic treatments with exercise for the management of sarcopenia. *Nutrients*. 2019;11(9):1991. doi:10.3390/nu11091991

43. Parry SW, Steen IN, Baptist M, Kenny RA. Amnesia for loss of consciousness in carotid sinus syndrome: implications for presentation with falls. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1840–1843. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.060

44. McCarthy F, Fan CW, Kearney PM, Walsh C, Kenny RA. What is the evidence for cardiovascular disorders as a risk factor for non-syncopal falls? Scope for future research. *Eur Geriatr Med*. 2010;1(4):244–251. doi:10.1016/j.eurger.2010.06.003

45. Zheng JJ, Delbaere K, Close JC, Sachdev PS, Lord SR. Impact of white matter lesions on physical functioning and fall risk in older people: a systematic review. *Stroke*. 2011;42(7):2086–2090. doi:10.1161/STROKEAHA.110.610360

46. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008;358(6):615–624. doi:10.1056/NEJMcp074189

#### Информация об авторах

Воробьева Наталья Михайловна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6021–7864;

Лузина Александра Вячеславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1695–9107;

Малая Ирина Павловна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–5964–5725;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1628–5093;

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4193–688X.

#### Author information

Natalya M. Vorobyeva, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0002–6021–7864;

Aleksandra V. Luzina, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Cardiovascular Aging, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0002–1695–9107;

Irina P. Malaya, MD, PhD, Head, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0001–5964–5725;

Yuliya V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0002–1628–5093;

Olga N. Tkacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0002–4193–688X.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 612.171:616-053.9

## Частота сердечных сокращений, ортостатическая проба как маркеры патологического старения

**А. В. Турушева, Е. В. Фролова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Турушева Анна Владимировна,  
ФГБОУ ВО СЗГМУ  
им. И. И. Мечникова  
Минздрава России,  
пр. Просвещения, д. 45,  
Санкт-Петербург, Россия, 194275.  
E-mail: anna.turusheva@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
16.04.23 и принята к печати 25.04.23.*

### Резюме

**Актуальность.** Отсутствие нарастания либо снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при переходе в вертикальное положение при выполнении ортостатической пробы является важным критерием для выявления людей пожилого и старческого возраста, находящихся в группе риска падений, однако его связь с другими гериатрическими синдромами неизвестна. **Цель исследования** — изучить взаимосвязь между отсутствием нарастания либо снижения ЧСС при переходе в вертикальное положение тела при выполнении ортостатической пробы и частоты других гериатрических синдромов. **Материалы и методы.** Одномоментное поперечное когортное эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ. Выборка: случайная выборка из свободноживущей популяции пожилых людей в возрасте от 65 лет и старше ( $n = 396$ ). Методы обследования: ортостатическая проба, анализ медикаментозной терапии, сопутствующих хронических заболеваний, лабораторные тесты, комплексная гериатрическая оценка. **Результаты.** Отсутствие нарастания/снижения ЧСС в первую минуту после перехода в вертикальное положение тела ассоциировано с увеличением частоты синдрома старческой астении, а также других гериатрических синдромов, наиболее значимым из которых является низкий уровень физического функционирования. После поправки на пол и возраст, фибрилляцию предсердий, когнитивные нарушения, синдром мальнутриции, потерю автономности и анемию вероятность выявления отсутствия нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при переходе в вертикальное положение тела у участников исследования с показателями краткой батареи тестов физического функционирования  $< 8$  была в 3,6 раза выше [отношение шансов (95% доверительный интервал) 3,620 (1,499–8,742)]. **Заключение.** Использование маркера «отсутствие нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при переходе в вертикальное положение тела» при проведении ортостатической пробы у лиц пожилого и старческого возраста может служить одним из важных компонентов оценки резерва сердечно-сосудистой системы и диагностики пациентов со сниженным функциональным статусом и синдромом старческой астении.

**Ключевые слова:** ортостатическая проба, пожилые, старческая астения, низкий уровень физического функционирования, гериатрический статус

*Для цитирования:* Турушева А. В., Фролова Е. В. Частота сердечных сокращений, ортостатическая проба как маркеры патологического старения. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):266–274. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-266-274

## Heart rate, orthostatic test as markers of pathological aging

A. V. Turusheva, E. V. Frolova

The North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna V. Turusheva,  
The North-Western State Medical  
University named after  
I. I. Mechnikov,  
45 Prosvescheniya av., St Petersburg,  
194275 Russia.  
E-mail: anna.turusheva@gmail.com

Received 16 April 2023;  
accepted 25 April 2023.

### Abstract

**Background.** No increase or decrease in heart rate (HR) after transition to the upright position during orthostatic test is an important criterion for identifying older adults at risk of falls, but its relationship with other geriatric syndromes is unknown. **Objective.** To investigate the relationship between no increase or decrease of HR after transition to the upright position during orthostatic test and the prevalence of other geriatric syndromes. **Design and methods.** A cross-sectional cohort epidemiological study of EUCALYPTUS. Sample: random sample of community-dwelling older adults aged 65 years and older (n = 396). Methods: orthostatic test, analysis of medication therapy, comorbid chronic diseases, laboratory tests, comprehensive geriatric assessment. **Results.** No increase/decrease in HR in the first minute after transition to the upright position during orthostatic test was associated with increased prevalence of frailty, as well as other geriatric syndromes, of which low level of physical function was the most significant. After adjusting for sex and age, atrial fibrillation, cognitive impairment, malnutrition, autonomy decline, and anemia, study participants with low physical function were 3,6 times more likely to find no increase or decrease in HR in the first minute after transition to the upright position during orthostatic test [odds ratio (95 % confidence interval) 3,620 (1,499 to 8,742)]. **Conclusions.** The use of the marker “no increase/decrease of HR in the first minute after transition to the upright position during” orthostatic test in older adults can serve as one of the important components of cardiovascular system reserve assessment and diagnosis of patients with decreased functional status and frailty.

**Key words:** orthostatic test, older adults, frailty, low physical function, geriatric status

For citation: Turusheva AV, Frolova EV. Heart rate, orthostatic test as markers of pathological aging. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(3):266–274. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-266-274

### Введение

Согласно определению, синдром старческой астении (ССА) — это гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, в том числе сердечно-сосудистой системы, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, а также высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья,

потери автономности и смерти [1]. На сегодняшний день детальный патогенез развития ССА неизвестен [1]. Тем не менее ССА вызывает значительные изменения в системе стрессового ответа организма и сопровождается активацией/дисрегуляцией иммунной системы, вегетативной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной оси, развитием хронического субклинического системного воспаления, гиперкоагуляцией, а также инсулинорезистентностью.

Развитию состояния ССА предшествует преаестения, характеризующаяся наличием отдельных признаков, количественно недостаточных для установления диагноза ССА [1]. Поскольку ССА является обратимым состоянием, поиск новых маркеров его диагностики является важной и актуальной задачей современной гериатрии. В последние годы в качестве одного из таких новых маркеров рассматривается снижение вариабельности сердечного ритма [2, 3]. Однако исследований, подтверждающих возможность использования для диагностики ССА вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС), на сегодняшний день недостаточно.

Принято считать, что наличие ортостатической гипотензии является важным критерием для выявления людей пожилого и старческого возраста, находящихся в группе риска падений. Однако в более ранних наших работах было показано, что при проведении ортостатической пробы отсутствие нарастания либо снижения ЧСС в первую минуту при переходе из горизонтального положения в вертикальное является более сильным критерием, чем изменение систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) и может косвенно отражать снижение вариабельности сердечного ритма в данной популяции [4].

**Цель исследования** — изучить взаимосвязь между отсутствием нарастания либо снижения ЧСС при переходе в вертикальное положение тела при выполнении ортостатической пробы и частоты других гериатрических синдромов.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Одномоментное поперечное когортное эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ свободноживущей популяции случайной выборки лиц в возрасте от 65 лет и старше, выполненное в 4 районах Санкт-Петербурга [5]. В исследовании приняли участие 396 человек. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом обособленного структурного подразделения ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России «Российский геронтологический научно-клинический центр». Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

### Основные методы обследования

1. Ортостатическая проба. Артериальное давление (АД) и ЧСС сначала измеряли автоматическим тонометром в положении сидя после 5-минутного отдыха. АД измерялось дважды на правой и левой руке, далее АД измеряли на руке с более высоким

уровнем САД. Активная ортостатическая проба включала измерение ЧСС, САД и ДАД в положении лежа, через 1 и 3 минуты после перехода в вертикальное положение. Ортостатическая гипотензия диагностировалась при снижении САД на 20 и более мм рт. ст. и/или ДАД — на 10 и более мм рт. ст. через 3 минуты после перехода в вертикальное положение из положения лежа.

2. Комплексная гериатрическая оценка включала в себя оценку уровня когнитивных функций (тест Мини-Ког, когнитивные нарушения ставились при значении теста < 3 баллов), эмоционального статуса (гериатрическая шкала депрессии, подозрение на депрессию ставили при значении теста < 5 баллов), нутритивного статуса (короткая версия Мини-опросника питания, синдром мальнутриции ставили, если участник исследования набирал 12 баллов), наличия сенсорных дефицитов, уровня физического функционирования (краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ), снижение уровня физического функционирования диагностировалось при значении КБТФФ < 8 баллов), кистевой динамометрии (точка отсечения — значение ниже 5-го центиля [6]), базовой функциональной активности (Индекс Бартел, точка отсечения — < 95 баллов) [5].

3. ССА диагностировался с использованием опросника «Возраст не помеха» и КБТФФ [1].

4. Анализ принимаемой медикаментозной терапии проводился на основании опроса и медицинской документации.

5. Анализ сопутствующих хронических заболеваний, в том числе данных о перенесенных в прошлом острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда, наличии артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета, проводился на основании опроса и медицинских карт.

6. Лабораторные тесты: клинический анализ крови. Анемия легкой степени диагностировалась при уровне гемоглобина от 120 до 90 г/л у женщин и от 130 до 90 г/л у мужчин; средней — при уровне гемоглобина в пределах 90–70 г/л; тяжелой — при уровне гемоглобина менее 70 г/л.

Статистический анализ данных проводился при помощи программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США) и MedCalc 11/5/00 (Medcalc Software, Oostende). Для оценки межгрупповых различий использовались простая и множественная логистическая регрессия, полиномиальная логистическая регрессия, Хи-квадрат, Тест сравнения пропорций, U-критерий Манна–Уитни, метод пошагового исключения переменных в модели логистической регрес-

сии. Критической границей значимости результатов была принята величина  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследовании приняли участие 396 человек. Доля мужчин в исследовании составила 21,1 % ( $n = 83$ ). Средний возраст участников исследования был  $77,8 \pm 7,6$  года.

Активная ортостатическая проба была выполнена 385 (97,2%) участникам исследования. Статистически значимых различий по полу, возрасту, частоте гериатрических синдромов, а также хронических неинфекционных заболеваний (за исключением частоты ХСН и ФП) между теми, кому проводилась и кому не проводилась ортостатическая проба, найдено не было ( $p > 0,05$ ). В группе участников, которым была проведена ортостатическая проба, ХСН была диагностирована в 45,8 % ( $n = 173$ ) случаев, ФП — в 12,1 % ( $n = 46$ ). В группе тех, кому ортостатическая проба не проводилась, диагноз ХСН был установлен в 81,8 % ( $n = 9$ ) случаев, ФП — в 54,5 % ( $n = 6$ ) соответственно. В группе участников исследования, кому была проведена ортостатическая проба, также реже отмечался прием диуретиков (39,5 % против 81,8%;  $p = 0,005$ ), дигоксина (2,1 % против 18,2%;  $p < 0,001$ ) и других антиаритмических препаратов (5,7% против 27,3%;  $p = 0,004$ ).

Отсутствие нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при переходе в вертикальное положение при проведении ортостатической пробы было выявлено у 13,5 % ( $n = 52$ ) участников исследования. Эти участники по сравнению с теми, у кого отмечалось увеличение ЧСС в первую минуту, были старше, чаще имели острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторную ишемическую атаку ( $p = 0,011$ ) в анамнезе и ФП ( $p = 0,029$ ) (табл. 1). После проведения анализа с использованием множественной логистической регрессии с поправкой на пол и возраст эта разница оставалась статистически значимой только для ФП [отношение шансов (ОШ) (95 % доверительный интервал (ДИ)) 2,156 (1,003–4,634)].

При анализе медикаментозной терапии статистически значимых различий в приеме антигипертензивных и других лекарственных средств, за исключением дигоксина в обеих группах, найдено не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). После проведения анализа с использованием множественной логистической регрессии с поправкой на пол, возраст и ФП частота приема дигоксина в обеих группах была сопоставима ( $p > 0,05$ ).

Отсутствие нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при переходе в вертикальное положение тела при проведении ортостатической пробы было

ассоциировано с увеличением частоты основных гериатрических синдромов: ССА, снижением уровня физического функционирования, когнитивными расстройствами, потерей автономности, низкими показателями кистевой динамометрии, низкой скоростью ходьбы, недержанием мочи, падениями, снижением слуха и анемией ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). После проведения анализа с использованием множественной логистической регрессии с поправкой на пол, возраст и ФП выявленные ассоциации оставались статистически значимыми только для ССА [ОШ (95 % ДИ) 1,941 (1,001–3,762)], синдрома падений [ОШ (95 % ДИ) 2,265 (1,213–4,232)], низких показателей кистевой динамометрии [ОШ (95 % ДИ) 2,285 (1,097–4,762)], низкой скорости ходьбы [ОШ (95 % ДИ) 2,316 (1,203–4,458)], КБТФФ  $< 8$  [ОШ (95 % ДИ) 3,768 (1,733–8,190)], анемии [ОШ (95 % ДИ) 2,086 (1,007–4,320)] и снижения слуха [ОШ (95 % ДИ) 2,590 (1,064–6,307)].

В то же время изменения величины САД и ДАД при проведении ортостатической пробы не были ассоциированы с увеличением частоты исследуемых гериатрических синдромов ( $p < 0,05$ ).

Учитывая тесную взаимосвязь между всеми гериатрическими синдромами, когда появление любого из них повышает риск развития других гериатрических синдромов [1, 7], нами был проведен мультифакторный анализ с применением метода пошагового исключения переменных в логистической регрессии. Проведенный анализ выявил, что наиболее значимыми гериатрическими синдромами, ассоциированными с отсутствием нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при переходе в вертикальное положение тела при проведении ортостатической пробы, являются анемия и низкий уровень физического функционирования.

Низкий уровень физического функционирования был выявлен у 54,4 % ( $n = 202$ ) участников исследования. После проведения анализа с использованием множественной логистической регрессии с поправкой на пол, возраст, ФП, когнитивные нарушения, синдром мальнутриции, потерю автономности и анемию вероятность выявления отсутствия нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при переходе в вертикальное положение тела у участников исследования с показателями КБТФФ  $< 8$  была в 3,6 раза выше [ОШ (95 % ДИ) 3,620 (1,499–8,742)] (табл. 2).

При обследовании анемия была выявлена у 16,5 % ( $n = 64$ ), при этом в 96,9 % ( $n = 62$ ) это была анемия легкой степени и у 3,1 % ( $n = 2$ ) — тяжелой степени. Однако после проведения анализа с использованием множественной логистической регрессии с поправкой на пол, возраст, ФП и уро-

**КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ  
С НАРАСТАНИЕМ И БЕЗ НАРАСТАНИЯ/СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ  
В ПЕРВУЮ МИНУТУ ПРИ ПЕРЕХОДЕ В ПОЛОЖЕНИЕ СТОЯ  
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АКТИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ, n = 385**

Параметр	Отсутствие нарастания/ снижения ЧСС n = 52	Увеличение ЧСС n = 333	p-значение
Обследованы на дому, n (%)	13 (25,5)	44 (13,5)	0,023
По тяжести состояния не могли пройти все протоколы обследования, n (%)	9 (18,8)	15 (4,7)	0,000
Мужчины, n (%)	13 (25,5)	6 (20,1)	0,246
Возрастная подгруппа, n (%)			0,029
65–74 года	16 (30,8)	140 (42,0)	
75–84 года	20 (38,5)	134 (40,2)	
≥ 85 лет	16 (30,8)	59 (17,7)	
Частота выявления ХНИЗ			
АГ, n (%)	46 (88,5)	289 (87,3)	0,514
Степени АГ, n (%)			0,475
Нормальное АД	12 (23,5)	81 (24,6)	
Высокое нормальное АД	12 (23,5)	85 (25,8)	
АГ 1-й степени	18 (35,3)	121 (36,8)	
АГ 2-й степени	6 (11,8)	30 (9,1)	
АГ 3-й степени	3 (5,9)	12 (3,6)	
Изолированная систолическая АГ, n (%)	16 (31,4)	104 (31,6)	0,556
Ортоσταгическая гипотензия, n (%)	5 (9,6)	16 (4,8)	0,138
ИМ, n (%)	35 (10,6)	9 (17,6)	0,111
ФП, n (%)	11 (21,6)	35 (10,6)	0,029
ОНМК/ТИА, n (%)	23 (44,2)	90 (27,1)	0,011
СД 2-го типа, n (%)	9 (17,3)	72 (21,7)	0,470
ХОБЛ, n (%)	3 (5,9)	17 (5,2)	0,571
ХСН, n (%)	148 (45,0)	25 (51,0)	0,261
Частота выявления гериатрических синдромов			
Падения, n (%)	28 (54,9)	115 (34,7)	0,005
Состояние слуха, n (%)			0,017
Хороший	17 (32,7)	162 (48,9)	
Немного снижен	24 (46,2)	128 (38,7)	
Значительно снижен	11 (21,2)	41 (12,4)	
Состояние зрения, n (%)			0,132
Хорошее	74 (22,3)	11 (21,2)	
Не очень хорошее	179 (53,9)	22 (42,3)	
Плохое	79 (23,8)	19 (36,5)	
Количество баллов по опроснику Мини-ког < 3, n (%)	20 (39,2)	674 (24,5)	0,024
Показатель по ГШД ≥ 5, n(%)	25 (54,3)	143 (46,3)	0,194
Сумма баллов по MNA < 12, n (%)	19 (38,0)	91 (28,5)	0,117
Недержание мочи, n (%)	32 (61,5)	152 (45,6)	0,023
Индекс Бартел, менее 95 баллов n (%)	18 (35,3)	66 (20,2)	0,015
ССА, n (%)	22 (45,8)	87 (28,4)	0,012
КБТФФ < 8, n (%)	41 (80,4)	155 (50,0)	0,000

Параметр	Отсутствие нарастания/ снижения ЧСС n = 52	Увеличение ЧСС n = 333	p-значение
Низкая скорость ходьбы, n (%)	25 (55,6)	110 (34,6)	0,006
Низкие показатели кистевой динамометрии, n (%)	13 (25,5)	39 (12,0)	0,012
Результаты лабораторных тестов			
Анемия, n (%)	15 (29,4)	45 (13,8)	0,004
Принимаемые медикаментозные препараты			
Статины, n (%)	22 (42,3)	138 (42,2)	0,552
Антигипертензивные препараты, n (%)	48 (92,3)	292 (87,7)	0,239
Количество антигипертензивных препаратов, n (%)			0,492
1	14 (29,8)	79 (27,7)	
2	14 (29,8)	104 (36,5)	
3	12 (25,5)	61 (21,4)	
4	6 (12,8)	34 (11,9)	
5	1 (2,1)	6 (2,1)	
6	–	1 (0,4)	
ББ, n (%)	26 (50,0)	154 (46,2)	0,361
ИАПФ, n (%)	23 (44,2)	135 (40,6)	0,361
БРА, n (%)	4 (26,9)	110 (33,3)	0,239
БКК, n (%)	14 (26,9)	87 (26,1)	0,511
Антигипертензивные препараты центрального действия, n (%)	13 (25,0)	61 (18,3)	0,171
Диуретики, n (%)	25 (48,1)	127 (38,1)	0,113
Дигоксин, n (%)	4 (7,7)	4 (1,2)	0,014
Амиодарон, n (%)	1 (1,9)	5 (1,5)	0,584
Другие антиаритмические препараты, n (%)	6 (11,5)	16 (4,8)	0,061
Нитраты, n (%)	1 (2,1)	12 (4,2)	0,411

**Примечание:** ЧСС — частота сердечных сокращений; ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ИМ — инфаркт миокарда; ФП — фибрилляция предсердий; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; СД — сахарный диабет; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ГШД — гериатрическая шкала депрессии; MNA — тест Краткой оценки статуса питания (Mini Nutritional assessment); ССА — синдром старческой астении; КБТФФ — краткая батарея тестов физического функционирования; ББ — бета-блокаторы; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецептора ангиотензина II; БКК — блокаторы кальциевых каналов.

вень физического функционирования ассоциация между анемией и отсутствием нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при переходе в вертикальное положение тела при проведении ортостатической пробы была статистически незначимой ( $p = 0,054$ ) (табл. 2).

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали независимую связь между отсутствием нарастания/снижения ЧСС в первую минуту после перехода в вертикальное положение тела и уве-

личением частоты ССА и других гериатрических синдромов, наиболее значимым из которых является низкий уровень физического функционирования.

Снижение амплитуды ответа ЧСС, а также более низкие значения ЧСС при переходе в вертикальное положение тела при выполнении ортостатической пробы у пациентов с ССА и преастицией были продемонстрированы и в других исследованиях [8, 9]. В исследовании R. Romero-Ortuno с соавторами (2011) было показано, что максимальная ЧСС в первые 30 секунд у участников исследования с ССА была 118,8 уд/мин, с преастицией — 120,6 уд/мин,

**АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ АНЕМИЕЙ, НИЗКИМ УРОВНЕМ ФИЗИЧЕСКОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ И ОТСУТСТВИЕМ НАРАСТАНИЯ/СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ПЕРВУЮ МИНУТУ ПРИ ПЕРЕХОДЕ В ПОЛОЖЕНИЕ СТОЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АКТИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ, n = 385**

Параметр	Модель 1 ОШ (95% ДИ)	Модель 2 ОШ (95% ДИ)	Модель 3 ОШ (95% ДИ)
КБТФФ < 8	3,985 (1,849–8,587)	3,736 (1,714–8,145)	3,620 (1,499–8,742)
Анемия	2,133 (1,029–4,419)	2,083 (0,986–4,400)	2,088 (0,941–4,632)
Женский пол	0,865 (0,412–1,817)	0,860 (0,403–1,832)	0,793 (0,358–1,754)
Возраст	1,020 (0,978–1,064)	1,017 (0,974–1,062)	1,027 (0,978–1,077)
ФП		1,377 (0,608–3,115)	1,317 (0,564–3,076)
Мальнотриция			0,885 (0,423–1,849)
Мини-ког < 3			1,535 (0,748–3,150)
Индекс Бартел < 95			0,957 (0,428–2,142)

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; КБТФФ — краткая батарея тестов физического функционирования; ФП — фибрилляция предсердий. Модель 1: ассоциация между анемией, низким уровнем физического функционирования и отсутствием нарастания/снижения частоты сердечных сокращений в первую минуту при переходе в положение стоя при проведении активной ортостатической пробы после поправки на пол и возраст участников исследования. Модель 2: ассоциация между анемией, низким уровнем физического функционирования и отсутствием нарастания/снижения частоты сердечных сокращений в первую минуту при переходе в положение стоя при проведении активной ортостатической пробы после поправки на пол, возраст участников исследования и фибрилляцию предсердий. Модель 3: ассоциация между анемией, низким уровнем физического функционирования и отсутствием нарастания/снижения частоты сердечных сокращений в первую минуту при переходе в положение стоя при проведении активной ортостатической пробы после поправки на пол, возраст участников исследования, фибрилляцию предсердий, синдром мальнотриции, снижение когнитивных функций и потерю автономности.

у крепких — 123,7 уд/мин ( $p < 0,05$ ) [8]. Тем не менее наше исследование является первым, показавшим связь между отсутствием нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при переходе в вертикальное положение тела при проведении ортостатической пробы со снижением функционального статуса и увеличением частоты других гериатрических синдромов. Как и в более ранних наших работах, в исследовании R. Romero-Ortuno с соавторами (2011) также не было найдено статистически значимых различий в изменении уровня САД и ДАД в первые 30 секунд и через 3 минуты при проведении ортостатической пробы у пациентов с более высоким и низким риском падений, а также у крепких участников и участников с ССА, преастицией [4, 8].

Отсутствие нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при переходе в вертикальное положение при выполнении ортостатической пробы может служить маркером гипосимпатикотонического типа реакции на ортостатическое воздействие, отражающей нарушение в компенсаторной реакции симпатoadrenalовой системы на переход тела из горизонтального положения в вертикальное. Выявленные изменения могут быть объяснены как нарушением скоординированной работы симпатической и парасимпатической нервной регуляции, так и снижением вариабельности сердечного ритма.

Старение сердечно-сосудистой системы сопровождается ослаблением парасимпатического влияния на сердце, усилением активности симпатической нервной системы, увеличением ЧСС в покое и последующим снижением интенсивности адренергического ответа как на повседневную физическую активность, так и на дополнительную физическую нагрузку [9]. Снижение адренергического ответа на физическую нагрузку с возрастом было подтверждено и результатами лабораторных тестов, показавших более высокие концентрации в крови норадреналина в состоянии покоя, но более низкие его значения при физической нагрузке у пожилых людей по сравнению с молодыми, даже в отсутствие снижения уровня физического функционирования [9].

Связь между ССА, снижением уровня физического функционирования и состоянием сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день широко обсуждается. В систематическом обзоре, проведенном S. Parvaneh с соавторами (2015), была продемонстрирована связь между ССА, дисбалансом вегетативной нервной системы, нарушением вариабельности сердечного ритма и снижением интенсивности адренергического ответа на физическую нагрузку [10]. В исследовании N. Toosizadeh с соавторами (2021) было выявлено, что у лиц с преастицией и ССА отмечают на 49% и 27% более

медленное достижение пика ЧСС при выполнении теста ходьбы с нормальной и высокой скоростью по сравнению с крепкими участниками исследования, а также на 46 % и 44 % соответственно более низкие показатели ЧСС при нормальной и быстрой скорости ходьбы по сравнению с крепкими участниками исследования [11]. Следовательно, дисфункцию вегетативной нервной системы, а также снижение variability сердечного ритма у пациентов пожилого и старческого возраста можно рассматривать в качестве нового маркера снижения функционального статуса, ССА, а также фактора риска развития патологического или ускоренного старения [2, 3].

В текущей работе отсутствие нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при проведении ортостатической пробы также было ассоциировано с более высокой частотой анемии. По данным экспериментальных исследований на крысах, моделирование железодефицитного состояния в эксперименте сопровождается снижением variability ритма сердца на фоне смещения баланса вегетативной регуляции в сторону симпатического компонента [12]. Следовательно, наличие анемии может усугублять и ускорять развитие возраст-ассоциированной дисфункции вегетативной нервной системы. Косвенно эти данные были подтверждены в нескольких других исследованиях, хотя механизм выявленной ассоциации остается до конца не ясным [13, 14]. Так, в исследовании, проведенном Т. П. Денисовой и О. М. Череватовой (2006), было показано полуторакратное увеличение риска развития нарушения сердечного ритма у пациентов с анемией по сравнению с группой без анемии, особенно в группе пациентов пожилого и старческого возраста [13]. На снижение variability сердечного ритма может оказывать влияние также наличие дефицита витамина В12, в том числе ассоциированного и с увеличением риска развития анемии и снижением уровня физического функционирования в пожилом и старческом возрасте [15].

Ограничением нашей работы является то, что мы не выполняли электрокардиографию/холтеровское мониторирование участникам исследования и, следовательно, не можем однозначно говорить о связи выявленного отсутствия нарастания/снижения ЧСС со снижением variability сердечного ритма или дисфункцией вегетативной нервной системы. Относительным недостатком нашей работы является поперечный характер исследования, что не позволило нам оценить влияние отсутствия нарастания/снижения ЧСС на риск снижения функционального статуса и развития гериатрических синдромов в будущем, а также оценить возможный эффект

коррекции анемии на состояние сердечно-сосудистой системы и variability сердечного ритма.

Сильной стороной нашей работы является то, что нами была обследована случайная выборка из свободноживущей популяции пожилых людей в возрасте от 65 лет и старше. Таким образом, в исследовании приняли участие даже те пациенты, которые обычно не приходят на прием к врачу в поликлинику, что позволило более объективно оценить связь между изменением ЧСС при проведении ортостатической пробы и частотой основных гериатрических синдромов. Кроме того, предыдущее наше исследование, выявившее связь между отсутствием нарастания/снижения ЧСС и риском падений в пожилом и старческом возрасте, было выполнено на другой популяции и подтверждено в текущем исследовании.

### Выводы

1. Отсутствие нарастания/снижения ЧСС в первую минуту после перехода в вертикальное положение тела при проведении ортостатической пробы ассоциировано с увеличением частоты ССА и других гериатрических синдромов, наиболее значимым из которых является низкий уровень физического функционирования.

2. Использование маркера «отсутствие нарастания/снижения ЧСС в первую минуту при переходе в вертикальное положение тела» при проведении ортостатической пробы у лиц пожилого и старческого возраста может служить одним из важных компонентов оценки резерва сердечно-сосудистой системы и диагностики ССА и снижения уровня физического функционирования.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Наумов А. В., Воробьева Н. М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020(1):11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines on frailty. Russ J Geriatric Med. 2020;(1):11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. In Russian].
2. Arantes FS, Rosa Oliveira V, Leão AKM, Afonso JPR, Fonseca AL, Fonseca DRP et al. Heart rate variability: a biomarker of frailty in older adults? Front Med (Lausanne). 2022;9:1008970. doi:10.3389/fmed.2022.1008970
3. Weiss CO, Hoenig HH, Varadhan R, Simonsick EM, Fried LP. Relationships of cardiac, pulmonary, and muscle reserves and frailty to exercise capacity in older women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;65(3):287–294. doi:10.1093/gerona/glp147
4. Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В. Ассоциация между изменением частоты сердечных сокращений при

выполнении ортостатической пробы и падениями у полиморбидных пациентов старше 60 лет. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):433–441. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-433-441 [Turusheva AV, Kotovskaya YuV, Frolova EV. Association between heart rate response during orthostatic test and falls in polymorbid patients aged 60 years and older. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(4):433–441. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-433-441. In Russian].

5. Воробьева Н. М., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Овчарова Л. Н., Селезнева Е. В. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(1):35–43. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43 [Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Ovcharova LN, Selezneva EV. Russian epidemiological study EVKALIPT: protocol and basic characteristics of participants. Russ J Geriatric Med. 2021;(1):35–43. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43. In Russian].

6. Турушева А. В., Фролова Е. В., Дегриз Я. Расчет возрастных норм результатов кистевой динамометрии для здоровых людей старше 65 лет в Северо-Западном регионе России: результаты проспективного когортного исследования «Хрусталь». Российский семейный врач. 2017;21(4):29–35. doi:10.17816/RFD2017429-35 [Turusheva AV, Frolova EV, Degryse J. Development of reference ranges of handgrip strength among healthy adults 65+ in Northwest Russia: a prospective population-based cohort Crystal study. Russian Family Doctor. 2017;21(4):29–35. doi:10.17816/RFD2017429-35. In Russian].

7. Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В., Богданова Т. А., Кузнецова О. Ю. Влияние артериальной гипертензии на смертность и развитие гериатрических синдромов. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):419–427. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-419-427 [Turusheva AV, Kotovskaya YuV, Frolova EV, Bogdanova TA, Kutznetsova OYu. The impact of hypertension on mortality and the risk of developing geriatric syndromes. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(4):419–427. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-419-427. In Russian].

8. Romero-Ortuno R, Cogan L, O'Shea D, Lawlor BA, Kenny RA. Orthostatic haemodynamics may be impaired in frailty. Age Ageing. 2011;40(5):576–83. doi:10.1093/ageing/afr076

9. Cybulski G, Niewiadomski W. Influence of age on the immediate heart rate response to the active orthostatic test. J Physiol Pharmacol. 2003;54(1):65–80.

10. Parvaneh S, Howe CL, Toosizadeh N, Honarvar B, Slepian MJ, Fain M et al. Regulation of cardiac autonomic nervous system control across frailty statuses: a systematic review. Gerontology. 2015;62(1):3–15. doi:10.1159/000431285

11. Toosizadeh N, Ehsani H, Parthasarathy S, Carpenter B, Ruberto K, Mohler J et al. Frailty and heart response to physical activity. Arch Gerontol Geriatr. 2021;93:104323. doi:10.1016/j.archger.2020.104323

12. Устин М. А., Зорькина А. В., Хороненко С. Е. Влияние железодефицитной анемии на вариабельность сердечного ритма. Российский кардиологический журнал. 2020;25:5–16 [Ustin M, Zor'kina A, Choronenko S. Effect of iron deficiency anemia on heart rate variability. Russ J Cardiol. 2020;25:5–16. In Russian].

13. Денисова Т. П., Череватова О. М. Влияние анемического синдрома на частоту аритмии у больных гериатрического профиля. Российский кардиологический журнал. 2006;4:20–23 [Denisova TP, Cherevatova OM. Anemic syndrome influence on arrhythmia incidence in geriatric patients. Russ J Cardiol. 2006;4:20–23. In Russian].

14. Gehi A, Ix J, Shlipak M, Pipkin SS, Whooley MA. Relation of anemia to low heart rate variability in patients with coronary

heart disease (from the Heart and Soul study). Am J Cardiol. 2005;95(12):1474–1477. doi:10.1016/j.amjcard.2005.02.017

15. Lopresti AL. Association between micronutrients and heart rate variability: a review of human studies. Adv Nutr. 2020;11(3):559–575. doi:10.1093/advances/nmz136

#### Информация об авторах

Турушева Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ORCID: 0000–0003–3347–0984, e-mail: anna.turusheva@gmail.com;

Фролова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–5569–5175, e-mail: efrolovamd@yandex.ru.

#### Author information

Anna V. Turusheva, MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Family Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000–0003–3347–0984, e-mail: anna.turusheva@gmail.com;

Elena V. Frolova, MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Family Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000–0002–5569–5175, e-mail: efrolovamd@yandex.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.46-053.9:612.821.2

## Ассоциации между когнитивными нарушениями и хронической сердечной недостаточностью у лиц в возрасте старше 65 лет: данные российского многоцентрового исследования ЭВКАЛИПТ

**А. Д. Изюмов, Н. М. Воробьева, Э. А. Мхитарян, К. А. Ерусланова, Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева**  
Обособленное структурное подразделение  
«Российский геронтологический научно-клинический центр»  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Москва, Россия

### Контактная информация:

Изюмов Андрей Дмитриевич,  
ОСН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,  
1-я ул. Леонова, д. 16, Москва,  
Россия, 129226.  
E-mail: izyumov\_ad@rgnkc.ru

Статья поступила в редакцию  
26.04.23 и принята к печати 05.05.23.

### Резюме

**Цель исследования** — у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет изучить распространенность когнитивных нарушений (КН) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также проанализировать взаимосвязи между ними. **Материалы и методы.** В субанализ многоцентрового исследования ЭВКАЛИПТ было отобрано 3537 пациентов от 65 до 107 лет (средний возраст  $78,7 \pm 8,4$  года), у которых имелась информация о наличии/отсутствии ХСН и которым был выполнен тест Мини-Ког. Все пациенты были стратифицированы на 2 группы: с наличием ( $n = 2111$ ) и отсутствием ( $n = 1426$ ) ХСН. **Результаты.** Распространенность ХСН в данной выборке составила 59,7%, КН — 60,8%. С увеличением возраста распространенность как ХСН, так и КН значительно возрастала. Пациенты с ХСН были в среднем на 4 года старше больных без ХСН, но не различались по гендерной принадлежности. В целом частота вероятных КН ( $\leq 3$  баллов в тесте Мини-Ког) у пациентов с ХСН была существенно выше, чем без ХСН (64,5% против 55,4%;  $p < 0,001$ ). Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что увеличение суммы баллов в тесте Мини-Ког на каждый 1 балл снижает шансы иметь ХСН на 14%, а наличие вероятных КН ассоциируется с повышением шансов иметь ХСН на 46%. Однофакторный регрессионный анализ показал, что по сравнению с отсутствием КН (референсная категория; отношение шансов = 1,0) у пациентов с КН шансы иметь ХСН выше на 72%, тогда как наличие умеренного риска КН не было ассоциировано с повышением шансов иметь ХСН. Однако при внесении в модель поправки на возраст и пол все вышеуказанные ассоциации утрачивали свою значимость по причине того, что возраст существенно ассоциирован как с ХСН, так и с КН. **Заключение.** Таким образом, результаты многоцентрового исследования ЭВКАЛИПТ демонстрируют высокую распространенность как вероятных КН, так и ХСН среди лиц пожилого и старческого возраста в российской популяции и их взаимосвязь.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, сердечная недостаточность, гериатрия, пожилые люди, Мини-Ког

Для цитирования: Изюмов А. Д., Воробьева Н. М., Мхитарян Э. А., Ерусланова К. А., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Ассоциации между когнитивными нарушениями и хронической сердечной недостаточностью у лиц в возрасте старше 65 лет: данные российского многоцентрового исследования ЭВКАЛИПТ. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):275–285. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-275-285

---

---

## Associations between cognitive impairment and chronic heart failure in people over the age of 65: data from the Russian multicenter study EUCALYPTUS

A. D. Izyumov, N. M. Vorobyova, H. A. Mkhitarian, K. A. Eruslanova, Yu. V. Kotovskaya, O. N. Tkacheva  
Russian Gerontological Research and Clinical Center  
of the Pirogov Russian National Research Medical University,  
Moscow, Russia

Corresponding author:  
Andrey D. Izyumov,  
Russian Gerontological Research  
and Clinical Center of the Pirogov  
Russian National Research  
Medical University,  
16 1<sup>st</sup> Leonov str., Moscow,  
129226 Russia.  
E-mail: izyumov\_ad@rgnkc.ru

Received 26 April 2023;  
accepted 5 May 2023.

---

---

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to study the prevalence of cognitive impairment (CI) and chronic heart failure (CHF) in people aged  $\geq 65$  years, as well as to analyze the relationship between them. **Design and methods.** In the subanalysis of the multicenter EUCALYPTUS study, 3537 patients aged 65 to 107 years (average age  $78,7 \pm 8,4$  years) were selected who had information about the presence/absence of CHF and who underwent a Mini-Cog test. All patients were stratified into 2 groups: with the presence ( $n = 2111$ ) and absence ( $n = 1426$ ) of CHF. **Results.** The prevalence of CHF in this sample was 59,7%, CI—60,8%. With increasing age, the prevalence of both CHF and CI increased significantly. Patients with CHF were on average 4 years older than patients without CHF, but did not differ by gender. In general, the frequency of probable CI ( $\leq 3$  points in the Mini-Cog test) in patients with CHF was significantly higher than without CHF (64,5% против 55,4%;  $p < 0,001$ ). One-factor regression analysis demonstrated that an increase in the sum of points in the Mini-Cog test for every 1 point reduces the chances of having CHF by 14%, and the presence of probable CI is associated with an increase in the chances of having CHF by 46%. Univariate regression analysis showed that compared with the absence of CI (reference category; odds ratio = 1,0), patients with CI had a 72% higher chance of having CHF, whereas the presence of a moderate risk of CI was not associated with an increased chance of having CHF. However, when adjusting for age and gender in the model, all of the above associations lost their significance due to the fact that age is significantly associated with both CHF and CI. **Conclusions.** Thus, the results of a multicenter study of EUCALYPTUS demonstrate a high prevalence of both probable CI and CHF among the elderly and senile in the Russian population and their relationship.

**Key words:** cognitive impairment, heart failure, geriatrics, elderly people, Mini-Cog test

*For citation:* Izyumov AD, Vorobyova NM, Mkhitarian HA, Eruslanova KA, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Associations between cognitive impairment and chronic heart failure in people over the age of 65: data from the Russian multicenter study EUCALYPTUS. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(3):275–285. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-275-285

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — финальная стадия сердечно-сосудистого континуума. Эффективное лечение различных сердечно-сосудистых заболеваний, снижение смертности пациентов приводит к увеличению численности пациентов с ХСН [1, 2]. С возрастом распространенность ХСН значимо увеличивается, растет летальность, достигая 80% среди пациентов старше 65 лет [2]. Помимо непосредственного влияния на смертность, развитие ХСН сопряжено с рядом гериатрических синдромов, негативно влияющих на качество жизни. Все это обуславливает актуальность данной проблемы для пациентов пожилого и старческого возраста.

Когнитивные нарушения (КН) — один из гериатрических синдромов. Связь КН и ХСН показана в ряде источников. Патогенез развития КН при ХСН достаточно сложен и складывается из общего коморбидного фона (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, системный атеросклероз — общие факторы прогрессирования как ХСН, так и КН), хронической гипоперфузии головного мозга вследствие ХСН [3], а также вследствие системного воспаления [4].

Соответственно, распространенность нарушений в когнитивной сфере у пациентов с ХСН выше, чем в общей популяции. Сочетание КН и ХСН значительно ухудшает прогноз и затрудняет ведение данной категории пациентов [5].

В 2018 году по инициативе Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Российского геронтологического научно-клинического центра в сотрудничестве с Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики» было организовано, начато и в 2020 году завершено крупное многоцентровое исследование ЭВКАЛИПТ (Многоцентровое исследование распространенности гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных заболеваний у пожилых людей в регионах РФ с разными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками). В этом исследовании впервые в нашей стране была изучена распространенность возраст-ассоциированных и хронических неинфекционных заболеваний (в том числе ХСН), старческой астении и других гериатрических синдромов (в том числе КН) у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет, а также проанализированы взаимосвязи между ними.

**Цель исследования** — у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет изучить распространенность КН и ХСН, а также проанализировать взаимосвязи между ними.

## Материалы и методы

В многоцентровом исследовании ЭВКАЛИПТ в период с апреля 2018 года по октябрь 2019 года принимали участие лица, проживающие в 11 регионах Российской Федерации (г. Москва; г. Санкт-Петербург, г. Воронеж, г. Саратов; Республики Дагестан, Башкортостан и Чувашия; Воронежская, Ленинградская, Рязанская, Ивановская, Самарская и Смоленская области). Исследование носило одномоментный поперечный характер, рандомизация и стратификация не применялись. Критериями включения были возраст  $\geq 65$  лет, письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с протоколом, участников исследования разделили на три возрастные подгруппы (65–74 года, 75–84 года и  $\geq 85$  лет).

Врачом-гериатром и медицинской сестрой по месту нахождения или проживания пациента (в стационаре, поликлинике, интернате/доме престарелых или на дому) выполнялась комплексная гериатрическая оценка, которая состояла из двух этапов: 1) анкетирование по специально разработанному опроснику; 2) объективное обследование; и проводилась одномоментно силами врача-гериатра и гериатрической медицинской сестры.

Врач проводил оценку когнитивных функций и заполнял модули «Хронические неинфекционные заболевания», «Лекарственная терапия», «Результаты лабораторного обследования», «Акушерско-гинекологический анамнез». Медицинская сестра заполняла все остальные модули и проводила объективное обследование пациента.

О наличии у обследуемых хронических заболеваний (в частности, ХСН) судили на основании представленной ими медицинской документации и опроса. Верификация диагноза ХСН с помощью лабораторно-инструментальных методов обследования не являлась частью данной работы.

Когнитивные функции оценивали при помощи теста Мини-Ког, который включал 2 задания: 1) запоминание и отсроченное воспроизведение трех слов; 2) рисование часов. За первое задание пациенту начислялось от 0 до 3 баллов, за второе — от 0 до 2, баллы суммировались. Максимально возможная сумма баллов — 5, минимально возможная — 0. Сумма баллов  $\leq 3$  указывала на вероятное наличие КН.

Все используемые в исследовании шкалы, тесты и опросники (за исключением индекса коморбидности Charlson) представлены в российских клинических рекомендациях «Старческая астения» [6, 7]. Подробный протокол исследования и базовые характеристики участников описаны в нашей ранее опубликованной статье [8].

Всего в исследование ЭВКАЛИПТ было включено 4308 пациентов (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст  $78 \pm 8$  лет). Большинство (60%) участников были обследованы в условиях поликлиники, каждый пятый — в стационаре (20%) или на дому (19%), 1% — в интернатах/домах престарелых. Для данного субанализа отобрали 3537 пациентов с наличием информации о хронических заболеваниях, которым выполнили тест Мини-Ког. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Соответствие вида распределения количественных переменных нормальному (гауссову) распределению анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данных результаты представлены как  $M \pm SD$ , где

$M$  — среднее,  $SD$  — стандартное отклонение; при распределении, отличном от нормального, — как  $Me$  (25%; 75%), где  $Me$  — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Качественные порядковые переменные представлены как  $Me$  (25%; 75%). При одинаковых значениях медианы качественные порядковые переменные для наглядности представлены одновременно как  $Me$  (25%; 75%) и  $M \pm SD$ . Пропущенные значения не восполняли. Для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна–Уитни,  $\chi^2$  Пирсона и двусторонний точный тест Фишера (в случае, если ожидаемая частота в какой-либо из ячеек менее 5). Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

Таблица 1

**ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ  
ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (n = 3537)**

Показатель	Все пациенты (n = 3537)	ХСН (+) (n = 2111)	ХСН (-) (n = 1426)	p-значение
Возраст, годы ( $M \pm SD$ )	$78,7 \pm 8,4$	$80,5 \pm 8,3$	$76,1 \pm 7,9$	<b>&lt; 0,001</b>
Мужской пол, %	29,1	29,0	29,1	0,967
Рост, м ( $M \pm SD$ )	$1,62 \pm 0,09$	$1,62 \pm 0,09$	$1,63 \pm 0,09$	0,438
Масса тела, кг ( $M \pm SD$ )	$73,9 \pm 14,5$	$74,4 \pm 14,9$	$73,1 \pm 13,8$	<b>0,015</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ( $M \pm SD$ )	$28,0 \pm 5,0$	$28,2 \pm 5,2$	$27,6 \pm 4,8$	<b>0,003</b>
Масса тела, %				
Дефицит	1,4	1,5	1,3	0,620
Норма	27,6	26,8	28,8	0,211
Избыток	39,8	38,5	41,6	0,065
Ожирение	31,2	33,2	28,3	<b>0,002</b>
Степень ожирения, % (n = 1264)				
I	72,2	70,3	75,5	0,064
II	21,3	23,0	18,5	0,083
III	6,5	6,7	6,0	0,630
САД, мм рт. ст. ( $M \pm SD$ )	$135,7 \pm 16,5$	$135,7 \pm 16,0$	$135,7 \pm 17,1$	0,233
САД $\geq 140$ мм рт. ст., %	38,2	38,9	37,1	0,294
ДАД, мм рт. ст. ( $M \pm SD$ )	$80,2 \pm 9,5$	$79,6 \pm 9,7$	$80,6 \pm 9,0$	<b>0,022</b>
ДАД $\geq 90$ мм рт. ст., %	17,5	16,4	19,1	<b>0,038</b>
ПАД, мм рт. ст. ( $M \pm SD$ )	$55,7 \pm 13,0$	$56,1 \pm 12,8$	$55,2 \pm 13,4$	<b>0,002</b>
ЧСС, уд/мин ( $M \pm SD$ )	$72,6 \pm 8,7$	$72,4 \pm 8,8$	$72,9 \pm 8,6$	<b>0,010</b>
ЧСС $> 80$ уд/мин, %	14,0	14,3	13,6	0,582

**Примечание:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

## Результаты

Сведения о хронических заболеваниях (в частности, ХСН) были доступны у 4295 (99,7%) из 4308 участников исследования. Тест Мини-Ког был выполнен у 3545 (82%) из 4308 участников. Одни обследуемые оказались неспособны выполнить тест из-за выраженных КН, другие не смогли нарисовать часы из-за плохого зрения/отсутствия очков, некоторые пациенты отказались от прохождения тестирования без уточнения причины. К сожалению, протоколом исследования не был предусмотрен и поэтому не проводился анализ причин, по которым оценка когнитивных функций не была выполнена. Более того, значительную пропорцию участников, которым не был выполнен тест Мини-Ког, как раз-таки могут составлять пациенты с тяжелой деменцией, которая оказалась недиагностированной, поэтому уместно предположить, что истинная распространенность КН в исследуемой выборке может быть еще выше.

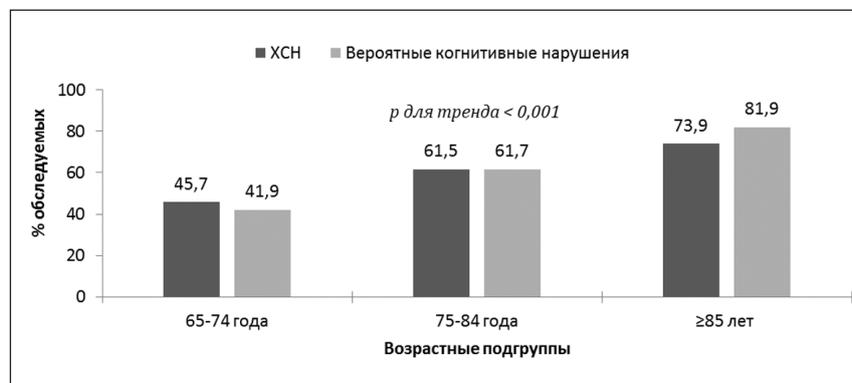
Для данного субанализа отобрали 3537 пациентов, у которых имелась информация о наличии/отсутствии ХСН и которым был выполнен тест Мини-Ког. Распространенность ХСН в данной выборке

составила 59,7%, вероятных КН — 60,8%. С увеличением возраста распространенность как ХСН, так и вероятных КН значительно возрастала (рис. 1).

Пациентов стратифицировали на 2 группы: с наличием ( $n = 2111$ ) и отсутствием ( $n = 1426$ ) ХСН. Пациенты с ХСН были в среднем на 4 года старше больных без ХСН, но не различались по гендерной принадлежности (табл. 1). Они имели более высокие массу тела и значения индекса массы тела; среди них было больше лиц с ожирением. Также у пациентов с ХСН отмечены более низкие значения диастолического АД и частоты сердечных сокращений и более высокие — пульсового АД, однако выявленные различия минимальны и, скорее всего, не имеют клинического значения.

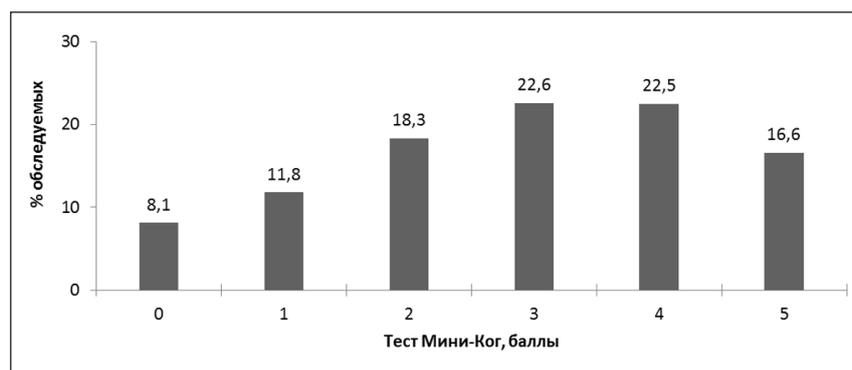
Сумма баллов, набранных при выполнении теста Мини-Ког, варьировала от 0 до 5 (медиана 3; интерквартильный размах 2–4). Распределение участников в зависимости от суммы баллов представлено на рисунке 2. У пациентов с ХСН сумма баллов в тесте Мини-Ког была значимо меньше, чем у лиц без ХСН — 3 (2; 4) против 3 (2; 4) баллов ( $p < 0,001$ ) или  $2,8 \pm 1,5$  против  $3,1 \pm 1,5$  балла ( $p <$

**Рисунок 1. Распространенность вероятных когнитивных нарушений и хронической сердечной недостаточности у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от возрастной подгруппы ( $n = 3537$ )**



Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

**Рисунок 2. Распределение пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от суммы баллов теста Мини-Ког ( $n = 3537$ )**

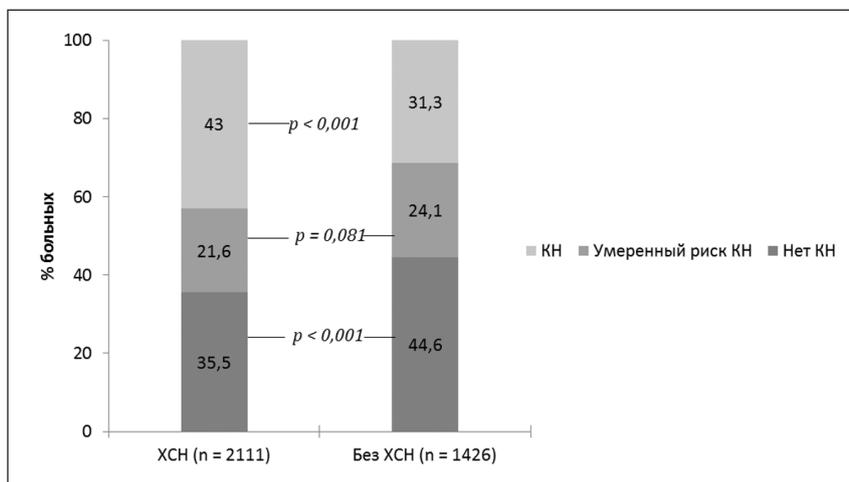


**РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕСТА МИНИ-КОГ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ ≥ 65 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (n = 3537)**

Сумма баллов в тесте Мини-Ког	% больных		p-значение
	ХСН (+) (n = 2111)	ХСН (-) (n = 1426)	
0	8,5	7,6	0,333
1	14,6	7,6	< 0,001
2	19,8	16,1	0,005
3	21,6	24,1	0,081
4	21,0	24,8	0,007
5	14,5	19,8	< 0,001

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

**Рисунок 3. Когнитивные нарушения у лиц в возрасте ≥ 65 лет в зависимости от наличия и отсутствия хронической сердечной недостаточности (n = 3537)**



Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; КН — когнитивные нарушения.

0,001). Среди больных ХСН оказалась больше доля лиц, набравших 1 и 2 балла в тесте Мини-Ког, и, соответственно, меньше, — набравших 4 и 5 баллов, а также выявлена тенденция к меньшей пропорции лиц, набравших 3 балла (табл. 2). При этом пациенты с наличием и отсутствием ХСН практически не различались по частоте тяжелых КН (0 баллов в тесте Мини-Ког). В целом частота КН (≤ 3 баллов в тесте Мини-Ког) у пациентов с ХСН была существенно выше, чем у лиц без ХСН (64,5% против 55,4%;  $p < 0,001$ ).

Для того чтобы оценить не только наличие, но и тяжесть КН, для дальнейшего анализа пациентов стратифицировали по сумме набранных баллов в тесте Мини-Ког следующим образом: 4–5 баллов — отсутствие КН; 3 балла — умеренный риск наличия КН; 0–2 балла — КН. Отметим, что используемая классификация достаточно условна и не является

общепринятой. Среди больных ХСН была значимо больше пропорция пациентов с КН, меньше — без КН, а также отмечена тенденция к большей доле лиц с умеренным риском КН (рис. 3).

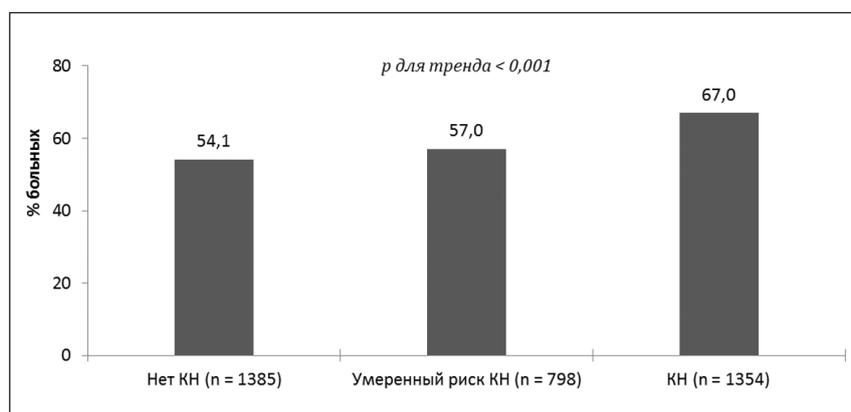
Для анализа взаимосвязей между КН и ХСН использовали бинарную логистическую регрессию, где в качестве зависимой переменной рассматривали ХСН, а в качестве независимой — сумму баллов в тесте Мини-Ког как протяженную переменную и КН как бинарную и ранговую переменные. Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что увеличение суммы баллов в тесте Мини-Ког на каждый 1 балл снижает шансы иметь ХСН на 14%, а наличие вероятных КН ассоциировано с повышением шансов иметь ХСН на 46% (табл. 3). При рассмотрении КН как ранговой переменной обнаружили, что увеличение значения показателя на каждый 1 ранг (например, при переходе из катего-

**АССОЦИИИ МЕЖДУ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ  
И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ  
(ОДНОФАКТОРНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ) (n = 3537)**

Показатель	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Сумма баллов в тесте Мини-Ког (за каждый 1 балл)	0,86	0,82–0,90	< 0,001	0,996	0,95–1,05	0,882
Вероятные КН как бинарная переменная: 0 — нет 1 — да	1,46	1,28–1,68	< 0,001	1,02	0,87–1,18	0,841
КН как ранговая переменная: 0 — нет КН 1 — умеренный риск КН 2 — КН	1,31	1,21–1,42	< 0,001	1,04	0,95–1,13	0,376

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; КН — когнитивные нарушения.

**Рисунок 4. Распространенность хронической сердечной недостаточности у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от наличия когнитивных нарушений (n = 3537)**



**Примечание:** КН — когнитивные нарушения.

рии «нет КН» в категорию «умеренный риск КН») ассоциировано с повышением шансов иметь ХСН на 31 %. Однако при внесении в модель поправки на возраст и пол все 3 ассоциации утрачивали свою значимость, поскольку возраст существенно ассоциирован как с ХСН, так и с КН. Так, при увеличении возраста на каждый 1 год шансы иметь ХСН повышаются на 7 % (ОШ 1,07; 95 % ДИ 1,06–1,08;  $p < 0,001$ ), а шансы иметь КН — на 10 % (ОШ 1,10; 95 % ДИ 1,09–1,11;  $p < 0,001$ ).

С другой стороны, у пациентов с вероятными КН (n = 2152) частота ХСН оказалась выше (63,3 % против 54,1 %;  $p < 0,001$ ), чем у лиц без КН (n = 1385). С увеличением степени тяжести КН распространенность ХСН значимо возрастала (рис. 4). Однофакторный регрессионный анализ показал, что по

сравнению с отсутствием КН (референсная категория; ОШ = 1,0) у пациентов с КН шансы иметь ХСН выше на 72 %, тогда как наличие умеренного риска КН не было ассоциировано с повышением шансов иметь ХСН (табл. 4). Однако при внесении в модель поправки на возраст и пол эта ассоциация утрачивала свою значимость по причине того, что возраст существенно ассоциирован как с ХСН, так и с КН.

#### Обсуждение

Представлены результаты субанализа исследования ЭВКАЛИПТ, в котором оценили распространенность ХСН и КН в гериатрической популяции, а также изучили взаимосвязи между ними.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 1–2 % пациентов

**АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ  
И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ (n = 3537)**

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Нет КН	1385	1,00*	–	–	1,00*	–	–
Умеренный риск КН	798	1,13	0,95–1,34	0,184	0,93	0,77–1,12	0,439
КН	1354	1,72	1,48–2,01	<b>&lt; 0,001</b>	1,10	0,93–1,32	0,271

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; КН — когнитивные нарушения; \* — референсная категория.

с ХСН, что составляет более 23 миллионов человек и продолжает увеличиваться [1]. С возрастом распространенность пациентов с ХСН значительно увеличивается. Например, в Корейском исследовании было показано, что распространенность ХСН в Южной Корее увеличивается с 1% среди пациентов младше 60 лет до 5,5% среди пациентов 60–79 лет и может достигать 12,6% среди пациентов старше 80 лет [9]. В Соединенных Штатах Америки распространенность ХСН с возрастом также увеличивается и может достигать 17,7% среди пациентов 65 лет и старше. [10]. В нашей стране, по данным самого крупного отечественного эпидемиологического исследования, распространенность ХСН за последние десятилетия выросла почти в 2 раза с 4,9% (1998) до 8,2% (2017) [2]. В нашем исследовании диагноз ХСН ставился по данным медицинской карты, в связи с чем имела место гипердиагностика: распространенность ХСН у пациентов 65 лет и старше достигала 59,7%.

В подгруппу КН входит как деменция, так и додементные КН. Распространенность КН зависит от выборки и инструментов оценки когнитивных функций. Одним из основных факторов, увеличивающих вероятность наличия КН, является возраст. Распространенность деменции увеличивается с возрастом. В странах с более высоким уровнем дохода распространенность составляет 5–10% в возрасте 65 лет и старше. Глобальные систематические обзоры и метаанализ показывают, что распространенность деменции ниже в странах Африки к югу от Сахары и выше в Латинской Америке, чем в остальном мире [11].

Также частота выявления КН зависит от метода исследования. R. Antonelli и соавторами (2003) было показано, что MMSE обладает недостаточной чувствительностью в диагностике умеренных КН у пациентов с ХСН по сравнению с полным нейропсихологическим тестированием [12]. В других исследованиях MMSE также проигрывал МОСА [13] и тесту рисования часов [14]. Проведение бо-

лее полного нейропсихологического тестирования также увеличивало распространенность КН за счет более высокой чувствительности методик [15]. В нашем исследовании использовался тест Мини-Ког. Он значительно реже используется в крупных исследованиях, однако в нашей стране именно Мини-Ког рекомендован для использования в качестве скринингового теста для оценки КН в амбулаторной практике [16]. По данным метаанализа 2021 года, распространенность КН, выявляемых по тесту Мини-Ког, колеблется от 32,2% до 87,3% [17]. Такой разброс объясняется различной методологией исследования. Например, в исследовании D. Culley (2017), включавшем 211 стационарных пациентов старше 65 лет перед плановым оперативным вмешательством: эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава, — КН были выявлены у 50 человек (24%) [18]. Из исследования исключались пациенты с деменцией, также в выборку не попали пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями, ввиду противопоказания к оперативному вмешательству. В нашей работе распространенность КН составила 60,8%, что выше, чем в исследовании D. Culley (2017). Это объясняется включением всех пациентов, независимо от степени тяжести соматических заболеваний и выраженности нарушения когнитивной функции.

Распространенность КН среди пациентов с ХСН значительно выше, чем в общей популяции [5]. Более высокая распространенность КН встречается чаще в исследованиях, выборка которых включала стационарных пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН [19]. В нашем исследовании КН встречались у 64,5% пациентов с диагнозом ХСН, что также согласуется с данными зарубежных исследований. Так, в работе L. C. Bratzke с соавторами (2016), включавшей 612 пациентов с ХСН, по данным теста Мини-Ког, когнитивные расстройства встречались в 34% случаев [20]. Однако в нашем исследовании пациенты были в среднем на 12 лет

старше (средний возраст  $78 \pm 8$  лет против  $66 \pm 13$  лет), вследствие чего распространенность КН оказалась несколько выше. В целом в отечественной литературе частота КН при ХСН выше, чем в зарубежных источниках. Например, А. Зарудский с соавторами в 2018 году при сравнении 70 пациентов старше 40 лет с ХСН и 42 пациентов без ХСН по опроснику MMSE выявили те или иные КН у более чем 80 % пациентов [19], что даже выше, чем в нашем исследовании.

В настоящее время основной причиной нарушения когнитивных функций при ХСН является хроническая гипоперфузия головного мозга вследствие снижения систолической функции, а также на фоне колебания артериального давления (АД). Систематический обзор и метаанализ 2020 года среди 209 проспективных исследований показал увеличение риска КН в 1,19–1,55 раза у пациентов среднего возраста с повышенным уровнем АД. Данные ассоциации ослабевали у пациентов пожилого и старческого возраста. Однако в целом у пациентов старших возрастных групп высокое систолическое АД, низкое диастолическое АД, ортостатическая гипотензия и чрезмерная вариабельность АД были ассоциированы с повышенным риском деменции [21]. В нашем исследовании, несмотря на отсутствие клинической значимости, пациенты с ХСН также имели тенденцию к более низкому диастолическому АД. Однако, ввиду незначительной разницы, уровень АД не может полностью обуславливать различие когнитивных функций у пациентов в зависимости от наличия ХСН. Целью данной работы не ставилось определение факторов риска КН у пациентов с ХСН, однако это показывает необходимость дальнейшего изучения причин развития КН у данной категории пациентов.

Ассоциации между КН и ХСН были проанализированы двумя способами. В первом варианте было показано, что увеличение суммы баллов в тесте Мини-Ког на каждый 1 балл снижает шансы иметь ХСН на 14 %, а наличие КН ассоциировано с повышением шансов иметь ХСН на 46 %. Это говорит о том, что шансы иметь ХСН определяются не только наличием КН, но и степенью их тяжести. При анализе данных другим способом было показано, что по сравнению с группой с отсутствием КН у пациентов с КН шансы иметь ХСН выше на 72 %, тогда как у пациентов с умеренным риском КН шансы иметь ХСН не отличаются от таковых у пациентов без КН.

Это согласуется с зарубежными данными. Например, вторичный анализ результатов исследования Wii-NF показал, что снижение баллов по тесту МОСА независимо ассоциировано с более высокой

тяжестью ХСН по данным теста шестиминутной ходьбы, то есть снижение когнитивной функции было ассоциировано с уменьшением дистанции в тесте шестиминутной ходьбы [22]. В исследовании К. М. Faulkner с соавторами (2022) было показано, что пациенты с ХСН имеют худшие показатели когнитивных тестов [5].

Все ассоциации, выявленные в нашем исследовании, были выявлены только при проведении однофакторного анализа. При внесении поправки на возраст и пол ассоциации утрачивали свою силу, поскольку возраст значимо ассоциирован как с ХСН, так и с КН. Это согласуется с данными зарубежных исследований. Так, вторичный анализ исследования Wii-NF, включавший 606 человек (средний возраст  $67 \pm 12$  лет) с ХСН, выявил обратную взаимосвязь между возрастом и суммой баллов в тесте МОСА ( $r = -0,322$ ;  $p < 0,01$ ), то есть чем старше были пациенты, тем меньше была сумма баллов по МОСА и тем хуже были когнитивные функции [22].

### Заключение

Таким образом, результаты многоцентрового исследования ЭВКАЛИПТ демонстрируют высокую распространенность как вероятных КН, так и ХСН у лиц пожилого и старческого возраста в российской популяции и их взаимосвязь. При этом ассоциация КН с возрастом была значимо выше, чем с ХСН. Необходимы дополнительные исследования для уточнения причинно-следственных связей между КН и ХСН и их влияния друг на друга.

### Ограничения исследования

В данном исследовании использовался только 1 скрининговый тест для оценки когнитивных функций.

Диагноз ХСН определяли по медицинской документации и опросу пациента, что могло привести как к гипо-, так и к гипердиагностике ХСН.

Отсутствие данных о функциональном классе ХСН, величине фракции выброса левого желудочка не позволило проанализировать взаимосвязи между степенью тяжести ХСН и выраженностью КН.

### Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России — ОСП РГНКЦ, регистрационный № 2 00 082 056. / The work was carried out within the framework of the state task the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, registration No 2 00 082 056.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии конфликтов интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Список литературы / References**

- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30–41. doi:10.1038/nrcardio.2010.165
- Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Артемьева Е. Г. 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 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628. In Russian].
- Alosco ML, Spitznagel MB, Raz N, Cohen R, Sweet LH, van Dulmen M et al. Cognitive reserve moderates the association between heart failure and cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(1):1–10. doi:10.1080/13803395.2011.614596
- Athilingam P, Moynihan J, Chen L, D'Aoust R, Groer M, Kip K. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein associated with cognitive impairment in heart failure. *Congest Heart Fail*. 2013;19(2):92–98. doi:10.1111/chf.12007
- Faulkner KM, Dickson VV, Fletcher J, Katz SD, Chang PP, Gottesman RF et al. Factors associated with cognitive impairment in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Nurs*. 2022;37(1):17–30. doi:10.1097/JCN.0000000000000711
- Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Наумов А. В., Воробьева Н. М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1:11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian J Geriatric Medicine*. 2020;1:11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. In Russian].
- Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Наумов А. В., Воробьева Н. М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(2):115–130. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russ J Geriatr Med*. 2020;(2):115–130. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130. In Russian].
- Воробьева Н. М., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Овчарова Л. Н., Селезнева Е. В. от имени исследователей ЭВКАЛИПТ. *Российское Эпидемиологическое Исследование ЭВКАЛИПТ: Протокол и базовые характеристики участников*. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5):35–43. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43 [Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Ovcharova LN, Selezneva EV. Russian epidemiological study EVKALIPТ: protocol and basic characteristics of participants. *Russ J Geriatr Med*. 2021;(1):35–43. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43. In Russian].
- Lee JH, Lim NK, Cho MC, Park HY. Epidemiology of heart failure in Korea: present and future. *Korean Circ J*. 2016;46(5):658–664. doi:10.4070/kcj.2016.46.5.658
- Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart*. 2022;108(17):1351–1360. doi:10.1136/heartjnl-2021-320131
- Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(3):421–442. doi:10.1016/j.cger.2014.04.001
- Antonelli Incalzi R, Trojano L, Acanfora D, Crisci C, Tarantino F, Abete P et al. Verbal memory impairment in congestive heart failure. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25(1):14–23. doi:10.1076/jcen.25.1.14.13635
- Athilingam P, King KB, Burgin SW, Ackerman M, Cushman LA, Chen L. Montreal cognitive assessment and mini-mental status examination compared as cognitive screening tools in heart failure. *Heart Lung*. 2011;40(6):521–529. doi:10.1016/j.hrtlng.2010.11.002
- Riegel B, Bennett JA, Davis A, Carlson B, Montague J, Robin H et al. Cognitive impairment in heart failure: issues of measurement and etiology. *Am J Crit Care*. 2002;11(6):520–528.
- Feola M, Garnero S, Vallauri P, Salvatico L, Vado A, Leto L et al. Relationship between cognitive function, depression/anxiety and functional parameters in patients admitted for congestive heart failure. *Open Cardiovasc Med J*. 2013;7:54–60. doi:10.2174/1874192401307010054
- Боголепова А. Н., Васенина Е. Е., Гомзякова Н. А., Гусев Е. И., Дудченко Н. Г., Емелин А. Ю. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2021;121(10–3):6–137. doi:10.17116/jnevro20211211036 [Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, Gusev EI, Dudchenko NG, Emelin AYU et al. Clinical guidelines for cognitive disorders in elderly and older patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2021;121(10–3):6–137. doi:10.17116/jnevro20211211036. In Russian].
- Chan CC, Fage BA, Burton JK, Smailagic N, Gill SS, Herrmann N et al. Mini-Cog for the detection of dementia within a secondary care setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD011414. doi:10.1002/14651858.CD011414
- Culley DJ, Flaherty D, Fahey MC, Rudolph JL, Javedan H, Huang CC et al. Poor performance on a preoperative cognitive screening test predicts postoperative complications in older orthopedic surgical patients. *Anesthesiology*. 2017;127(5):765–774. doi:10.1097/ALN.0000000000001859
- Зарудский А. А., Воробьева А. С., Ященко Е. А., Перуцкая Е. А., Перуцкий Д. Н., Фетисова В. И. Прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4) doi:10.17513/spno.27682 [Zarudsky AA, Vorobieva AS, Yashchenko EA, Perutskaya EA, Perutsky DN, Fetisova VI. Progression of cognitive impairment in patients with systolic chronic heart failure. *Modern problems of science and education*. 2018;(4). doi:10.17513/spno.27682. In Russian].
- Bratzke LC, Moser DK, Pelter MM, Paul SM, Nesbitt TS, Cooper LS et al. Evidence-based heart failure medications and cognition. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31(1):62–68. doi:10.1097/JCN.0000000000000216
- Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–225. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993
- Vellone E, Chialà O, Boyne J, Klompstra L, Evangelista LS, Back M et al. Cognitive impairment in patients with heart failure: an international study. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):46–53. doi:10.1002/ehf2.12542

**Информация об авторах**

Изыумов Андрей Дмитриевич — врач-гериатр, младший научный сотрудник лаборатории общей гериатрии ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7815-4104, e-mail: izyumov\_ad@rgnkc.ru;

Воробьева Наталья Михайловна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6021-7864, e-mail: vorobyeva\_nm@rgnkc.ru;

Мхитарян Элен Араиковна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения, заведующая лабораторией нейрогериатрии ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2597-981X, e-mail: melen99@mail.ru;

Ерусланова Ксения Алексеевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0048-268X, e-mail: Eruslanova\_RF@rgnkc.ru;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru;

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4193-688X, e-mail: tkacheva@rgnkc.ru.

**Author information**

Andrey D. Izyumov, MD, Geriatrician, Junior Researcher, Laboratory of General Geriatrics, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0001-7815-4104, e-mail: izyumov\_ad@rgnkc.ru;

Natalia M. Vorobyova, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-6021-7864, e-mail: vorobyeva\_nm@rgnkc.ru;

Helen A. Mkhitaryan, MD, PhD, Associate Professor, Department of Diseases of Aging, Head, Laboratory of Neurogeriatrics, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0003-2597-981X, e-mail: melen99@mail.ru;

Ksenia A. Eruslanova, MD, PhD, Head, Laboratory of Cardiovascular Aging, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0003-0048-268X, e-mail: Eruslanova\_RF@rgnkc.ru;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru;

Olga N. Tkacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-4193-688X, e-mail: tkacheva@rgnkc.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.46-053.9

## Особенности гериатрического статуса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте старше 65 лет: данные исследования ЭВКАЛИПТ

**М. А. Федин, Н. М. Воробьева, А. Д. Изюмов, К. А. Ерусланова, Ю. В. Котовская, О. Н. Ткачева**  
Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

### Контактная информация:

Федин Максим Александрович,  
ОСН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,  
1-я ул. Леонова, д. 16, Москва,  
Россия, 129226.  
E-mail: fedin\_ma@rgnkc.ru

Статья поступила в редакцию  
26.04.23 и принята к печати 15.05.23.

### Резюме

**Цель исследования** — у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет изучить распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН), оценить гериатрический статус и проанализировать ассоциации ХСН с гериатрическими синдромами (ГС). **Материалы и методы.** Обследовано 4308 человек (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (средний возраст  $78 \pm 8$  лет), проживающих в 11 регионах РФ, которых распределили на 3 возрастные подгруппы (65–74 года, 75–84 года и  $\geq 85$  лет). Всем участникам выполнена комплексная гериатрическая оценка, которая состояла из двух этапов: 1) анкетирование по специально разработанному опроснику; 2) объективное обследование. Оценивали наличие 15 ГС. О наличии ХСН судили на основании представленной медицинской документации. **Результаты.** Частота ХСН у всех обследуемых составила 57,8%, в том числе 44,2% — у лиц в возрасте 65–74 года, 60,2% — 75–84 года, 72,6% —  $\geq 85$  лет ( $p$  для тренда  $< 0,001$ ). У пациентов с ХСН оказалась выше частота 13 из 15 ГС (кроме ортостатической гипотензии и мальнутриции). Однофакторный регрессионный анализ показал, что наличие ХСН ассоциировано с повышением шансов иметь данные ГС в 1,3–1,9 раза. Многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и пол установил, что с наличием ХСН были независимо ассоциированы возраст (отношение шансов (ОШ) 1,06 за каждый 1 год; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,07;  $p < 0,001$ ), базовая зависимость в повседневной жизни (ОШ 1,22; 95% ДИ 1,04–1,42;  $p = 0,015$ ), вероятная депрессия (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,16–1,56;  $p < 0,001$ ), недержание кала (ОШ 1,80; 95% ДИ 1,21–2,69;  $p = 0,004$ ) и хронический болевой синдром (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,58–2,45;  $p < 0,001$ ). **Заключение.** В исследовании ЭВКАЛИПТ впервые получены отечественные данные о распространенности ХСН у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет и изучены ассоциации между ХСН и 15 ГС.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, гериатрический синдром, пожилой пациент

Для цитирования: Федин М. А., Воробьева Н. М., Изюмов А. Д., Ерусланова К. А., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Особенности гериатрического статуса у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в возрасте старше 65 лет: данные исследования ЭВКАЛИПТ. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):286–298. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-286-298

## Peculiarities of geriatric status in patients with chronic heart failure over the age of 65: data from the EUCALYPTUS study

M. A. Fedin, N. M. Vorobyeva, A. D. Izyumov,  
K. A. Eruslanova, Yu. V. Kotovskaya, O. N. Tkacheva  
Russian Gerontological Research and Clinical Center of the  
Pirogov Russian National Research Medical University,  
Moscow, Russia

Corresponding author:  
Maksim A. Fedin,  
Russian Gerontological Research and  
Clinical Center of the Pirogov Russian  
National Research Medical University,  
16 1<sup>st</sup> Leonov str., Moscow,  
129226 Russia.  
E-mail: fedin\_ma@rgnkc.ru

Received 26 April 2023;  
accepted 15 May 2023.

### Abstract

**Objective.** In persons aged  $\geq 65$  years, to estimate the prevalence of chronic heart failure (CHF), assess geriatric status and analyze associations of CHF with geriatric syndromes (GS). **Design and methods.** The study included 4308 people (30 % men) aged 65 to 107 years (mean age  $78 \pm 8$  years) living in 11 regions of the Russian Federation, who were divided into 3 age subgroups (65–74 years, 75–84 years and  $\geq 85$  years). All participants underwent a comprehensive geriatric assessment, which consisted of two stages: 1) questioning according to a specially designed questionnaire; 2) objective examination. The presence of 15 GS was assessed. The presence of CHF was judged on the basis of the submitted medical documentation. **Results.** The frequency of CHF in all subjects was 57,8 %, including 44,2 % in persons aged 65–74 years, 60,2 % in 75–84 years, 72,6 % in  $\geq 85$  years ( $p$  for a trend  $< 0,001$ ). In patients with CHF, the frequency of 13 out of 15 GS was higher (except for orthostatic hypotension and malnutrition). One-way regression analysis showed that the presence of CHF is associated with an increase in the chances of having these GS by 1,3–1,9 times. Multivariate regression analysis adjusted for age and sex found that age was independently associated with the presence of CHF (odds ratio (OR) 1,06 for every 1 year; 95 % confidence interval (CI) 1,05–1,07;  $p < 0,001$ ), basic dependence in everyday life (OR 1,22; 95 % CI 1,04–1,42;  $p = 0,015$ ), probable depression (OR 1,35; 95 % CI 1,16–1,56;  $p < 0,001$ ), fecal incontinence (OR 1,80; 95 % CI 1,21–2,69;  $p = 0,004$ ) and chronic pain syndrome (OR 1,97; 95 % CI 1,58–2,45;  $p < 0,001$ ). **Conclusions.** In the EUCALYPTUS study, for the first time, national data on the prevalence of CHF in people aged  $\geq 65$  years were obtained and associations between CHF and 15 GS were studied.

**Key words:** chronic heart failure, geriatric syndrome, older adults

For citation: Fedin MA, Vorobyeva NM, Izyumov AD, Eruslanova KA, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Peculiarities of geriatric status in patients with chronic heart failure over the age of 65: data from the EUCALYPTUS study. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(3):286–298. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-286-298

### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, болезни сердечно-сосудистой системы являются основной причиной смерти во всем мире. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развивается в финале большинства сердечно-сосу-

дистых заболеваний. Количество пациентов с ХСН в популяции неуклонно возрастает.

В России, по данным исследования ЭПОХА-ХСН [1], в период с 1998 по 2017 годы доля пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) увеличилась с 6,1 % до 8,2 %, в том числе с ХСН III–IV

ФК — с 1,8% до 3,1%. ХСН является возраст-ассоциированным заболеванием: с повышением возраста ее распространенность также увеличивается, превышая 10% среди людей старше 70 лет и достигая 70% у лиц старше 90 лет [2].

По мере старения у человека могут возникать не только хронические заболевания, но и гериатрические синдромы (ГС) [3]. ГС — это многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов (смерти, зависимости от посторонней помощи, повторных госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе) и функциональных нарушений [4]. У людей старше 65 лет широко распространены такие ГС, как сенсорные дефициты, старческая астения (СА), саркопения, мальнутриция, когнитивные нарушения, депрессия [2]. У пожилых пациентов с ХСН часто встречаются те или иные ГС [5]. В исследовании FRAGILE-HF [6], в котором участвовало 1180 госпитализированных пациентов с ХСН старше 65 лет (средний возраст 81 год; 57% мужчин), частота ограничения функциональной активности составила 56%, когнитивных нарушений — 37%, зависимости от посторонней помощи — 66%. Имеются данные [7], что наличие синдрома СА у больных ХСН может увеличивать риск смерти до 70%. Кроме того, у пожилых людей СА сама по себе является фактором риска развития ХСН [8].

Несмотря на важность проблемы взаимосвязи ХСН и ГС, до настоящего времени гериатрический статус у больных ХСН изучен мало. В крупных рандомизированных клинических исследованиях, посвященных ХСН, отмечается низкая представленность людей старших возрастных групп, а также больных с синдромом СА.

В РФ в 2018 году начато и в 2020 году завершено крупное исследование ЭВКАЛИПТ (Эпидемиологическое исследование распространенности гериатрических синдромов и возраст-ассоциированных заболеваний у Пожилых людей в РФ с разными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками). Исследование проведено по инициативе Российской ассоциации геронтологов и гериатров и ОН РГНКЦ ФGAOY BO PНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России в сотрудничестве с Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики».

**Целью исследования** являлось получение данных о возраст-ассоциированных и хронических неинфекционных заболеваниях, СА и других ГС у лиц старше 65 лет, а также анализ вклада хронических заболеваний и ГС в показатели состояния

здоровья и функционального статуса пациентов. В рамках исследования выполнен субанализ у пациентов с ХСН, результаты которого представлены в настоящей статье.

Данный субанализ выполнен в рамках реализации государственного задания 69.21–2021 «Комплексный подход к диагностике и ведению хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста».

### Материалы и методы

Многоцентровое исследование ЭВКАЛИПТ проведено в 11 регионах РФ (Республики Башкортостан, Дагестан и Чувашия; г. Воронеж и Воронежская область; г. Москва; г. Саратов; г. Санкт-Петербург и Ленинградская область; Ивановская, Рязанская, Самарская и Смоленская области).

Пациенты были обследованы в период с апреля 2018 года по октябрь 2019 года. Критериями включения были возраст  $\geq 65$  лет и письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Согласно протоколу, пациентов распределяли на 3 возрастные подгруппы (65–74 года, 75–84 года и  $\geq 85$  лет). Протокол исследования не предполагал рандомизацию.

Всем участникам исследования выполнили комплексную гериатрическую оценку, состоявшую из анкетирования по специально разработанному опроснику, и объективного обследования, которое проводилось врачом-гериатром и медицинской сестрой по месту нахождения или проживания пациента.

Определяли наличие следующих ГС: 1) синдрома СА; 2) депрессии; 3) мальнутриции; 4) ортостатической гипотензии; 5) недержания мочи; 6) недержания кала; 7) когнитивных нарушений; 8) базовой зависимости в повседневной жизни; 9) инструментальной зависимости в повседневной жизни; 10) падений; 11) дефицита зрения; 12) дефицита слуха; 13) любого сенсорного дефицита; 14) хронического болевого синдрома; 15) пролежней.

Опросник включал вопросы для оценки социально-экономических факторов, факторов риска хронических заболеваний, медикаментозной терапии, риска падений, хронической боли, сенсорных дефицитов, недержания мочи и кала. В нем также были представлены стандартизованные опросники и шкалы: 1) скрининговый опросник «Возраст не помеха»; 2) гериатрическая шкала депрессии GDS-15; 3) шкала базовой функциональной активности (индекс Бартел); 4) шкала инструментальной функциональной активности Лоутона; 5) скрининговая часть краткой шкалы оценки питания MNA; 6) индекс коморбидности Charlson [9]; 7) визуально-аналоговая

шкала для самооценки качества жизни, состояния здоровья, интенсивности болевого синдрома на момент осмотра и за предшествующие 7 дней.

Объективное обследование включало в себя краткую батарею тестов физического функционирования, ортостатическую пробу, динамометрию, оценку скорости ходьбы, тест Мини-Ког, антропометрические данные, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Использовавшиеся в исследовании тесты, шкалы и опросники (за исключением индекса коморбидности Charlson) приведены в российских клинических рекомендациях «Старческая астения» [4, 10]. Подробный протокол исследования и характеристики участников представлены в нашей ранее опубликованной статье [11].

#### Характеристика пациентов

Было включено 4308 пациентов (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (табл. 1). Большинство (60%) участников были обследованы в условиях поликлиники, каждый пятый — в стационаре (20%) или на дому (19%), 1% — в интернатах/домах престарелых. Среди обследованных преобладали лица с избыточной массой тела (41%), доля пациентов с ожирением и нормальной массой тела была практически одинаковой (30% и 28%), у 1,3% участников выявлен дефицит массы тела (табл. 1). Среди пациентов с ожирением значительно преобладали участники с первой степенью ожирения. Средние значения систолического и диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений соответствовали норме, при этом у 39% обследуемых систолическое артериальное давление превышало 140 мм рт. ст., а в 18% случаев диастолическое артериальное давление превышало 90 мм рт. ст.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Соответствие вида распределения количественных переменных нор-

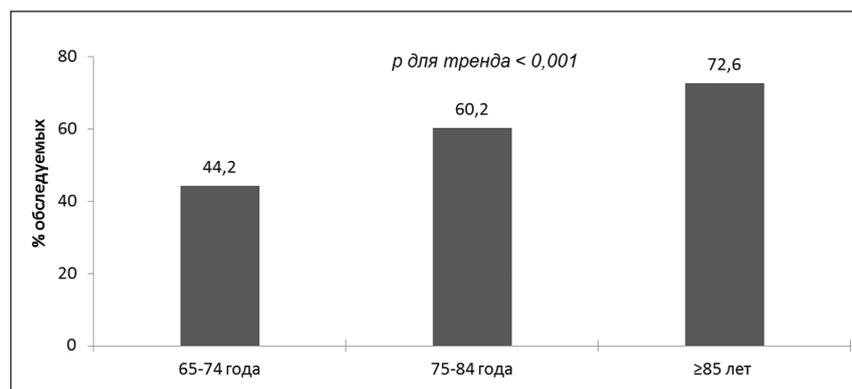
мальному (гауссову) распределению анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении результаты представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее,  $SD$  — стандартное отклонение; при распределении, отличном от нормального, — как  $Me$  (25%; 75%), где  $Me$  — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Качественные порядковые переменные представлены как  $Me$  (25%; 75%). Некоторые качественные порядковые переменные для наглядности (при одинаковых значениях медианы) представлены одновременно как  $Me$  (25%; 75%) и  $M \pm SD$ . Для межгрупповых сравнений использовали критерии Стьюдента, Манна–Уитни,  $\chi^2$  Пирсона и двусторонний точный тест Фишера (в случае, если ожидаемая частота в какой-либо из ячеек менее 5). Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов и 95% доверительного интервала. Многофакторный анализ проводили с поправкой на возраст и пол; использовали метод прямого пошагового отбора переменных (критерии пошагового отбора: включение в модель при  $p = 0,05$ ; удаление из модели при  $p = 0,1$ ); пропущенные значения построчно удаляли. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

#### Результаты

О наличии хронических заболеваний, в том числе ХСН, судили на основании представленной медицинской документации. Сведения о хронических заболеваниях были доступны у 4295 (99,7%) из 4308 участников исследования. Распространенность ХСН у всех обследуемых составила 57,8%. С возрастом частота ХСН значительно возрастала (рис.).

Пациенты с ХСН были в среднем на 4 года старше больных без ХСН, но не различались по гендерной принадлежности (табл. 1). Они имели более высокую массу тела и значения индекса массы тела;

**Рисунок. Распространенность хронической сердечной недостаточности у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от возрастной подгруппы ( $n = 4295$ )**



**ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛИЦ  
В ВОЗРАСТЕ ≥ 65 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (n = 4308)**

Показатель	Все пациенты (n = 4308)	ХСН (+) (n = 2481)	ХСН (-) (n = 1814)	p-значение
Возраст, годы (M ± SD)	78,3 ± 8,4	80,1 ± 8,3	75,8 ± 7,9	< 0,001
Мужской пол, %	29,7	29,6	29,8	0,897
Рост, м (M ± SD)	1,63 ± 0,09	1,63 ± 0,09	1,63 ± 0,09	0,212
Масса тела, кг (M ± SD)	73,9 ± 14,3	74,6 ± 14,7	73,0 ± 13,5	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± SD)	27,9 ± 5,0	28,2 ± 5,1	27,5 ± 4,7	< 0,001
Масса тела, %				
Дефицит	1,3	1,3	1,3	0,952
Норма	27,6	26,3	29,5	0,021
Избыток	40,9	40,0	42,0	0,194
Ожирение	30,2	32,4	27,1	< 0,001
Степени ожирения, % (n = 1264)				
I	72,2	70,2	75,5	0,043
II	21,6	23,1	19,2	0,103
III	6,3	6,7	5,3	0,332
САД, мм рт. ст. (M ± SD)	136,1 ± 16,5	136,0 ± 15,8	136,2 ± 17,5	0,307
САД ≥ 140 мм рт. ст., %	38,9	39,1	38,6	0,728
ДАД, мм рт. ст. (M ± SD)	80,2 ± 9,5	79,7 ± 9,5	80,9 ± 9,5	0,001
ДАД ≥ 90 мм рт. ст., %	18,1	16,6	20,3	0,002
ПАД, мм рт. ст. (M ± SD)	55,9 ± 13,0	56,3 ± 12,5	55,3 ± 13,6	< 0,001
ЧСС, уд/мин (M ± SD)	72,7 ± 8,6	72,4 ± 8,6	73,1 ± 8,6	< 0,001
ЧСС > 80 уд/мин, %	13,8	13,6	14,0	0,765

**Примечание:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

среди них было меньше лиц с нормальной массой тела и, соответственно, больше — с ожирением, однако доля обследуемых с первой степенью ожирения оказалась ниже, чем среди больных без ХСН. Также у пациентов с ХСН отмечены более низкие значения диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений и более высокие — пульсового артериального давления.

По результатам комплексной гериатрической оценки гериатрический статус у пациентов с ХСН оказался хуже, чем у больных без ХСН. Так, у них были ниже скорость ходьбы, сила сжатия кисти, величина индекса Бартел, сумма баллов в тесте Мини-Ког, по шкале повседневной инструментальной активности Лоутона, краткой шкале оценки питания MNA и краткой батарее тестов физического функционирования, и выше — сумма баллов по гериатрической шкале депрессии GDS-15 и скрининговому опроснику «Возраст не помеха». Пациенты с ХСН

ниже оценивали качество своей жизни и состояние здоровья и выше — интенсивность болевого синдрома в момент осмотра и за предшествующие 7 дней (табл. 2).

Пациенты с ХСН чаще использовали любые вспомогательные средства, за исключением ортопедической обуви и стелек, при этом их количество в расчете на одного пациента было значимо выше, чем у больных без ХСН (табл. 3).

У пациентов с ХСН оказалась выше частота всех ГС, за исключением ортостатической гипотензии и мальнутриции (для мальнутриции выявлена тенденция к более высокой частоте у больных ХСН), а наиболее распространенными ГС были хронический болевой синдром (90%), синдром СА (67%), базовая (67%) и инструментальная (59%) зависимость в повседневной жизни, когнитивные нарушения (65%), вероятная депрессия (54%) и недержание мочи (50%) (табл. 4).

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (n = 4308)

Показатель	Все пациенты (n = 4308)	ХСН (+) (n = 2481)	ХСН (-) (n = 1814)	p-значение
Скрининг «Возраст не помеха», баллы*	3 (1; 4)	3 (2; 4)	2 (1; 3)	< 0,001
КБТФФ, баллы*	6 (3; 9)	5 (2; 8)	7 (4; 9)	< 0,001
Сила сжатия кисти, кг*	Мужчины	22 (16; 30)	21 (16; 30)	0,018
	Женщины	16 (11; 21)	15 (10; 20)	< 0,001
Снижение силы сжатия кисти, %	70,8	74,7	64,7	< 0,001
Скорость ходьбы, м/с*	0,60 (0,46; 0,83)	0,57 (0,44; 0,82)	0,67 (0,50; 0,83)	< 0,001
Снижение скорости ходьбы, %	56,1	59,7	51,6	< 0,001
Тест Мини-Ког, баллы Me (25%; 75%) M $\pm$ SD	3 (2; 4) 2,89 $\pm$ 1,51	3 (2; 4) 2,75 $\pm$ 1,51	3 (2; 4) 3,10 $\pm$ 1,48	< 0,001
Гериатрическая шкала депрессии, баллы*	4 (2; 8)	5 (2; 8)	4 (1; 7)	< 0,001
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы Me (25%; 75%) M $\pm$ SD	95 (85; 100) 88,5 $\pm$ 17,8	95 (80; 100) 86,4 $\pm$ 19,0	95 (90; 100) 91,4 $\pm$ 15,4	< 0,001
Шкала повседневной инструментальной активности Лоутона, баллы*	7 (5; 8)	7 (5; 8)	8 (6; 8)	< 0,001
Краткая шкала оценки питания MNA, баллы Me (25%; 75%) M $\pm$ SD	12 (10; 13) 11,6 $\pm$ 2,3	12 (10; 13) 11,5 $\pm$ 2,2	12 (11; 13) 11,8 $\pm$ 2,2	< 0,001
Самооценка качества жизни по ВАШ, баллы*	7 (5; 8)	6 (5; 8)	7 (5; 8)	< 0,001
Самооценка состояния здоровья по ВАШ, баллы*	5 (5; 7)	5 (4; 7)	6 (5; 7)	< 0,001
Самооценка боли по ВАШ в момент осмотра, баллы*	3 (0; 5)	3 (0; 5)	2 (0; 5)	< 0,001
Самооценка боли по ВАШ за последнюю неделю, баллы*	4 (2; 6)	5 (3; 6)	4 (0; 5)	< 0,001

**Примечание:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность; КБТФФ — краткая батарея тестов физического функционирования; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; \* — результаты представлены как Me (25%; 75%).

Однофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной последовательно рассматривали 13 ГС, а в качестве независимой — ХСН, продемонстрировал, что наличие ХСН ассоциировано с повышением шансов иметь данные ГС в 1,3–1,9 раза (табл. 5).

Далее выполнили многофакторный регрессионный анализ (с поправкой на возраст и пол), где в качестве зависимой переменной рассматривали наличие ХСН, а в качестве независимых — 13 ГС с уровнем значимости  $p < 0,05$  по данным однофакторного анализа. Многофакторный анализ показал,

что 4 из 13 ГС были независимо ассоциированы с наличием ХСН с отношением шансов от 1,22 до 1,97, а повышение возраста на каждый 1 год увеличивало шансы иметь ХСН на 6% (табл. 6). Очередность включения переменных в модель была следующей: возраст, хронический болевой синдром, вероятная депрессия, недержание кала, базовая зависимость в повседневной жизни.

### Обсуждение

В статье представлены результаты масштабного российского исследования ЭВКАЛИПТ с уча-

стием более 4300 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет. Распространенность ХСН в данной выборке составила 57,8%, что существенно выше, чем в общей популяции (8,2% по данным популяционного исследования ЭПОХА-ХСН). Полученные данные о столь высокой распространенности ХСН следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в рамках исследования не было возможности судить об обоснованности диагноза ХСН, а также ее типе (со сниженной, умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)), однако выявленные тенденции соответствуют известным закономерностям. С учетом среднего возраста обследуемых в исследовании ЭВКАЛИПТ ( $78 \pm 8$  лет), данная находка может быть объяснена более высокой встречаемостью ХСН у пожилых пациентов. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что пациенты с ХСН были на 4 года старше больных без ХСН. С повышением возраста частота ХСН значимо возрастала, что также соотносится с результатами исследования ЭПОХА-ХСН [2].

По данным популяционного исследования ЭПОХА-ХСН [2], основными причинами ХСН в РФ являются гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. С течением времени данные заболевания приводят к развитию и прогрессированию интерстициального фиброза в миокарде, ремоделированию ЛЖ и других патогенетических механизмов ХСН. Кроме того, возраст сам по себе является фактором развития интерстициального фиброза в миокарде, повышая риск сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ.

Стоит отметить и то, что достижением современной медицины стало увеличение продолжительности жизни больных с ХСН, что также увеличивает средний возраст пациентов. Тройная нейрогуморальная блокада (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем), применяемая для лечения больных ХСН, использование статинов у пациентов с ишемической болезнью сердца и многие другие современные методы лечения позволили за последние десятилетия значительно

Таблица 3

**ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ  $\geq 65$  ЛЕТ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (n = 4295)**

Показатель	ХСН (+) (n = 2481)	ХСН (-) (n = 1814)	p-значение
Использование вспомогательных средств, %	95,6	88,4	< 0,001
Количество вспомогательных средств Me (25%; 75%) M $\pm$ SD	2 (2; 3) 2,5 $\pm$ 1,5	2 (1; 3) 1,9 $\pm$ 1,3	< 0,001
Очки/линзы, %	82,6	74,9	< 0,001
Слуховой аппарат, %	9,4	4,4	< 0,001
Зубные протезы, %	65,4	52,0	< 0,001
Трость, %	40,9	21,4	< 0,001
Костыли, %	2,9	1,8	0,020
Ходунки, %	5,4	2,0	< 0,001
Инвалидное кресло, %	2,5	0,9	< 0,001
Ортопедическая обувь, %	5,4	4,5	0,165
Ортопедические стельки, %	10,0	10,3	0,770
Ортопедический корсет, %	5,7	3,3	< 0,001
Урологические прокладки, %	16,2	10,5	< 0,001
Памперсы/впитывающие пеленки, %	7,5	3,5	< 0,001
Вспомогательные средства для облегчения мобильности (трость, костыли, ходунки, инвалидное кресло), %	45,3	23,5	< 0,001
Абсорбирующее белье при недержании мочи/кала (урологические прокладки, памперсы), %	20,6	12,0	< 0,001

**Примечание:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ  
У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ ≥ 65 ЛЕТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ  
ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (n = 4295)**

Показатель (%)	ХСН (+) (n = 2481)	ХСН (-) (n = 1814)	р-значение
Хронический болевой синдром	89,8	83,6	< 0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	67,4	52,8	< 0,001
Синдром старческой астении	66,6	57,3	< 0,001
Когнитивные нарушения	64,5	55,4	< 0,001
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	59,4	47,2	< 0,001
Вероятная депрессия	53,5	40,8	< 0,001
Недержание мочи	49,6	39,3	< 0,001
Падения за предшествующий год	32,8	26,9	< 0,001
Сенсорный дефицит (любой)	17,9	11,9	< 0,001
Дефицит слуха	13,9	8,9	< 0,001
Ортостатическая гипотензия	7,4	8,6	0,168
Мальнутриция	6,4	5,1	0,069
Недержание кала	5,8	3,5	< 0,001
Дефицит зрения	5,7	4,1	0,022
Пролежни	2,7	1,7	0,023

**Примечание:** ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 5

**АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
И ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ У ЛИЦ В ВОЗРАСТЕ ≥ 65 ЛЕТ  
(ОДНОФАКТОРНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ)**

Герiatricкие синдромы	n	ОШ	95 % ДИ	р-значение
Падения за предшествующий год	4289	1,33	1,16–1,52	< 0,001
Дефицит зрения	4294	1,40	1,05–1,86	0,023
Когнитивные нарушения	3537	1,46	1,28–1,68	< 0,001
Синдром старческой астении	4295	1,49	1,31–1,68	< 0,001
Недержание мочи	4295	1,52	1,35–1,72	< 0,001
Сенсорный дефицит (любой)	4294	1,63	1,36–1,94	< 0,001
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	4295	1,63	1,44–1,84	< 0,001
Дефицит слуха	4292	1,64	1,35–2,00	< 0,001
Пролежни	4295	1,65	1,07–2,55	0,024
Вероятная депрессия	4271	1,67	1,47–1,88	< 0,001
Хронический болевой синдром	4295	1,72	1,44–2,06	< 0,001
Недержание кала	4295	1,73	1,28–2,33	< 0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	4295	1,85	1,63–2,09	< 0,001

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

**АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
И ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ≥ 65 ЛЕТ  
(МНОГОФАКТОРНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ С ПОПРАВКОЙ НА ВОЗРАСТ И ПОЛ) (n = 3516)**

Предикторы	ОШ	95 % ДИ	p-значение
Возраст (за каждый 1 год)	1,06	1,05–1,07	< 0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	1,22	1,04–1,42	0,015
Вероятная депрессия	1,35	1,16–1,56	< 0,001
Недержание кала	1,80	1,21–2,69	0,004
Хронический болевой синдром	1,97	1,58–2,45	< 0,001

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

снизить риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, госпитализации и смертности. Как следствие, увеличились средняя продолжительность жизни и средний возраст пациентов, а количество больных ХСН продолжает расти.

В задачи исследования ЭВКАЛИПТ не входило изучение фенотипов ХСН, однако, по данным международных регистров пациентов ХСН [12], средний возраст больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ составляет 65–70 лет, тогда как возраст больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ — 70–80 лет. Во многом данная закономерность обусловлена меньшей продолжительностью жизни больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ по сравнению с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Исходя из этого, можно предположить, что большая часть пациентов старших возрастных групп имеет ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Косвенным подтверждением этого предположения является тот факт, что в нашей работе пациенты с ХСН имели более высокую массу тела: среди них была больше доля лиц с ожирением и меньше — с нормальной массой тела. Известно, что ожирение, наряду с возрастом, является фактором риска развития ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Более того, возраст и индекс массы тела включены в клиническую шкалу H2FPEF, с помощью которой можно оценить вероятность наличия ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

В исследовании ЭВКАЛИПТ у больных ХСН оценили гериатрический статус, который оказался значительно хуже, чем у лиц без ХСН. Так, у пациентов с ХСН была выше встречаемость 13 из 15 изученных нами ГС, а наиболее распространенными ГС оказались: хронический болевой синдром (90%), синдром СА (67%), базовая (67%) и инструментальная (59%) зависимость в повседневной жизни, когнитивные нарушения (65%), вероятная депрессия (54%) и недержание мочи (50%). Однофакторный регрессионный анализ показал, что наличие ХСН повышает шансы иметь различные ГС в 1,3–1,9 раза.

Ключевым ГС считается синдром СА, который тесно взаимосвязан с ХСН. Оба этих состояния связаны с неблагоприятным прогнозом и являются факторами риска смерти, частых госпитализаций и приводят к ограничению функциональной активности [13]. Гемодинамические нарушения, связанные с ХСН, приводят к гипоперфузии и тканевой гипоксии, клеточному апоптозу и воспалению. В свою очередь провоспалительные механизмы в сочетании с хронической гипоперфузией при ХСН приводят к структурно-функциональным нарушениям во всех органах и системах. ХСН ускоряет связанное со старением снижение мышечной массы с относительным сохранением или накоплением жировой ткани, что приводит к более высоким показателям саркопенического ожирения, увеличению количества межмышечной жировой ткани, снижением плотности капилляров, митохондриальной дисфункции в скелетных мышцах, развитию инсулинорезистентности. Как следствие, не менее чем у 10–20% амбулаторных пациентов с систолической ХСН развиваются клинически значимые синдромы кахексии и саркопении, вызывающие ограничение физической активности. Связь между СА и ХСН является двунаправленной: СА способствует ухудшению физического функционального состояния, когнитивных нарушений и качества жизни у пациентов с ХСН, что ухудшает течение ХСН, усиливает провоспалительные механизмы и гипоперфузию.

Болевой синдром достаточно часто встречается у пациентов с ХСН. По данным исследований, его распространенность достигает 85%, при этом интенсивная боль ассоциирована с худшими показателями качества жизни и неблагоприятными исходами [14]. Частой причиной боли у пациентов с ХСН является суставной синдром [15]. Взаимосвязь болевого синдрома и ХСН может являться не прямой, но двунаправленной. ХСН приводит к ограничению физической активности, а ограничение ак-

тивности усиливает хронические воспалительные процессы в суставах. Кроме того, патогенетические механизмы ХСН могут влиять на течение и других хронических воспалительных заболеваний.

Традиционно подход к ведению пациентов с ХСН включает оценку функционального статуса, в том числе тест 6-минутной ходьбы. Однако функциональные нарушения не могут затрагивать исключительно одну сферу повседневной активности, и для более полного представления о биологических, функциональных и психосоциальных потребностях этих пациентов врачу требуется применение других инструментов оценки. В настоящее время не существует универсального критерия подобной оценки у пациентов с ХСН, однако было показано, что оценка гериатрического статуса позволяет прогнозировать клинические исходы, включая смертность, количество госпитализаций и качество жизни [16–18].

Стоит отметить исследование, в котором было показано, что у пожилых пациентов с ХСН оценка базовой активности в повседневной жизни при помощи индекса Бартел позволяет прогнозировать риск неблагоприятного исхода [19]. По мере снижения величины индекса Бартел риск смерти увеличивался почти линейно, а наиболее высокая смертность была у пациентов с индексом Бартел менее 85 баллов. В многофакторном регрессионном анализе после поправки на другие факторы, включая натрийуретический пептид, низкий индекс Бартел был независимо ассоциирован с более высокой смертностью. При этом улучшение функционального статуса за счет реабилитации с повышением индекса Бартел более 85 баллов способствовало более благоприятным исходам.

Взаимосвязь когнитивных дефицитов и ХСН широко обсуждается в литературе. По данным исследований [20–23], значительная часть пациентов с ХСН имеет сопутствующие когнитивные нарушения. Это во многом обусловлено нарушением микроциркуляции в тканях головного мозга, что предрасполагает к снижению когнитивных функций [23]. Можно предполагать и опосредованную взаимосвязь: ХСН приводит к ограничению физической активности, в то время как физическая активность способствует предотвращению и/или смягчению когнитивных нарушений [24].

С ХСН нередко ассоциированы депрессия и тревожные расстройства. Они широко распространены у пациентов с ХСН и оказывают негативное влияние на прогноз [25]. Зачастую степень тяжести депрессии может быть обусловлена наличием и выраженностью хронического болевого синдрома, часто встречающегося у больных ХСН [26]. Интересно,

что распространенность депрессии зависит не от величины ФВ ЛЖ и этиологии ХСН, а от степени выраженности симптомов ХСН [27]. Кроме того, ХСН является фактором риска госпитализаций, а частые госпитализации могут способствовать развитию депрессии. Вероятно, депрессия при ХСН обусловлена преимущественно часто встречающимися функциональными нарушениями и в меньшей степени — патогенетическими механизмами.

Недержание мочи — еще один ГС, который может выявляться у половины пожилых пациентов с ХСН [28], что полностью совпадает с полученными нами данными. Отчасти это может быть обусловлено медикаментозной терапией, в том числе применением диуретиков. Однако, по данным некоторых исследований [29], тяжелая степень ХСН может быть сама по себе ассоциирована с недержанием мочи, независимо от пола, возраста и применения диуретиков. Это позволяет предположить, что патогенетические механизмы ХСН оказывают влияние на развитие и прогрессирование нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

Другим ГС, ассоциированным с ХСН, оказалось недержание кала. Эта закономерность мало освещена в литературе. Можно предположить, что у пациентов с ХСН патогенез затрагивает механизмы нейрогенной дисфункции мышц сфинктера. Также в литературе описана высокая встречаемость недержания кала у пациентов с инсультами и деменцией [30]. Выявленная взаимосвязь между ХСН и недержанием кала требует дальнейших исследований.

Из 15 изученных нами ГС только 2 не были ассоциированы с наличием ХСН — это мальнутриция и ортостатическая гипотензия. При этом ассоциации между ХСН и мальнутрицией хорошо известны. В одном из исследований [31] у амбулаторных пациентов с ХСН II–III ФК по классификации NYHA частота мальнутриции составила 7,6%, риска мальнутриции — 20%. В то же время у госпитализированных больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ мальнутриция встречалась в 9% случаев, риск мальнутриции — в 52% наблюдений [32]. В этой же работе у пациентов с ХСН и мальнутрицией отмечались более высокие концентрации натрийуретического пептида В-типа (BNP) и NT-proBNP [32]. Исходя из этого, можно предполагать, что взаимосвязь между ХСН и мальнутрицией будет более выражена у пациентов с тяжелым течением ХСН, тогда как 60% участников исследования ЭВКАЛИПТ были амбулаторными.

Необходимо также отметить, что в настоящее время не существует «золотого стандарта» для скрининга мальнутриции у пациентов с ХСН. В единичных исследованиях [33] с этой целью оценили воз-

возможность применения шкал MNA-SF, MUST, MST и SGA. В исследовании ЭВКАЛИПТ для оценки статуса питания применялась скрининговая часть краткой шкалы оценки питания MNA. Возможно, отсутствие ассоциации между ХСН и мальнутрицией обусловлено недостаточной чувствительностью данной шкалы.

Ассоциации между ХСН и ортостатической гипотензией также известны. Помимо ХСН, ортостатическая гипотензия также взаимосвязана с нейродегенеративными и аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, а также с синдромом СА у пожилых пациентов. При этом при некоторых хронических состояниях, таких как почечная недостаточность и аутоиммунные заболевания, ортостатическая гипотензия встречается чаще, чем в общей популяции, что свидетельствует о многофакторной этиологии вегетативной недостаточности [34]. Распространенность ее также зависит от возраста: от 5% у пациентов моложе 50 лет до 30% у пациентов старше 70 лет [34]. В исследовании ЭВКАЛИПТ распространенность ортостатической гипотензии у больных ХСН оказалась низкой и составила всего 7,4%. В то же время в исследовании FRAGILE-HF, в котором оценивали гериатрический статус у госпитализированных пациентов с ХСН, распространенность ортостатической гипотензии составила 21,9% [35]. На частоту выявления ортостатической гипотензии также влияет и методика ее определения. Можно предположить, что распространенность ортостатической гипотензии при ХСН будет различаться в зависимости от тяжести течения и фенотипа ХСН, однако для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Исследование ЭВКАЛИПТ имеет ряд ограничений. Так, ХСН диагностировали только на основании имеющейся медицинской документации, что могло привести как к гипо-, так и к гипердиагностике ХСН. Диагноз не был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями. Кроме того, отсутствовала информация об этиологии ХСН, ФК ХСН, величине ФВ ЛЖ, что также могло повлиять на анализ взаимосвязей между ХСН и ГС. Также на полученные результаты может оказывать влияние отсутствие рандомизации включенных в исследование пациентов.

### Заключение

В настоящее время актуальной является разработка комплексного подхода в ведении пожилых пациентов с ХСН, учитывающего не только клиническую картину заболевания, но и наличие тех или иных ГС. Полученные в ходе исследования ЭВКАЛИПТ данные показывают высокую встреча-

емость ГС у пожилых пациентов с ХСН. В контексте мультидисциплинарной медицины требуются междисциплинарное взаимодействие и работа в гериатрической команде при ведении пожилых больных с ХСН, своевременный скрининг и коррекция ГС.

### Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России — ОСП РГНКЦ, регистрационный № 2 00 082 056. / The work was carried out within the framework of the state task the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, registration No 2 00 082 056.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликтов интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7–13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russ J Cardiol. 2016;(8):7–13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13. In Russian].
2. Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Артемьева Е. Г. 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 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Artemjeva EG et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2021;61(4):4–14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628. In Russian].
3. Федин М. А., Изюмов А. Д., Ерусланова К. А., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н. Доменный подход в ведении пожилых пациентов с сердечной недостаточностью. Настоящее и будущее. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(4):313–326. doi:10.37586/2686-8636-4-2020-313-326 [Fedin MA, Izumov AD, Eruslanova KA, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Domain management as the best way of manage patient with heart failure and geriatrics syndromes. Russ J Geriatr Med. 2020;(4):313–326. doi:10.37586/2686-8636-4-2020-313-326. In Russian].
4. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Наумов А. В., Воробьева Н. М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(1):11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines on frailty. Russ J Geriatr Med. 2020;(1):11–46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46. In Russian].
5. Котовская Ю. В. Гериатрическая кардиология — вление времени. Российский журнал гериатрической медицины. 2023;(1):6–13. doi:10.37586/2686-8636-1-2023-6-13 [Kotovskaya Yu V. Geriatric cardiology — an imperative of our time. Russ J Geriatr Med. 2023;(1):6–13. doi:10.37586/2686-8636-1-2023-6-13. In Russian].

6. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2112–2119. doi:10.1002/ejhf.1926
7. Wang X, Zhou C, Li Y, Li H, Cao Q, Li F. Prognostic value of frailty for older patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8739058. doi:10.1155/2018/8739058
8. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Newman AB, Harris TB, Rodondi N et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J.* 2013;166(5):887–894. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.032
9. Верткин А. Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(2):74–79. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-74-79 [Vertkin AL. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Cardiovasc Ther Prev.* 2015;14(2):74–79. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-74-79. In Russian].
10. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Фролова Е. В., Наумов А. В., Воробьева Н. М. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(2):115–130. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, Frolova EV, Naumov AV, Vorobyeva NM et al. Clinical guidelines frailty. Part 2. *Russ J Geriatr Med.* 2020;(2):115–130. doi:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130. In Russian].
11. Воробьева Н. М., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Овчарова Л. Н., Селезнева Е. В. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(1):35–43. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43 [Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Ovcharova LN, Selezneva EV. Russian epidemiological study EVKALIPT: protocol and basic characteristics of participants. *Russ J Geriatr Med.* 2021;(1):35–43. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43. In Russian].
12. Ларина В. Н. Современная система взглядов на проблему хронической сердечной недостаточности у лиц старшего возраста. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;(1):65–75. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-65-75 [Larina VN. Modern vision on the problem of chronic heart failure in the older persons. *Russ J Geriatr Med.* 2021;(1):65–75. doi:10.37586/2686-8636-1-2021-65-75. In Russian].
13. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty is intertwined with heart failure: mechanisms, prevalence, prognosis, assessment, and management. *JACC Heart Fail.* 2019;7(12):1001–1011. doi:10.1016/j.jchf.2019.10.005
14. Feng KY, O'Connor CM, Clare R, Alhanti B, Piña IL, Kraus WE et al. Greater pain severity is associated with worse outcomes in patients with heart failure. *J Cardiovasc Transl Res.* 2021;14(5):984–991. doi:10.1007/s12265-021-10104-0
15. Mhesin D, Nazzal H, Amerah J, Azamta M, Ismail Y, Daralammouri Y et al. Prevalence of pain and its association with quality of life of patients with heart failure in a developing country: findings from a multicenter cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):426. doi:10.1186/s12872-022-02864
16. Gastelurrutia P, Lupón J, Moliner P, Yang X, Cediell G, de Antonio M et al. Comorbidities, fragility, and quality of life in heart failure patients with midrange ejection fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018;2(2):176–185. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2018.02.004
17. Roig T, Márquez MÁ, Hernández E, Pineda I, Sabartés O, Miralles R et al. Geriatric assessment and factors associated with mortality in elderly patients with heart failure admitted to an acute geriatric unit. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48(6):254–258. doi:10.1016/j.regg.2013.07.001
18. Chokshi NBK, Karmakar B, Pathan SK, Joshi V, Gohel DM, Coulshed DS et al. A Systematic review of frailty scores used in heart failure patients. *Heart Lung Circ.* 2023;32(4):441–453. doi:10.1016/j.hlc.2023.01.011
19. Katano S, Yano T, Ohori K, Kouzu H, Nagaoka R, Honma S et al. Barthel index score predicts mortality in elderly heart failure — a goal of comprehensive cardiac rehabilitation. *Circ J.* 2021;86(1):70–78. doi:10.1253/circj.CJ-21-0584
20. Havakuk O, King KS, Grazette L, Yoon AJ, Fong M, Bregman N et al. Heart failure-induced brain injury. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1609–1616. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.022
21. Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan PW, Mentz RJ, Pastva AM et al. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults  $\geq 60$  years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2018;11(11):e005254. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005254
22. Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, Walters MR, Broomfield NM, McMurray JJV et al. Cognitive impairment and heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2017;23(6):464–475. doi:10.1016/j.cardfail.2017.04.007
23. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav.* 2021;11(6):e02176. doi:10.1002/brb3.2176
24. Nuzum H, Stickel A, Corona M, Zeller M, Melrose RJ, Wilkins SS. Potential benefits of physical activity in MCI and dementia. *Behav Neurol.* 2020;2020:7807856. doi:10.1155/2020/7807856
25. Celano CM, Villegas AC, Albanese AM, Gaggin HK, Huffman JC. Depression and anxiety in heart failure: a review. *Harv Rev Psychiatry.* 2018;26(4):175–184. doi:10.1097/HRP.0000000000000162
26. Sheffler JL, Schmiede SJ, Sussman J, Bekelman DB. A longitudinal analysis of the relationships between depression, fatigue, and pain in patients with heart failure. *Aging Ment Health.* 2021;25(12):2272–2278. doi:10.1080/13607863.2020.1855626
27. Sbolli M, Fiuzat M, Cani D, O'Connor CM. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2007–2017. doi:10.1002/ejhf.1865
28. Hwang R, Chuan F, Peters R, Kuys S. Frequency of urinary incontinence in people with chronic heart failure. *Heart Lung.* 2013;42(1):26–31. doi:10.1016/j.hrtlng.2012.08.003
29. Palmer MH, Hardin SR, Behrend C, Collins SK, Madigan CK, Carlson JR. Urinary incontinence and overactive bladder in patients with heart failure. *J Urol.* 2009;182(1):196–202. doi:10.1016/j.juro.2009.02.115
30. Nakanishi N, Tatara K, Naramura H, Fujiwara H, Takashima Y, Fukuda H. Urinary and fecal incontinence in a community-residing older population in Japan. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(2):215–219. doi:10.1111/j.1532-5415.1997.tb04511.x
31. Sargento L, Satendra M, Almeida I, Sousa C, Gomes S, Salazar F et al. Nutritional status of geriatric outpatients with systolic heart failure and its prognostic value regarding death or hospitalization, biomarkers and quality of life. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(4):300–304. doi:10.1007/s12603-013-0030-y
32. Kałużna-Oleksy M, Krysztofiak H, Migaj J, Wleklík M, Dudek M, Uchmanowicz I et al. Relationship between nutritional status and clinical and biochemical parameters in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction, with 1-year follow-up. *Nutrients.* 2020;12(8):2330. doi:10.3390/nu12082330
33. Joaquín C, Puig R, Gastelurrutia P, Lupón J, de Antonio M, Domingo M et al. Mini nutritional assessment is a better predictor of mortality than subjective global assessment in heart failure out-patients. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2740–2746. doi:10.1016/j.clnu.2018.12.001

34. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):848–860. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1084

35. Sunayama T, Maeda D, Matsue Y, Kagiya N, Jujo K, Saito K et al. Prognostic value of postural hypotension in hospitalized patients with heart failure. *Sci Rep*. 2022;12(1):2802. doi:10.1038/s41598-022-06760-0

#### Информация об авторах

Федин Максим Александрович — младший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1219–8398, e-mail: fedin\_ma@rgnkc.ru;

Воробьева Наталья Михайловна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6021–7864, e-mail: vorobyeva\_nm@rgnkc.ru;

Изымов Андрей Дмитриевич — врач-гериатр, младший научный сотрудник лаборатории общей гериатрии ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7815–4104, e-mail: V.jugularis@gmail.com;

Ерусланова Ксения Алексеевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0048–268X, e-mail: Eruslanova\_RF@rgnkc.ru;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–1628–5093, e-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru;

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор ОН РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4193–688X, e-mail: tkacheva@rgnkc.ru.

#### Author information

Maksim A. Fedin, MD, Junior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Aging, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0002–1219–8398, e-mail: fedin\_ma@rgnkc.ru;

Natalia M. Vorobyeva, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0002–6021–7864, e-mail: vorobyeva\_nm@rgnkc.ru;

Andrey D. Izyumov, MD, Junior Researcher, Geriatrics Laboratory, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0001–7815–4104, e-mail: V.jugularis@gmail.com;

Ksenia A. Eruslanova, MD, PhD, Head, Laboratory of Cardiovascular Aging, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0003–0048–268X, e-mail: Eruslanova\_RF@rgnkc.ru;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0002–1628–5093, e-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru;

Olga N. Tkacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, the Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000–0002–4193–688X, e-mail: tkacheva@rgnkc.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.46

## Связь полиморфизмов генов фолатного цикла с развитием хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа

Т. С. Свеклина<sup>1</sup>, С. Н. Колюбаева<sup>1</sup>, С. Б. Шустов<sup>1</sup>,  
А. Н. Кучмин<sup>1</sup>, В. А. Козлов<sup>2</sup>, М. Ю. Ярославцев<sup>1</sup>,  
В. В. Коняев<sup>1</sup>, П. Д. Октысюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

### Контактная информация:

Свеклина Татьяна Сергеевна,  
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова  
Минобороны РФ,  
Суворовский пр., д. 63а,  
Санкт-Петербург, Россия, 191124.  
E-mail: Sveklinats@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
16.01.23 и принята к печати 06.02.23.

### Резюме

Генетические маркеры нарушений работы фолатного цикла у больных артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) являются недостаточно исследованной проблемой. **Цель исследования** — выявить генетические полиморфизмы в фолатном цикле у больных АГ, СД2 и ХСН-сФВ. **Материалы и методы.** Исследовали частоты полиморфизмов генов MTHFR: 677 C > T (rs1801133), MTHFR: 1298 A > C (rs1801131), MTR: 2756 A > G (rs1805087), MTRR: 66 A > G (rs1801394) у пациентов с ХСН-сФВ и СД2 (52 человека), хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСН-нФВ) и СД2 (n = 49) и у относительно здоровых лиц (без СД2 и ХСН) — контрольная группа (n = 66), средний возраст 69,9 ± 10,1 года. **Результаты.** По сравнению с контролем в группе ХСН-сФВ обнаружены более высокие частоты rs1801133—61,54% против 28,57% (отношение шансов (ОШ) — 4,0, доверительный интервал (ДИ) — 1,788–8,948, p < 0,002); rs1805087—75,0% против 25,0% (ОШ — 9,0, ДИ — 3,573–22,673, p < 0,001), rs1801394—90,38% против 69,39% (ОШ — 4,2, ДИ — 1,375–12,510, p < 0,017), также в группе с ХСН-сФВ по сравнению с группой ХСН-нФВ — rs1805087—75,0% против 36,96% (ОШ — 5,2, ДИ — 2,110–12,414, p < 0,001), rs1801394—90,38% против 68,75% (ОШ — 4,3, ДИ — 1,414–12,909, p < 0,011). Частоты исследуемых полиморфизмов в группе ХСН-нФВ были в целом сопоставимы с их частотами в контрольной группе. **Выводы.** У больных с АГ, СД2 и ХСН-сФВ обнаружена более высокая частота полиморфизмов rs1801133, rs1805087 и rs1801394, чем у больных с ХСН-нФВ и больных без сердечной недостаточности. Отмечена высокая частота полиморфизма rs1801394 у больных АГ и СД2 вне зависимости от фракции выброса.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, полиморфизмы, rs1801133, rs1805087, rs1801394

Для цитирования: Свеклина Т. С., Колюбаева С. Н., Шустов С. Б., Кучмин А. Н., Козлов В. А., Ярославцев М. Ю., Коняев В. В., Октысюк П. Д. Связь полиморфизмов генов фолатного цикла с развитием хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):299–305. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-299-305

## Relationship between folate cycle genes polymorphisms and development of chronic heart failure in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus

T. S. Svekлина<sup>1</sup>, S. N. Kolyubaeva<sup>1</sup>, S. B. Shustov<sup>1</sup>,  
A. N. Kuchmin<sup>1</sup>, V. A. Kozlov<sup>2</sup>, M. Y. Yaroslavtsev<sup>1</sup>,  
V. V. Konyaev<sup>1</sup>, P. D. Oktysyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Corresponding author:

Tatiana S. Svekлина,  
Military Medical Academy named  
after S. M. Kirov,  
63a Suvorovsky av.,  
St Petersburg, 191124 Russia.  
E-mail: Sveklinats@mail.ru

Received 16 January 2023;  
accepted 6 February 2023.

### Abstract

Limited studies have been performed on the association of distorted folates metabolism genetic markers with progression of clinically manifesting chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHF-pEF) in patients with arterial hypertension (HTN) and type 2 diabetes mellitus (DM2). **Objective.** To identify folate cycle genes polymorphisms in patients with HTN, DM2 and CHF-pEF. **Design and methods.** We have identified the occurrence frequency of several MTHFR genes polymorphisms: *677 C > T (rs1801133)*, *MTHFR: 1298 A > C (rs1801131)*, *MTR: 2756 A > G (rs1805087)*, *MTRR: 66 A > G (rs1801394)* in patients with CHF-pEF and DM2 (n = 52), chronic heart failure with reduced ejection fraction (CHF-rEF) and DM2 (n = 49) and control patients without CHF or DM2 (n = 66). Mean aged was 69,9 ± 10,1 years old. **Results.** In comparison to the controls, the CHF-pEF group showed higher frequencies of *rs1801133*: CHF-pEF group — 61,54% vs. 28,57% (odds ratio (OR) — 4,0, confidence interval (CI) — 1,788–8,948, p < 0,002); *rs1805087*—75,0% vs. 25,0% (OR — 9,0, CI — 3,573–22,673, p < 0,001), *rs1801394*—90,38% vs. 69,39% (OR — 4,2, CI — 1,375–12,510, p < 0,017). Compared to the CHF-rFV group, the following frequencies were found: CHF-rFV — *rs1805087*—75,0% against 36,96% (OR — 5,2, CI — 2,110–12,414, p < 0,001), *rs1801394*—90,38% vs. 68,75% (OR — 4,3, CI — 1,414–12,909, p < 0,011). The polymorphism frequencies in CHF-rFV were generally comparable with such of the controls. **Conclusions.** Higher frequencies of *rs1801133*, *rs1805087* and *rs1801394* polymorphisms were detected in patients with HTN, DM2 and those with CHF-pEF, as compared to either healthy patients and those with reduced ejection fraction. There is also high rate of *rs1801394* polymorphism in patients with HTN, DM2, regardless of the ejection fraction.

**Key words:** chronic heart failure with preserved ejection fraction, hypertension, type 2 diabetes mellitus, polymorphisms, *rs1801133*, *rs1805087*, *rs1801394*

For citation: Svekлина TS, Kolyubaeva SN, Shustov SB, Kuchmin AN, Kozlov VA, Yaroslavtsev MY, Konyaev VV, Oktysyuk PD. Relationship between folate cycle genes polymorphisms and development of chronic heart failure in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(3):299–305. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-299-305

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и артериальная гипертензия (АГ) являются основными причинами хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) [1]. Типичный фенотип пациента с ХСН-сФВ состоит из эндотелиальной дисфункции, интерстициального и периваскулярного фиброза, жесткости и гипертрофии миокарда, а также выраженного отложения конечных продуктов гликирования. Механизмы, которые приводят к ХСН-сФВ, включают в себя нарушение сердечного метаболизма, изменение передачи сигналов инсулина, ведущие к активации протеинкиназы С, ускоренному отложению конечных продуктов гликирования, активации провоспалительных цитокинов, наряду с нарушением продукции оксида азота эндотелием [2]. Одной из многих причин развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СД2 считается наличие гипергомоцистеинемии, которая наблюдается у лиц с мутациями генов, кодирующих ферменты метаболизма фолиевой кислоты. Следует отметить, что метаболизм фолатов также напрямую связан с метилированием участков дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что определяет экспрессируемость метилированного гена. Гипергомоцистеинемия наиболее часто развивается при полиморфизме гена MTHFR: 677C > T (rs1801133), который ведет к перестройке аминокислотной последовательности с заменой аминокислоты аланина на валин в структуре фермента. Активность MTHFR у людей, имеющих генотип С/Т и Т/Т, снижается до 65 % и 35 % по сравнению с генотипом СС [3]. Гипергомоцистеинемия инициирует повышение активности НАДФН-оксидазы с последующим увеличением продукции активных форм кислорода. Кроме того, она обуславливает развитие хронического воспаления за счет активации провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL) IL-1 $\beta$  и IL-6, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и другие), вызывает эндотелиальную дисфункцию, ингибируя фермент NO-синтазу, результатом чего является вазоконстрикция [4]. Гипергомоцистеинемия также влияет на систему гемостаза и развитие ишемической болезни сердца, что усугубляется наличием АГ, СД2 и приводит к ХСН [5–7]. Известные на сегодняшний день исследования об особенностях полиморфизмов генов фолатного цикла у больных АГ, СД2 и различными формами ХСН весьма немногочисленны, что побудило авторов к выполнению данной работы.

**Цель исследования** — выявить генетические полиморфизмы в фолатном цикле у пациентов с АГ, СД2 и ХСН-сФВ.

### Материалы и методы

В исследование было включено 200 пациентов (средний возраст  $69,9 \pm 10,2$  года). Обследованы лица с СД2, ожирением 1–2-й степени, гипертонической болезнью и наличием одышки (одна из основных жалоб при сердечной недостаточности). Всем больным была выполнена эхокардиография для уточнения фракции выброса, наличия структурных изменений сердца и диастолической дисфункции. Если у пациента отсутствовала диастолическая дисфункция по данным эхокардиографии, выполнялся диастолический стресс-тест. Кроме того, у всех испытуемых определялся N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В исследование не включались пациенты с клапанной патологией, кардиомиопатиями, фибрилляцией предсердий, болезнями накопления, онкологическими, инфекционными болезнями и заболеваниями дыхательной системы, синдромом обструктивного апноэ сна, а также с острыми состояниями. В окончательный анализ включались больные с АГ, СД2, NT-proBNP выше 125 пг/мл, разной фракцией выброса:  $\geq 50\%$  и  $\leq 40\%$ , диастолической дисфункцией по данным трансторакальной эхокардиографии и/или положительному диастолическому стресс-тесту. Это привело к разделению исследуемых на 3 группы: пациенты с ХСН-сФВ (52 человека), пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСН-нФВ) (49 человек) и пациенты без ХСН — контрольная группа (66 человек). Перед включением в исследование все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

ДНК выделяли из образцов цельной крови по методике фирмы-производителя, чистоту и концентрацию выделенной ДНК контролировали на спектрофотометре Nanodrop2000C (Thermoscientific, США), амплификацию ДНК осуществляли в амплификаторе ДТ-прайм 5 (ДНК-технология, Россия). Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени изучали полиморфизмы генов (ОНП, SNP) и проводили сравнительный анализ полученных данных. Кроме того, распределение встречаемости аллелей риска в контрольной группе сравнивали с распределением встречаемости этого показателя в европейской популяции [8]. Полиморфизмы генов выявляли с применением наборов фирмы ДНК-технология (Россия), в состав которых входили смеси для амплификации (MTHFR: 677 C > T (Ala222Val); MTHFR: 1298 A > C (Glu429Ala); MTR: 2756 A > G (Asp919Gly); MTRR: 66 A > G (Ile22Met)), ПЦР-буфер, Taq-АТ-полимераза, минеральное масло. Режим амплификации приведен в таблице 1.

РЕЖИМ АМПЛИФИКАЦИИ ДЛЯ ДЕТЕКТИРУЮЩЕГО АМПЛИФИКАТОРА ДТ-ПРАЙМ 5

№ блока	Температура	Время		Число циклов	Режим оптических измерений	Δ	Тип блока
		минуты	секунды				
1	80°	2	00	1			Цикл
	94°	5	00				
2	94°	0	30	5			Цикл
	67°	0	15		+		
3	94°	0	05	45			Цикл
	67°	0	15		+		
4	25°	0	30	1			Цикл
5	25°	0	15	50	+	1,0°	«Кривая плавления» Δ
6	10°			Хранение			Хранение

Статистическая обработка результатов производилась с помощью онлайн-калькуляторов Харди–Вайнберга для двух аллелей <https://www.easycalculation.com/health/hardy-weinberg-equilibrium-calculator.php> — точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>. Оценку отношения шансов (ОШ) осуществляли с помощью онлайн-калькулятора <https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html>. Оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга осуществляли с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса.

### Результаты

Частоты полиморфизмов генов фолатного цикла представлены в таблице 2. Генотипы СТ и ТТ (rs1801133) гена метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR в группе ХСН-сФВ встречались значимо чаще (за счет гетерозиготного варианта), чем в контрольной группе, ОШ — 4,0 (табл. 2). Но если в контрольной группе генотип ТТ не обнаружен, то в группе ХСН-сФВ он встречался у 3,85% обследованных, а в группе ХСН-нФВ — у 9,8%. То же самое можно сказать и о полиморфизме MTHFR: 1298 A > C (rs1801131) — в целом частоты полиморфных вариантов близки, но в группе ХСН-сФВ в 4,5 раза чаще, чем в контроле, встречается генотип СС, и в 9,5 раз чаще, чем в группе ХСН-нФВ. Однако статистически значимых различий частот rs1801131 между группами не выявлено.

Вариантный генотип AG (rs1805087) гена метионинсинтазы MTR в группе ХСН-сФВ обнаружился в 2,8 раза чаще, чем в контрольной, с высоким

значением ОШ — 9,0. Частота AG генотипа в группе ХСН-нФВ сопоставима с его частотой в контрольной группе, при этом вариант GG встречался в 10,87% случаев. Частоты полиморфных вариантов между группами ХСН-сФВ и ХСН-нФВ также статистически значимо различаются, ОШ — 5,188.

Полиморфизм 66 A > G rs1801394 гена метионинсинтаза-редуктазы MTRR, как в гетеро-, так и в гомозиготном варианте у пациентов группы ХСН-сФВ обнаружен у 90,38% обследованных. В контрольной группе и в группе ХСН-нФВ он встречался в 69,39% (ОШ — 4,147) и в 68,75% (ОШ — 4,273) случаев соответственно, но статистически значимо отличался от группы ХСН-сФВ.

Таким образом, на основе полученных данных частот полиморфизмов генов фолатного цикла у обследованных пациентов можно утверждать, что у больных АГ, СД2 и ХСН-сФВ чаще встречаются полиморфизмы генов MTR: 2756 A > G (rs1805087) и MTRR: 66 A > G (rs1801394), чем в контрольной группе и группе ХСН-нФВ.

### Обсуждение

Проведенный поиск генетических маркеров нарушений работы фолатного цикла позволил установить, что у больных АГ, СД2 и ХСН наблюдаются значимые различия частот полиморфных генов фолатного цикла, ответственных за развитие гомоцистеинемии. Это позволяет смело внедрять описанное генетическое исследование в программу диагностики ХСН, способствуя не только раннему ее выявлению, но и своевременной коррекции факторов риска, лечению коморбидных состояний.

Таблица 2

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА,  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И БЕЗ НЕЕ

Название гена: полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов (%) вариантов «риска»:				ОШ ДИ Значения p
		гомозиготный без аллеля риска	гетерозиготный аллель риска	гомозиготный аллель риска	Σ	
Гены фолатного цикла						
<i>MTHFR: 677 C &gt; T rs1801133</i>	Контрольная группа, n = 56	71,43	28,57	0,0	28,57	<b>4,000*</b> <b>1,788–8,948</b> <b>0,002</b>
	ХСН-сФВ, n = 52	38,46	57,69	3,85	61,54	2,054** 0,923–4,571 0,116
	ХСН-нФВ, n = 51	54,9	35,29	9,8	45,1	1,948*** 0,888–4,271 0,141
<i>MTHFR: 1298 A &gt; C rs1801131</i>	Контрольная группа, n = 49	55,10	40,82	4,08	44,90	1,433* 0,649–3,164 1,433
	ХСН-сФВ, n = 52	44,23	36,54	19,23	55,77	1,091** 0,49–2,431 0,994
	ХСН-нФВ, n = 49	51,02	46,94	2,04	48,98	1,313*** 0,600–2,874 0,629
<i>MTR: 2756 A &gt; G rs1805087</i>	Контрольная группа, n = 48	75,00	25,00	0,00	25,00	<b>9,000*</b> <b>3,573–22,673</b> <b>0,001</b>
	ХСН-сФВ, n = 48	25,00	70,83	4,17	75,00	1,759** 0,725–4,266 0,303
	ХСН-нФВ, n = 46	63,04	26,09	10,87	36,96	<b>5,188***</b> <b>2,110–12,414</b> <b>0,001</b>
<i>MTRR: 66 A &gt; G rs1801394</i>	Контрольная группа, n = 49	30,61	44,90	24,49	69,39	<b>4,147*</b> <b>1,375–12,510</b> <b>0,017</b>
	ХСН-сФВ, n = 52	9,62	50,00	40,38	90,38	0,971** 0,41–2,296 0,991
	ХСН-нФВ, n = 48	31,25	35,42	33,33	68,75	<b>4,273***</b> <b>1,414–12,909</b> <b>0,011</b>

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ХСН-сФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ХСН-нФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. Различия частот полиморфизма: \* — контрольная группа по отношению к группе с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса; \*\* — контрольная группа по отношению к группе с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса; \*\*\* — группа с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса по отношению к группе с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом.

В группе с ХСН-сФВ обнаружена более высокая, чем в контрольной группе и группе больных с ХСН-нФВ, частота полиморфизмов rs1801133 (61,54%), rs1805087 (75,0%) и rs1801394 (90,38%). Тем не менее следует отметить, что частота полиморфизма rs1801394 высока во всех трех группах. По-видимому, этот полиморфизм вообще распространен в популяции больных СД2.

Известно, что у 104 больных СД2 по сравнению со 176 здоровыми мужчинами в популяции Бенгали (Индия) выявлен более высокий относительный риск развития СД2–3,44, ассоциированный с полиморфизмом rs1801133 [9].

Несмотря на отсутствие прямых сведений о связи изучаемых нами полиморфизмов у лиц с АГ, СД2 и ХСН, есть данные, что эти полиморфизмы ассоциированы с рядом заболеваний, конечной точкой которых является развитие ХСН. Например, гетерозиготный вариант полиморфизма MTHFR: 677C > T у мужчин западно-сибирской популяции по сравнению с контролем увеличивает риск эмболии легочной артерии в возрастной группе старше 45 лет [10]. В метаанализе Z. Luo (2018) аллель варианта T полиморфизма rs1801133 был связан с повышенным риском ишемической болезни сердца, повышенными уровнями триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в общей популяции [11]. Из этого следует, что аллель T полиморфизма rs1801133 является вероятным фактором риска развития ишемической болезни сердца, который, по крайней мере частично, опосредован аномальным уровнем липидов. Предполагается, что полиморфизм rs1801133 может косвенно влиять на уровень липидов в плазме, увеличивая плазменные концентрации гомоцистеина [12–14]. Кроме того, полиморфизм rs1801133 может модулировать метаболизм липидов, влияя на состояние метилирования ДНК или белков. 5-Метилтетрагидрофолат является донором метильного радикала не только для гомоцистеина, но и для многих других молекул-мишеней, включая ДНК и белки [15]. Возможно, поэтому генотипы MTHFR C/T и T/T являются маркерами риска развития гипертензии [16]. Установлено, что частота полиморфизма гена MTR: 2756 A > G у больных АГ статистически значимо отличается от контрольной группы. При исследовании общей популяции европейцев частота гомозигот носителей этого полиморфизма по аллелю G составила около 2% [17]. При изучении генотипов турецкой популяции исследователями был получен аналогичный результат по аллелю риска относительно гомозигот [18]. Данные по риску развития СД2 у больных с полиморфизмами генов фолатного цикла достаточно противоречивы. Полиморфизм гена MTR: 2756 A > G, по всей вероятности, не влияет

на риск, что было показано на популяции из 4855 человек с СД2 и 5242 здоровых контрольных лиц из 15 стран [19]. В то же время полиморфизм гена MTRR: 66 A > G, как это следует из результатов метаанализа 68 исследований, охвативших 10812 случаев СД2 и 8745 здоровых лиц, значительно влияет на риск развития СД2 [20].

Сведений об ассоциации полиморфизма rs1801133 с развитием ХСН нами не найдено, также не найдено сведений и о роли полиморфизма rs1805087. Однако при гипертонической болезни ассоциация полиморфизма rs1801394 с развитием ХСН оказалась статистически значима [21].

### Выводы

1. У больных АГ, СД2 и ХСН-сФВ обнаружена более высокая частота полиморфизмов rs1801133, rs1805087 и rs1801394, чем у больных с ХСН-нФВ и больных без сердечной недостаточности.
2. Отмечена высокая частота полиморфизма rs1801394 у больных АГ и СД2 вне зависимости от фракции выброса.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251–259. doi:10.1056/nejmoa052256
2. Meagher P, Adam M, Civitarese R, Bugyei-Twum A, Connelly KA. Heart failure with preserved ejection fraction in diabetes: mechanisms and management. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):632–643. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.026
3. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks. *Nutrients.* 2021;13(12):4562. doi:10.3390/nu13124562
4. Lai WK, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Ann Nutr Metab.* 2015;67(1):1–12. doi:10.1159/000437098
5. Kubisz P, Stančíková L, Staško J, Galajda P, Mokán M. Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2. *World J Diabetes.* 2015;6(3):423–431. doi:10.4239/wjd.v6.i3.423
6. Ubbink JB, Vermaak WJ, Bennett JM, Becker PJ, van Staden DA, Bissbort S. The prevalence of homocysteinemia and hypercholesterolemia in angiographically defined coronary heart disease. *Klin Wochenschr.* 1991;69(12):527–534. doi:10.1007/BF01649290
7. Mello AL, Cunha SF, Foss-Freitas MC, Vannucchi H. Evaluation of plasma homocysteine level according to the C677T and A1298C polymorphism of the enzyme MTHFR in type 2 diabetic adults. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(7):429–434. doi:10.1590/s0004-27302012000700004
8. Ašić A, Salazar R, Storm N, Doğan S, Höppner W, Marjanović D et al. Population study of thrombophilic markers and pharmacogenetic markers of warfarin prevalence in Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J.* 2019;60(3):212–220. doi:10.3325/cmj.2019.60.212
9. Sarkar P, Chatterjee D, Bandyopadhyay AR. Effect of MTHFR (rs1801133) and FTO (rs9939609) genetic polymorphisms and obesity

in T2DM: a study among Bengalee Hindu caste population of West Bengal, India. *Ann Hum Biol.* 2021;48(1):62–65. doi:10.1080/03014460.2021.1876920

10. Karmadonova NA, Shilova AN, Kozyreva VS, Subbotovskaya AI, Klevanets JE, Karpenko AA. Association of folate metabolism gene polymorphisms and pulmonary embolism: a case-control study of West-Siberian population. *Thromb Res.* 2015;135(5):788–795. doi:10.1016/j.thromres.2014.11.021

11. Luo Z, Lu Z, Muhammad I, Chen Y, Chen Q, Zhang J et al. Associations of the MTHFR rs1801133 polymorphism with coronary artery disease and lipid levels: a systematic review and updated meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):191. doi:10.1186/s12944-018-0837-y

12. Visram M, Radulovic M, Steiner S, Malanovic N, Eichmann TO, Wolinski H et al. Homocysteine regulates fatty acid and lipid metabolism in yeast. *J Biol Chem.* 2018;293(15):5544–5555. doi:10.1074/jbc.M117.809236

13. Vijayakumar A, Kim EK, Kim H, Choi YJ, Huh KB, Chang N. Effects of folic acid supplementation on serum homocysteine levels, lipid profiles, and vascular parameters in post-menopausal Korean women with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res Pract.* 2017;11(4):327–333. doi:10.4162/nrp.2017.11.4.327

14. Baszczuk A, Thielemann A, Musialik K, Kocczynski J, Bielawska L, Dzumak A et al. The impact of supplementation with folic acid on homocysteine concentration and selected lipoprotein parameters in patients with primary hypertension. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2017;63(2):96–103. doi:10.3177/jnsv.63.96

15. Llanos AA, Marian C, Brasky TM, Dumitrescu RG, Liu Z, Mason JB et al. Associations between genetic variation in one-carbon metabolism and LINE-1 DNA methylation in histologically normal breast tissues. *Epigenetics.* 2015;10(8):727–735. doi:10.1080/15592294.2015.1062205

16. Fan Y, Wu L, Zhuang W. Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene rs1801133 and rs1801131 Polymorphisms and Essential Hypertension Risk: A Comprehensive Analysis. *Cardiovasc Ther.* 2022;2022:2144443. doi:10.1155/2022/2144443

17. Binia A, Contreras AV, Canizales-Quinteros S, Alonzo VA, Tejero ME, Silva-Zolezzi I. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism. *Genes Nutr.* 2014;9(5):421. doi:10.1007/s12263-014-0421-7

18. Aksoy-Sagirli P, Erdenay A, Kaytan-Saglam E, Kizir A. Association of three single nucleotide polymorphisms in MTR and MTRR genes with lung cancer in a Turkish Population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017;21(7):428–432. doi:10.1089/gtmb.2017.0062

19. Zhong JH, Rodríguez AC, Yang NN, Li LQ. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2013;8(9):e74521. doi:10.1371/journal.pone.0074521

20. Meng Y, Liu X, Ma K, Zhang L, Lu M, Zhao M et al. Association of MTHFR C677T polymorphism and type 2 diabetes mellitus (T2DM) susceptibility. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(12):e1020. doi:10.1002/mgg3.1020

21. Козиолова Н. А., Чернявина А. И. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3708. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3708 [Koziolova NA, Chernyavina AI. The relationship of gene polymorphism with the heart failure risk in patients with hypertension and high adherence to treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3708. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3708. In Russian].

### Информация об авторах

Свеклина Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0001-9546-7049, e-mail: Sveklinats@mail.ru;

Колубаева Светлана Николаевна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0003-2441-9394, e-mail: ksnwma@mail.ru;

Шустов Сергей Борисович — доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-9075-8274, e-mail: sbs5555@mail.ru;

Кучмин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0003-2888-9625, e-mail: kuchmin.63@mail.ru;

Козлов Вадим Авенирович — кандидат медицинских наук, доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», ORCID: 0000-0001-7488-1240, e-mail: pooh12@yandex.ru;

Ярославцев Михаил Юрьевич — кандидат медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: yaro73@mail.ru;

Коняев Владислав Вячеславович — студент 5-го курса ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru;

Октысюк Полина Дмитриевна — студент 5-го курса ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, ORCID: 0000-0003-1956-2110, e-mail: polinaok99@gmail.com.

### Author information

Tatiana S. Sveklina, MD, PhD, Associate Professor, Internal Diseases Propedeutics Department, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-9546-7049, e-mail: Sveklinats@mail.ru;

Svetlana N. Kolyubaeva, Doctor of Biological Sciences, Senior Fellow, Research Laboratory, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-2441-9394, e-mail: ksnwma@mail.ru;

Sergey B. Shustov, MD, PhD, DSc, Professor, the 1st Department of Therapy (advanced medical training), Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-9075-8274, e-mail: sbs5555@mail.ru;

Alexey N. Kuchmin, MD, PhD, DSc, Head and Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-2888-9625, e-mail: kuchmin.63@mail.ru;

Vadim A. Kozlov, Doctor of Biological Sciences, Candidate of Medical Sciences, Professor, Department of Medical Biology with Course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, ORCID: 0000-0001-7488-1240, e-mail: pooh12@yandex.ru;

Mikhail Y. Yaroslavtsev, MD, PhD, Professor Department of Propedeutics of Internal Diseases, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: yaro73@mail.ru;

Vladislav V. Konyaev, the 5<sup>th</sup> Year Student, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-8347-2286, e-mail: konyaevvladislav@yandex.ru;

Polina D. Oktysyuk, the 5<sup>th</sup> Year Student, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0003-1956-2110, e-mail: polinaok99@gmail.com.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616-005.755:616.131

## Тромбоэмболия легочной артерии: возможности интервенционного лечения в группе промежуточно-высокого риска

**С. И. Пархоменко, К. Б. Лапшин, Т. Д. Глебовская,  
К. Н. Маликов, Н. В. Марукян, Д. Д. Зубарев,  
Д. В. Алексеева, О. М. Моисеева, М. А. Симакова**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Пархоменко София Иосифовна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: parkhomenko.sofia.iosifovna@  
gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
04.03.23 и принята к печати 13.03.23.*

### Резюме

Селективный транскатетерный тромболизис (СТТ) у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности является опцией быстрой реперфузии легких со снижением постнагрузки на правый желудочек (ПЖ), что во многом определяет прогноз больных. **Цель исследования** — сравнение эффективности метода СТТ редуцированными дозами алтеплазы и рутинного консервативного лечения пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности с помощью ретроспективного анализа клинических данных пациентов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. **Материалы и методы.** В ретроспективное одноцентровое исследование было включено 45 пациентов (18 мужчин (40%) и 27 женщин (60%)), госпитализированных в отделения анестезиологии и реанимации кардиологического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за период с 1 января 2021 года по 1 мая 2022 года с подтвержденным диагнозом острая ТЭЛА. Пациенты промежуточно-высокого риска (22 человека (57,9%)) были разделены на две группы в соответствии с реализованной лечебной стратегией: группа применения стандартной антикоагулянтной терапии ( $n = 15$  (68,2%)) и группа с выполнением СТТ с использованием алтеплазы в общей дозе 50 мг ( $n = 7$  (31,8%)). Для оценки эффективности проведенного лечения производилось сравнение основных лабораторно-инструментальных показателей в динамике на основании данных медицинской информационной системы. **Результаты.** Исходные клинические характеристики сравниваемых групп не отличались. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в группе транскатетерного лечения снизилось с 59 [50; 82] до 35 [30; 65] мм рт. ст.; в группе консервативной тактики: с 65 [50; 70] до 52 [40; 59] мм рт. ст. В группе СТТ отмечалась тенденция к большему снижению СДЛА при сравнении с группой антикоагулянтной терапии:  $-25$  [–29; –3] против  $-10$  [–23; –6] мм рт. ст.,  $p = 0,047$ . Отмечена динамика уровня лейкоцитов и тромбоцитов при сравнении группы транскатетерного лечения и антикоагулянтной терапии:  $-5,0$  [6,1; 4,1]  $\times 10^9$ /л против  $-2,8$  [4,3; 1,8]  $\times 10^9$ /л ( $p = 0,017$ ) и  $130$  [32; 181]  $\times 10^{12}$ /л против  $31$  [2; 56]  $\times 10^{12}$ /л ( $p = 0,044$ ) соответственно. Значимых отличий в динамике размеров ПЖ между группами не выявлено. По общему числу геморрагических осложнений группы также значимо не отличались. При разделении кровотечений по тяжести (согласно классификации TIMI) в группе СТТ чаще встречались умеренные кровотечения (2 случая против 0 при консервативном подходе,  $p = 0,014$ ). Различий в дли-

тельности наблюдения в условиях отделения анестезиологии и реанимации и сроках стационарного лечения не отмечалось. **Заключение.** В ходе проведенного ретроспективного исследования на базе одного учреждения продемонстрировано высокое качество подходов к диагностике и лечению ТЭЛА с позиции современных рекомендаций. Стратегия с использованием СТТ редуцированными дозами алтеплазы ассоциирована с более значимым снижением уровня СДЛА и положительной динамикой в виде нормализации показателей гемограммы при сравнении со стандартным лечебным подходом. При этом селективный тромболитический ассоциирован с более высоким риском геморрагических осложнений. Требуется проведение проспективного исследования эффективности и безопасности пролонгированного СТТ с подбором дозы тромболитика у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, промежуточно-высокий риск, высокий риск, селективный тромболитический, транскатетерный тромболитический, антикоагулянтная терапия, легочная гипертензия, правожелудочковая недостаточность

Для цитирования: Пархоменко С. И., Лапшин К. Б., Глебовская Т. Д., Маликов К. Н., Марукян Н. В., Зубарев Д. Д., Алексеева Д. В., Моисеева О. М., Симакова М. А. Тромбоэмболия легочной артерии: возможности интервенционного лечения в группе промежуточно-высокого риска. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):306–319. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-306-319

## Pulmonary embolism: options for interventional treatment in the intermediate-high risk group

S. I. Parkhomenko, K. B. Lapshin, T. D. Glebovskaya,  
K. N. Malikov, N. V. Marukyan, D. D. Zubarev,  
D. V. Alekseeva, O. M. Moiseeva, M. A. Simakova  
Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Sofia I. Parkhomenko,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov str., St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: parkhomenko.sofia.iosifovna@  
gmail.com

Received 4 March 2023;  
accepted 13 March 2023.

### Abstract

Selective transcatheter thrombolysis (STT) in patients with pulmonary embolism (PE) with an intermediate-high risk of 30-day mortality is an option for rapid lung reperfusion with a decrease in right ventricular (RV) afterload, which largely determines the prognosis of patients. **Objective.** Comparison of the efficacy of STT using reduced doses of alteplase and routine conservative treatment of patients with PE with an intermediate-high risk of 30-day mortality using a retrospective analysis of the data from Almazov National Medical Research Centre. **Design and methods.** The retrospective single-center study included 45 patients (18 men (40%) and 27 women (60%)) admitted to the anaesthesiology and resuscitation department of the Almazov National Medical Research Centre from January 1, 2021 to May 1, 2022 with the confirmed diagnosis of acute PE. Intermediate-high risk patients (22 people (57,9%)) were divided into two groups according to the treatment strategy: the group receiving standard anticoagulant therapy (n = 15 (68,2%)) and the group with STT by alteplase at a total dose of 50 mg (n = 7 (31,8%)). In order to assess the effectiveness of treatment, the main laboratory and instrumental indicators were compared based on data from the medical information system. **Results.** Baseline clinical characteristics of the compared groups did not differ. Systolic pressure in the pulmonary artery (SPPA) in the transcatheter treatment

group decreased from 59 [50; 82] to 35 [30; 65] mmHg; in the conservative treatment group: from 65 [50; 70] to 52 [40; 59] mmHg. In the selective thrombolysis group, there was a significant trend for a greater decrease SPPA compared to the anticoagulant therapy group:  $-25$  [–29; –3] versus  $-10$  [–23; –6] mmHg,  $p = 0,047$ . There was a significant change in the level of leukocytes and platelets in the group of transcatheter treatment versus anticoagulant therapy:  $-5,0$  [6,1; 4,1]  $\times 10^9/l$  vs  $-2,8$  [4,3; 1,8]  $\times 10^9/l$  ( $p = 0,017$ ) and  $130$  [32; 181]  $\times 10^{12}/l$  vs  $31$  [2; 56]  $\times 10^{12}/l$  ( $p = 0,044$ ). There were no significant differences in the change in the RV size between the groups. The groups did not differ in the total number of hemorrhagic complications. When bleeding was divided by severity (according to the TIMI classification), moderate bleeding was more common in the selective thrombolysis group (2 cases versus 0 with a conservative approach,  $p = 0,014$ ). There were no differences in the duration of treatment in the anaesthesiology and resuscitation department and the terms of inpatient treatment.

**Conclusions.** A single center retrospective study demonstrated the high quality of approaches to the diagnosis and treatment of PE in terms of current guidelines. The STT with reduced doses of alteplase was associated with a more significant decrease SPPA and normalization of hemogram parameters when compared to the standard treatment approach. At the same time, selective thrombolysis was associated with a higher risk of hemorrhagic complications. A prospective study of the efficacy and safety of prolonged STT with the selection of the dose of thrombolytic in patients with PE with an intermediate-high risk of 30-day mortality is needed.

**Key words:** pulmonary embolism, intermediate-high risk, high risk, selective thrombolysis, transcatheter thrombolysis, anticoagulant therapy, pulmonary hypertension, right ventricular failure

*For citation: Parkhomenko SI, Lapshin KB, Glebovskaya TD, Malikov KN, Marukyan NV, Zubarev DD, Alekseeva DV, Moiseeva OM, Simakova MA. Pulmonary embolism: options for interventional treatment in the intermediate-high risk group. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(3):306–319. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-306-319*

## Введение

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), включающие в себя тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), по распространенности среди сердечно-сосудистых заболеваний занимают третье место после инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [1]. Согласно международным исследованиям, в последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости венозными тромбозами. Одной из причин может быть улучшение выявляемости заболевания за счет совершенствования компьютерной томографии и увеличения ее доступности в сочетании с широким внедрением в рутинную практику клинических рекомендаций и шкал расчета вероятности ТЭЛА. Другой возможной причиной является увеличение продолжительности жизни населения, и, в том числе, онкологических больных за счет совершенствования методов лечения [2]. При этом обращает на себя внимание тот факт, что за последние двадцать лет, несмотря на совершенствование методов и алгоритмов диагностики, появление новых классов антикоагулянтных препаратов, мало изменилась смертность пациентов от ТЭЛА. Так, по данным международного регистра ICOPER (Cooperative Pulmonary Embolism Registry), опубликованного в 1999 году и обобщившего данные 2454 пациентов с ТЭЛА, общая трехмесячная летальность во всей группе составила 17,6% [3]. При этом, по данным В. J. Carroll и соавторов, проанализировавших в 2020 году результаты лечения

ТЭЛА нескольких центров США ( $n = 2042$ ), после внедрения мультидисциплинарного подхода в принятии решений о лечебной тактике в отношении больных ТЭЛА (Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team) трехмесячная летальность во всей группе снизилась незначительно и составила 17,3%. Важно, что снижение летальности прежде всего достигнуто за счет пациентов с нестабильной гемодинамикой в связи с внедрением опции системного тромболитика (СТЛ): 52,4% в регистре ICOPER (1999) против 41,1% в когорте PERTteam (2018) [3, 4]. При этом в группе с более частым применением СТЛ ожидаемо увеличилось число больших кровотечений с 10,2% до 14,2%. Таким образом, сегодня именно избыточно высокие риски геморрагических осложнений ограничивают применение системного полнодозового тромболитика у гемодинамически стабильных больных.

Продолжая сравнение динамики смертности пациентов с ТЭЛА в разные временные периоды, следует отметить, что она мало изменилась у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, ранее относящихся к категории субмассивной ТЭЛА: 14,7% в регистре ICOPER против 14,3% в анализе В. J. Carroll и соавторов.

Следует отметить, что именно патогенетические механизмы влияния тромботического поражения легочной артерии на функцию правого желудочка (ПЖ) определяют обсуждаемые сегодня подходы в лечении этой категории пациентов. Одним из факторов, определяющих прогноз больного, является

массивность тромботического поражения. Показано, что калибр, число и характер поражения сосудов, с одной стороны, обуславливают степень увеличения постнагрузки на ПЖ, с другой стороны, влияют на выраженность вентиляционно-перфузионного несоответствия и степень системной гипоксемии [5–7]. Вторым фактором, определяющим тяжесть состояния пациента, является функция ПЖ в условиях ТЭЛА [8, 9]. Важно отметить, что не во всех случаях дисфункция ПЖ ассоциирована со стойкой системной гипотонией или развитием шока у больного. Так, в работе S. J. Khandhar и соавторов (2020) 40% пациентов с критериями ТЭЛА промежуточного риска имели сердечный индекс менее 1,8 л/мин/м<sup>2</sup>, при этом не прослеживалась ассоциация с уровнем системного артериального давления, пульсом и индексом тяжести ТЭЛА (PESI). Авторы подчеркивают необходимость инвазивной оценки гемодинамики малого круга кровообращения у ряда пациентов и демонстрируют эффективность транскатетерного лечения в обследованной группе больных промежуточного риска 30-дневной летальности в виде снижения признаков перегрузки правых камер на фоне лечения [10].

Таким образом, отсутствие гемодинамической нестабильности не исключает скрытую манифестацию и прогрессирование правожелудочковой недостаточности. В связи с этим для дополнительной стратификации риска неблагоприятного исхода при острой ТЭЛА используются дополнительные шкалы. Наиболее широко используемой является индекс PESI (или его упрощенная версия sPESI). Он учитывает базовые клинико-anamнестические данные пациентов, выделяя пять уровней риска летального исхода. Стратификация пациента в I или II группу является надежным предиктором низкого риска и благоприятного прогноза. При этом наличие у пациента признаков перегрузки правых камер сердца по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) или компьютерной томографии и повышенного уровня сердечного тропонина, как косвенного маркера миокардиального повреждения определяет худший прогноз больного и относит его к категории промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности [1]. Именно эта группа пациентов сегодня представляет особый интерес в силу существования нескольких лечебных стратегий — консервативное лечение с использованием антикоагулянтной терапии или интервенционное лечение с более низким классом рекомендаций на данный момент. Интервенционное лечение объединяет под собой методики, подразумевающие введение катетеров разных типов в легочную артерию посредством сосудистого доступа. Наиболее часто используется

фармакомеханический подход, при котором механическая фрагментация тромба сочетается с введением низких доз тромболитического препарата *in situ* (селективный транскатетерный тромболитический (СТТ)). Данные мировой литературы относительно эффективности и безопасности транскатетерного лечения весьма ограничены. В частности, в настоящее время не существует крупных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих методику СТТ с общепринятыми подходами лечения ТЭЛА в объеме антикоагулянтной терапии (для пациентов промежуточного риска) или СТЛ (для пациентов ТЭЛА высокого риска 30-дневной летальности).

Вместе с тем существуют отдельные исследования, доказывающие пользу транскатетерного лечения в отношении снижения степени легочной гипертензии, дисфункции ПЖ и, как следствие, снижения риска летального исхода и срока стационарного лечения [11, 12]. Так, в наиболее многочисленном на сегодняшний день наблюдательном исследовании SEATTLE II (n = 150) была продемонстрирована эффективность низкодозового селективного тромболитического с использованием ультразвуковой эндоваскулярной системы EkoSonic (EKOS Corporation, Bothell, Вашингтон, США) в виде снижения индекса обструкции легочной артерии (индекс Миллера) с 22,5 до 15,8 (p < 0,001) ко вторым суткам лечения. Быстрая реперфузия легких отражалась в обратном ремоделировании ПЖ, а именно снижении соотношения ПЖ/левый желудочек (ЛЖ) на 25% от исходного (средняя разница 0,42, p < 0,001) [13]. В последующем преимущество транскатетерных методов лечения ТЭЛА было подтверждено в ряде исследований с использованием различных девайсов изолированно и в сочетании с тромболитиком [14–16].

**Целью** настоящего исследования стало сравнение эффективности метода СТТ редуцированными дозами алтеплазы с использованием катетера типа PigTail и рутинного консервативного лечения пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности.

#### Материалы и методы

Ретроспективное одноцентровое исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с использованием данных медицинской информационной системы. В исследование включались пациенты, госпитализированные в отделения анестезиологии и реанимации (ОАР) кардиологического профиля с 1 января 2021 года по 1 мая 2022 года с подтвержденным диагнозом острая ТЭЛА. Критерии включения в исследование:

возраст старше 18 лет, диагноз ТЭЛА (код по МКБ I26), поставленный согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой легочной эмболии от 2019 года [1].

Из медицинской информационной системы были проанализированы следующие клинические данные включенных в исследование пациентов: персональные данные (возраст, пол), длительность от момента возникновения симптомов ТЭЛА до госпитализации, факторы риска ТЭЛА, данные лабораторных (в том числе уровень Д-димера, тропонина I, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в периферической крови) и инструментальных методов исследования (ЭхоКГ, мультисрезовая компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением (МСКТ), планарная перфузионная сцинтиграфия легких, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей (УЗДГ)), проведенное лечение ТЭЛА и его осложнения, длительность пребывания в стационаре, летальные исходы. Ретроспективно осуществлялась стратификация риска ранней 30-дневной летальности в соответствии с клиническими рекомендациями с целью выделения групп сравнения. Были проанализированы лечебные стратегии, использованные в каждой выделенной подгруппе пациентов, выбор которых базировался на возможностях дежурной бригады и сложившихся подходах в рамках каждого конкретного отделения. Кроме того, была проанализирована внутрибольничная летальность включенных в исследование больных.

В группе эндоваскулярного лечения, согласно локальным протоколам, для проведения селективного тромболиза производилась катетеризация легочной артерии с помощью катетера типа PigTail с выполнением последовательной механической фрагментации тромбов масс путем вращательных движений катетера в просвете легочной артерии и/или ее ветвей, после чего осуществлялась инфузия тромболитического препарата алтеплазы в дозе 25 мг непосредственно в зону тромботических масс. В дальнейшем в течение 12–24 часов осуществлялась инфузия алтеплазы в дозе 1 мг/час непосредственно в ствол легочной артерии через катетер типа PigTail в условиях отделения анестезиологии и реанимации (ОАР).

Для оценки эффективности проведенного лечения выполнено ретроспективное сравнение основных лабораторно-инструментальных показателей при поступлении и к моменту выписки в сравниваемых группах пациентов.

Статистическая обработка выполнялась в программе SPSS 23 (version 23.0 (21.05.2021), IBM® SPSS® Statistics, Нью-Йорк, США. URL: <https://www.>

[ibm.com/support/pages/release-notes-ibm-spss-statistics-23](https://www.ibm.com/support/pages/release-notes-ibm-spss-statistics-23)). Нормальность распределения данных оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая тот факт, что большинство непрерывных данных не соответствовали нормальному распределению, при подсчетах они были представлены в виде медианы и межквартильного интервала — МЕД [25%; 75%], нормальные показатели описывались как среднее ± стандартное отклонение — СРЕД ± СО. Качественные (бинарные) данные представлялись в виде частот — в абсолютном количестве и процентах — n (%). Сравнение непрерывных показателей в группах проводилось с помощью критерия Манна–Уитни, качественных (бинарных) — с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Статистически значимым считался уровень  $p < 0,05$ .

## Результаты

### *Общая характеристика группы*

В исследование включено 45 пациентов (18 мужчин (40%) и 27 женщин (60%)), средний возраст которых составил 64 [55; 74] года, при этом 17,8% пациентов были моложе 50 лет. При оценке анамнеза факторы высокого риска развития ТЭЛА, такие как ранее перенесенные ВТЭО, госпитализация по причине сердечной недостаточности в течение предыдущих 3 месяцев и другие [17, 18] были выявлены только у 12 пациентов (26,7%), что, вероятно, связано с ретроспективным анализом данных медицинской информационной системы. Такой клинически значимый для оценки вероятности ТЭЛА фактор риска, как рецидивирующее течение венозных тромбозных событий, был выявлен в 18% случаев. Факторы умеренного риска венозных тромбозных событий были отмечены у 31 пациента (68,9%). Среди них застойная сердечная недостаточность встречалась в 31% случаев ( $n = 14$ ), а онкологический анамнез — в 18% случаев ( $n = 8$ ).

При анализе жалоб, ставших причиной госпитализации пациентов, одышка присутствовала в 80% случаев, синкопальные состояния — в 18%, болевой синдром в грудной клетке — в 31%, кашель — в 7%, боль в нижних конечностях — в 7%. Бессимптомное течение заболевания с выявлением массивного тромботического поражения легочной артерии при выполнении МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением по поводу другой патологии отмечалось в 9% случаев ( $n = 4$ ). Кровохарканье в исследуемой группе пациентов не было зарегистрировано. В среднем период от появления симптомов до поступления составил 2 дня (от 0 до 14 дней). Следует отметить, что в 31% случаев госпитализация с верификацией диагноза осуществлялась в течение первых 24 часов заболевания, что косвенно

свидетельствует о тяжести ТЭЛА и обоснованности пребывания пациентов в ОАР.

Подтверждение диагноза с использованием визуализирующих методов диагностики использовалось у 93 % пациентов. В 87 % (n = 39) выполнялась МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением: признаки массивной ТЭЛА с вовлечением главных и долевых ветвей легочной артерии были обнаружены в 84,6 % случаев, а тромбы-наездники визуализировались у 9 % пациентов. Картина инфаркт-пневмонии выявлялась у 16 % пациентов. Следует отметить, что в 3 случаях (6,7 %) диагностика ТЭЛА производилась посредством планарной перфузионной сцинтиграфии легких. При этом сцинтиграфические признаки ТЭЛА обнаружены у 2 пациентов (66,7 %), а в одном случае диагноз ТЭЛА поставлен только на основании клинической картины и высокого значения уровня Д-димера. Всем пациентам при поступлении выполнялось ЭхоКГ. Признаки легочной гипертензии и/или дисфункции правых камер сердца по данным ЭхоКГ выявлены у 30 пациентов (66,7 %). Тромбы в правых камерах сердца визуализированы у одного пациента. Также в одном случае был обнаружен тромбоз левого предсердия — у пациентки с множественными тромботическими осложнениями (ТЭЛА, текущий тромбоз артерий нижних конечностей) без очевидных предрасполагающих факторов. УЗДГ вен нижних конечностей в рамках поиска источника тромбообразования было выполнено у 93,3 % включенных в исследование больных. При этом тромбоз глубоких вен обнаруживался у 25 пациентов (59,5 %), тромбоз поверхностных вен нижних конечностей — у 2 пациентов (4,8 %). Атипичный источник тромбообразования в виде поражения вен параметрия обнаружен у одной пациентки с беременностью 14 недель. Среди стандартных лабораторных показателей уровень тропонина I оценивался у 100 % пациентов, у 28 больных он был повышен (62,2 %), что свидетельствует о тяжести ТЭЛА. Уровень NT-proBNP оценивался только у трех пациентов промежуточного риска неблагоприятного исхода ТЭЛА с целью дополнительного подтверждения тяжести правожелудочковой недостаточности в рамках выбора лечебной стратегии: минимальный уровень составил 1711 нг/мл, максимальное значение 3273 нг/мл. Медиана уровня Д-димера в обследованной группе при поступлении составила 6,4 [3,4; 19,1] мкг/мл FEU. Обследование на протромботические состояния, такие как антифосфолипидный синдром и наследственные тромбофилии, выполнялось у 27 % пациентов (n = 12). Среди этой группы больных в качестве показаний к расширенному обследованию можно отметить рецидивирующее течение ВТЭО

(75 % случаев), атипичные тромбозы (8,3 % случаев), возраст младше 50 лет (50 % случаев). Тест на антифосфолипидный синдром трактован как положительный у 4 пациентов. При этом у 3 из них был выявлен положительный волчаночный антикоагулянт, и только у одного положительный тест на волчаночный антикоагулянт сочетался с высоким титром антител к бета-2-гликопротеину I типа. Следует отметить, что все пациенты на момент исследования получали антикоагулянтную терапию, что делает невозможным оценку значимости положительного теста на волчаночный антикоагулянт и трактовку результатов, а, следовательно, и выставление диагноза вероятного антифосфолипидного синдрома. Положительный результат генетического исследования на тромбофилии получен у 3 пациентов, среди которых выявлено гетерозиготное носительство мутации 20210 G > A в гене F2 (женщина 32 лет), гетерозиготное носительство мутации 1691 G > A (Arg506Gln) (Лейден мутация) в гене F5 (женщина 28 лет) и гомозиготное носительство мутации 1691 G > A (Arg506Gln) (Лейден мутация) в гене F5 (мужчина 64 лет). Среди пациентов с протромботическими состояниями в качестве антикоагулянтной терапии при выписке назначались прямые пероральные антикоагулянты (в 42 % случаев), варфарин (в 42 % случаев), низкомолекулярный гепарин (8,3 % случаев).

Согласно современным клиническим рекомендациям ведения пациентов с ТЭЛА, в ходе настоящего ретроспективного анализа на основании данных медицинской информационной системы была выполнена стратификация риска 30-дневной летальности пациентов, включенных в исследование: 38 (84,4 %) пациентов составили группу промежуточного риска ранней летальности, а 7 (15,6 %) пациентов — группу высокого риска неблагоприятного исхода ТЭЛА [1].

#### *Пациенты с ТЭЛА высокого риска 30-дневной летальности*

Группу высокого риска неблагоприятного исхода ТЭЛА составили 7 пациентов (15,6 %). При этом стойкая системная гипотензия, требующая инотропной поддержки, наблюдалась у 6 больных (85,7 %). Один пациент, несмотря на отсутствие потребности в инотропной поддержке при тенденции к системной гипотензии, все же был отнесен к категории высокого риска в связи с тяжелой легочной гипертензией и перегрузкой правых камер сердца, сопровождающейся значительной деформацией и сдавлением ЛЖ, выраженной десатурацией и лактаемией. У всех пациентов отмечались признаки перегрузки правых камер при ЭхоКГ: значение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) при поступлении составило  $57,4 \pm 16,0$  мм рт. ст., базальный размер

ПЖ в 4-камерной позиции  $46,0 \pm 3,7$  мм, отношение ПЖ/ЛЖ составило  $1,11 \pm 0,17$ . СТЛ с применением полной дозы алтеплазы проводился шести из семи пациентов группы ТЭЛА высокого риска. В одном случае имели место абсолютные противопоказания к тромболитической терапии, а именно — развитие ТЭЛА на фоне текущего острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. В одном случае СТЛ оказался неэффективным, что потребовало проведения транскатетерной тромбаспирации. Геморрагические осложнения на фоне проведения СТЛ отмечались среди 3 (43%) пациентов, при этом только в одном случае имело место большое фатальное кровотечение согласно критериям группы ТИМІ [19] в виде субарахноидального и интравентрикулярного кровоизлияния. Среди пациентов группы высокого риска медиана срока пребывания в ОАР составила 3 [0; 5] суток, медиана длительности госпитализации — 13 [1; 23] койко-дней. В качестве продолжения антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе пациентам назначались прямые пероральные антикоагулянты (75%) и варфарин (25%). Летальность среди пациентов с ТЭЛА высокого риска составила 42,9% ( $n = 3$ ). При этом во всех случаях основной причиной смертельного исхода являлась легочная эмболия.

#### *Пациенты с ТЭЛА промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности*

Из 38 пациентов промежуточного риска критериям промежуточно-высокого риска удовлетворяли 22 больных (57,9%). Основными клиническими критериями для отнесения пациентов к этой категории являлись повышение маркеров повреждения и дисфункции миокарда в условиях его объемной перегрузки, системная гипоксемия ( $SpO_2$  периферической крови менее 90%), тенденция к системной гипотензии при отсутствии потребности в инотропной поддержке. В зависимости от стратегии лечения, доступной на момент поступления, пациенты промежуточно-высокого риска были разделены на две подгруппы: консервативная тактика (15 пациентов — 68,2%) и транскатетерное лечение в объеме селективного тромболитического редуцированными дозами алтеплазы (7 пациентов — 31,8%). СТЛ в группе промежуточно-высокого риска не проводился, однако у одной пациентки выполнялось транскатетерное лечение в связи с неэффективностью СТЛ, проведенного в другом стационаре.

Клиническая характеристика пациентов промежуточно-высокого риска в зависимости от лечебной стратегии приведена в таблице 1. Статистически значимых отличий по большинству исходных клинических характеристик больных сравниваемых

групп не выявлено. Обращает на себя внимание отличие в частоте синкопальных состояний в дебюте ТЭЛА (4 в группе транскатетерного лечения против 2 в группе консервативной тактики,  $p = 0,03$ ). Этот факт, вероятно, мог оказать влияние на выбор более агрессивной стратегии в отношении пациентов с обморочным состоянием, обусловленным синдромом малого выброса.

Оценка эффективности процедуры селективного тромболитического производилась на основании различий основных лабораторно-инструментальных показателей до и после проведенного вмешательства (табл. 2). Следует отметить в группе транскатетерного лечения существенное снижение СДЛА через 48 часов после выполнения СТТ с 59 [50; 82] до 35 [30; 65] мм рт. ст. В группе консервативной тактики исходное СДЛА составляло 65 [50; 70] мм рт. ст., на фоне проводимой терапии отмечено снижение до 52 [40; 59] мм рт. ст. Таким образом, продемонстрирована тенденция в виде значимого большего снижения СДЛА по данным ЭхоКГ ( $\Delta$  СДЛА) на фоне процедуры селективного тромболитического при сравнении с консервативной тактикой лечения:  $-25$  [ $-29$ ;  $-3$ ] против  $-10$  [ $-23$ ;  $-6$ ] мм рт. ст.,  $p = 0,047$ . При этом не обнаружено статистически значимых различий между группами по размеру ПЖ ( $\Delta$  ПЖ) до и после лечения:  $-3$  [ $-8$ ;  $-1$ ] против  $-6$  [ $-11$ ;  $-3$ ] мм в группе консервативной терапии,  $p = 0,061$ . Среди лабораторных показателей статистически значимые различия отмечены со стороны уровня лейкоцитов: в группе СТТ обнаружено снижение на  $5$  [ $6,1$ ;  $4,1$ ]  $\times 10^9$ /л по сравнению со снижением на  $2,8$  [ $4,3$ ;  $1,8$ ]  $\times 10^9$ /л в группе консервативной тактики,  $p = 0,017$ . Также на фоне проведения селективного тромболитического получена тенденция более значимого нарастания уровня тромбоцитов (нормализации уровня тромбоцитов):  $130$  [ $32$ ;  $181$ ]  $\times 10^{12}$ /л против  $31$  [ $2$ ;  $56$ ]  $\times 10^{12}$ /л в группе консервативной терапии,  $p = 0,044$ .

В целом по числу геморрагических осложнений сравниваемые группы не отличались между собой: 2 из 15 пациентов в группе консервативной тактики и 5 из 7 пациентов в группе транскатетерного лечения,  $p = 0,091$  имели те или иные геморрагические события. При этом среди пациентов, прошедших процедуру СТТ, в одном случае имело место большое кровотечение, представленное нефатальным внутрисердечным кровоизлиянием. Умеренные кровотечения, а именно — гематомы в области пункции, сопровождавшиеся снижением уровня гемоглобина на 3 и более мг/дл (согласно классификации ТИМІ), встречались чаще при использовании эндоваскулярного лечения: 2 случая из 7 против 0 из 15 в группе консервативной тактики,  $p = 0,014$ . Частота незначительных кровотечений (гематомы

Таблица 1

**ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПРОМЕЖУТОЧНО-ВЫСОКОГО РИСКА  
30-ДНЕВНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕЧЕБНОЙ СТРАТЕГИИ**

Показатель	Промежуточно-высокий риск, консервативная тактика (n = 15)	Промежуточно-высокий риск, эндоваскулярное лечение (n = 7)	p-значение
Возраст, годы МЕД [ИКИ]	69 [59,5; 73,5]	60 [54,5; 71]	0,478 <sup>MU</sup>
Женский пол, n (%)	10 (66,7%)	3 (42,9%)	0,376 <sup>F</sup>
Количество дней от начала симптомов до госпитализации, дни МЕД [ИКИ]	1 [0; 3]	0 [0; 0,5]	0,082 <sup>MU</sup>
Длительность пребывания в ОАР, дни МЕД [ИКИ]	2 [2–4]	3 [3–3]	0,851 <sup>MU</sup>
Койко-день, дни МЕД [ИКИ]	14 [12–16]	14 [12–15]	0,856 <sup>MU</sup>
Одышка, n (%)	15 (100%)	6 (85,7%)	0,147 <sup>F</sup>
Боль в груди, n (%)	5 (33,3%)	2 (28,6%)	0,833 <sup>F</sup>
Синкопальное состояние, n (%)	2 (13,3%)	4 (57,1%)	0,032 <sup>*</sup>
Кашель, n (%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0,508 <sup>F</sup>
Боль в нижних конечностях, n (%)	1 (6,7%)	1 (14,3%)	0,584 <sup>F</sup>
Факторы высокого риска развития ВТЭ, n (%)	3 (20%)	0 (0%)	0,222 <sup>F</sup>
Факторы умеренного риска развития ВТЭ, n (%)	12 (80%)	3 (42,9%)	0,089 <sup>F</sup>
Факторы низкого риска развития ВТЭ, n (%)	14 (93,3%)	5 (71,4%)	0,179 <sup>F</sup>
Анамнез ВТЭО, n (%)	3 (20%)	0 (0%)	0,222 <sup>F</sup>
Д-димер, мкг/мл FEU МЕД [ИКИ]	7,3 [3,9; 19,7]	4 [1,7; 12]	0,345 <sup>MU</sup>
Гемоглобин, г/л МЕД [ИКИ]	141 [129; 150]	151 [137; 160]	0,217 <sup>MU</sup>
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л МЕД [ИКИ]	9,3 [8,9; 11,2]	12,4 [11,1; 12,6]	0,091 <sup>MU</sup>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л МЕД [ИКИ]	200 [177; 227]	235 [174; 261]	0,407 <sup>MU</sup>
Билирубин, мкмоль/л МЕД [ИКИ]	8,9 [7,5; 16,1]	13,6 [13,5; 17,5]	0,105 <sup>MU</sup>
АЛТ, Ед/л МЕД [ИКИ]	22 [10,0–56,0]	60 [16–164]	0,447 <sup>MU</sup>
АСТ, Ед/л МЕД [ИКИ]	27 [20–42]	64 [20–133]	0,267 <sup>MU</sup>
Креатинин, мкмоль/л МЕД [ИКИ]	91 [69–140]	84 [72–131]	0,891 <sup>MU</sup>
СДЛА, мм рт. ст. МЕД [ИКИ]	65 [50–70]	59 [50–82]	0,970 <sup>MU</sup>
ПЖ, мм МЕД [ИКИ]	46 [40–50]	44 [43–49]	0,680 <sup>MU</sup>
ПЖ/ЛЖ МЕД [ИКИ]	1,1 [0,8–1,3]	1,1 [1,1–1,3]	0,447 <sup>MU</sup>
Тромбоз глубоких вен, n (%)	7 (46,7%)	6 (85,7%)	0,090 <sup>F</sup>

Показатель	Промежуточно-высокий риск, консервативная тактика (n = 15)	Промежуточно-высокий риск, эндоваскулярное лечение (n = 7)	p-значение
Атипичный тромбоз, n (%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0,334 <sup>F</sup>
ПОАК, n (%)	4 (33,3%)	4 (66,7%)	0,182 <sup>F</sup>
Варфарин, n (%)	7 (58,3%)	2 (33,3%)	0,446 <sup>F</sup>
Низкомолекулярный гепарин, n (%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0,508 <sup>F</sup>
Незначительные кровотечения <sup>1</sup> , n (%)	2 (13,3%)	2 (28,6%)	0,412 <sup>F</sup>
Умеренные кровотечения <sup>1</sup> , n (%)	0	2 (28,6%)	0,030* <sup>F</sup>
Большие кровотечения <sup>1</sup> , n (%)	0	1 (14,3%)	0,147 <sup>F</sup>

**Примечание:** МЕД — медиана; ИКИ — интерквартильный интервал; ОАР — отделение анестезиологии и реанимации; ВТЭ — венозные тромбоэмболии; ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ПЖ — базальный размер правого желудочка по данным эхокардиографии в четырехкамерной позиции; ПЖ/ЛЖ — соотношение размера правого желудочка к размеру левого желудочка по данным эхокардиографии в четырехкамерной позиции; ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты; <sup>1</sup> — согласно классификации TIMI [19]; MU — критерий Манна-Уитни; F — точный двусторонний тест Фишера; \* — статистически значимый уровень  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
НА ФОНЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ  
С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРОМЕЖУТОЧНО-ВЫСОКОГО РИСКА**

Показатель	Промежуточно-высокий риск, эндоваскулярное лечение (n = 7) МЕД [ИКИ]	Промежуточно-высокий риск, консервативная тактика (n = 15) МЕД [ИКИ]	U-критерий Манна-Уитни, p-значение
Лабораторные данные			
Δ Гемоглобин, г/л	-10 [-26; -4]	-0,5 [-13; 1,75]	0,092
Δ Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	-5 [-6,1; -4,05]	-2,8 [-4,3; -1,8]	0,017*
Δ Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	130 [32; 181]	31 [2; 56]	0,044*
Δ Билирубин, мкмоль/л	-1,6 [-3,2; 1,0]	-1,4 [-9,9; 1,5]	0,441
Δ АЛТ, Ед/л	-46,7 [-177,5; 10,5]	-6,5 [-18,5; 3,6]	0,463
Δ АСТ, Ед/л	-52,3 [-107,8; -18,4]	-6,4 [-11,6; -3,4]	0,111
Δ Креатинин, мкмоль/л	-20 [-31; -2]	-5 [-34; 2]	0,314
Инструментальные данные			
Δ СДЛА, мм рт. ст.	-25 [-29; -3]	-10 [-22,5; -6]	0,047*
Δ ПЖ, мм	-3 [-8; -1]	-6 [-11; -3]	0,856

**Примечание:** МЕД — медиана; ИКИ — интерквартильный интервал; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии по данным эхокардиографии; ПЖ — базальный размер правого желудочка в четырехкамерной позиции по данным эхокардиографии; \* — статистически значимый уровень  $p < 0,05$ .

в области венопункций) в анализируемых группах не отличалась. Летальные исходы в группе промежуточно-высокого риска зарегистрированы не были. Статистически значимых различий в длительности наблюдения в условиях ОАР в зависимости от выбранной стратегии лечения не обнаружено. Медиана срока стационарного лечения также статистически

значимо не отличалась в обеих подгруппах пациентов и составила 14 дней.

*Пациенты промежуточно-низкого риска неблагоприятного исхода ТЭЛА*

В подгруппу промежуточно-низкого риска было включено 16 пациентов — 10 женщин (62,5%) и

6 мужчин (37,5%), медиана возраста 72 [53,5; 80,5] года. Признаки легочной гипертензии и/или перегрузки ПЖ отмечались только в 19% случаев ( $n = 3$ ), что подтверждает менее тяжелое течение ТЭЛА по сравнению с подгруппой высокого и промежуточно-высокого риска. Значение СДЛА при поступлении составило  $35,8 \pm 7,8$  мм рт. ст., базальный размер ПЖ в 4-камерной позиции  $36,9 \pm 3,6$  мм, отношение ПЖ/ЛЖ —  $0,8 \pm 0,1$ . СТЛ и/или селективный тромболизис в данной подгруппе пациентов не выполнялся. Геморрагические осложнения на фоне антикоагулянтной терапии встречались среди 2 пациентов (12,5%) и представляли собой незначительные кровотечения согласно классификации TIMI. В одном случае был установлен кава-фильтр, что было обусловлено высоким риском рецидивирования ТЭЛА в связи с распространенным онкологическим процессом в терминальной стадии, длительным вынужденным положением и отсутствием динамики тромбоза глубоких вен нижних конечностей по данным УЗДГ, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию. Среди пациентов промежуточно-низкого риска медиана срока пребывания в ОАР составила 2 [1; 3] суток, медиана длительности госпитализации — 11 [11; 17] койко-дней. В качестве антикоагулянтных препаратов в данной группе использовались прямые пероральные антикоагулянты (71,4%), варфарин (14,3%) и низкомолекулярный гепарин (14,3%). При этом пролонгированная терапия низкомолекулярным гепарином на амбулаторном этапе была рекомендована одному больному с активным онкологическим процессом. Среди пациентов промежуточно-низкого риска был зарегистрирован один летальный исход у молодой пациентки с ТЭЛА за счет прогрессирующего онкологического процесса (злокачественное новообразование яичников).

### Обсуждение

Несмотря на ретроспективный характер, проведенное нами исследование дает важную информацию о рутинной клинической практике ведения пациентов с ТЭЛА на примере одного стационара. Среди ведущих симптомов дебюта заболевания ожидаемо наиболее частыми явились одышка, болевой синдром в грудной клетке и синкопальные состояния. Так, в российском регистре пациентов с острой ТЭЛА СИРЕНА, обобщившем данные работы 20 стационаров, в качестве дебюта заболевания одышка отмечалась в 89%, а синкопальное/пресинкопальное состояние — в 30% случаев [20]. Следует отметить, что среднее время от появления жалоб до постановки диагноза в нашем исследовании было меньше при сравнении с регистром СИРЕНА:

2 суток [0; 14] против 4 суток [1; 8], что, вероятно, связано с включением только пациентов высокого и промежуточного риска. В представленном нами исследовании визуализация тромбов была проведена у 93% пациентов, что полностью совпадает с данными регистра СИРЕНА и демонстрирует высокое качество подходов к диагностике ТЭЛА с позиции современных рекомендаций.

Системная тромболитическая терапия является методом выбора для лечения гемодинамически нестабильных пациентов с острой ТЭЛА. Вместе с тем в группе пациентов промежуточно-высокого риска ТЭЛА, которые имеют признаки перегрузки ПЖ при стабильной гемодинамике, роль СТЛ остается крайне спорной. По результатам недавно опубликованного метаанализа российских коллег оказалось, что выполнение СТЛ у пациентов с ТЭЛА без шока и стойкой гипотензии незначимо снижает смертность и/или частоту рецидивов ТЭЛА, но статистически значимо увеличивает частоту развития кровотечений [21]. Следует отметить, что проанализированные работы датировались 1992–2014 годами и включали небольшое количество пациентов. Наиболее масштабным и определяющим в вопросе применения СТЛ у пациентов промежуточного риска неблагоприятного исхода ТЭЛА стало исследование REITHO, в котором было продемонстрировано снижение смертности, а также частоты декомпенсации системной гемодинамики в течение первых 7 суток от лечения в группе применения тенектеплазы по сравнению с плацебо [22]. При этом в группе СТЛ значимо чаще встречались массивные кровотечения и геморрагический инсульт (6,3% против 1,2% ( $p < 0,001$ ) и 2% против 0,2% ( $p = 0,003$ ) соответственно). На основании результатов данного исследования, в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 года место реперфузионной терапии при ТЭЛА промежуточного риска было определено только в качестве «спасительной» процедуры для пациентов с ухудшением гемодинамики на фоне антикоагулянтной терапии [1]. Однако в клинической практике к реперфузионной стратегии прибегают значимо чаще. Так, по данным российского регистра пациентов с острой ТЭЛА СИРЕНА была отмечена высокая частота использования системной тромболитической терапии — 25%, при этом по показанию «высокий риск» (шок или гипотензия) СТЛ был выполнен только у 34% пациентов [20, 23]. Авторы российского регистра подчеркивают необходимость дальнейшего внедрения в практику системы стратификации риска пациентов для выбора нужной категории больных для реперфузионной терапии. Следует отметить, что в нашем исследовании СТЛ использовался исключительно

в группе пациентов высокого риска, и его общая частота составила 13,3%, что в целом коррелирует с данными современных европейских регистров. Так, по данным итальянского регистра IPER, в котором проведен анализ 1 716 пациентов с острой ТЭЛА, системная тромболитическая терапия использовалась в 10,8% случаев [24]. Таким образом, по данным зарубежных и отечественных работ показано, что системная тромболитическая терапия позволяет быстро лизировать тромб, снижая тем самым преднагрузку на ПЖ и улучшая показатели системной гемодинамики, однако эти преимущества во многом нивелируются возникающими у больного крупными кровотечениями. На сегодняшний день в мире тестируется один из возможных подходов к уменьшению геморрагических рисков при СТЛ, а именно системное применение сниженной дозы алтеплазы у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска в рамках рандомизированного клинического исследования REITHO-3 (NCT04430569) [25].

Другим подходом в рамках быстрой реперфузии у пациентов с ТЭЛА является использование интервенционных методов лечения. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ТЭЛА, чрескожное интервенционное вмешательство может рассматриваться у пациентов высокого и промежуточного риска 30-дневной летальности (класс рекомендации Па, уровень доказательности С) [1]. Сегодня среди транскатетерных технологий в лечении пациентов с ТЭЛА можно выделить методы механического удаления тромбов с использованием таких устройств, как Flowtriever (Inari Medical), Indigo CAT8 (Penumbra) и транскатетерную фрагментацию тромбов в сочетании с введением низких доз тромболитика [15, 16]. Большинство исследований, посвященных низкодозовому транскатетерному тромболитису, носят наблюдательный характер без использования группы сравнения со стандартной антикоагулянтной терапией, что не дает права делать вывод о преимуществах данного подхода. Наиболее многочисленным является исследование SEATTLE II (n = 150), в котором показано снижение диаметра ПЖ/ЛЖ на 25% (1,55 против 1,13; средняя разница 0,42; p < 0,0001), СДЛА на 30% (51,4 против 36,9 мм рт. ст.; p < 0,0001), индекса Миллера на 30% (22,5% против 15,8%; p < 0,0001) при использовании низкодозового СТТ посредством ультразвуковой эндоваскулярной системы EkoSonic (EKOS Corporation, Bothell, Вашингтон, США) в группе пациентов высокого и промежуточно-высокого риска ТЭЛА [13]. Ограничением исследования является отсутствие группы контроля, что не позволяет оценить эффективность инфузи-

онных катетеров с ультразвуковым контролем по сравнению со стандартными устройствами для СТТ.

Кроме того, существует несколько исследований, демонстрирующих эффективность селективного тромболитика с использованием неультразвуковых катетеров, сопоставимую с ультразвуковыми устройствами [26, 27]. В наблюдательном исследовании PERFECT, также показавшем эффективность реперфузии легких с применением транскатетерного введения низких доз алтеплазы, не было обнаружено преимуществ в использовании ультразвукового тромболитика по сравнению со стандартными катетерами [28]. Следует отметить, что для всех транскатетерных методов лечения ТЭЛА на сегодняшний день не обозначена минимально достаточная доза тромболитика: в большинстве крупных исследований доза варьирует от 18 до 25 мг алтеплазы [28–30].

Наше исследование было направлено на ретроспективное сравнение эффективности метода СТТ редуцированными дозами алтеплазы и рутинного консервативного лечения пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности. По результатам проведенного анализа была получена тенденция к более значимому снижению СДЛА на фоне процедуры СТТ, что согласуется с результатами зарубежных исследований. Так, в проспективном исследовании ULTIMA [31], в котором сравнивалось использование ультразвукового СТТ и у пациентов с субмассивной ТЭЛА, СДЛА в группе транскатетерного лечения снизилось с 52,0 до 39,7 мм рт. ст. на фоне процедуры. По данным авторов, в группе СТТ также было получено большее снижение соотношения ПЖ/ЛЖ (0,30 против 0,03) и степени систолической дисфункции ПЖ по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией. В нашем исследовании с учетом ретроспективного характера данные об изменении размера ПЖ у ряда пациентов недоступны, что делает невозможным полноценную оценку динамики признаков перегрузки правых камер сердца.

Относительно геморрагических событий исследование ULTIMA показало более безопасный профиль процедуры СТТ по сравнению с полученными нами данными: большие и умеренные кровотечения не отмечались, а различия в частоте незначительных кровотечений не отличались в группах сравнения. Однако мощность имеющихся на сегодня исследований недостаточна для того, чтобы сделать четкие выводы о безопасности СТТ по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией в группе промежуточно-высокого риска.

Следует также отметить, что в ряде случаев у пациентов с нестабильной гемодинамикой, име-

ющих высокие геморрагические риски, например, в силу наличия сопутствующей патологии и необходимости приема дезагрегантов, могут обсуждаться транскатетерные реперфузионные технологии. Так, в самом крупном на данный момент метаанализе, объединившем одиннадцать исследований, включающих в общей сложности 65 589 пациентов, проведено сравнение эффективности и безопасности СТТ и СТЛ при ТЭЛА промежуточно-высокого и высокого риска (при этом процент пациентов с ТЭЛА высокого риска был сопоставим в группах СТТ и СТЛ) [32]. Госпитальная смертность была зарегистрирована в семи исследованиях и была ниже в группе СТТ по сравнению с группой СТЛ (6,4% против 15,9%,  $p < 0,001$ ). 30-дневная смертность была зарегистрирована в четырех исследованиях и встречалась в меньшем проценте случаев при селективном тромболитике по сравнению с системным (7,3% против 13,6%,  $p < 0,001$ ). Также в группе СТТ регистрировалась более низкая смертность в течение первого года от эпизода острой ТЭЛА (11,9% против 19,4% соответственно,  $p = 0,02$ ). Несмотря на то, что геморрагические осложнения, в общем, встречались чаще в группе СТТ по сравнению с СТЛ (13,6% против 9,5%,  $p = 0,002$ ), частота любого крупного кровотечения, кровохарканья или проводимой гемотрансфузии была ниже у пациентов, получавших селективный тромболитик по сравнению с системным (11,9% против 17,4% при большом кровотечении, 2,7% против 1,1% при кровохарканье и 9,6% против 14,6% при гемотрансфузии,  $p \leq 0,01$  для всех). Таким образом, несмотря на то, что использование селективного тромболитика в группе пациентов с ТЭЛА высокого риска летальности рутинно не рекомендовано, его применение возможно в отдельной группе пациентов с не менее высоким профилем эффективности по сравнению с СТЛ.

### Ограничения исследования

Важными ограничениями настоящего исследования являются ретроспективный характер анализа, малое количество включенных пациентов, а также отсутствие оценки отдаленных результатов лечения.

### Заключение

В ходе проведенного ретроспективного исследования на базе одного учреждения показана высокая частота использования визуализирующих методов диагностики для подтверждения диагноза ТЭЛА. Продемонстрировано внедрение в клиническую практику подхода стратификации риска 30-дневной летальности с целью выбора группы для реперфузионных методов лечения, отразившееся в обоснованном использовании СТЛ. Получены предварительные

данные о вероятной эффективности и относительной безопасности низкодозового транскатетерного тромболитика у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска. Требуется проспективное сравнительное исследование для уточнения эффективности и безопасности применения селективного тромболитика с редуцированными дозами тромболитика, включая оценку отдаленных результатов подобного лечебного подхода.

### Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22–25–20132, <https://rscf.ru/project/22-25-20132>; гранта Санкт-Петербургского научного фонда (соглашение № 41/2022 от 14 апреля 2022). / The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 22–25–20132, <https://rscf.ru/project/22-25-20132>; grant of St Petersburg Science Foundation (agreement No. 41/2022 from 14 Apr 2022).

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):539–546. doi:10.1160/TH17-08-0531
3. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386–1389. doi:10.1016/S0140-6736(98)07534-5
4. Carroll BJ, Beyer SE, Mehegan T, Dicks A, Pribish A, Locke A et al. Changes in care for acute pulmonary embolism through a multidisciplinary pulmonary embolism response team. *Am J Med.* 2020;133(11):1313–1321.e6. doi:10.1016/j.amjmed.2020.03.058
5. López-Candales A, Vallurupalli S. Pulmonary embolism. In: Gaine SP, Naeije R, Peacock AJ (eds.). *The right heart.* Springer, Cham. 2021. doi:10.1007/978-3-030-78255-9\_14
6. Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA, Holmgren A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *Am Heart J.* 1998;135(5):868–874. doi:10.1016/S0002-8703(98)70048-1
7. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ.* 2011;1(3):365–376. doi:10.4103/2045-8932.87302
8. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides KV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular

dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(11):902–910. doi:10.1093/eurheartj/ehy873

9. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, Homayoun B, Santos-Martin EG. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging*. 2019;10(1):18. doi:10.1186/s13244-019-0695-9

10. Khandhar SJ, Mehta M, Cilia L, Palevsky H, Matthai W, Rivera-Lebron B et al. Invasive hemodynamic assessment of patients with submassive pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(1):13–18. doi:10.1002/ccd.28491

11. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479–486. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544

12. D'Auria S, Sezer A, Thoma F, Sharbaugh M, McKibben J, Maholic R et al. Outcomes of catheter-directed thrombolysis vs. standard medical therapy in patients with acute submassive pulmonary embolism. *Pulm Circ*. 2020;10(1):2045894019898368. doi:10.1177/2045894019898368

13. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM et al. SEATTLE II Investigators. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1382–1392. doi:10.1016/j.jcin.2015.04.020

14. Bishay VL, Adenikinju O, Todd R. Flow triever retrieval system for the treatment of pulmonary embolism: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(11):1039–1048. doi:10.1080/17434440.2021.1982379

15. Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M et al.; FLARE Investigators. A prospective, single-arm, multicenter trial of catheter-directed mechanical thrombectomy for intermediate-risk acute pulmonary embolism: the FLARE study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(9):859–869. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.022

16. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg M, Elder MD, Schiro BJ et al. EXTRACT-PE Investigators. Indigo aspiration system for treatment of pulmonary embolism: results of the EXTRACT-PE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(3):319–329. doi:10.1016/j.jcin.2020.09.053

17. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092–2099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467

18. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23Suppl.1):19–16. doi:10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6

19. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76(1):142–154. doi:10.1161/01.cir.76.1.142

20. Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Неешпапа А. Г., Черепанова Н. А., Барбараш О. Л., Муллоа И. С. и др. Российский регистр острой тромбоземболии легочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849 [Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, Cherepanova NA, Barbarash OL, Mullova IS et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russ J Cardiol*. 2020;25(10):3849. In Russian. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849].

21. Черепанова Н. А., Подлипаева А. А., Андреева Е. С., Умярова Э. Н., Муллоа И. С., Павлова Т. В. и др. Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с тромбоземболией легочной артерии: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):5120. doi:10.15829/1560-4071-2022-5120. EDN UYVPLK [Cherepanova NA, Podlipaeva AA, Andreeva ES, Umyarova EN, Mullova IS, Pavlova TV et al. Thrombolysis versus unfractionated heparin for the initial treatment of hemodynamically stable patients with pulmonary embolism — a systematic review and meta-analysis. *Russ J Cardiol*. 2022;27(3S):5120. In Russian. doi:10.15829/1560-4071-2022-5120. EDN UYVPLK].

22. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402–1411. doi:10.1056/NEJMoa1302097

23. Черепанова Н. А., Муллоа И. С., Павлова Т. В., Эрлих А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С. А. и др. Тромболитическая терапия в лечении пациентов с тромбоземболией легочной артерии невысокого риска по данным регистра СИРЕНА. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(3):401–407. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-11 [Cherepanova NA, Mullova IS, Pavlova TV, Erlikh AD, Barbarash OL, Berns SA et al. Thrombolytic therapy in treatment in patients with pulmonary embolism not high-risk: SIRENA Registry Data. *Rat Pharmacother Cardiol*. 2021;17(3):401–407. In Russian. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-11].

24. Casazza F, Becattini C, Bongarzone A, Cuccia C, Roncon L, Favretto G et al. Clinical features and short term outcomes of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). *Thromb Res*. 2012;130(6):847–852. doi:10.1016/j.thromres.2012.08.292

25. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, Barco S, Binder H, Chatellier G et al.; PEITHO-3 Investigators. Reduced-Dose intravenous thrombolysis for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: rationale and design of the Pulmonary Embolism International THrombolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb Haemost*. 2022;122(5):857–866. doi:10.1055/a-1653-4699

26. Карпенко А. А., Старосоцкая М. В., Чернявский М. А., Чернявский А. М., Белогуров А. А., Дельвер Е. П. Тромболитическая терапия острой массивной тромбоземболии легочных артерий рекомбинантной проурокиназой. *Флебология*. 2010;4(4):16–20 [Karpenko AA, Starosotskaia MV, Cherniavskii MA, Cherniavskii AM, Belogurov AA, Del'ver EP. Thrombolytic therapy of acute massive thromboembolism of the pulmonary artery with the use of recombinant prourokinase. *Flebologiya*. 2010;4(4):16–20. In Russian].

27. Liang NL, Avgerinos ED, Marone LK, Singh MJ, Makaroun MS, Chaer RA. Comparative outcomes of ultrasound-assisted thrombolysis and standard catheter-directed thrombolysis in the treatment of acute pulmonary embolism. *Vasc Endovascular Surg*. 2016;50(6):405–410. doi:10.1177/1538574416666228

28. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter registry. *Chest*. 2015;148(3):667–673. doi:10.1378/chest.15-0119

29. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J et al. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(14):1401–1410. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.008

30. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, Ni Ainle F, Jaff MR, Chauhan N et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-

risk pulmonary embolism: rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J.* 2022;251:43–53. doi: 10.1016/j.ahj.2022.05.011

31. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014;129(4):479–486. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544

32. Pietrasik A, Gąsecka A, Szarpak Ł, Pruc M, Kopiec T, Darocha S et al. Catheter-based therapies decrease mortality in patients with intermediate and high-risk pulmonary embolism: evidence from meta-analysis of 65,589 patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:861307. doi: 10.3389/fcvm.2022.861307

### Информация об авторах

Пархоменко София Иосифовна — клинический ординатор по специальности «Кардиология» кафедры факультетской терапии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0395–4566, e-mail: parkhomenko.sofia.iosifovna@gmail.com;

Лапшин Кирилл Борисович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 14 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7337–0972, e-mail: lapshin\_kb@almazovcentre.ru;

Глебовская Татьяна Дмитриевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением анестезиологии и реанимации № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–1715–1465, e-mail: glebovskaya\_td@almazovcentre.ru;

Маликов Кирилл Николаевич — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии, врач функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–4896–1516, e-mail: knighterrantw@gmail.com;

Марукян Нарек Вачаганович — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии, врач рентгенэндоваскулярный хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID: 0000–0003–0736–6278, e-mail: narekmaruk@gmail.com;

Зубарев Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2726–7632, e-mail: zubarev\_dd@almazovcentre.ru;

Алексеева Дарья Владимировна — заведующая отделением лучевой диагностики № 1, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–9528–9377, e-mail: Karpova\_DV@almazovcentre.ru;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7817–3847, e-mail: Moiseeva\_OM@almazovcentre.ru;

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, руководитель, старший научный сотрудник научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», ORCID: 0000–0001–9478–1941, e-mail: Simakova\_MA@almazovcentre.ru.

### Author information

Sofia I. Parkhomenko, MD, Clinical Resident in Cardiology, Department of Faculty Therapy with the Clinic, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0395–4566, e-mail: parkhomenko.sofia.iosifovna@gmail.com;

Kirill B. Lapshin, MD, Head, Anesthesiology and Intensive Care Unit No. 14, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–7337–0972, e-mail: lapshin\_kb@almazovcentre.ru;

Tatyana D. Glebovskaya, MD, PhD, Head, Anesthesiology and Intensive Care Unit No. 6, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–1715–1465, e-mail: glebovskaya\_td@almazovcentre.ru;

Kirill N. Malikov, MD, Junior Researcher, Department for Vascular and Interventional Surgery, Specialist in Functional Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–4896–1516, e-mail: knighterrantw@gmail.com;

Narek V. Marukyan, MD, Junior Researcher, Department for Vascular and Interventional Surgery, Endovascular Surgeon, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0736–6278, e-mail: narekmaruk@gmail.com;

Dmitry D. Zubarev, MD, PhD, Head, Department for X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Researcher, Department for Vascular and Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–2726–7632, e-mail: zubarev\_dd@almazovcentre.ru;

Daria V. Alekseeva, MD, Head, Diagnostic Radiology Department No. 1, Radiologist, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–9528–9377, e-mail: Karpova\_DV@almazovcentre.ru;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Non-Coronary Heart Disease Research Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–7817–3847, e-mail: Moiseeva\_OM@almazovcentre.ru;

Maria A. Simakova, MD, PhD, Head, Senior Researcher, National Research Institute of Cardio-Oncology, World-Class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, ORCID: 0000–0001–9478–1941, e-mail: Simakova\_MA@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.127-005.8:612.397.8

## Влияние эффективной липидснижающей терапии на прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

В. Э. Олейников, Л. И. Салямова, О. Г. Квасова,  
В. А. Шмелева, Ю. А. Томашевская, Н. А. Борисова  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

### Контактная информация:

Олейников Валентин Элиевич,  
ФГБОУ ВО «Пензенский  
государственный университет»,  
ул. Красная, д. 40, г. Пенза, Россия,  
440026.  
Тел.: 8 (8412) 64-31-74.  
E-mail: v.oleynikof@gmail.com

Статья поступила в редакцию  
13.12.22 и принята к печати 09.02.23.

### Резюме

**Цель исследования** — изучение динамики качества жизни, толерантности к физической нагрузке, параметров центрального и периферического артериального давления, неблагоприятных кардиоваскулярных событий в зависимости от достижения и сохранения целевого уровня (ЦУ) холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на фоне 48-недельной высокодозовой терапии аторвастатином. **Материалы и методы.** Включен 141 пациент с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В течение 48 недель больные получали аторвастатин 40–80 мг/сут. Комплексное обследование проводили на 7–9-е сутки, через 24 и 48 недель. Через 192 недели у обследуемых уточняли конечные точки. **Результаты.** Исследование завершили 125 человек (88,7%). Больных разделили на группы: «Д» (n = 41) — с достигнутым ЦУ ХС ЛПНП через 24 и 48 недель; «ЧД» (n = 35) — частично достигшие ЦУ ХС ЛПНП — на одном из двух визитов; «НД» (n = 49) — не достигших ЦУ ХС ЛПНП. По данным Миннесотского опросника, выросли симптомы хронической сердечной недостаточности в группах «ЧД» (+53,5%; p = 0,009) и «НД» (+75%; p = 0,001). При аппланационной тонометрии в группе «ЧД» увеличилось число лиц с повышенным пульсовым давлением в аорте. В группе «НД» диагностирован прирост случаев нормального и повышенного центрального аортального систолического, пульсового давления. Спустя 192 недели частота конечных точек в группах «ЧД» и «НД» составила 38,1% против 17,1% в группе «Д» (p = 0,017); отношение шансов 3,0 (95% доверительный интервал 1,2–7,5). **Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали наиболее благоприятный клинический профиль и прогноз у больных, достигавших и поддерживавших на ЦУ ХС ЛПНП на протяжении 48 недель лечения.

**Ключевые слова:** холестерин липопротеинов низкой плотности, аторвастатин, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, центральное аортальное давление, качество жизни, конечные точки

Для цитирования: Олейников В. Э., Салямова Л. И., Квасова О. Г., Шмелева В. А., Томашевская Ю. А., Борисова Н. А. Влияние эффективной липидснижающей терапии на прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):320–329. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-320-329

## The impact of effective lipid-lowering therapy on the prognosis in patients who have suffered ST-segment elevation myocardial infarction

V. E. Oleynikov, L. I. Salyamova, O. G. Kvasova,  
V. A. Shmeleva, Yu. A. Tomashevskaya, N. A. Borisova  
Penza State University, Penza, Russia

**Corresponding author:**  
Valentin E. Oleynikov,  
Penza State University,  
40 Krasnaya str., Penza, 440026 Russia.  
Phone: 8 (8412) 64-31-74.  
E-mail: v.oleynikof@gmail.com

Received 13 December 2022;  
accepted 9 February 2023.

### Abstract

**Objective.** To study the dynamics of quality of life, exercise tolerance, parameters of central and peripheral blood pressure, adverse cardiovascular events depending on the achievement and maintenance of the target level (TL) of low-density lipoprotein cholesterol (LDL) against the background of 48-week high-dose therapy with atorvastatin. **Design and methods.** In total, 141 patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation were included. Within 48 weeks patients received atorvastatin 40–80 mg/day. A comprehensive examination was performed on days 7–9, after 24 and 48 weeks. After 192 weeks the endpoints were assessed. **Results.** The study was completed by 125 people (88,7%). The patients were divided into groups: “A” (n = 41) — with achieved TL of LDL after 24 and 48 weeks; “PA” (n = 35) — partially achieved TL of LDL — on one of two visits; “NA” (n = 49) — not achieved TL. According to the Minnesota questionnaire, the symptoms of chronic heart failure increased in the groups “PA” (+53,5%; p = 0,009) and “NA” (+75%; p = 0,001). During applanation tonometry in the “PA” group, the number of people with elevated pulse pressure in the aorta increased. In the “NA” group, an increase in cases of normal and elevated central aortic systolic, pulse pressure was diagnosed. After 192 weeks the frequency of endpoints in the “PA” and “NA” groups was 38,1% vs 17,1% in the “A” group (p = 0,017); the odds ratio was 3,0 (95% confidence interval 1,2–7,5). **Conclusions.** Our study demonstrated the most favorable clinical profile and prognosis in patients who achieved and maintained LDL for 48 weeks treatment.

**Key words:** low-density lipoprotein cholesterol, atorvastatin, ST-segment elevation myocardial infarction, central aortic pressure, quality of life, endpoints

*For citation: Oleynikov VE, Salyamova LI, Kvasova OG, Shmeleva VA, Tomashevskaya YuA, Borisova NA. The impact of effective lipid-lowering therapy on the prognosis in patients who have suffered ST-segment elevation myocardial infarction. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(3):320–329. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-320-329*

### Введение

Кардиоваскулярная патология занимает лидирующую позицию среди причин заболеваемости и смертности взрослого населения. Острый инфаркт миокарда (ОИМ), являющийся распространенной формой ишемической болезни сердца (ИБС), все еще характеризуется высокой частотой инвалидизации и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Реализуемые в клинической практике программы вторичной профилактики позволили несколько улучшить прогноз больных с данной патологией. Однако сохраняющаяся высокая распространенность факторов риска и недостаточная эффективность их коррекции, а также стремительная глобализация и урбанизация, старение населения приводят к увеличению числа пациентов с ИБС в большин-

стве стран мира [1]. По данным Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, экономический ущерб от ОИМ в Российской Федерации в 2016 году составил 213,2 млрд руб., включая 45,9 млрд руб. на прямые затраты и 167,3 млрд руб. на не прямые экономические потери [2].

Ведущим фактором риска и неблагоприятного прогноза у больных ИБС является дислипидемия. По данным исследования ЭССЕ-РФ, лишь около 40% мужчин и 28% женщин получают гиполипидемическую терапию в рамках вторичной профилактики инфаркта миокарда. При этом частота достижения целевого уровня (ЦУ) холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на фоне медикаментозной коррекции дислипидемии в группе лиц очень высокого риска не превышает 13% [3].

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — одна из основных групп препаратов, назначаемых при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [4]. Высокодозовая терапия аторвастатином с первых 24–96 часов от начала заболевания сопровождается улучшением краткосрочного и отдаленного сердечно-сосудистого прогноза [5].

**Цель исследования** — изучение динамики качества жизни, толерантности к физической нагрузке, параметров центрального и периферического артериального давления, неблагоприятных кардиоваскулярных событий в зависимости от достижения и сохранения ЦУ ХС ЛПНП на фоне 48-недельной высокодозовой терапии аторвастатином.

### Материалы и методы

Клиническое исследование с участием 141 пациента с ИМпST проведено как открытое проспективное сравнительное. Комплект документации, включающий протокол испытания, индивидуальную регистрационную карту и информированное согласие, был одобрен Локальным комитетом по этике.

Включали пациентов в возрасте 35–65 лет с ИМпST, верифицированным лабораторными маркерами повреждения миокарда (тропонин I), электрокардиографией, коронароангиографией с гемодинамически значимым поражением только одной венечной артерии.

Критерии исключения: окклюзия ствола левой коронарной артерии > 30%, других венечных артерий > 50% по данным коронароангиографии (помимо симптом-связанной артерии); повторный или рецидивирующий ОИМ; сахарный диабет 1-го и 2-го типа, корригируемый инсулином; патология печени, повышение аминотрансфераз, не связанное с острой стадией инфаркта миокарда; хроническая

сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (ФК), хроническая болезнь почек выше 3б стадии; другие тяжелые сопутствующие заболевания; документально подтвержденная непереносимость ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

В первые 24–96 часов от индексного события пациентам назначали аторвастатин 40–80 мг/сут, которым больные обеспечивались на безвозмездной основе в течение 48 недель.

Пациентам на 7–9-е сутки, через 24 и 48 недель проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование. В дальнейшем пациенты продолжали самостоятельно принимать статины. Через 192 недели у обследуемых уточняли развитие сердечно-сосудистых событий во время телефонного контакта, а также с помощью региональной информационно-аналитической медицинской системы «ПроМед».

Качество жизни изучали с использованием Сиэтловского (Seattle Angina Questionnaire) и Миннесотского (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) опросников. Толерантность к физической нагрузке оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы, который проводили исходно через 12 недель от ИМпST, повторно — через 48 недель.

Уровень ХС ЛПНП исследовали на аппарате OLYMPUS AU 400 (Olympus Corporation, Япония). Параметры центрального аортального давления изучали методом аппланационной тонометрии на приборе Sphygmocor (AtCor Medical, Австралия). Регистрировали систолическое (СА<sub>Дао</sub>), диастолическое (ДА<sub>Дао</sub>), пульсовое (ПА<sub>Дао</sub>) давление в аорте с последующим анализом повышенных, нормальных и сниженных значений показателей на основе референсных диапазонов в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности [6].

Приверженность к лечению анализировали с помощью опросника Мориски–Грина.

Результаты исследования анализировали с использованием Statistica 13.0. Параметрические показатели в трех группах сравнивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) критерием Ньюмена–Кейлса, непараметрические — критерием Краскела–Уоллиса в случае межгруппового сравнения и критерием Фридмана при анализе внутригрупповой динамики. Парное сравнение параметрических показателей в группах сравнения проводили критерием Стьюдента, непараметрических — критерием Манна–Уитни; анализ связанных групп — критериями Стьюдента и Вилкоксона соответственно. Данные представляли с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Качественные характеристики изучали с помощью критерия  $\chi^2$  для несвязанных выборок, критерия МакНемара — при

попарном сравнении. При оценке частоты конечных точек использовали метод Каплана–Мейера, рассчитывали отношение шансов (ОШ). Статистически значимым считали значение  $p < 0,05$ .

### Результаты

Исследование закончили 125 больных (88,7%), их данные вошли в итоговый анализ. Средний возраст составил 51,2 (49,6; 52,7) года. Два человека умерли (вследствие разрыва миокарда на 16-е сутки; из-за острой сердечной недостаточности по данным аутопсии через 10 месяцев), три пациента переехали в другие регионы страны, 11 больных прекратили наблюдение в связи с низким комплаенсом.

#### Динамика ХС ЛПНП

Анализ динамики ХС ЛПНП позволил разделить больных на три группы. В первую группу «Д» с достигнутым ЦУ ХС ЛПНП  $< 1,5$  ммоль/л и/или снижением на  $\geq 50\%$  от исходных значений через 24 и 48 недель наблюдения вошел 41 человек [7]. В группу «ЧД» — частично достигшие ЦУ ХС ЛПНП — включили 35 больных, у которых диагностировано снижение показателя ниже порогового уровня только на одном из двух визитов. Группу «НД» составили 49 пациентов, не достигших целевых значений атерогенной фракции липопротеинов через 24 и 48 недель. На момент исследования действовали клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VI пересмотра, которые легли в основу разделения больных. В соответствии со стандартами лечения ОИМ доза аторвастатина не титровалась в течение всего 48-недельного периода. Комбинированная гиполипидемическая терапия

не проводилась в связи с ограниченной доступностью других групп лекарственных средств помимо статинов. Некоторые антропометрические и анамнестические данные, сведения о медикаментозной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению больных с ИМпСТ [4] представлены в таблице 1.

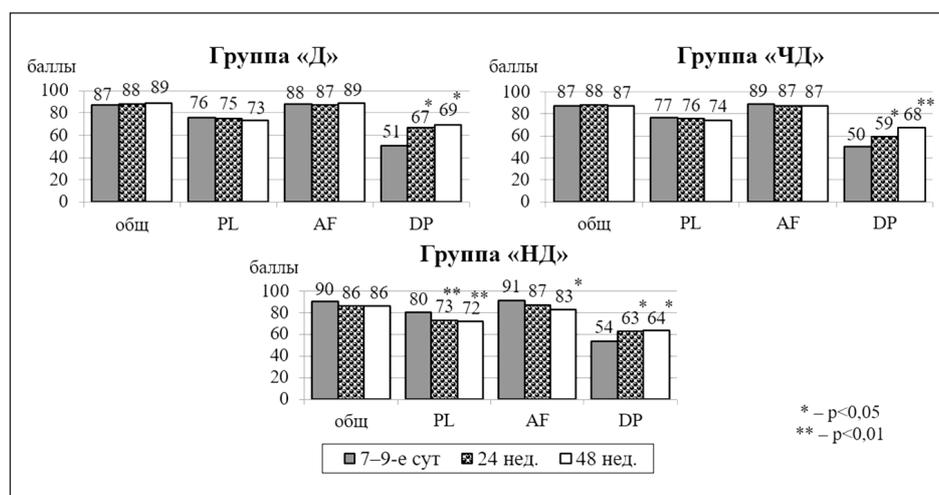
В группе «Д» терапию аторвастатином 40 мг проводили у 15 человек (36,6%) и 80 мг — у 26 больных (63,4%). В группу «ЧД» вошли 19 пациентов (54,3%), получавших аторвастатин 40 мг, и 16 человек (45,7%), принимавших 80 мг; в группу «НД» — 30 (61,2%) и 19 (38,8%) больных соответственно ( $p_{\text{Д-НД}} = 0,020$ )

Исходно уровень ХС ЛПНП оказался максимально высоким в первой группе (4,6 (4,2; 5,1) ммоль/л) по сравнению с двумя другими («ЧД» — 4,0 (3,6; 4,4) ммоль/л, «НД» — 3,6 (3,3; 3,9) ммоль/л;  $p_{\text{Д-ЧД, НД}} < 0,01$ ). У больных группы «Д» выявлено наиболее выраженное снижение ХС ЛПНП через 24–48 недель на 63–60,9% по сравнению со значениями на 7–9-е сутки. Умеренный регресс данного лабораторного показателя диагностирован в группе «ЧД»: ХС ЛПНП уменьшился на 47,5 и 45% соответственно. В группе «НД» отмечена наименьшая динамика ХС ЛПНП — на 33,3% к промежуточному визиту и на 27,8% к окончанию наблюдения.

#### Динамика качества жизни

При изучении качества жизни с помощью Сизтловского опросника в трех группах отмечено улучшение отношения пациентов к своему заболеванию (DP) через 24 и 48 недель (рис. 1). Однако у больных «НД» дополнительно произошло ограничение

Рисунок 1. Динамика показателей Сизтловского опросника в группах сравнения



**Примечание:** «Д» — достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; PL — ограничение физической активности; AF — частота приступов загрудинной боли; DP — отношение пациентов к заболеванию.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ БОЛЬНЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель		Группа «Д» (n = 41)	Группа «ЧД» (n = 35)	Группа «НД» (n = 49)	р-значение
		1	2	3	
Возраст, годы		51,3 (48,6; 54,1)	51,5 (48,5; 54,5)	50,8 (48,3; 53,3)	нз
Мужчины, n (%)		39 (95,1)	31 (88,6)	42 (85,7)	нз
Женщины, n (%)		2 (4,9)	4 (11,4)	7 (14,3)	нз
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		28,1 (26,9; 29,5)	27,2 (26,0; 28,5)	26,8 (25,8; 27,9)	нз
ИБС в анамнезе, n (%)		7 (17,1)	3 (8,6)	11 (22,4)	нз
АГ в анамнезе, n (%)		25 (61)	29 (82,9)	19 (38,8)	$p_{1-2,3;2-3} < 0,05$
Длительность АГ, годы		6,4 (4,2; 8,6)	6,2 (4,1; 8,2)	7,1 (4,6; 9,7)	нз
Медикаментозное лечение					
Статины (аторвастатин), n (%)	7–9-е сут	41 (100)	35 (100)	49 (100)	нз
	48 нед.	41 (100)	35 (100)	49 (100)	нз
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	7–9-е сут	41 (100)	35 (100)	49 (100)	нз
	48 нед.	40 (97,6)	33 (94,3)	47 (95,9)	нз
Бета-адреноблокаторы, n (%)	7–9-е сут	36 (87,8)	35 (88,5)	45 (91,8)	нз
	48 нед.	35 (85,4)	30 (85,7)	43 (87,8)	нз
ИАПФ/БРА, n (%)	7–9-е сут	36 (87,8)	32 (91,4)	40 (81,6)	нз
	48 нед.	29 (70,7)	28 (80)	37 (75,5)	нз
БКК, n (%)	7–9-е сут	4 (9,7)	1 (3)	5 (10,2)	нз
	48 нед.	2 (4,9)	4 (11,4)	1 (2)	нз

**Примечание:** «Д» — достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК — блокаторы кальциевых каналов; р — различия между группами; нз — незначимые различия. Данные представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала.

физической активности (PL) и увеличение частоты ангинозных приступов (AF). Стабильность симптомов стенокардии (AS) и удовлетворенность лечением (TS) у сравниваемых лиц не изменились.

По данным Миннесотского опросника, выявлено ухудшение качества жизни у пациентов «ЧД» к окончанию наблюдения: на 7–9-е сутки — 12,7 (8,5; 16,8) балла, через 24 недели — 16,9 (11,9; 22) балла ( $p = 0,155$ ), через 48 недель — 19,5 (13,6; 25,4) балла ( $p = 0,024$ ). В группе «НД» произошло нарастание показателя уже к промежуточному визиту с 11,6 (8,5; 14,7) до 21,2 (16,3; 26,1) балла ( $p < 0,001$ ), к 48-й неделе — до 20,3 (15; 25,6) балла ( $p = 0,002$ ). У больных «Д» качество жизни не изменилось: на 7–9-е сутки — 15,1 (10,5; 19,8) балла, через 24 недели — 14,7 (11,4; 18,0) балла ( $p = 0,877$ ), спустя 48 недель — 17,5 (11,7; 23,2) балла ( $p = 0,747$ ).

*Динамика толерантности к физической нагрузке*

В группе пациентов со стабилизацией ХС ЛПНП на ЦУ в течение 48 недель наблюдения произошло улучшение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы. В частности, среднее пройденное расстояние на 12-й неделе после ИМпСТ составило 454,5 (95% ДИ 454,4; 514,6) м, увеличившись к окончанию наблюдения на 13,6% — до 516,4 (95% ДИ 483,7; 549,2) м ( $p = 0,009$ ). При этом исходно 0 ФК отмечался в 24,4% случаев, I ФК — 43,9%, II ФК — 29,3%, III ФК — 2,4%. В дальнейшем диагностировано уменьшение числа больных со II ФК до 4,9% ( $p = 0,001$ ) за счет увеличения пациентов с I и 0 ФК ХСН. В группе «ЧД» через 12 недель после индексного события пройденное расстояние оказалось равно 490,0 (95% ДИ 454,4; 525,6) м, спустя 48 недель — 519,1 (95% ДИ 486,0; 552,3) м ( $p = 0,095$ ). При этом исходно 0

ФК выявлен в 20% случаев, I ФК — 54,3%, II ФК — 22,8%, III ФК — 2,9%. В дальнейшем произошло увеличение числа больных с 0 ФК с 20 до 40% ( $p = 0,028$ ). У пациентов группы «НД» пройденное расстояние увеличилось с 477,4 (95% ДИ 450,1; 504,7) м на 12-й неделе до 515,4 (95% ДИ 489,8; 541,0) м через 48 недель (+8%;  $p = 0,004$ ). При этом 0 ФК отмечался в 18,4% случаев, I ФК — 53,1%, II ФК — 26,5%, III ФК — 2%. В дальнейшем ФК ХСН не изменялись на протяжении всего исследования.

#### Динамика показателей центрального и периферического артериального давления

В группе «Д» при отсутствии значимых изменений офисного систолического артериального давления (САД) в течение всего наблюдения отмечено нарастание диастолического артериального давления (ДАД) к окончанию активного лечения (табл. 2). У пациентов группы «НД» увеличились САД и ДАД как через 24, так и через 48 недель. По

данным аппланационной тонометрии, в трех группах произошло увеличение САДао, у пациентов «Д» и «НД» дополнительно нарастали ДАДао и ПАДао. Детальный анализ параметров центрального артериального давления в группе «ЧД» выявил уменьшение частоты сниженного САДао и увеличение числа лиц с повышенным ПАДао (рис. 2). В группе «НД» диагностирован прирост случаев нормального и повышенного центрального САД и пульсового артериального давления (ПАД) за счет уменьшения частоты сниженных значений показателей.

#### Анализ приверженности лечению

Представляет несомненный интерес анализ опросника Мориски–Грина, в соответствии с которым регистрировали приверженных, недостаточно приверженных и не приверженных лечению лиц [8]. В группе «Д» комплаенс к проводимой фармакотерапии не изменился на протяжении 48 недель. В то же время в группе «ЧД» увеличилось

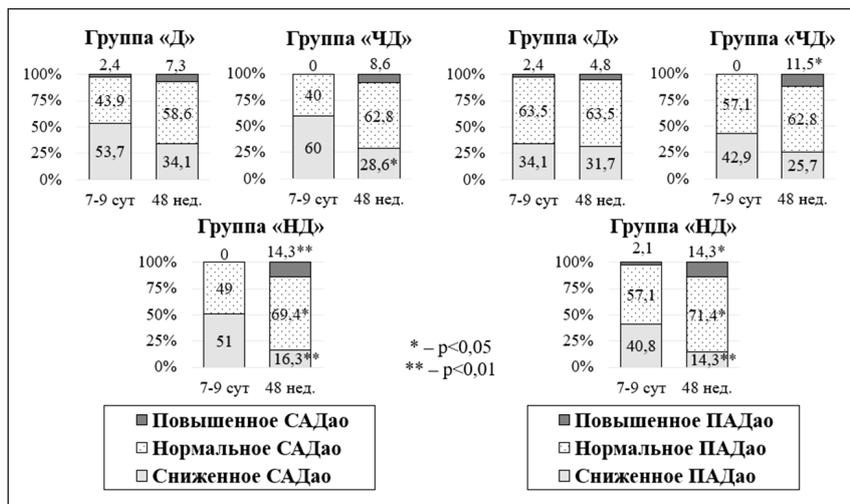
Таблица 2

### ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

Показатель	Группа	7–9-е сутки	24 недели	48 недель	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>
		1	2	3		
<i>Офисное АД</i>						
САД, мм рт. ст.	«Д»	116,5 (113,4; 119,6)	119,8 (115,8; 123,8)	121,3 (116,5; 126,2)	0,180	0,135
	«ЧД»	115,7 (112,1; 119,3)	119,0 (114,6; 123,3)	119,4 (116,5; 122,4)	0,204	0,261
	«НД»	114,9 (111,4; 118,4)	122,1 (118,3; 125,9)	122,3 (119,1; 125,6)	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
ДАД, мм рт. ст.	«Д»	75 (73; 77)	77,4 (74,5; 80,2)	79,2 (76; 82)	0,199	<b>0,037</b>
	«ЧД»	73,4 (70,9; 75,9)	75,7 (72,9; 78,4)	76,1 (73,7; 78,5)	0,189	0,103
	«НД»	73,8 (71,1; 76,5)	78,7 (75,9; 81,5)	79,6 (76,7; 82,5)	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>
<i>Параметры центрального артериального давления</i>						
САДао, мм рт. ст.	«Д»	100,7 (97,5; 104)	108 (104,5; 111,5)	110,4 (105,3; 115,5)	<b>0,003</b>	<b>0,0002</b>
	«ЧД»	100,9 (97,1; 104,8)	107,7 (103; 112,4)	107,8 (103,6; 112)	<b>0,018</b>	<b>0,042</b>
	«НД»	100,9 (98; 103,7)	109,7 (105,5; 113,8)	112,3 (108,9; 115,8)	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ДАДао, мм рт. ст.	«Д»	71,2 (68,7; 73,7)	75,4 (72; 78,8)	77,4 (74,9; 79,9)	<b>0,045</b>	<b>0,003</b>
	«ЧД»	73,2 (69,5; 77)	75,8 (71,9; 79,7)	75,8 (72,3; 79,4)	0,306	0,089
	«НД»	72,4 (69,8; 75)	75,5 (72,5; 78,5)	78 (76; 80,1)	<b>0,032</b>	<b>0,001</b>
ПАДао, мм рт. ст.	«Д»	29,2 (26,6; 31,8)	32,6 (30,4; 34,8)	33 (29,3; 36,7)	<b>0,034</b>	<b>0,027</b>
	«ЧД»	28,6 (26; 31,2)	31,9 (28,9; 34,9)	32 (29,3; 34,6)	0,063	0,140
	«НД»	28,5 (26,5; 30,6)	33,8 (31,5; 36,1)	34,4 (31,9; 36,9)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

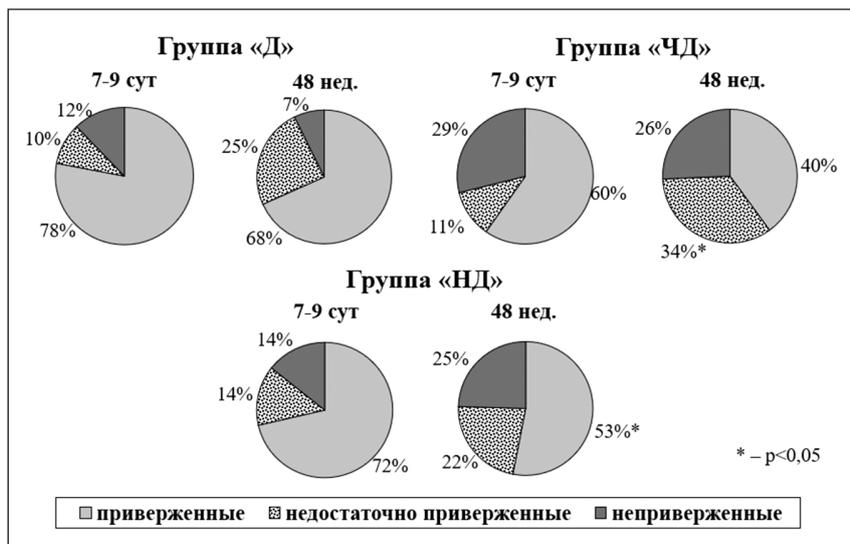
**Примечание:** «Д» — достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САДао — систолическое артериальное давление в аорте; ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте; ПАДао — пульсовое артериальное давление в аорте; р — различия между группами. Данные представлены в виде среднего значения и 95% доверительного интервала.

**Рисунок 2. Детальный анализ центрального систолического и пульсового давления в группах сравнения**



**Примечание:** «Д» — достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; САДао — систолическое артериальное давление в аорте; ПАДао — пульсовое артериальное давление в аорте.

**Рисунок 3. Динамика приверженности к лечению в группах сравнения**



**Примечание:** «Д» — достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

количество недостаточно приверженных больных, в группе «НД» уменьшилось число комплаентных пациентов (рис. 3).

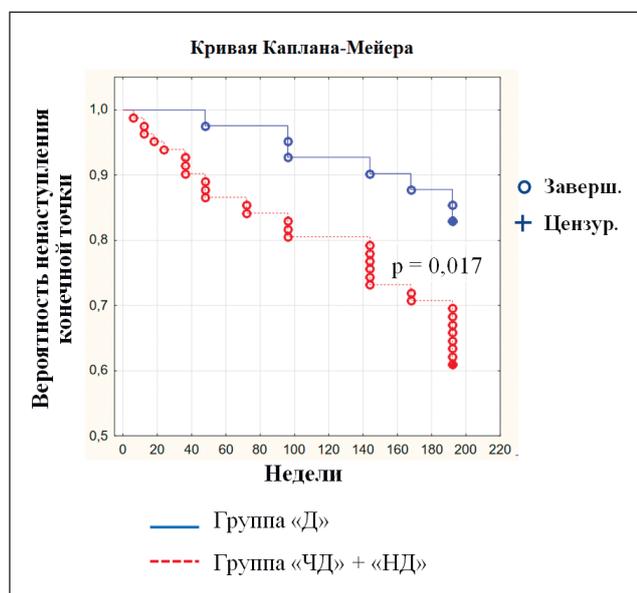
*Анализ конечных точек*

Спустя 192 недели у больных были проанализированы следующие конечные точки: повторный ОИМ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу новой атеросклеротической бляшки в венечной артерии или рестеноза; коронарное шунтирование, госпитализация по поводу нестабильной

стенокардии, острое нарушение мозгового кровообращения. В группе «Д» сердечно-сосудистые события диагностированы в 7 случаях (17,1%). Коронарное шунтирование проведено одному человеку, ЧКВ — шести больным. В группе «ЧД» конечные точки развились в 37,1% (n = 13; p<sub>д-чд</sub> = 0,048). В частности, один пациент был госпитализирован по поводу ОИМ, три человека — в связи с нестабильной стенокардией. ЧКВ проведено 8 больным, коронарное шунтирование — одному

человеку. В группе «НД» неблагоприятные исходы отмечены у 19 пациентов (38,8%) ( $p_{\text{Д-НД}} = 0,024$ ). В трех случаях развился повторный ОИМ, еще у одного человека — нестабильная стенокардия. Коронарное шунтирование проведено двум, ЧКВ — 12 пациентам. Один человек был госпитализирован с острым нарушением мозгового кровообращения. В группе «НД» ОШ развития неблагоприятного исхода по сравнению с «Д» составило 3,1 (95% ДИ 1,1–8,3). Суммарная частота конечных точек у пациентов с частично достигнутым и недостижимым ЦУ ХС ЛПНП оказалась равна 38,1% случаев ( $n = 32$ ) против 17,1% среди больных с достигнутым ЦУ ХС ЛПНП в течение 48 недель ( $p = 0,017$ ); ОШ 3,0 (95% ДИ 1,2–7,5) (рис. 4).

**Рисунок 4. Частота конечных точек в группе «Д» против «ЧД» и «НД»**



**Примечание:** «Д» — достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

### Обсуждение

Стратегия комплексной медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики направлена на улучшение прогноза больных с ИМпСТ. Назначение гиполипидемических средств является неотъемлемым компонентом лечения указанной когорты пациентов. Однако после острого коронарного события сохраняется высокий риск повторных сердечно-сосудистых катастроф. В немалой степени это обусловлено недостаточной мотивированностью врачей к формированию у больных высокой приверженности к статинам [9]. Поэтому представляет несомненный интерес поиск новых аргументов

в пользу своевременного назначения и систематической фармакотерапии в реальной клинической практике. Поскольку по этическим соображениям не представляется возможным проведение плацебо-контролируемого исследования, при оценке эффективности аторвастатина мы ориентировались на достижение и поддержание ЦУ ХС ЛПНП.

Качество жизни является одним из основных критериев состояния здоровья, характеризующих влияние заболевания на пациента и определяющих прогноз, что должно использоваться при оценке эффективности фармакотерапии. В настоящем исследовании только стабилизация атерогенной фракции липопротеинов на уровне целевых значений сопровождалась отсутствием неблагоприятной динамики качества жизни по данным Миннесотского опросника. По результатам анализа Сиэтловского опросника, в группе «НД» пациенты отметили ограничение физической активности и увеличение частоты ангинозных приступов, что является плохим прогностическим признаком.

Развитие ОИМ сопровождается падением контрактильности миокарда и, как следствие, сердечного выброса и артериального давления (АД). Последующая активация нейроэндокринных систем приводит к выбросу вазопрессорных субстанций, способствующих изменению уровня САД и ДАД [10]. Большое значение при лечении пациентов с острыми коронарными синдромами имеет поддержание АД на оптимальном уровне. Как низкие, так и высокие его значения связаны с развитием нежелательных явлений, независимо от других традиционных факторов риска [11, 12]. У пациентов с ОИМ повышенное АД увеличивает потребность перинфарктной зоны в кислороде, что провоцирует повреждение кардиомиоцитов. С другой стороны, в условиях низкого АД, особенно диастолического, ухудшается коронарная перфузия [12]. По данным корейского общенационального регистра KAMIR-Korean-NIH, у больных ОИМ выявлена тесная связь между уровнем ПАД при выписке и клиническими исходами [13]. Таким образом, поддержание АД на оптимальном уровне у больных в острую и последующие стадии ИМпСТ имеет ключевое значение для улучшения долгосрочного прогноза. Центральное аортальное давление является более важным предиктором кардиоваскулярных катастроф по сравнению с давлением в плечевой артерии. В исследовании I. Gul и соавторов (2018) уровень ПАД, измеренного внутриаортально, оказался тесно связан со смертностью и сердечно-сосудистыми событиями в течение года после ИМпСТ передней стенки левого желудочка [10].

В настоящем исследовании восстановление уровня периферического и центрального АД, а также

отсутствие неблагоприятной динамики профиля САДао и ПАДао у пациентов с достигнутым целевым ХС ЛПНП можно отчасти объяснить влиянием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на синтез различных вазоактивных веществ. В частности, статины увеличивают образование и период полувыведения оксида азота, в том числе за счет блокирования активных форм кислорода, уменьшают образование тромбосана А2 и эндотелина-1 [14]. Аторвастатин ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему за счет опосредованного уменьшения синтеза ренина, ангиотензина II (АТ-II) и альдостерона, снижения экспрессии АТ-II рецепторов 1-го типа, торможения АТ-II-зависимой внутриклеточной передачи сигналов [14, 15]. В свою очередь, выявленное в нашем исследовании увеличение числа пациентов с высоким САДао и ПАДао в группе «НД», вероятно, связано с недостаточно выраженным действием аторвастатина на синтез вазопрессоров.

Данные анкеты Мориски–Грина подтверждают взаимосвязь между комплаенсом и эффективностью фармакотерапии. В группе «Д» на протяжении 48 недель приверженность не изменилась, в то время как в группах «ЧД» и «НД» — ухудшилась. В исследовании К. Khalaf и соавторов (2021) низкий комплаенс к лечению статинами в течение 1-го года после ОИМ был связан с риском смерти на втором году наблюдения [16]. В настоящей работе вероятность неблагоприятного исхода в отдаленном периоде оказалась в 3 раза выше в группах «ЧД» и «НД» по сравнению с группой «Д». По данным J. Schubert и соавторов (2021), выраженное снижение ХС ЛПНП на фоне интенсивной терапии статинами после ОИМ ассоциировано с уменьшением риска смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, мозгового или ишемического инсульта, госпитализации по поводу ХСН, реваскуляризации коронарных артерий [17].

### Выводы

Результаты настоящего исследования продемонстрировали наиболее благоприятный клинический профиль и прогноз у больных, достигавших и поддерживавших на ЦУ ХС ЛПНП на протяжении 48 недель лечения. Поэтому в практической кардиологии вторичная профилактика должна быть ориентирована на строгий мониторинг этого лабораторного показателя с целью адекватной коррекции ХС ЛПНП с использованием постоянно совершенствующегося арсенала липидснижающих средств.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256. doi:10.21037/atm.2016.06.33
2. Концевая А. В., Драпкина О. М., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Суворова Е. И., Худяков М. Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):156–166. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166 [Kontsevaya AV, Drapkina OM, Balanova YA, Imaeva AE, Suvorova EI, Khudyakov MB. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2):156–166. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166. In Russian].
3. Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А., Евстифеева С. Е., Ротарь О. П., Жернакова Ю. В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29–37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37 [Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, Evstifeeva SE, Rotar OP, Zhernakova YuV et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(4):29–37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37. In Russian].
4. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103 [Russian Society of Cardiology (RSC). Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103. In Russian].
5. Jeong HS, Hong SJ. Benefit of early statin therapy in acute myocardial infarction in Korea. *Korean Circ J.* 2019;49(5):434–436. doi:10.4070/kcj.2019.0045
6. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):460–472. doi:10.4065/mcp.2009.0336
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–22 [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations VI revision. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2017;3(28):5–22. In Russian].
8. Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Шкала Мориски–Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):63–65 [Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2016;12(1):63–65. In Russian].
9. Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Контроль липидов у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда — эффективный инструмент управления сердечно-сосудистым риском. Атеротромбоз. 2017;1:94–104. doi:10.21518/2307-1109-2017-1-94-104 [Barbarash OL, Kashtalap VV. Lipid control in patients after myocardial infarction — an effective tool for managing cardiovascular risks. *Aterotromboz = Atherothrombosis.* 2017;1:94–104. doi:10.21518/2307-1109-2017-1-94-104. In Russian].

10. Gul I, Cerit L, Senturk B, Alkan MB, Kemal H, Cerit Z et al. The importance of intra-aortic pulse pressure after anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33(6):579–587. doi:10.21470/1678-9741-2018-0106

11. Tang Y, Liu S, Shi Y, He T, Sun X, Wu M et al. Association of blood pressure in the first-week of hospitalization and long-term mortality in patients with acute left ventricular myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2022;349:18–26. doi:10.1016/j.ijcard.2021.11.045

12. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet.* 2016;388(10056):2142–2152. doi:10.1016/S0140-6736(16)31326-5

13. Park HW, Kang MG, Kim K, Koh J-S, Park JR, Hwang S-J et al. Association between pulse pressure at discharge and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: From the KAMIR-Korean-NIH registry. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(6):774–785. doi:10.1111/jch.13534

14. Kiaie N, Gorabi AM, Reiner Ž, Jamialahmadi T, Ruscica M, Sahebkar A. Effects of statins on renin-angiotensin system. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(7):80. doi:10.3390/jcdd8070080

15. Drapala A, Sikora M, Ufnal M. Statins, the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension — a tale of another beneficial effect of statins. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(3):250–258. doi:10.1177/1470320314531058

16. Khalaf K, Johnell K, Austin PC, Tyden P, Midlöv P, Perez-Vicente R et al. Low adherence to statin treatment during the 1st year after an acute myocardial infarction is associated with increased 2nd-year mortality risk — an inverse probability of treatment weighted study on 54 872 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(2):141–147. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa010

17. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42(3):243–252. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1011

#### Информация об авторах

Олейников Валентин Элиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000–0002–7463–9259, e-mail: v.oleynikof@gmail.com;

Салымова Людмила Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000–0001–7130–0316, e-mail: l.salyamova@yandex.ru;

Квасова Ольга Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000–0001–7008–6995, e-mail: olhakvasova@yandex.ru;

Шмелева Виталина Александровна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000–0002–7988–6750, e-mail: nikitosio123456@mail.ru;

Томашевская Юлия Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000–0003–3374–9205, e-mail: t.julia74@mail.ru;

Борисова Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000–0001–8218–9457, e-mail: borisovi2000@yandex.ru.

#### Author information

Valentin E. Oleynikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000–0002–7463–9259, e-mail: v.oleynikof@gmail.com;

Lyudmila I. Salyamova, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000–0001–7130–0316, e-mail: l.salyamova@yandex.ru;

Olga G. Kvasova, MD, PhD, Senior Lecturer, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000–0001–7008–6995, e-mail: olhakvasova@yandex.ru;

Vitalina A. Shmeleva, 6<sup>th</sup> year Student, Faculty of Medicine, Penza State University, ORCID: 0000–0002–7988–6750, e-mail: nikitosio123456@mail.ru;

Yulia A. Tomashevskaya, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000–0003–3374–9205, e-mail: t.julia74@mail.ru;

Natalia A. Borisova, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000–0001–8218–9457, e-mail: borisovi2000@yandex.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.61+616-056.3

## Первый опыт применения карбоксиангиографии при ренальной денервации у больной с резистентной артериальной гипертензией, хронической болезнью почек и аллергией на йодконтрастные вещества

Е. И. Солонская, А. Ю. Фальковская, С. Е. Пекарский, А. Е. Баев, В. Ф. Мордовин

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

### Контактная информация:

Солонская Екатерина Игоревна,  
НИИ кардиологии, Томский  
НИМЦ РАН,  
ул. Киевская, д. 111 «А», г. Томск,  
Россия, 634012.  
Тел.: 8 (3822) 55–51–05, доб. 5354.  
E-mail: haksen\_sgm@mail.ru

Статья поступила в редакцию  
07.02.23 и принята к печати 13.03.23.

### Резюме

При ангиографии почечных артерий традиционно используется йодсодержащий контрастный препарат. Однако у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и аллергической реакцией на йод, несмотря на инфузионную и десенсибилизирующую терапию, очень высок риск развития осложнений после этой процедуры. Мы представляем клинический случай успешного и безопасного применения карбоксиангиографии при выполнении денервации почечных артерий у пациентки с резистентной артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и ХБП на фоне аллергической реакции на йодконтрастные вещества в виде анафилактикоидной реакции в анамнезе (отек Квинке). Альтернативный вид ангиографии позволил нам провести успешное эндоваскулярное лечение АГ с достижением целевых уровней артериального давления в отсутствие осложнений вмешательства в ранние и отдаленные периоды наблюдений.

**Ключевые слова:** карбоксиангиография, CO<sub>2</sub>, ренальная денервация, хроническая болезнь почек, резистентная артериальная гипертензия, аллергия на йодконтрастные вещества

Для цитирования: Солонская Е. И., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Баев А. Е., Мордовин В. Ф. Первый опыт применения карбоксиангиографии при ренальной денервации у больной с резистентной артериальной гипертензией, хронической болезнью почек и аллергией на йодконтрастные вещества. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):330–336. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-330-336

## The first experience of using carboxyangiography in renal denervation in a patient with resistant arterial hypertension, chronic kidney disease and iodine contrast allergy

E. I. Solonskaya, A. Yu. Falkovskaya, S. E. Pekarskiy, A. E. Baev, V. F. Mordovin  
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

**Corresponding author:**  
Ekaterina I. Solonskaya,  
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111 "A" Kievskaya str., Tomsk, 634012 Russia.  
Phone: 8 (3822) 55-51-05, ext. 5354.  
E-mail: haksen\_sgmu@mail.ru

Received 7 February 2023;  
accepted 13 March 2023.

### Abstract

Traditionally an iodine-containing contrast agent is used for renal arteries angiography. However, patients with chronic kidney disease (CKD) and allergic reaction to iodine, despite infusion and desensitization therapy, have a very high risk of developing complications after procedure. We present a clinical case of successful and safe use of carboxyangiography for renal artery denervation in a patient with resistant arterial hypertension (HTN) in combination with type 2 diabetes mellitus and CKD against the background of an allergic reaction to iodine contrast agents in the form of an anaphylactoid reaction in anamnesis (angioedema). An alternative type of angiography allowed us to carry out successful endovascular treatment of HTN resulting in the achievement of target blood pressure levels without intervention-related complications at early- and long-term follow-up.

**Key words:** carboxyangiography, CO<sub>2</sub>, renal denervation, chronic kidney disease, resistant hypertension, iodine contrast allergy

*For citation: Solonskaya EI, Falkovskaya AYu, Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF. The first experience of using carboxyangiography in renal denervation in a patient with resistant arterial hypertension, chronic kidney disease and iodine contrast allergy. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(3):330-336. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-330-336*

### Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) служит независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1].

Частота острого повреждения почек после инвазивной контрастной ангиографии достигает 24 % случаев и является серьезным осложнением, которое связано с повышенным риском развития инфаркта миокарда, диализа и смерти [2, 3]. Даже небольшое повышение уровня креатинина в сыворотке ассоциировано с увеличенной продолжительностью пребывания в стационаре и дополнительными расходами

[4]. В качестве основных механизмов контраст-индуцированной нефропатии (КИН) рассматривают гипоксию мозгового вещества почек, прямую токсичность контрастных веществ, окислительный стресс, апоптоз, иммунную/воспалительную и эпигенетическую дисрегуляцию. На сегодняшний день эффективной профилактики данного вида повреждения почек не существует, поэтому прогнозирование риска, а также использование современных профилактических стратегий и альтернативных методов контрастирования являются ключом к снижению частоты возникновения КИН [5].

**Клиническое наблюдение**

Мы приводим клинический случай первого в России применения карбоксиангиографии при выполнении денервации почечных артерий у пациентки с резистентной артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ХБП на фоне аллергической реакции на йодконтрастные вещества в виде анафилактической реакции в анамнезе (отек Квинке). Альтернативный вид ангиографии позволил нам провести успешное эндоваскулярное лечение АГ с достижением целевых уровней артериального давления (АД) без осложнений в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки наблюдения. Данный опыт будет полезен практикующему врачу в отношении принятия решения о возможности оперативного лечения резистентной АГ в селективной группе пациентов.

Пациентка Н. 73 лет госпитализирована в отделение артериальных гипертоний НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН с жалобами на повышение АД до 240/100 мм рт. ст. на фоне приема 4 препаратов, 2 из которых были в максимальной дозировке. Из анамнеза известно, что пациентка страдает гипертонической болезнью в течение 15 лет, более 5 лет ХБП и СД 2-го типа, препараты принимает, гликированный гемоглобин — в целевом диапазоне. Ишемическая болезнь сердца дебютировала острым инфарктом миокарда в 2019 году, проводилось чрескожное вмешательство, стентирована передняя нисходящая артерия (инфаркт-связанная). Выполнено повторное плановое стентирование первой ветви тупого края в том же году с развитием анафилактической реакции на йодсодержащее контрастное вещество (отек Квинке).

При поступлении офисное АД 185/100 мм рт. ст. Получала фозиноприл 40 мг, лерканидипин 20 мг, метопролола тартрат 50 мг, гидрохлоротиазид 50 мг. Было выполнено суточное мониторирование АД, среднесуточное АД 146/68 мм рт. ст., максимальное — 203/94 мм рт. ст. Сопутствующая терапия включала гипогликемические средства (глибенкламид 5 мг + метформина гидрохлорид 500 мг) и розувастатин 40 мг. Дополнительными лабораторно-инструментальными исследованиями пациентке был исключен симптоматический характер АГ, выставлен окончательный диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения функционального класса II. Постинфарктный кардиосклероз (2018). Стентирование передней нисходящей артерии стентом Xience Xpeditio в 2018 году, II артерии тупого края стентом Biomime в 2019 году. Гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия, резистентная к медикаментозной те-

рапии. Гипертрофия левого желудочка. Сахарный диабет 2-го типа. Целевой HbA1C < 7,5%. Гипертоническая нефропатия. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек С3б (расчетная скорость клубочковой фильтрации 41 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевой уровень артериального давления 130–139/70–79 мм рт. ст.

Основные лабораторно-инструментальные показатели представлены в таблицах 1 и 2. Учитывая резистентность АГ к длительной комбинированной медикаментозной терапии (на амбулаторном этапе неоднократно проводилась коррекция лечения антигипертензивными препаратами), было принято решение о выполнении ренальной денервации (РДН). Так как пациентка входит в группу высокого риска развития КИН (26,1% по шкале R. Mehran), на фоне имеющейся аллергии на препараты йода в качестве контрастного агента для ангиографии был выбран CO<sub>2</sub>.

Радиочастотная РДН была выполнена с использованием многоэлектродного катетера Symplicity Spyrul (Medtronic, США) под контролем карбоксиангиографии. Перед процедурой внутривенно вводился нефракционированный гепарин в дозе, необходимой для достижения активированного времени свертывания крови более 300 секунд. Через радиальный доступ провели катетер Symplicity Spyrul и с помощью автоматического инъектора CO<sub>2</sub> ANGIODROID (Angiodroid, Италия) выполнили инъекцию углекислого газа для контрастирования почечной артерии и верификации положения электрода. Затем нанесли радиочастотное воздействие через стенку артерии на прилегающие нервы и повторили воздействие во всех запланированных позициях (сегментарные ветви + дистальный ствол) (рис.).

В раннем послеоперационном периоде имели место жалобы на тянущие низкоинтенсивные боли в обеих ногах без изменений в анализах крови. Уровень креатинина и расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) через 48 часов практически не изменились (119 мкмоль/л и 39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно), наблюдалось снижение резистивных индексов сегментарных почечных артерий.

Через 1 год после РДН прогрессирования ХБП отмечено не было. Офисное АД составило 132/79 мм рт. ст., среднесуточное — 120/62 мм рт. ст., максимальное — 142/86 мм рт. ст. Несмотря на выраженное снижение АД, снижение pСКФ через год после вмешательства составило всего 2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и не отличалось от такового через 48 часов после РДН. Резистивные индексы вернулись к исходным показателям, по магнитно-резонансной томографии почек документировано незначимое умень-

Таблица 1

## ОБЩИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗЫ КРОВИ

Показатель	Исход	1 год после РДН	Норма	Изменение через год
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	7,88	6,34	4,0–9,0	–1,54
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,95	4,34	3,9–4,7	–0,61
Гемоглобин, г/л	140	128	120–140	–12
СОЭ, мм/ч	10	9	2–20	–1
КФК МВ, ед/л	12,8	15	До 25	+2,2
Креатинин, мкмоль/л	114	119	44–80	+5
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	41	39	> 60	–2
Мочевина, ммоль/л	7,8	6,6	2,2–7,2	–1,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	277	306	150–350	+29
АЛТ, ед/л	15	12	0–32	–3
АСТ, ед/л	17	12	0–31	–5
СРБ, мг/л	3,3	2,6	0–10,0	–0,7
Калий, ммоль/л	4,21	5,2	3,5–5,1	+0,99
Натрий, ммоль/л	149	143	136–145	–6
Гликированный гемоглобин, %	6,74	7,32		+0,58

**Примечание:** РДН — ренальная денервация; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; КФК — креатинфосфокиназа; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 2

## ОБЩИЙ И БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗЫ МОЧИ

Показатель	Исход	1 год после РДН	Норма	Изменение через год
Относительная плотность	1,025	1,014	1,010–1,025	–0,011
рН	5,0	5,0	5,0–7,0	
Белок, г/л	отр	Отр	0–0,3	
Глюкоза, ммоль/л	отр	Отр	0–3	
Лейкоциты, ед. в п. зр.	3–2	1–2	0–3	
Объем суточной мочи, мл	2300	1800		–500
Суточная экскреция белка, г/сутки	0,12	0,09	0–0,14	–0,03

**Примечание:** РДН — ренальная денервация.

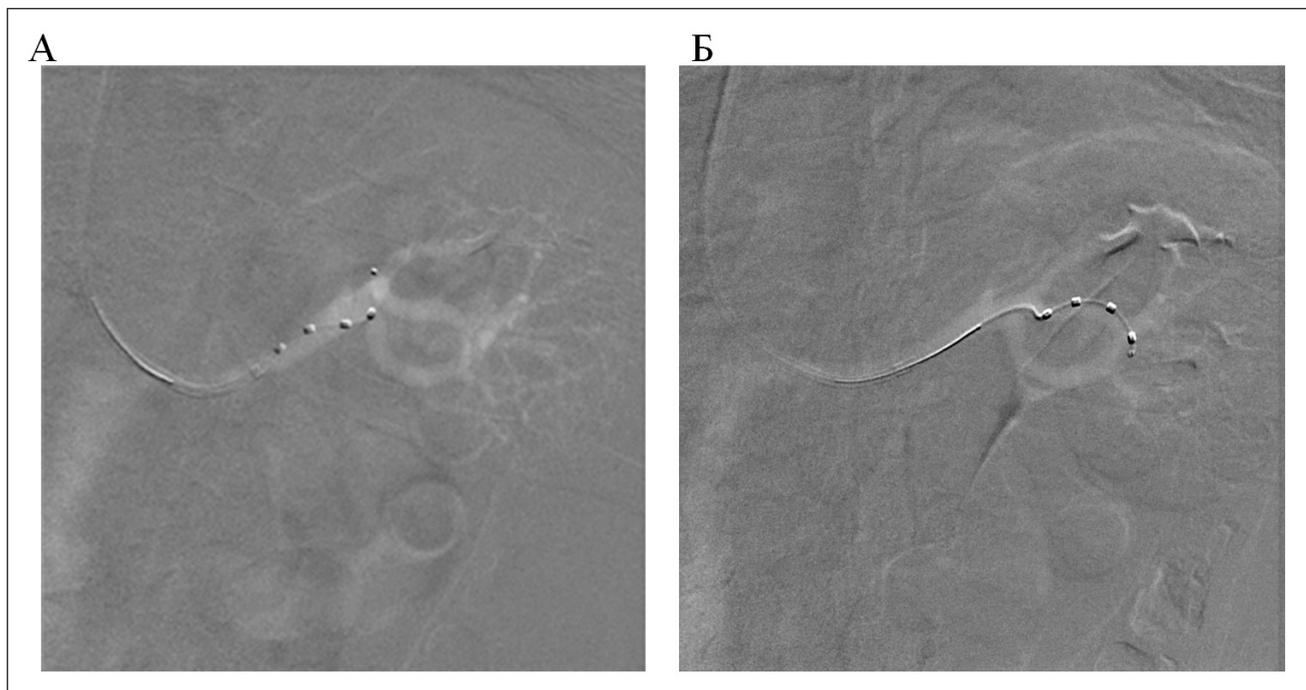
шение объемов почки за счет мозгового вещества (табл. 3, 4).

**Обсуждение**

Углекислый газ — хорошо растворимый невидимый газ. При попадании в артерии он ненадолго вытесняет кровь, затем быстро растворяется и удаляется через легкие с выдыхаемым воздухом. Благодаря уникальным свойствам  $\text{CO}_2$ , таким как отсутствие аллергенности и нефротоксичности, его использование является достаточно безопасным

у пациентов с аллергией на йодконтрастное вещество и/или ХБП [6]. Опыт исследований в области применения  $\text{CO}_2$  для выполнения РДН показал свою безопасность и хорошую визуализацию [7, 8]. Однако также стоит отметить возможность развития других осложнений, связанных с использованием углекислого газа, таких как боли в ногах, животе, диарея, которые составляют около 15% и купируются в течение нескольких дней [9]. У нашей пациентки наблюдались тянущие низкоинтенсивные боли в обеих ногах в течение 4 дней, затем боль

**Рисунок. Ренальная денервация под контролем карбоксиангиографии (режим субтракции)**



**Примечание:** А — Верификация положения электрода Symplicity Spinal в средней сегментарной ветви левой почечной артерии. Просвет артерии выделяется светлым цветом с достаточной детализацией. Б — Верификация положения электрода Symplicity Spinal в дистальной части ствола левой почечной артерии.

Таблица 3

**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧЕК И ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ**

Показатель	Исходно	1 неделя после РДН	1 год после РДН	Норма
Длина почки справа/слева, мм	105/108		111/100	90–120
Ширина почки справа/слева, мм	46/64		49/47	45–60
Толщина паренхимы, мм	15/14		16/15	12/20
Резистивный индекс сегментарных почечных артерий справа/слева	0,77/0,74	0,71/0,75	0,76/0,74	

**Примечание:** РДН — ренальная денервация.

Таблица 4

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПОЧЕК**

Показатель	Исходно	1 год после РДН	Изменение через год
Объем почки, куб. см, правая/левая почка	70/98	68/96	-2/-2
Объем мозгового вещества, куб. см, правая/левая почка	51/76	48/72	-3/-4
Объем коркового вещества, куб. см, правая/левая почка	21/27	20/24	-1/-3

**Примечание:** РДН — ренальная денервация.

полностью самостоятельно купировалась и в последующем не рецидивировала.

Среди пациентов, перенесших чрескожное вмешательство, КИН связана с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов без ХБП до выполнения ангиографии острое повреждение почек наблюдается примерно в 10–15% случаев [10], тогда как при исходно сниженной рСКФ частота КИН может достигать 40–50% [11]. У нашей пациентки был очень высокий прогностический риск развития почечной дисфункции, учитывая исходную ХБП СЗб (рСКФ 41 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), наличие СД 2-го типа и резистентной АГ, однако ни в раннем послеоперационном периоде, ни через 1 год наблюдения прогрессирования ХБП не отмечалось.

Касательно аллергических реакций на йодконтрастное вещество стоит отметить, что обычно они анафилактикоидные, так как в большинстве случаев имеют признаки гиперчувствительности 4-го типа. На самом деле точный механизм остается неизвестным. Аллергические реакции на используемый для ангиографии неионный низкоосмолярный контраст возникают у 0,7–3% пациентов, и даже при проведении стероидной профилактики у некоторых пациентов возникают прорывные реакции [12]. Примечательно, что в рассматриваемом случае мы не получили осложнений в виде аллергической реакции и повышения уровня креатинина, несмотря на отсутствие инфузионной и десенсибилизирующей терапии как до, так и после карбоксиангиографии. Необходимо отметить, что РДН требует интенсивного использования контраста, поскольку каждое положение электрода должно верифицироваться из соображений безопасности, что обуславливает более высокий риск развития КИН и, соответственно, большую пользу от использования углекислого газа в качестве контрастного вещества.

Если рассматривать отдаленный период наблюдения, то стоит отметить, что, с одной стороны, РДН сама по себе обладает нефропротективным эффектом, что может объяснять отсутствие прогрессирования ХБП в отдаленный период [13]. С другой стороны, в ранний послеоперационный период также не наблюдалось существенного повышения креатинина, что может свидетельствовать о безопасности использования нейодсодержащего контрастного вещества у больных с ХБП. Поэтому карбоксиангиография у данной группы пациентов может обеспечить более выраженный нефропротективный эффект РДН.

### Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует безопасность использования нейодсодержа-

щего контрастного вещества и достаточно хорошую визуализацию при проведении РДН у пациентки с аллергией на препараты йода и резистентной АГ в сочетании с СД и ХБП, которые относятся к традиционным факторам риска острого контраст-индуцированного повреждения почек. Все вышеперечисленное, а также неаллергенность СО<sub>2</sub> позволяет рассмотреть возможность более широкого использования карбоксиангиографии при выполнении РДН у селективной группы пациентов для достижения целевого уровня АД без осложнений в раннем и отдаленном периодах наблюдения.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blankestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012;380(9854):1649–1661. doi:10.1016/S0140-6736(12)61272-0
2. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, Kennedy KF, Masoudi FA, Matheny ME et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2014;7(1):1–9. doi:10.1016/j.jcin.2013.06.016
3. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V et al. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(1):1–9. doi:10.4103/1319-2442.225199
4. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF, Hearne MJ, Ver Lee PM et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J*. 2008;155(2):260–266. doi:10.1016/j.ahj.2007.10.007
5. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sci*. 2020;259:118379. doi:10.1016/j.lfs.2020.118379
6. Hawkins IF, Cho KJ, Caridi JG. Carbon dioxide in angiography to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Radiol Clin North Am*. 2009;47(5):813–825. doi:10.1016/j.rcl.2009.07.002
7. Renton M, Hameed MA, Dasgupta I, Hoey ET, Freedman J, Ganeshan A. The use of carbon dioxide angiography for renal sympathetic denervation: a technical report. *Br J Radiol*. 2016; 89(1068):20160311. doi:10.1259/bjr.20160311
8. Hameed MA, Freedman JS, Watkin R, Ganeshan A, Dasgupta I. Renal denervation using carbon dioxide renal angiography in patients with uncontrolled hypertension and moderate to severe chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2017; 10(6):778–782. doi:10.1093/ckj/sfx066
9. Fujihara M, Kawasaki D, Shintani Y, Fukunaga M, Nakama T, Koshida R et al. CO<sub>2</sub> Angiography Registry Investigators. Endovascular therapy by CO<sub>2</sub> angiography to prevent contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease: a prospective multicenter trial of CO<sub>2</sub> angiography registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(5):870–7. doi:10.1002/ccd.25722
10. Prasad A, Ortiz-Lopez C, Khan A, Levin D, Kaye DM. Acute kidney injury following peripheral angiography and

endovascular therapy: A systematic review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88(2):264–273. doi:10.1002/ccd.26466

11. Grossman PM, Ali SS, Aronow HD, Boros M, Nypaver TJ, Schreiber TL et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing endovascular peripheral vascular intervention: Incidence, risk factors, and outcomes as observed in the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *J Interv Cardiol.* 2017;30(3):274–280. doi:10.1111/joic.12379

12. Nadolski GJ, Stavropoulos SW. Contrast alternatives for iodinated contrast allergy and renal dysfunction: options and limitations. *J Vasc Surg.* 2013;57(2):593–598. doi:10.1016/j.jvs.2012.10.009

13. Xia M, Liu T, Chen D, Huang Y. Efficacy and safety of renal denervation for hypertension in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(1):732–742. doi:10.1080/02656736.2021.1916100

#### Информация об авторах

Солонская Екатерина Игоревна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0001–9857–4368, e-mail: haksen\_sgmu@mail.ru;

Фальковская Алла Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая отделением артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0002–5638–3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru;

Пекарский Станислав Евгеньевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0002–4008–4021, e-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru;

Баев Андрей Евгеньевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0002–5865–6104, e-mail: stent@cardio-tomsk.ru;

Мордовин Виктор Федорович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000–0002–2238–4573, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

#### Author information

Ekaterina I. Solonskaya, MD, PhD, Junior Research Fellow, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0001–9857–4368, e-mail: haksen\_sgmu@mail.ru;

Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD, DSc, Head, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–5638–3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru;

Stanislav E. Pekarskiy, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–4008–4021, e-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru;

Andrey E. Baev, MD, PhD, Head, Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–5865–6104, e-mail: stent@cardio-tomsk.ru;

Victor F. Mordovin, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Hypertension Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000–0002–2238–4573, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.