

Клинико-молекулярная характеристика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации

Ю.Д. Зими́на¹, О.Н. Герасименко¹, В.Н. Максимов², А.А. Толмачева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Аннотация

Цель исследования: оценить клинико-функциональные, молекулярно-генетические показатели и разработать прогностические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации. **Материал и методы.** Исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «НОКГВВ № 3» и ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» г. Новосибирска (период с 01.12.2022 по 01.12.2023) с участием 260 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и ХСНсФВ. Основная группа ($n = 132$) прошла годичный курс медицинской реабилитации (МР); группа сравнения ($n = 128$) отказалась от МР. На старте и через 12 месяцев выполнено комплексное обследование (общеклиническая диагностика, включая NT-proBNP, тест 6-минутной ходьбы, опросник EQ-5D), генетическое тестирование – rs632793 гена *NPPB*, rs5065 гена *NPPA*, с последующим наблюдением групп до 01.12.2024 с оценкой «мягких» и «жестких» конечных точек. **Результаты.** Выявлена ассоциация генотипа G/G rs5065 гена *NPPA* с развитием повторного инфаркта миокарда (отношение шансов (ОШ) 5,139, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,593–16,583, $p = 0,003$), генотипа GG rs5065 (ОШ 3,357; 95 % ДИ 1,025–10,999; $p = 0,035$) и аллеля G (ОШ 1,805; 95 % ДИ 1,159–2,813; $p = 0,009$), ХБП 3а–4 стадии (ОШ 2,813; 95 % ДИ 1,259–6,281; $p = 0,010$) и ожирение I–III степени (ОШ 3,023; 95 % ДИ 1,340–6,817; $p = 0,006$) с неблагоприятным годичным исходом. МР достоверно увеличивала фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), функциональный статус и качество жизни. Отказ от МР ассоциировался с повышением частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (ОШ 4,762, 95 % ДИ 2,788–8,132, $p < 0,001$), риском комбинированной конечной точки (ОШ 8,667, 95 % ДИ 4,888–15,366, $p < 0,001$) и летальности (ОШ 8,628, 95 % ДИ 1,931–38,545, $p < 0,001$). Вероятность снижения ФВ ЛЖ определена математической моделью, которая включала: NT-proBNP, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛПВП, rs5065 гена *NPPA*, КСО, объем левого предсердия, ХБП и факт проведения МР. **Заключение.** Генотип GG rs5065 гена *NPPA*, ХБП 3а–4 стадии и ожирение — предикторы неблагоприятного исхода ХСНсФВ. МР снижает летальность и улучшает функциональный статус пациентов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, прогностические маркеры, медицинская реабилитация, rs5065, ген *NPPA*, ген *NPPB*, rs632793, годичный прогноз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Зими́на Ю.Д., e-mail: yulya_tx@mail.ru

Для цитирования. Зими́на Ю.Д., Герасименко О.Н., Максимов В.Н., Толмачева А.А. Клинико-молекулярная характеристика хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 272–288. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-272-288

Clinical and molecular characteristics of comorbid patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in the context of medical rehabilitation

Yu.D. Zimina¹, O.N. Gerasimenko¹, V.N. Maksimov², A.A. Tolmacheva¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation
52, Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

The aim of the study: to evaluate clinical, functional, molecular and genetic indicators and to develop prognostic markers of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (CHFpEF) in comorbid patients in the context of medical rehabilitation. **Material and methods.** The study was conducted on the basis of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “NOKGVV № 3” and the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “City Clinical Hospital № 1” of Novosibirsk (the period from December 1, 2022 to December 1, 2023) with the participation of 260 patients with myocardial infarction and CHFpEF. The main group ($n = 132$) underwent a one-year course of medical rehabilitation (MR); the comparison group ($n = 128$) refused MR. At the start and after 12 months, a comprehensive examination was performed (general clinical diagnostics, including NT-proBNP, 6-minute walk test, EQ-5D questionnaire), genetic testing – rs632793 of the *NPPB* gene, rs5065 of the *NPPA* gene), with subsequent observation of the groups until December 1, 2024 with an assessment of “soft” and “hard” endpoints. **Results.** An association was found between the G/G rs5065 genotype of the *NPPA* gene and the development of recurrent myocardial infarction (OR 5.139, 95 % CI 1.593–16.583, $p = 0.003$), GG rs5065 genotype (OR 3.357; 95 % CI 1.025–10.999; $p = 0.035$) and allele G (OR 1.805; 95 % CI 1.159–2.813; $p = 0.009$), CKD stages 3a–4 (OR = 2.813; 95 % CI 1.259–6.281; $p = 0.010$) and stage I–III obesity (OR = 3.023; 95 % CI 1.340–6.817; $p = 0.006$) with an unfavorable 1-year outcome. MR significantly increased the left ventricular ejection fraction (LVEF), functional status, and quality of life. Refusal of MR was associated with an increased frequency of hospitalizations for CHF decompensation (OR 4.762, 95 % CI 2.788–8.132, $p < 0.001$), the risk of a combined endpoint (OR 8.667, 95 % CI 4.888–15.366, $p < 0.001$), and mortality (OR 8.628, 95 % CI 1.931–38.545, $p < 0.001$). The probability of LVEF reduction was determined by a mathematical model that included: Nt-proBNP, hemoglobin, TSH, HDL-C, rs5065 of the *NPPA* gene, ESV, left atrial volume, CKD, and the fact of MR. **Conclusions.** The GG genotype of rs5065 of the *NPPA* gene, CKD stages 3a–4, and obesity are predictors of an unfavorable outcome in CHFpEF. MR reduces mortality and improves the functional status of patients.

Keywords: chronic heart failure, prognostic markers, medical rehabilitation, rs5065, *NPPA* gene, *NPPB* gene, rs632793, one-year prognosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence. Zimina Yu.D., e-mail: yulya_tx@mail.ru

Citation. Zimina Yu.D., Gerasimenko O.N., Maksimov V.N., Tolmacheva A.A. Clinical and molecular characteristics of comorbid patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in the context of medical rehabilitation. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 272–288. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-272-288

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности. Согласно данным ВОЗ, на долю ССЗ приходится 32 % всех летальных исходов в мире (17,9 млн случаев ежегод-

но). В России этот показатель достигает 46,8 % [1,2]. В структуре кардиоваскулярной патологии хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает ведущее место, причем доля пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) достигает 50 % от всех случаев [3, 4]. Особую клиническую значимость

представляет проблема коморбидности. Клинические исследования (включая «ПРИОРИТЕТ-ХСН») выявили характерный коморбидный фон у пациентов с ХСНсФВ, где доминируют артериальная гипертензия (АГ) (86,4 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (68,5 %) и фибрилляция предсердий (ФП) (46,3 %) [5]. Несмотря на современные методы лечения, сохраняются высокие показатели госпитализаций, прогрессирующее ухудшение функционального состояния и снижение качества жизни пациентов с ХСН [6]. Важную роль в оценке состояния пациентов играют натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP), кодируемые генами *NPPA* (кодирует предсердный натрий-уретический пептид, ANP, Atrial Natriuretic Peptide) и *NPPB* (кодирует мозговой натрий уретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide) соответственно [7, 8]. Современные исследования подтверждают значение генетических маркеров в патогенезе и прогрессировании сердечной недостаточности [9, 10]. Особое значение в ведении пациентов с ХСН приобретают программы кардиореабилитации, направленные на профилактику осложнений, сохранение трудоспособности и улучшение качества жизни [11]. Однако отсутствие унифицированных прогностических алгоритмов определяет необходимость дальнейших исследований для разработки персонализированных подходов к лечению и реабилитации пациентов с ХСНсФВ.

Цель настоящего исследования: оценить клиничко-функциональные, молекулярно-генетические показатели и разработать прогностические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у коморбидных больных в условиях медицинской реабилитации.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «НОКГВВ № 3» и ГБУЗ НСО «ГКБ № 1» г. Новосибирска, одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 147 от 17.10.2022). В период с 01.12.2022 по 01.12.2023 проведен набор 260 коморбидных больных с перенесенным инфарктом миокарда (ПИКС) и ХСНсФВ. Диагноз ХСН и ПИКС верифицирован на основании жалоб, физикального осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Хроническая сердечная недостаточность» (2024) [12, 13], «Стабильная ишемическая

болезнь сердца (2020, 2024) [14, 15]. От момента острого инфаркта миокарда до включения пациентов в исследование средний промежуток составил $1,5 \pm 0,4$ месяца. Средний возраст пациентов общей группы составил $65,4 \pm 8,6$ года, из них: мужчины – 167 (64,2 %), средний возраст $62,4 \pm 8,5$ года; женщины – 93 (35,8 %), средний возраст $70,7 \pm 6,6$ года ($p = 0,44$).

Критерии включения в исследование: женщины и мужчины от 18 лет с ХСНсФВ; перенесенный инфаркт миокарда 1-го типа с 29-х суток до 6 месяцев; показатель по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) 3–5 баллов; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовательской работе. Критерии невключения: хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса левого желудочка; перенесенный инфаркт миокарда давностью более 6 месяцев; перенесенный инфаркт миокарда 2–5 типов; показатель по ШРМ 1, 2, 6 баллов; хронические заболевания в фазе обострения и/или неполной ремиссии; гемодинамически значимые пороки сердца, врожденные пороки сердца; кардиомиопатия (гипертрофическая, дилатационная и рестриктивная); иммунодефицитные состояния; терминальная стадия хронической болезни почек (СКФ < 15 мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$), печеночная недостаточность; дыхательная недостаточность I–III степени; онкологическая патология, проведение химиотерапии; прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность, период лактации; сахарный диабет 1 типа и другие специфические типы сахарного диабета; тиреотоксикоз, гипотиреоз; психические расстройства, хронический алкоголизм; отсутствие подписанного добровольного информированного согласия.

Участники были распределены на две клинические группы: основная группа ($n = 132$; средний возраст $64,7 \pm 7,3$ года, женщин – $68,3 \pm 6,8$ года, мужчин – $62,9 \pm 7,1$ года) – пациенты, которые прошли годичный курс медицинской реабилитации; группа сравнения ($n = 128$; средний возраст $66,0 \pm 9,8$ года, женщин – $72,9 \pm 5,5$ года, мужчин – $61,8 \pm 9,9$ года) – пациенты, которые самостоятельно отказались от проведения медицинской реабилитации и получали амбулаторное диспансерное наблюдение в поликлинике у врача-терапевта и/или врача-кардиолога.

В соответствии с дизайном исследование проведено в два этапа. На первом этапе пациентам выполнено комплексное обследование, включающее: оценку клинического статуса (сбор жалоб и анамнеза), данные объективного осмо-

тра (в том числе индекс массы тела, контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений); диагностику общеклинических (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ на гормоны щитовидной железы, гликированный гемоглобин, электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных и периферических артерий, холтеровское мониторирование сердечного ритма при наличии нарушения ритма сердца) и специальных (NT-proBNP, тест 6-минутной ходьбы, оценку качества жизни по опроснику EQ-5D, молекулярно-генетическое исследование) показателей. Анализ выбранных молекулярно-генетических маркеров с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени конструирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК (однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs632793 гена *NPPB*, который кодирует мозговой натрийуретический пептид (BNP, Brain Natriuretic Peptide) и rs5065 гена *NPPA*, который кодирует предсердный натрийуретический пептид (ANP, Atrial Natriuretic Peptide)), выполнен на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований в ИХБФМ СО РАН.

Для основной группы в стационарном отделении медицинской реабилитации взрослых для пациентов с соматическими заболеваниями ГБУЗ НСО «НОКГВБ № 3» мультидисциплинарной командой разработана индивидуальная годовичная программа медицинской реабилитации на основе комплексной оценки состояния больного. Стационарный этап ($14,4 \pm 2,3$ дня) включал: физическую реабилитацию (аэробные тренировки, дыхательные упражнения); программы обучения пациентов (школа пациента, коррекция образа жизни); психологическую реабилитацию. Далее осуществлялось проспективное наблюдение обеих групп пациентов в течение 12 месяцев (до 01.12.2024). Клиническое течение заболевания оценивалось с помощью телефонных звонков и/или личного посещения пациента (через 3, 6, 9 и 12 месяцев), в случае летального исхода связь поддерживалась с родственниками. Пациентам основной группы после выписки из стационара помимо диспансерного наблюдения в поликлинике у врача-терапевта и/или врача-кардиолога проводилась коррекция медикаментозного и немедикаментозного лечения в рамках годичной программы медицинской реабилитации.

На втором этапе исследования всем участникам было проведено повторное комплексное обследование (оценка клинического статуса, общеклинических и специальных показателей)

с оценкой «жестких» (случаи сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу острых коронарных событий (включая инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию), необходимость проведения реваскуляризации миокарда (плановой и экстренной), эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), впервые выявленные нарушения сердечного ритма (фибрилляция (ФП) и трепетание предсердий (ТП)), острые цереброваскулярные события (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)), «мягких» конечных точек (фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), функциональный класс (ФК) ХСН, стадия ХСН и качество жизни), комбинированной конечной точки (случаи кардиоваскулярной летальности, госпитализации по поводу ишемии миокарда, реваскуляризации миокарда, ОДСН, ФП/ТП, ОНМК).

Статистический анализ и обработка данных осуществлялись с помощью программ Microsoft Excel 2010, SPSS Statistics 28.0.1.0. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова – Смирнова. В случае распределения данных, отличного от нормального, рассчитывалась медиана с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]). Качественные признаки рассчитаны в виде абсолютных чисел и/или относительных величин в процентах (%). При определении значимости генетических факторов сначала определяли частоты генотипов и аллелей полиморфизмов, оценивали соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга. При определении ассоциаций полиморфизмов генов использовался критерий χ^2 по Пирсону, метод отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Сравнение различий показателей между тремя и более группами оценивалось при помощи непараметрического H-критерия Краскела – Уолеса. При создании прогностической модели для статистической обработки данных использовался язык программирования R (версия 4.4.3). Отбор предикторов для построения прогностической модели осуществлялся с помощью логистической регрессии с LASSO-регуляризацией. Для оценки прогностических характеристик моделей (с включением и без включения фактора медицинской реабилитации) использовались следующие показатели: чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность, общая точность, площадь под ROC-кривой. Для сравнения дискриминативной способности двух моделей использовался тест Делонга для двух коррелированных ROC-кривых.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе больных ($n = 260$) выявлены следующие характеристики: преобладание мужчин (64,2 %), лиц старше трудоспособного возраста (56,1 %), стадия 1 ХСН (87,3 %) и II–III ФК ХСН по NYHA (92,7 %). Типичным жалобами являлись: снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышка при физической активности, отеки нижних конечностей, ортопноэ. Отдельно стоит отметить высокий коморбидный фон изучаемой группы пациентов, индекс коморбидности Чарлсона составил 4,5. Среди коморбидной патологии определены: гипертоническая болезнь (ГБ) в 94,2 % случаев ($n = 245$), ФП – в 26,5 % ($n = 69$), хроническая болезнь почек (ХБП) 3а–4 стадии – у 33,5 % пациентов ($n = 87$), сахарный диабет 2 типа (СД2) – у 29,6 % ($n = 77$), ожирение – у 42,3 % ($n = 110$), приобретенные пороки сердца – в 12,7 % случаев ($n = 33$), атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий у 65,8 % ($n = 171$), периферических артерий – у 18,8 % ($n = 49$), в анамнезе 19,2 % пациентов ($n = 50$) имелись указания на перенесенную коронавирусную инфекцию.

При молекулярно-генетическом тестировании участников ($n = 260$) с анализом ОНП rs632793 гена *NPPB* и ОНП rs5065 гена *NPPA* и оценкой ассоциаций с помощью метода отношения шансов получена достоверная ассоциация генотипа G/G rs5065 гена *NPPA* с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95 % ДИ 1,593–16,583, $p = 0,003$), в то время как анализ частоты генотипов rs632793 гена *NPPB* не показал статистических различий между группами. Результат анализа связей выбранных генетических маркеров с коморбидной патологией выявил достоверную ассоциацию генотипа T/C rs632793 гена *NPPB* с развитием фибрилляции предсердий (ОШ 2,442, 95 % ДИ 1,383–4,313, $p = 0,002$), а также условно-протективную роль генотипа C/C в развитии СД2 у пациентов с ХСНсФВ (ОШ 0,161, 95 % ДИ 0,037–0,696, $p = 0,006$).

Таким образом, при анализе молекулярно-генетических параметров у коморбидных больных с ХСНсФВ выявлено, что генотип G/G rs5065 гена *NPPA* ассоциирован с развитием повторного ИМ ($p = 0,003$), генотип T/C rs632793 гена *NPPB* – с развитием ФП ($p = 0,002$).

При распределении пациентов на основную группу и группу сравнения по полу и возрасту, клинико-функциональной характеристике

ХСН (по стадиям, фенотипу, функциональному классу и длительности ХСН) и ПИКС (клиническому течению и локализации), коморбидности (индекс коморбидности составил 4,4 для основной группы, 4,6 для группы сравнения, $p = 0,96$), а также по объему рекомендованной болезнью-модифицирующей терапии (РБМТ) статистически значимых различий не обнаружено. Предстадия ХСН зарегистрирована у 5,4 % ($n = 7$) пациентов основной группы и 5,5 % ($n = 7$) группы сравнения ($p = 0,95$), у 87,7 % ($n = 116$) больных основной группы определена ХСН 1-й стадии, в группе сравнения – 86,7 % ($n = 111$) ($p = 0,78$), ХСН 2-й стадии в основной группе выявлена у 6,8 % ($n = 9$) больных, в группе сравнения – 7,8 % ($n = 10$), $p = 0,76$. При объективном осмотре пациентов обеих групп определены следующие средние уровни таких параметров, как тест 6-минутной ходьбы для первой группы – ($277,3 \pm 42,1$) м, для второй – ($264,1 \pm 39,7$) м, $p = 0,81$. Распределение функциональных классов в основной группе произошло следующим образом: ФК I – 7,5 % ($n = 10$), ФК II – 49,2 % ($n = 65$), ФК III – 42,5 % ($n = 56$), ФК IV – 0,8 % ($n = 1$); в группе сравнения ФК I – 6,2 % ($n = 8$), ФК II – 43,8 % ($n = 56$), ФК III – 50,0 % ($n = 64$), ФК IV – не зарегистрирован. В первой группе ($n = 132$) по данным эхокардиографии на момент включения пациентов в исследование ФВ ЛЖ составила $56,0 \pm 3,0$ %, в группе сравнения – $57,8 \pm 4,0$ % ($p = 0,71$). У всех пациентов отмечалось повышение уровня натрийуретических пептидов (НУП), подтверждающее диагноз ХСН. При этом межгрупповые различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$): медианные значения составили 420 пг/мл [216; 1020] в первой группе и 429 пг/мл [225; 1036] во второй. При первичной оценке качества жизни в исследуемых группах зафиксированы низкие значения. Средний показатель по шкале EQ-5D составил $60,3 \pm 7,3$ балла в основной группе против $65,4 \pm 5,7$ балла в группе сравнения ($p = 0,58$), что исключает статистически значимую разницу между группами.

В рамках второго этапа исследования проведена повторная оценка клинико-функциональных и специальных параметров, анализ «мягких» и «жестких» конечных точек, также комбинированной конечной точки.

При оценке «мягких» конечных точек основной группы отмечается следующее: достоверное увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы на 128,1 м (на старте исследования $277,3 \pm 42,1$ м, через 12 месяцев: $405,4 \pm 35,6$ м, $p = 0,02$); улучшение функционального состояния (исходно ФК I выявлен у 7,5 % ($n = 10$),

через 12 месяцев 11,5 % ($n = 15$), $p = 0,28$; ФК II – 49,2 % ($n = 65$) против 62,3 % ($n = 81$), $p = 0,03$; ФК III – 42,5 % ($n = 56$) в отличие от 26,2 % ($n = 34$), $p = 0,01$; ФК IV – 0,8 % ($n = 1$) против 0 % ($n = 0$), $p = 0,32$); повышение ФВ ЛЖ на 9,3 % (в начале исследования $56,0 \pm 3,0$ %, через год: $65,3 \pm 3,6$ %, $p = 0,048$); повышение качества жизни на 22,2 балла (на старте $60,3 \pm 7,3$ и через 12 месяцев: $82,5 \pm 6,6$ баллов, $p = 0,02$); в то же время при оценке стадий ХСН исходно и через 12 месяцев статистически значимых различий не получено (предстадия ХСН у 7 (5,4 %) и 6 пациентов (4,6 %) соответственно ($p = 0,80$); стадия I ХСН – 116 (87,8 %) человек и 112 (86,2 %) больных ($p = 0,68$) соответственно; стадия 2 ХСН – 9 (6,8 %) больных и 12 (9,2 %) соответственно, $p = 0,47$).

При оценке «мягких» конечных точек группы сравнения выявлено: статистически незначимое снижение дистанции теста 6-минутной ходьбы на 8,8 м (на старте исследования $264,1 \pm 39,7$ м, через 12 месяцев $255,3 \pm 41,4$ м, $p = 0,87$); ухудшение функционального состояния (ФК I – 6,2 % ($n = 8$) исходно в отличие от 3,5 % ($n = 4$) пациентов через 12 месяцев, $p = 0,33$; ФК II – 43,8 % ($n = 56$) в сравнении 29,2 % ($n = 33$), $p = 0,02$; ФК III – 50 % ($n = 64$) по сравнению с 62,9 % ($n = 71$), $p = 0,05$; ФК IV – 0 % в отличие от 4,4 % ($n = 5$), $p = 0,02$); снижение ФВ ЛЖ на 10,8 % (в начале исследования: $57,8 \pm 4,0$ %, через год: $47,0 \pm 3,7$ %, $p < 0,001$); статистически незначимое снижение качества жизни на 12,2 балла (на старте: $65,4 \pm 5,7$ и через 12 месяцев: $53,2 \pm 4,9$ баллов, $p = 0,10$); при анализе распределения стадий ХСН исходно и через 12 месяцев статистически значимых различий не получено (предстадия ХСН регистрировалась у 7 (5,5 %) больных и 0,9 % ($n = 1$) соответственно ($p = 0,05$); стадия I ХСН – 111 (86,7 %) и 85 % ($n = 96$), соответственно ($p = 0,69$); стадия 2 ХСН – 10 (7,8 %) и 14,1 % ($n = 16$) исследуемых соответственно, $p = 0,11$).

Таким образом, проведение МР коморбидным больным ХСНсФВ статистически значимо приводит к улучшению функционального состояния в виде прироста дистанции по результату теста 6-минутной ходьбы ($p = 0,02$), увеличению количества пациентов со ФК II ХСН ($p = 0,03$) при одновременном уменьшении количества пациентов с ФК III ХСН ($p = 0,01$), увеличению ФВ ЛЖ ($p = 0,048$), повышению качества жизни ($p = 0,02$).

При оценке «жестких» конечных точек основной группы и группы сравнения отмечено, что в группе пациентов, которые отказались от

медицинской реабилитации, в 4,76 раза увеличилась частота госпитализаций по поводу ОДСН (ОШ 4,762, 95 % ДИ 2,788–8,132, $p < 0,001$), вероятность комбинированной конечной точки – в 8,66 раза (ОШ 8,667, 95 % ДИ 4,888–15,366, $p < 0,001$) и возростала вероятность смертельного годовичного исхода в 8,62 раза (ОШ 8,628, 95 % ДИ 1,931–38,545, $p < 0,001$) по сравнению с основной группой (табл. 1).

На основании полученных данных из первой группы в группу благоприятного исхода вошли 98 больных (лица мужского пола, $n = 71$, средний возраст $61,9 \pm 7,3$ года); лица женского пола – $n = 27$, средний возраст $67,9 \pm 6,4$ года), в группу неблагоприятного исхода вошли 34 больных (17 мужчин, средний возраст $67,1 \pm 5,2$ года; 17 женщин, средний возраст $69,0 \pm 7,1$ года). Из группы сравнения в группу благоприятного исхода вошли 47 пациентов (34 мужчины, средний возраст $59,2 \pm 8,8$ года; 13 женщин, средний возраст $69,3 \pm 6,9$ года), в группу неблагоприятного исхода – 81 пациент (45 мужчин, средний возраст $63,8 \pm 10,2$ года; 36 женщин, средний возраст $74,1 \pm 4,8$ года).

Далее проведен анализ факторов, которые повышали вероятность неблагоприятного и благоприятного исхода у коморбидных больных с ХСНсФВ как в основной группе, так и в группе сравнения. С благоприятным исходом достоверно ассоциирован I–II функциональный класс ХСН (ФК I–II) (в основной группе: ОШ 3,300; 95 % ДИ 1,460–7,461; $p = 0,003$; в группе сравнения: ОШ 2,439; 95 % ДИ 1,163–5,117; $p = 0,017$), так же имел тенденцию к связи с благоприятным исходом факт проведения реваскуляризации коронарных артерий (в первой группе: ОШ 4,222; 95 % ДИ 0,894–19,937; $p = 0,051$; во второй группе: ОШ 8,179; 95 % ДИ 0,450–148,532; $p = 0,056$). Достоверно увеличивали вероятность неблагоприятного годовичного исхода ХСНсФВ у коморбидных пациентов основной группы: женский пол (ОШ 2,630; 95 % ДИ 1,175–5,883; $p = 0,017$); ФК III ХСН (ОШ 2,908; 95 % ДИ 1,299–6,508; $p = 0,008$); ожирение I–III степени (ОШ 3,023; 95 % ДИ 1,340–6,817; $p = 0,006$); передняя локализация ИМ (ОШ 2,320; 95 % ДИ 1,048–5,137; $p = 0,036$); приобретенный порок сердца в анамнезе (ОШ 3,975; 95 % ДИ 1,232–12,831; $p = 0,015$), ХБП 3а–4 стадии (ОШ 2,813; 95 % ДИ 1,259–6,281; $p = 0,010$). В группе сравнения достоверно повышали вероятность неблагоприятного исхода в течение года: ФК III (ОШ 2,439; 95 % ДИ 1,163–5,117; $p = 0,017$); ожирение I–III степени (ОШ 2,311; 95 % ДИ 1,066–5,011; $p = 0,032$); ХБП 3а–4 стадии (ОШ 2,677; 95 % ДИ 1,172–6,115; $p = 0,017$).

Таблица 1

Оценка «жестких» конечных точек у пациентов основной группы и группы сравнения через год

Table 1

Evaluation of “hard” endpoints in patients of the main group and comparison group after one year

Показатель / Indicator	Группа МР+ / Group MR+ (n = 132)		Группа МР– / Group MR– (n = 128)		<i>p</i>	ОШ / OR	95 % ДИ / 95 % CI		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			Нижняя граница / Lower limit	Верхняя граница / Upper limit	
Новый случай ИМ / New case of MI	3	2,2	3	2,3	0,97	1,032	0,204	5,210	0,970
Новый случай ОНМК / New case of stroke	1	0,75	3	2,3	0,30	3,144	0,323	30,627	0,299
Коронарная реваскуляризация (плановая и экстренная) / Coronary revascularization (planned and emergency)	6	4,5	4	3,1	0,55	1,476	0,407	5,358	0,552
Впервые ФП / New case of FP	1	0,75	3	2,3	0,30	3,144	0,323	30,627	0,299
ОДСН / ODSN	31	23,4	76	59,3	< 0,001	4,762	2,788	8,132	* < 0,001
Кардиоваскулярная летальность / Cardiovascular mortality	2	1,5	15	11,7	< 0,001	8,628	1,931	38,545	* 0,001
Комбинированная конечная точка / Combined endpoint	44	33,3	104	81,3	< 0,001	8,667	4,888	15,366	< 0,001

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий; ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности; МР – медицинская реабилитация; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; *p* – уровень значимости; * – статистически значимо.

Note. MI – myocardial infarction; ACC – acute cerebrovascular accident; AF – atrial fibrillation; ADHF – acute decompensation of heart failure; MR – medical rehabilitation; CI – confidence interval; OR – odds ratio; *p* – significance level, * – statistically significant.

Таким образом, реализация годовой комплексной программы медицинской реабилитации у коморбидных пациентов с ХСНсФВ статистически значимо приводит к повышению процента лиц с благоприятным клиническим исходом (в основной группе: 74,2 %, *n* = 98; в группе сравнения: 36,7 %, *n* = 47, *p* < 0,001), при этом наличие коморбидной патологии, такой как ХБП 3а–4 стадии (в основной группе: ОШ 2,813; 95 % ДИ 1,259–6,281; *p* = 0,010, в группе сравнения: ОШ 2,677; 95 % ДИ 1,172–6,115; *p* = 0,017); ожирение I–III степени (в основной группе: ОШ 3,023; 95 % ДИ 1,340–6,817; *p* = 0,006; в группе сравнения: ОШ 2,311; 95 % ДИ 1,066–5,011; *p* = 0,032), статистически значимо увеличивает неблагоприятный исход у коморбидных пациентов с ХСНсФВ.

Анализ молекулярно-генетических показателей, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным исходом через 12 меся-

цев (*n* = 260), выявил достоверную связь генотипа G/G полиморфизма rs5065 гена *NPPA* (ОШ 3,357; 95 % ДИ 1,025–10,999; *p* = 0,035) и аллели G (ОШ 1,805, 95 % ДИ 1,159–2,813; *p* = 0,009) с повышенным риском развития неблагоприятного исхода у коморбидных больных с ХСНсФВ. Анализ частот генотипов rs632793 гена *NPPB* не выявил статистически значимых различий в распределении и расчете отношения шансов между группами благоприятного и неблагоприятного исхода. Сравнительный анализ полиморфизмов rs5065 (*NPPA*) и rs632793 (*NPPB*) не выявил статистически значимых ассоциаций с годовыми исходами в исследуемых группах (в основной группе (*n* = 132) и группе сравнения (*n* = 128)).

Таким образом, анализ молекулярно-генетических параметров показал, что генотип GG rs5065 гена *NPPA* статистически значимо ассоциирован с вероятностью возникновения не-

благоприятного годовичного исхода в 3,4 раза ($p = 0,035$), аллель G — в 1,8 раза ($p = 0,009$).

В ходе исследования, учитывая полученные результаты клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей коморбидных больных ХСНсФВ, разработана регрессионная логистическая модель вероятности снижения ФВ ЛЖ.

Для определения значимых предикторов развития снижения ФВ ЛЖ проведена логистическая регрессия с применением LASSO-регуляризации (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator).

График отражает зависимость среднего биномиального отклонения (ошибки классификации) от величины логарифма параметра λ . Минимум кривой соответствует наименьшей ошибке модели ($\lambda \approx 0,0245$), при которой достигается оптимальный баланс между сложностью модели и точностью прогноза. Вертикальными пунктирными линиями обозначены значения λ , дающие минимальную ошибку (левая линия), и более высокое значение (правая линия), при котором ошибка увеличивается не более чем на одно стандартное отклонение от минимальной. Таким образом, правая пунктирная линия показывает максимально допустимое упрощение модели (рис. 1).

Изначально для оценки взаимосвязей в анализ были включены 50 общеклинико-функциональных (пол, возраст, ЧТКА коронарных артерий, ГБ, ФП, СД 2 типа, ХБП, индекс массы тела, АД; эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ, глюкоза капиллярной крови, АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин, калий, натрий, ТТГ, Т4, СРБ, сывороточное железо, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, холестерин (ХС) общий, мочевиная кислота, креатинин, мочевиная, гликированный гемоглобин; конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), E/e' в покое, СДЛА, объем левого предсердия) и специальных (Nt-proBNP, результат теста 6-минутной ходьбы, rs5065, rs632793) показателей, а также факт проведения медицинской реабилитации. Переменные с ненулевыми коэффициентами β были интерпретированы как потенциально значимые и использовались для построения итоговой модели.

На основании отобранных признаков была построена полная логистическая регрессионная модель:

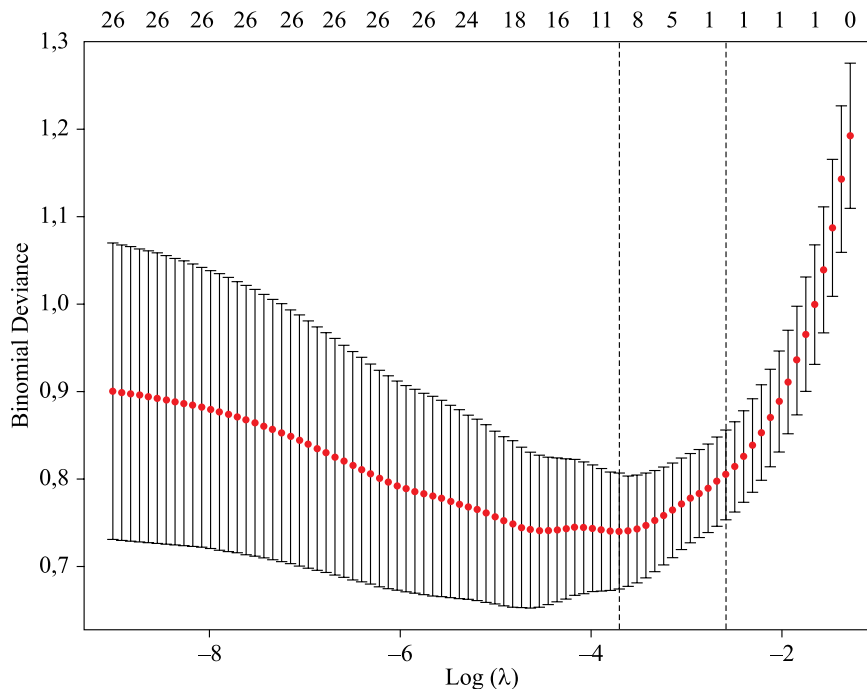


Рис. 1. Определение оптимального коэффициента регуляризации на основе кросс-валидации LASSO в группе коморбидных больных ХСНсФВ

Fig. 1. Determination of the optimal regularization coefficient based on LASSO cross-validation in a group of comorbid patients with CHFpEF

$$\text{logit}(p) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k,$$

где: $\text{logit}(p) = \log\left(\frac{p}{1-p}\right)$ – логарифм отношения шансов; X_k – значения предикторов; p – вероятность исхода (ФВЛЖ = 1); β_k – оцененные коэффициенты регрессии.

Коэффициенты модели интерпретировались как изменение логарифма отношения шансов при изменении соответствующего предиктора на одну единицу. В модель включены количественные (Nt-proBNP, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛПВП, КСО, объем левого предсердия), категориальные (rs5065_A>G: A/A, A/G, G/G; ХБП стадия: нет, стадия 2, стадия 3а, стадия 3б, стадия 4) и бинарные (факт проведения медицинской реабилитации) переменные. Данные переменные продемонстрировали ненулевые коэффициенты, что свидетельствует об их потенциальной ассоциации с ФВЛЖ.

На основании отобранных с помощью lasso-регуляризации предикторов были сформированы две модели логистической регрессии прогнозирования снижения ФВЛЖ: одна включала бинарную переменную «медицинская реабилитация» (далее – модель с реабилитацией), вторая – построена без учета данного фактора (модель без реабилитации). Производительность моделей оценивалась по параметрам чувствительности (Sensitivity), специфичности (Specificity), положительной и отрицательной прогностической ценности (PPV и NPV), общей точности (Assigasy) и площади под ROC-

кривой (AUC), рассчитанных в точке максимального значения индекса Юдена.

Сравнение дискриминативной способности двух моделей (с реабилитацией/без реабилитации) проводилось с помощью теста Делонга для двух коррелированных ROC-кривых. Статистическая значимость различий между AUC оценивалась на уровне $p < 0,05$, также определялся 95 % ДИ для разницы AUC.

В модели с включением фактора МР была достигнута более высокая чувствительность (94,4 % против 90,2 %) и специфичность (80,2 % против 73,2 %), а также преимущество по всем остальным параметрам, включая AUC (0,929 против 0,884, $p < 0,05$). Различие между AUC двух моделей оказалось статистически значимым.

Проведенный тест Делонга для сравнения двух коррелированных ROC-кривых показал значимое преимущество модели с реабилитацией: $Z = 3,2452$, $p = 0,0011$. 95 % ДИ для разницы AUC составил от 0,0178 до 0,0724, что подтверждает превосходство модели, учитывающей наличие медицинской реабилитации, в контексте прогнозирования риска снижения ФВЛЖ (рис. 2).

В результате сравнительного анализа производительности моделей было определено, что модель с оценкой факта проведения медицинской реабилитации продемонстрировала более высокие показатели.

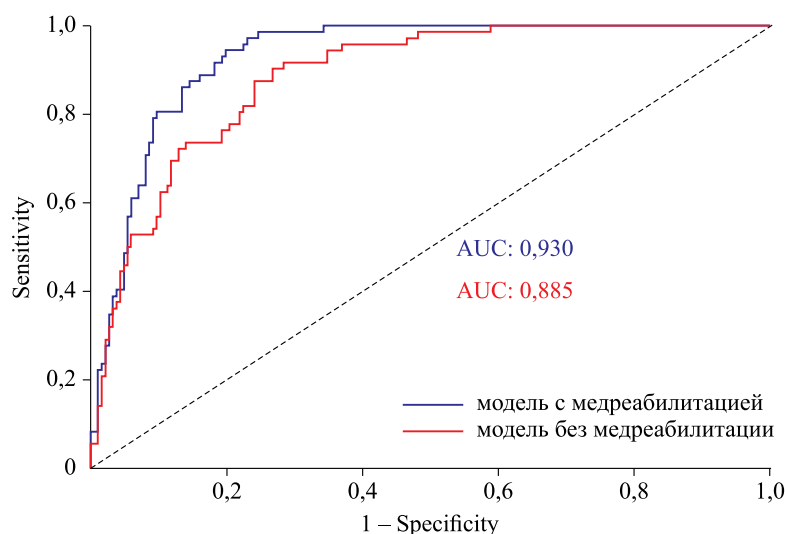


Рис. 2. График ROC-кривой моделей вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных больных ХСНсФВ

Fig. 2. ROC curve graph of the probability models of left ventricular ejection fraction reduction in comorbid patients with CHFpEF

	А	В
1	Прогноз снижения ФВ ЛЖ	
2	Описание	Пример значения
3	rs5065_A>G	A/A
4	НУП, пг/мл)	750,00
5	ХБП стадия	3б
6	Нб	128,00
7	ТТГ	2,00
8	ХС ЛПВП	1,00
9	КСО	45,00
10	Объем ЛП	25,00
11	Медицинская реабилитация	Да
12	Итоговая вероятность	1,04 %

Рис. 3. Интерфейс вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б. группы сравнения при возможной медицинской реабилитации

Fig. 3. Interface for calculating the probability of a decrease in LVEF in patient Б. of the comparison group with possible medical rehabilitation

На заключительном этапе была построена итоговая логистическая модель, включающая клиничко-функциональные, специальные и молекулярно-генетические параметры, а также факт проведения медицинской реабилитации

(рис. 3). Результаты оценки коэффициентов переменных, которые включены в итоговую модель, представлены в табл. 2.

Результаты анализа продемонстрировали, что отсутствие МР являлось наиболее значимым предиктором снижения ФВ ЛЖ. Среди клиничко-функциональных показателей достоверно ассоциировались с риском снижения ФВ ЛЖ: Nt-proBNP, КСО, объем ЛП, ХБП 3а стадии. В то же время повышение уровня ХС ЛПВП, ТТГ и гемоглобина, а также наличие ХБП 3б и 4 стадий были связано с уменьшением вероятности снижения фракции выброса левого желудочка.

Вычисление вероятности снижения ФВ ЛЖ у коморбидных больных ХСНсФВ было запрограммировано в табличном процессоре Excel. В основе способа прогнозирования лежит уравнение логистической регрессии:

$$\text{logit}(p) = -5,290 - 0,894 \cdot (A/G) - 1,967 \cdot (G/G) + 0,00335 \cdot \text{НУП} + 0,956 \cdot (\text{ХБП } 2) + 1,452 \cdot (\text{ХБП } 3a) + 0,144 \cdot (\text{ХБП } 3б) - 0,794 \cdot (\text{ХБП } 4) - 0,00997 \cdot \text{Нб} - 0,121 \cdot \text{ТТГ} - 1,598 \cdot \text{ХС ЛПВП} + 0,0206 \cdot \text{КСО} + 0,0105 \cdot \text{Объем_ЛП} + 4,951 \cdot (\text{реаб} = \text{нет})$$

$$p(\text{снижение ФВ ЛЖ}) = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(p)}},$$

коэффициенты которой получены по результатам анализа данных пациентов (см. табл. 2). Для

Таблица 2

Коэффициенты логистической регрессии в итоговой модели вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у коморбидных больных с ХСНсФВ

Table 2

Logistic regression coefficients in the final model of the probability of a decrease in the left ventricular ejection fraction in comorbid patients with CHFpEF

Переменная / Variable	Коэффициент β / Coefficient β	Клиническая интерпретация (вероятности снижения ФВ ЛЖ) / Clinical interpretation (probability of decreased LVEF)
rs5065_A>G (A/G)	-0,89417	↓
rs5065_A>G (G/G)	-1,96684	↓
Nt-proBNP (пг/мл) / Nt-proBNP (pg/ml)	+0,00335	↑
Гемоглобин (г/л) / Hemoglobin (g/l)	-0,00996	↓
ТТГ (мМЕ/л) / TSH (mIU/L)	-0,12106	↓
ХС ЛВП (ммоль/л) / HDL-C (mmol/L)	-1,59769	↓
ХБП – 2 / CKD – 2	+0,95577	↑
ХБП – 3а / CKD – 3a	+1,45195	↑
ХБП – 3б / CKD – 3б	+0,14350	↑
ХБП – 4 / CKD – 4	-0,79385	↓
КСО (мл) / ESV (ml)	+0,02061	↑
Объем ЛП (мл/мл) / Volume of LP (ml/ml)	+0,01047	↑
Медицинская реабилитация (нет) / Medical rehabilitation (no)	+4,95095	↑
Константа / Intercept	-5,28980	—

каждого введенного параметра значение умножается на соответствующий регрессионный коэффициент β , после чего все произведения суммируются с константой модели (intercept). Затем вычисляется значение логистической функции по формуле, описанной выше. Результат представляется в виде процента — это рассчитанная вероятность развития снижения ФВ ЛЖ у данного пациента.

Интерфейс вычислений отображен на рис. 3. Пользователь вводит значения в ячейки В4, В6-10 клинико-функциональных и специальных параметров в виде количественных переменных, выбирает генотип rs5065 (А/А, А/Г, Г/Г или генетическое исследование не проводилось), ХБП стадию (нет, 2, 3а, 3б, 4), факт проведения медицинской реабилитации (да/нет) из выпадающих списков конкретного пациента в ячейки В3, В5 и В11. Результат вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ через 12 месяцев рассчитывается автоматически и отображается в процентах в ячейки В12.

Для иллюстрации работы разработанного способа прогнозирования были введены данные пациента Б. из группы сравнения настоящего исследования (ФВ ЛЖ на момент включения в исследование составила 55 %). Рассчитанное значение вероятности снижения ФВ ЛЖ составило 59,72 % (рис. 4). Фактически через 12 месяцев у пациента Б. данный параметр снизился — ФВ ЛЖ составила 42 %, что говорит о хорошей точности прогнозирования разработанной модели. Стоит отметить, что в случае проведения комплексной медицинской реабилитации данному пациенту вероятность составит 1,04 % (см. рис. 3). Это подчеркивает важность проведения комплексной медицинской реабилитации коморбидным пациентам с ХСНсФВ.

Второй вариант использования прогностической модели является одностраничное веб-приложение, реализующее тот же алгоритм расчета вероятности снижения фракции выброса левого желудочка. Интерфейс разработан с использованием HTML, CSS (Bootstrap) и JavaScript. Пользователь вводит значения клинико-функциональных и специальных показателей в виде количественных переменных, выбирает генотип rs5065 (А/А, А/Г, Г/Г или генетическое исследование не проводилось), стадию ХБП и факт проведения МР (да/нет) из выпадающих списков. После нажатия кнопки «Рассчитать» на экране отображается полученная вероятность (в %) и ее графическая визуализация (кольцевая диаграмма). На рис. 5 и 6 показана вероятность снижения ФВ ЛЖ пациента Б. в

	А	В
1	Прогноз снижения ФВ ЛЖ	
2	Описание	Пример значения
3	rs5065_A>G	А/А
4	НУП, пг/мл)	750,00
5	ХБП стадия	3б
6	Нб	128,00
7	ТТГ	2,00
8	ХС ЛПВП	1,00
9	КСО	45,00
10	Объем ЛП	25,00
11	Медицинская реабилитация	Нет
12	📌 Итоговая вероятность	59,72 %

Рис. 4. Интерфейс вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б. группы сравнения

Fig. 4. Interface for calculating the probability of a decrease in LVEF in patient Б. of the comparison group

зависимости от факта проведения медицинской реабилитации.

Таким образом, прогнозируемая вероятность снижения ФВ ЛЖ у коморбидных пациентов с ХСНсФВ определяется на основании регрессионной логистической модели, которая включает Nt-proBNP, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛПВП, rs5065 гена *NPPA*, КСО, объем левого предсердия, ХБП и факт проведения МР. Разработанная нами и использованная в настоящем исследовании регрессионная логистическая модель была реализована в программном процессоре Excel и веб-приложении «Программная модель способа прогнозирования вероятности снижения фракции выброса левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка».

Обсуждение

По результатам настоящего исследования проведен комплексный анализ клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей, который позволил выявить значимые прогностические факторы у коморбидных больных с ХСНсФВ. Показано, что больные с ХСНсФВ характеризуются высоким коморбидным фоном (индекс коморбидности общей группы составил 4,5, основной группы — 4,4, группы сравнения — 4,6) с преобладанием сердечно-сосудистых заболеваний (ГБ) и метаболических нарушений (СД2, ожирение). Наблюдаемые результаты согласуются с современными научными данными, подтверждающими взаимосвязь между числом коморбидных состояний и прогрессированием

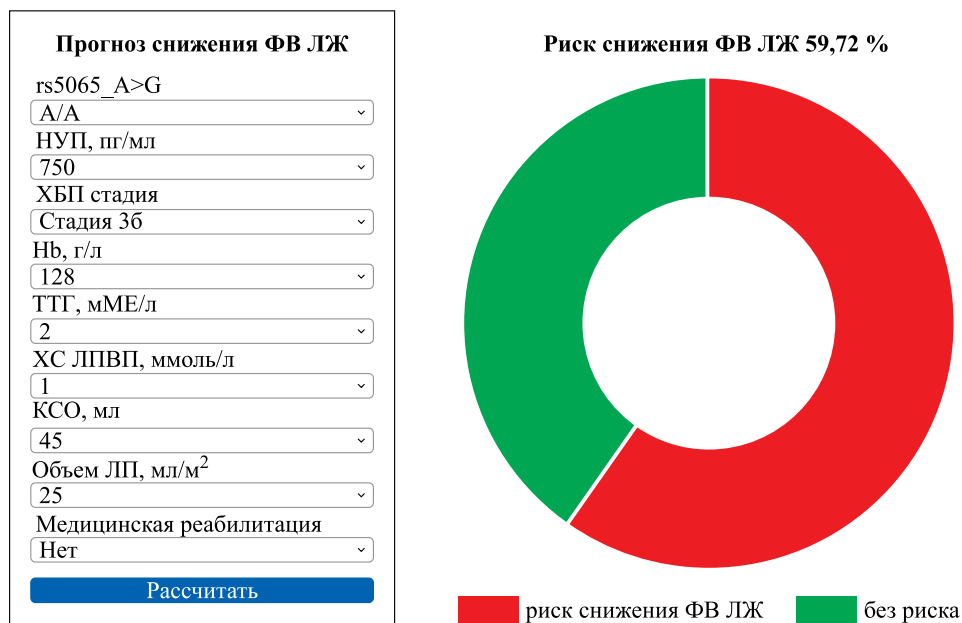


Рис. 5. Интерфейс Веб-приложения вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б. группы сравнения

Fig. 5. Interface of the web application for calculating the probability of a decrease in LVEF in patient Б. of the comparison group

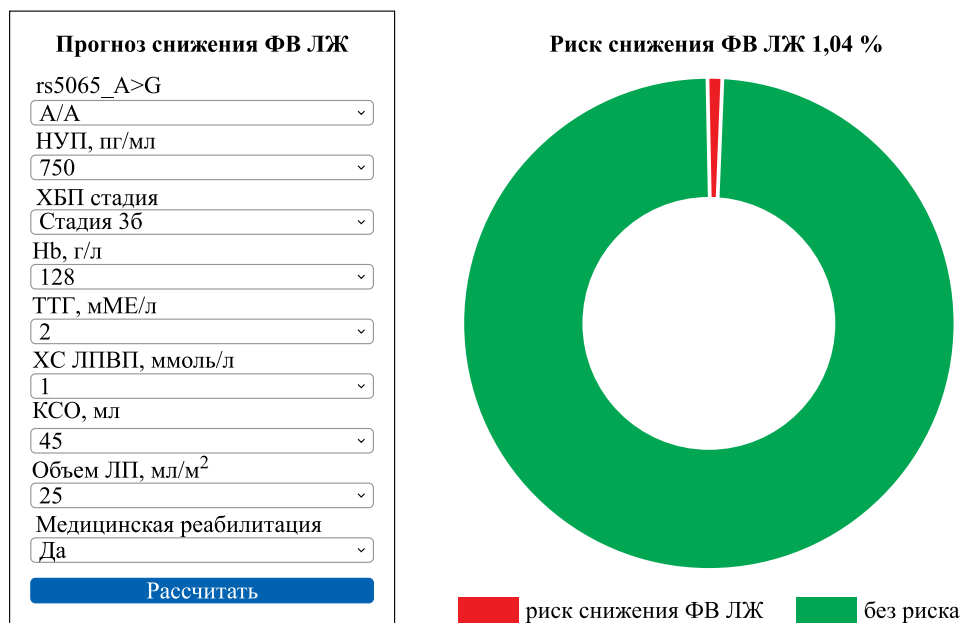


Рис. 6. Интерфейс Веб-приложения вычисления вероятности снижения ФВ ЛЖ у пациента Б. группы сравнения при возможной медицинской реабилитации

Fig. 6. Interface of the web application for calculating the probability of a decrease in LVEF in patient Б. of the comparison group with possible medical rehabilitation

ХСН. Согласно работам отечественных авторов, в структуре коморбидной патологии при ХСН преобладают следующие заболевания: ИБС – 55,4 %, ГБ – 22,5 %, аритмии – 13,5 %, СД – 31,5 %, ХБП – 31,1 % [16, 17], а также ряд авторов отмечает значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ХСНсФВ [18]. Международные исследования подтверждают высокий уровень коморбидности ($4,52 \pm 2,06$) с гендерными особенностями распределения патологии: у мужчин чаще отмечаются СД, ИБС и онкологические заболевания [19]. В рамках настоящего исследования при оценке влияния коморбидности пациентов с ХСНсФВ статистически значимо увеличивали вероятность неблагоприятного годичного исхода: ХБП 3а–4 стадии (в основной группе: ОШ 2,813; 95 % ДИ 1,259–6,281; $p = 0,010$, в группе сравнения: ОШ 2,677; 95 % ДИ 1,172–6,115; $p = 0,017$); ожирение I–III степени (в основной группе: ОШ 3,023; 95 % ДИ 1,340–6,817; $p = 0,006$; в группе сравнения: ОШ 2,311; 95 % ДИ 1,066–5,011; $p = 0,032$). В работе В. Хазова и соавт., которая посвящена изучению отдаленных исходов у пациентов с ХСН, также были получены сходные данные. Результаты показали, что у больных ХСНсФВ повышенная смертность от всех причин ассоциировалась с индексом массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, а также с более тяжелыми ФК ХСН (III–IV) [20]. Медицинская реабилитация играет ключевую роль в стабилизации состояния пациентов с ХСН, способствуя повышению качества жизни, снижению инвалидизации и сохранению трудоспособности. Согласно международным и отечественным исследованиям, комплексная реабилитация, включающая образовательные программы, физические тренировки и психологическую коррекцию, повышает толерантность к физическим нагрузкам и улучшает качество жизни больных. Количество зарубежных публикаций, посвященных эффективности кардиореабилитации при ХСН, продолжает расти. Мета-анализ клинических исследований (Кокрейновский обзор, 60 исследований, >8000 пациентов) подтвердил, что реабилитация снижает частоту госпитализаций, в том числе связанных с декомпенсацией ХСН, и улучшает ее клиническое течение [9]. В рамках метаанализа CROS II проведена оценка эффективности стандартизированных программ МР. Исследование включило 31 работу, среди которых три РКИ, девять проспективных контролируемых когортных исследований и 19 ретроспективных контролируемых когортных исследований. Общее количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составило 228 337 человек. Полученные данные

свидетельствуют о значительном снижении общей смертности среди участников кардиореабилитационных программ после перенесенных острых коронарных событий и хирургической реваскуляризации [21]. Количество российских исследований, посвященных оценке эффективности кардиореабилитации у пациентов с ХСН, остается ограниченным. Результаты отечественных исследований демонстрируют, что добавление 6-месячной программы физических тренировок к стандартной медикаментозной терапии у пациентов с ХСН приводит к статистически значимому повышению толерантности к физической нагрузке: при II ФК наблюдается увеличение на $14,4 \pm 2,2$ % по данным велоэргометрии, при III ФК – на $24,8 \pm 3,1$ % ($p < 0,05$). Также отмечается увеличение ФВ ЛЖ на 6,5 % у пациентов с III ФК и улучшение качества жизни на $28,4 \pm 3,8$ % через 6 месяцев наблюдения [22]. В рамках настоящего исследования реализована годичная программа медицинской реабилитации для коморбидных пациентов ХСНсФВ, в результате которой продемонстрировано увеличение частоты благоприятного годичного исхода (в основной группе: 74,2 %, $n = 98$; в группе сравнения: 36,7 %, $n = 47$, $p < 0,001$), повышение ФВ ЛЖ (исходно $56,0 \pm 3,0$ %, в динамике $65,3 \pm 3,6$ %, $p = 0,048$), улучшение ФК ХСН (ФК II: исходно 49,2 % ($n = 65$) и через 12 месяцев 62,3 % ($n = 81$), $p = 0,03$; ФК III: исходно 42,5 % ($n = 56$), через 12 месяцев 26,2 % ($n = 34$), $p = 0,01$, увеличение дистанции по результату теста 6-минутной ходьбы: исходно $277,3 \pm 42,1$ м и через 12 месяцев $405,4 \pm 35,6$ м, $p = 0,02$), повышении качества жизни пациентов (исходно $60,3 \pm 7,3$ балла и в динамике $82,5 \pm 6,6$ балла, $p = 0,02$), а также снижении риска летального исхода, частоты комбинированной конечной точки и количества повторных госпитализаций по поводу ОДСН. Данная научная работа открывает перспективы для внедрения новых клинических подходов в клинику внутренних болезней. В свою очередь исследование молекулярно-генетических маркеров также имеет важное значение для науки и практической медицины, позволяя раскрыть ключевые механизмы прогноза ХСН. В работе проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов rs5065 гена *NPPA* (кодирующего предсердный натрийуретический пептид), и rs632793 гена *NPPB* (кодирующего мозговой натрийуретический пептид). Количество научных публикаций, посвященных изучению ассоциаций данных вариантов нуклеотидной последовательности выбранных генов с течением и исходами ХСН, коморбидными заболевани-

ями, ограничено. Результаты международного когортного исследования, полученные методом многофакторного регрессионного анализа Кокса, продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь между полиморфизмами гена *NPPA* и частотой развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН в сочетании с ФП [23]. Параллельно в другом исследовании установлено, что минорный аллель rs5065 гена *ANP* ассоциирован с повышенным риском развития острого коронарного синдрома и ухудшением прогноза у больных ишемической болезнью сердца [24]. В проведенной нами работе впервые проанализированы ассоциации rs5065 гена *NPPA* и rs632793 гена *NPPB* с коморбидной патологией, течением и прогнозом ХСНсФВ у коморбидных пациентов. Отмечено, что генотип G/G rs5065 гена *NPPA* ассоциирован с развитием повторного ИМ (ОШ 5,139, 95 % ДИ 1,593–16,583, $p = 0,003$), генотип T/C rs632793 гена *NPPB* ассоциирован с развитием ФП (ОШ 2,442, 95 % ДИ 1,383–4,313, $p = 0,002$), генотип GG rs5065 гена *NPPA* ассоциирован с вероятностью неблагоприятного годовичного исхода (ОШ 3,357; 95 % ДИ 1,025–10,999; $p = 0,035$), аллель G в 1,8 раза (ОШ 1,805; 95 % ДИ 1,159–2,813; $p = 0,009$). На основании комплексного анализа клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей у коморбидных больных ХСНсФВ нами разработана и использована математическая модель прогнозирования снижения ФВ ЛЖ через 12 месяцев. Следует отметить, что в литературе крайне мало данных о подобных прогностических моделях для данной категории пациентов. Работа E.J. Cho et al. с выборкой > 6 млн человек (наблюдение 6 лет) продемонстрировала связь высокой вариабельности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ) с риском развития ХСН, общей смертности, ФП и ИМ [25]. Другие исследования показали, что низкие уровни Nt-proBNP ассоциированы с меньшими изменениями по ЭхоКГ и лучшими клиническими исходами [26], а сниженные показатели ТТГ — с повышенным риском смертности [27].

Заключение

Проведение комплексной годичной медицинской реабилитации у коморбидных пациентов ХСНсФВ продемонстрировало статистически значимую ассоциацию с уменьшением риска летального исхода, снижением частоты комбинированной конечной точки, сокращением количества повторных госпитализаций вследствие декомпенсации сердечной недостаточности,

а также с повышением фракции выброса левого желудочка, улучшением функционального класса заболевания и повышением качества жизни пациентов по результатам годовичного наблюдения. При анализе клинико-функциональных и молекулярно-генетических показателей коморбидных больных ХСНсФВ определена высокая прогностическая значимость генотипа GG rs5065 гена *NPPA*, ХБП 3а–4 стадии, ожирения I–III степени в неблагоприятном годовичном исходе. Прогнозируемая вероятность снижения ФВ ЛЖ через 12 месяцев у коморбидных больных ХСНсФВ определяется на основании регрессионной логистической модели, которая включает Nt-proBNP, ХБП, гемоглобин, ТТГ, ХС ЛПВП, rs5065 гена *NPPA*, КСО, объем ЛП, факт проведения медицинской реабилитации.

Список литературы / References

1. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2021; 20 (5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007 [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovasc. Ther. and Prevention*, 2021; 20 (5): 3007. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007]
2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галявич А.С., Ионова Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козилова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Шербинина Е.В., Якушин С.С. 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 D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziovala N.A., Malenkova V.Yu., Malchikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologia*, 2021; 61 (4): 4–14. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628]

3. Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Виллельвальде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Звартау Н.З., Кобалава Ж.Д., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Терещенко С.Н., Фомин И.В., Барбараш О.Л., Виноградова Н.Г., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Космачева Е.Д., Невзорова В.А., Рейтблат О.М., Соловьева А.Е., Зорина Е.А. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (10): 5593. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5593 [Shlyakhto E.V., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Zvartau N.Z., Kobalava Zh.D., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Tereshchenko S.N., Fomin I.V., Barbarash O.L., Vinogradova N.G., Duplyakov D.V., Zhirov I.V., Kosmacheva E.D., Nevzorova V.A., Reitblat O.M., Solovieva A.E., Zorina E.A. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology*, 2023; 28 (10): 5593. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5593
4. Агеев А.А., Кожевникова М.В., Тюрина Д.А., Коробкова Е.О., Кондратьева Т.Б., Шестакова К.М., Москалева Н.Е., Маркин П.А., Хабарова Н.В., Апполонова С.А., Беленков Ю.Н. Предикторы ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии. *Кардиология*, 2024; 64 (11): 106–116. doi: 10.18087/cardio.2024.11.n2794 [Ageev A.A., Kozhevnikova M.V., Tyurina D.A., Korobkova E.O., Kondratieva T.B., Shestakova K.M., Moskaleva N.E., Markin P.A., Khabarova N.V., Appolonova S.A., Belenkov Yu.N. Predictors of left ventricular remodeling in chronic heart failure of ischemic etiology. *Cardiology*, 2024; 64 (11): 106–116. (In Russ.). doi: 10.18087/cardio.2024.11.n2794
5. Панарина А.Я., Лифшиц Г.И. Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (10): 5906. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5906. [Panarina A.Ya., Lifshits G.I. Association of genetic polymorphisms of brain natriuretic peptide with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (10): 5906. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2024-5906
6. Yang Y., Zmuda J.M., Wojczynski M.K., Thyagarajan B., Christensen K., Cvejkus R.K., Kuipers A.L. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). *PLoS One*, 2021; 16 (3): e0248726. doi: 10.1371/journal.pone.0248726
7. Figueiral M., Paldino A., Fazzini L., Pereira N.L. Genetic biomarkers in heart failure: from gene panels to polygenic risk scores. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2024; 21 (6): 554–569. doi: 10.1007/s11897-024-00687-5
8. Arvanitis M., Tampakakis E., Zhang Y., Wang W., Auton A.; 23 and Me Research Team; Dutta D., Glavaris S., Keramati A., Chatterjee N., Chi N.C., Ren B., Post W.S., Battle A. Genome-wide association and multi-omic analyses reveal ACTN2 as a gene linked to heart failure. *Nat. Commun.*, 2020; 11 (1): 1122. doi: 10.1038/s41467-020-14843-7
9. Molloy C., Long L., Mordi I.R., Bridges C., Sagar V.A., Davies E.J., Coats A.J., Dalal H., Rees K., Singh S.J., Taylor R.S. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2024; 3 (3): CD003331. doi: 10.1002/14651858.CD003331.pub6
10. Ciuca-Pan M.A., Boulmpou A., Ileri C., Manzi G., Golino M., Ostojic M., Galimzhanov A., Busnatu S., Mega S., Perone F. Chronic heart failure and coronary artery disease: pharmacological treatment and cardiac rehabilitation. *Medicina*, 2025; 61: 211. doi: 10.3390/medicina61020211
11. Семаев С.Е., Щербаклова Л.В., Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Малутина С.К., Гафаров В.В., Воевода М.И., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В. Ассоциация вариантов генов АПОЕ, СЕТР и хромосомного региона 9P21.3 с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 121–135. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135 [Semaev S.E., Shcherbakova L.V., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Voevoda M.I., Ragino Yu.I., Shakhshneider E.V. Association of variants of the APOE, CETP genes and the chromosomal region 9P21.3 with coronary heart disease, myocardial infarction and acute heart failure. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 121–135. (In Russ.). doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135
12. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083 [Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines. Chronic heart failure. 2020. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (11): 4083. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083
13. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2024. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (11): 6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162 [Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines. Chronic heart failure. 2024. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (11): 6162. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162
14. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4076. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076 [Russian Society of Cardiology. Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (11): 4076. (In Russ.). doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
15. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2024. *Рос. кардиол. журн.*, 2024;

- 29 (9): 6110. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110 [Russian Society of Cardiology. Clinical guidelines. Stable ischemic heart disease. 2024. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (9): 6110 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110
16. Айрапетян А.А., Лазарева Н.В., Рейтблат О.М., Межонов Е.М., Сорокин Е.В., Принтс Ю.Ш., Жиров И.В., Терешченко С.Н., Бойцов С.А. Коморбидные состояния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра хронической сердечной недостаточности в Тюменской области). *Consilium Medicum*, 2023; 25 (10): 685–692. doi: 10.26442/20751753.2023.10.202384 [Airapetian A.A., Lazareva N.V., Reitblat O.M., Mezhonov E.M., Sorokin E.V., Prints Yu.Sh., Zhirov I.V., Tereshchenko S.N., Boytsov S.A. Comorbid conditions in patients with chronic heart failure (according to the registry of chronic heart failure in the Tyumen region). *Consilium Medicum*, 2023; 25 (10): 685–692. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2023.10.202384
17. Зими́на Ю.Д., Герасименко О.Н., Воронина Е.Н., Толмачева А.А. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия*, 2024; 10 (4): 41–49. doi: 10.18565/therapy.2024.4.41-49 [Zimina Yu.D., Gerasimenko O.N., Voronina E.N., Tolmacheva A.A. Clinical, functional and molecular genetic features of patients with chronic heart failure. *Therapy*, 2024; 10 (4): 41–49. (In Russ.)].
18. Жданкина Н.В., Абашева Е.В., Ляпина Ю.В. Клинико-демографические особенности сердечной недостаточности у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Мед. альманах*, 2023; 3 (76): 24–29. [Zhdankina N.V., Abasheva E.V., Lyapina Yu.V. Clinical and demographic features of heart failure in patients with multifocal atherosclerosis. *Medical Almanac*, 2023; 3 (76): 24–29. (In Russ.)].
19. Figueiral M., Paldino A., Fazzini L., Pereira N.L. Genetic biomarkers in heart failure: from gene panels to polygenic risk scores. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2024; 21 (6): 554–569. doi: 10.1007/s11897-024-00687-5
20. Хазова Е.В., Булашова О.В., Амиров Н.Б. Исходы хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца: проспективное 5-летнее исследование. *Вестн. современ. клин. медицины*, 2023; 16 (5): 42–52. doi: 10.20969/VSKM.2023.16(5).42-52 [Khazova E.V., Bulashova O.V., Amirov N.B. Outcomes of chronic heart failure in patients with coronary heart disease: a prospective 5-year study. *Bull. Modern Clinical Med.*, 2023; 16 (5): 42–52. (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2023.16(5).42-52
21. Salzwedel A., Jensen K., Rauch B., Doherty P., Metzendorf M.I., Hackbusch M., Vuller H., Schmid J.P., Davos C.H. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2020; 27 (16): 1756–1774. doi: 10.1177/2047487320905719
22. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Эффективность физической реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.*, 2025; 30 (1): 5950. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5950 [Aronov D.M., Bubnova M.G. Efficiency of physical rehabilitation of patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*, 2025; 30 (1): 5950. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5950
23. Pastori D., Carnevale R., Stanzione R., Nocella C., Cotugno M., Marchitti S., Bianchi F., Forte M., Valenti V., Biondi-Zoccai G., Schiavon S., Vecchio D., Versaci F., Frati G., Violi F., Volpe M., Pignatelli P., Rubattu S., Sciarretta S. T2238C atrial natriuretic peptide gene variant and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation: A substudy from the ATHERO-AF cohort. *Int. J. Cardiol.*, 2021; 322: 245–249. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.077
24. Barbato E., Bartunek J., Mangiacapra F., Sciarretta S., Stanzione R., Delrue L., Cotugno M., Marchitti S., Iaccarino G., Sirico G., di Castro S., Evangelista A., Lambrechts D., Sinnaeve P., de Bruyne B., van de Werf F., Janssens S., Fox K.A., Wijns W., Volpe M., Rubattu S. Influence of rs5065 atrial natriuretic peptide gene variant on coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012; 59 (20): 1763–1770. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.017
25. Cho E.J., Han K., Lee S.P., Shin D.W., Yu S.J. Liver enzyme variability and risk of heart disease and mortality: A nationwide population-based study. *Liver Int.*, 2020; 40 (6): 1292–1302. doi: 10.1111/liv.14432
26. Kondo T., Campbell R., Jhund P.S., Anand I.S., Carson P.E., Lam C.S.P., Shah S.J., Vaduganathan M., Zannad F., Zile M.R., Solomon S.D., McMurray J.J.V. Low natriuretic peptide levels and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.*, 2024; 12 (8): 1442–1455.
27. Xu Y., Derakhshan A., Hysaj O., Wildisen L., Itermann T., Pingitore A., Abolhassani N., Medici M., Kiemeny L.A.L.M., Riksen N.P., Dullaart R.P.F., Trompet S., Durr M., Brown S.J., Schmidt B., Fährer-Sakel D., Vanderpump M.P.J., Muendlein A., Drexel H., Fink H.A., Ikram M.K., Kavousi M., Rhee C.M., Bensenor I.M., Azizi F., Hankey G.J., Iacoviello M., Imaizumi M., Ceresini G., Ferrucci L., Sgarbi J.A., Bauer D.C., Wareham N., Boelaert K., Bakker S.J.L., Jukema J.W., Vaes B., Iervasi G., Yeap B.B., Westendorp R.G.J., Korevaar T.I.M., Völzke H., Razvi S., Gussekloo J., Walsh J.P., Cappola A.R., Rodondi N., Peeters R.P., Chaker L. Thyroid Studies Collaboration. The optimal healthy ranges of thyroid function defined by the risk of cardiovascular disease and mortality: systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2023; 11 (10): 743–754. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00227-9

Сведения об авторах:

Юлия Дмитриевна Зимина, аспирант кафедры факультетской терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9027-6884, e-mail: yulya_tx@mail.ru

Оксана Николаевна Герасименко, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-9742-0479, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Анастасия Александровна Толмачева, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-1687-4100, e-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru

Information about the authors:

Yuliya D. Zimina, postgraduate student of the department of faculty therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9027-6884, e-mail: yulya_tx@mail.ru

Oksana N. Gerasimenko, doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9742-0479, e-mail: profgerasimenko@inbox.ru

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Anastasiya A. Tolmacheva, candidate of medical sciences, assistant of the department of faculty therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-1687-4100, e-mail: tolmacheva_nastena@mail.ru

Статья поступила 27.06.2025

После доработки 05.08.2025

Принята к печати 23.08.2025

Received 27.06.2025

Revision received 05.08.2025

Accepted 23.08.2025

