

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

12'2022

Том 62

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО
(HFA-REFF) И АМЕРИКАНСКОГО (H2FREF)
АЛГОРИТМОВ ДИАГНОСТИКИ СНСФВ

УПРЕЖДАЮЩАЯ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
НА РАЗВЕРНУТЫХ СТАДИЯХ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СТАЦИОНАРНОГО
ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ «КОЛОРИТ»

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ
COVID-19 НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА В ОТДАЛЕННОМ
ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КОМОРБИДНОЙ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ
НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ COVID-19
У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
В ПЕРВУЮ И ВТОРУЮ ВОЛНЫ ПАНДЕМИИ
В ЕВРАЗИЙСКОМ РЕГИОНЕ

ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ
С ИКД ПО ДАННЫМ КУЗБАССКОГО
РЕГИСТРА

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ЭФФЕКТЫ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА
У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ
ПЛАНОВОМУ ЧКВ НА ФОНЕ СД

ФР И ГОСПИТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ОПП
У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ
ПО ПОВОДУ ПРИОБРЕТЕННЫХ
КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ,
ОШИБОЧНО РАСЦЕНЕННЫЙ КАК
ЛЕГочНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА ФОНЕ COVID-19

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра¹

- ◆ АГ является причиной СН в 95% случаев²
- ◆ У половины пациентов после постановки диагноза ХСН продолжительность жизни не превышает 5 лет³
- ◆ Дисбаланс систем САС, РААС и НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН⁴⁻⁸
- ◆ За год в России умирают более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью²

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, САС – симпато-адреналовая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, НУП – натрийуретические пептиды.

1. Messerli F.H. et al. JACC: Heart Fail. 2017; 5(8):543–551. 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13. 3. Roger V.L. et al. JAMA. 2004;292(3):344–350. 4. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/134>; 5. Braunwald E. JACC. 2015;65:1029–41. 6. Brewster U.C. et al. Am J Med Sci. 2003;326(1):15–24. 7. Pandey K.N. J Am Soc Hypertens. 2008 July 1; 2(4): 210–226. 8. Хирманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 6(2):3–25.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

502325/GenMed/AII/0822/1

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

12'2022

Том 62

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Лякишев А. А.,
Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПН046

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Беграбекова Юлия Леоновна (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задионченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галивич А. С. (Казань)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Albert Waldo (США)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Гуревич М. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Деев А. Д. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
		Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Мареев Ю. В. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Попович М. И. (Молдавия)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Савина Н. М. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Терещенко С. Н. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.12.2022. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики
Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Овчинников А.Г. 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Упреждающая противовоспалительная терапия на развернутых стадиях новой коронавирусной инфекции. Основные результаты стационарного этапа исследования КОЛОРИТ (КОЛхицин прОтив Руксолитиниба И секукинумаба в оТкрытом проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19)
Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Акопян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т., Малахов П.С., Краснова Т.Н., Серединина Е.М., Потапенко А.В., Агапов М.А., Асратян Д.А., Дячук Л.И., Самоходская Л.М., Мершина Е.А., Синицин В.Е., Мареев Ю.В., Шатохина Е.А., Беграмбекова Ю.А., Камалов А.А. 11

- Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на функциональные изменения сердца в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
Агеев А.А., Кожевникова М.В., Емельянов А.В., Кривова А.В., Шумская Ю.Ф., Мусаева Л.М., Попова Л.В., Найманн Ю.И., Абдуллаева Г.Б., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. 23

- Продолжительность комплекса QRS электрокардиограммы – предиктор госпитального прогноза у пациентов с COVID-19
Ковтюх И.В., Баймуханов А.М., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Дворникова С.Н., Рогинко О.А. 30

- Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волны пандемии в Евразийском регионе
Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благодравова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерихина А.В., Жарков А.В., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чижова О.Ю., Шапошник И.И., Щукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Аникин Д.А., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батлук Т.И., Батчаева А.С., Башкинов Р.А., Битиева А.М., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Быкова Г.А., Вагапова К.Р.,

Варламова Д. Д., Везикова Н. Н., Вербицкая Е. А., Вилкова О. Е., Винникова Е. А., Вустина В. В., Галова Е. А., Генкель В. В., Горшенина Е. И., Григорьева Е. В., Губарева Е. Ю., Дабылова Г. М., Демченко А. И., Долгих О. Ю., Дуйшобаев М. Ы., Евдокимов Д. С., Егорова К. Е., Ермилова А. Н., Желдыбаева А. Е., Заречнова Н. В., Зимина Ю. Д., Иванова С. Ю., Иванченко Е. Ю., Ильина М. В., Казаковцева М. В., Казымова Е. В., Калинина Ю. С., Камардина Н. А., Караченова А. М., Каретников И. А., Кароли Н. А., Карсиев М. Х., Каскаева Д. С., Касимова К. Ф., Керимбекова Ж. Б., Керимова А. Ш., Ким Е. С., Киселева Н. В., Клименко Д. А., Климова А. В., Ковалишина О. В., Колмакова Е. В., Колчинская Т. П., Колядич М. И., Кондрякова О. В., Коновал М. П., Константинов Д. Ю., Константинова Е. А., Кордюкова В. А., Королева Е. В., Крапошина А. Ю., Крюкова Т. В., Кузнецова А. С., Кузьмина Т. Ю., Кузьмичев К. В., Кулчороева Ч. К., Куприна Т. В., Куранова И. М., Куренкова Л. В., Курчугина Н. Ю., Кушубакова Н. А., Леванкова В. И., Ледеяева А. А., Лисун Т. В., Любавина Н. А., Магдеева Н. А., Мазалов К. В., Майсеенко В. И., Макарова А. С., Марипов А. М., Марусина А. А., Мельников Е. С., Моисеенко Н. Б., Мурадова Ф. Н., Мурадян Р. Г., Мусаелян Ш. Н., Некаева Е. С., Никитина Н. М., Огурлиева Б. Б., Одегова А. А., Омарова Ю. В., Омурзакова Н. А., Оспанова Ш. О., Пахомова Е. В., Петров Л. Д., Пластинина С. С., Погребейская В. А., Поляков Д. В., Поляков Д. С., Пономаренко Е. В., Попова Л. А., Прокофьева Н. А., Раков Н. А., Рахимов А. Н., Розанова Н. А., Серикболкызы С., Симонов А. А., Скачкова В. В., Соловьева Д. В., Соловьева И. А., Сухомлинова И. М., Сушилова А. Г., Тагаева Д. Р., Титойкина Ю. В., Тихонова Е. П., Токмин Д. С., Толмачева А. А., Торгунакова М. С., Треногина К. В., Тростянецкая Н. А., Трофимов Д. А., Трубникова М. А., Туличев А. А., Турсунова А. Т., Уланова Н. Д., Фатенков О. В., Федоришина О. В., Филь Т. С., Фомина И. Ю., Фоминова И. С., Фролова И. А., Цвингер С. М., Цома В. В., Чолпонбаева М. Б., Чудиновских Т. И., Шевченко О. А., Шишкина Е. А., Шишков К. Ю., Щербakov С. Ю., Яушева Е. А. 38

Распространенность сердечной недостаточности в условиях мегаполиса
Кольцов А. В., Тыренко В. В., Сарана А. М., Язенок А. В., Коган Е. И., Ченцов Д. В. 50

Отдаленные исходы у пациентов с имплантированным
кардиовертером-дефибриллятором по данным Кузбасского регистра
Лебедева Н. Б., Талибуллин И. В., Парфенов П. Г., Каишалап В. В., Барбараиш О. Л. 57

Кардиометаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов,
подвергнутых плановому чрескожному коронарному
вмешательству на фоне сахарного диабета 2 типа
Каретникова В. Н., Хорлампенко А. А., Кочергина А. М.,
Осокина А. В., Груздева О. В., Голубовская Д. П., Барбараиш О. Л. 64

Факторы риска и госпитальные исходы острого повреждения почек у больных,
оперированных по поводу приобретенных клапанных пороков сердца
Кремнева Л. В., Суплотов С. Н., Гапон Л. И., Шалаев С. В. 73

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай перипаретальной кардиомиопатии,
ошибочно расцененный как легочные изменения на фоне COVID-19
Гаврилов Д. В., Багирова З. Р., Плесацевич Д. И.,
Кузнецова О. В., Ившин А. А., Кузнецова Т. Ю. 80

Агеев Ф.Т.¹, Яровая Е.Б.², Овчинников А.Г.^{1,3}¹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия² ФГБОУ «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия³ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

К ВОПРОСУ О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО (HFA-PEFF) И АМЕРИКАНСКОГО (H2FPEF) АЛГОРИТМОВ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ РОССИЙСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В статье обсуждается вопрос важности унифицированного подхода к диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ). Ключевым гемодинамическим показателем развития СНсФВ является повышение давления заполнения левого желудочка (ДЗЛЖ) и его неинвазивного маркера – величины E/e' , получаемой при проведении тканевой доплер эхокардиографии (ЭхоКГ). Современные верифицированные алгоритмы диагностики СНсФВ – HFA-PEFF и H2FPEF – в обязательном порядке учитывают величину E/e' , однако повсеместное использование этих алгоритмов в российской практике может быть затруднено в силу того, что даже в среде «продвинутых» специалистов, интересующихся сердечной недостаточностью, 38% опрошенных не пользуются или не знают, как пользоваться тканевой доплер ЭхоКГ или алгоритмом диагностики СНсФВ с применением E/e' . Помимо очевидного способа преодоления проблемы путем дооснащения соответствующих медучреждений ультразвуковым оборудованием с программой тканевой доплер ЭхоКГ и обучения врачей, рассматривается возможность использования упрощенных алгоритмов HFA-PEFF и H2FPEF без учета величины E/e' . Однако такой подход неизбежно приведет к искажению значений вероятности наличия СНсФВ и в лучшем случае к занижению этой вероятности с ошибками в диагностике и лечении. Упрощение алгоритмов HFA-PEFF и H2FPEF путем отказа от одного или нескольких параметров возможно, но потребует специального исследования, результатом которого будет создание новой оценочной шкалы и фактически нового алгоритма, который, в свою очередь, потребует новых доказательств своей валидности.

Ключевые слова СНсФВ; давление заполнения левого желудочка; E/e' ; нагрузочная проба

Для цитирования Ageev F.T., Yarovaia E.B., Ovchinnikov A.G. Possibility of using European (HFA-PEFF) and American (H2FPEF) algorithms for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction in Russian clinical practice. *Kardiologiia*. 2022;62(12):4–10. [Russian: Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Овчинников А.Г. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики. *Кардиология*. 2022;62(12):4–10].

Автор для переписки Агеев Фаиль Таипович. E-mail: ftageev@gmail.com

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (СНсФВ) в настоящее время находится в фокусе особого внимания в связи со слабой изученностью этого синдрома и отсутствием надежных способов его диагностики и лечения. Отсутствие четкого понимания того, что из себя представляет СНсФВ, стало причиной неизбежного разногласия экспертов в оценке как базовых показателей, таких как распространенность СНсФВ, прогноз жизни, так и частных, таких как критерии отбора больных для проведения исследований, трактовка их результатов и т. д. Например, по мнению зарубежных экспертов, распространенность СНсФВ среди всех больных СН составляет примерно 50% [1], по мнению российских – почти 80% [2]; смертность больных СНсФВ по данным исследования TOPCAT в США и Канаде составляет 21,8%, а в России и Грузии – 8,4%, причем при использовании в терапии одних и тех же препаратов [3].

Очевидно, что назрела необходимость повсеместной унификации критериев СНсФВ. Это стало возможным с разработкой модели, увязывающей этиологические причины, патогенетические механизмы и гемодинамические последствия при этом синдроме [4].

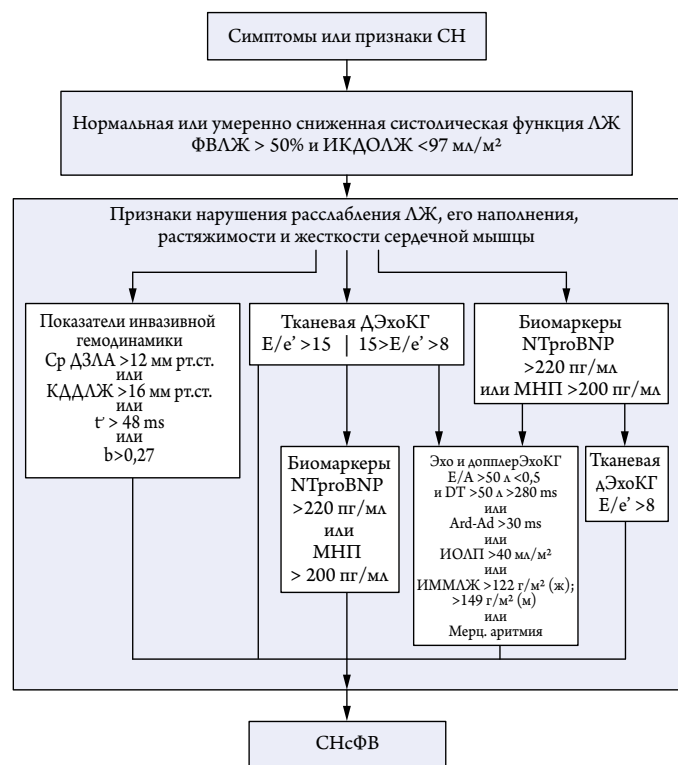
Основной гемодинамической константой, определяющей наличие СНсФВ, является повышение давления заполнения левого желудочка (ДЗЛЖ), обусловленное диастолической дисфункцией (ДД) [5]. Именно повышенное ДЗЛЖ является основной причиной сердечной одышки и низкой переносимости физической нагрузки у больных СН, и именно высокое ДЗЛЖ может играть ключевую роль в диагностическом алгоритме СНсФВ, являясь неким аналогом сниженной ФВЛЖ для систолической формы СН.

Взяв ДЗЛЖ за основу, все более или менее объективизированные алгоритмы диагностики СНсФВ постро-

ны на выявлении ее пороговой величины. ДЗЛЖ можно напрямую измерить при зондировании сердца, и это исследование до сих пор является золотым стандартом диагностики СНсФВ [6], однако в силу сложности и инвазивного характера зондирование не подходит для повседневной клинической практики. Сегодня ведущее место в диагностике СНсФВ занимает эхокардиография (ЭхоКГ) и тканевая доплер ЭхоКГ с определением величины E/e' – ключевого неинвазивного параметра, который позволяет быстро и достаточно точно оценить ДЗЛЖ и, соответственно, наличие или отсутствие ДД [7].

В 2007 году W. Paulus et al. впервые предложили алгоритм диагностики [8], в котором у больных с подозрением на СНсФВ (клиника СН + ФВЛЖ >50%), предлагалось определять уровень ДЗЛЖ как инвазивно с помощью катетеризации, так и неинвазивно – по величине соотношения E/e' (рис. 1). Уровень $E/e' >15$ однозначно свидетельствовал о наличии у больного СНсФВ; при $>15 E/e' >8$ («серая зона») требовалось дополнительное уточнение повышенного ДЗЛЖ по косвенным признакам, таким как NT-proBNP >220 пг/мл, гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия или мерцательная аритмия. Величина $E/e' <8$ однозначно свидетельствовала об отсутствии повышения ДЗЛЖ и полностью отвергала наличие СНсФВ. Главным недостатком данного алгоритма явилось отсутствие пошагового подхода и наличие сразу нескольких параллельных диагностических маршрутов (гемодинамических измерений, эхокардиографии или NT-proBNP), в результате чего в отношении одного и того же пациента можно было по-разному судить о наличии или отсутствии у него СНсФВ. Кроме того, слишком большая доля пациентов с подозрением на СНсФВ не поддавалась четкой верификации.

Рисунок 1. Алгоритм диагностики СНсФВ, предложенный Paulus WJ et al. в 2007 году



ЛЖ – левый желудочек; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Ср ДЗЛА – среднее давление заклинивания легочной артерии; КДДАЛЖ – конечно-диастолическое давление ЛЖ; ДЭхоКГ – доплер эхокардиография; E – скорость раннего трансмитрального диастолического потока; e' – скорость раннего диастолического движения стенки в области митрального кольца; Ard-Ad – разница продолжительности ретроградного легочного кровотока Ag и митрального кровотока A; DT – время замедления раннего диастолического кровотока E; NT-proBNP – N-концевой фрагмент МНП; МНП – мозговой натрийуретический пептид; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Рисунок 2. Алгоритм диагностики СНсФВ, предложенный Экспертным советом Европейского общества кардиологов (HFA-ESC) в 2019 году

	Функциональные	Морфологические	Биомаркеры, синусовый ритм	Биомаркеры, мерцательная аритмия
Большие	Септальная $e' < 7$ см/с или латеральная $e' < 7$ см/с или средняя $E/e' \geq 15$ или ТР скорость > 2,8 м/с (СДЛА > 35 мм рт.ст.)	ИОЛП > 34 мл/м² или ИММЛЖ $\geq 149/122$ г/м² (м/ж) и ОТС > 0,42	NT-proBNP > 220 пг/мл или МНП > 80 пг/мл	NT-proBNP > 660 пг/мл или МНП > 240 пг/мл
Малые	Средняя $E/e' 9-14$ или GLS < 16%	ИОЛП 29-34 мл/м² или ИММЛЖ $\geq 115/95$ г/м² (м/ж) или ОТС > 0,42 или ТЗСЛЖ ≥ 12 мм	NT-proBNP 125-220 пг/мл или МНП 35-80 пг/мл	NT-proBNP 365-660 пг/мл или МНП 105-240 пг/мл
Большие критерии: 2 балла		≥ 5 баллов: СНсФВ		
Малые критерии: 1 балл		2-4 балла: диастолический стресс-тест или инвазивная оценка гемодинамики		

ТР – трикуспидальная регургитация; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; GLS – глобальный продольный стрейн; e' – скорость раннего диастолического движения стенки в области митрального кольца; E – скорость раннего трансмитрального диастолического потока; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ (толщина задней стенки ЛЖ x 2 / КДРАЛЖ); ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; МНП – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-концевой фрагмент МНП; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Таблица 1. Балльная оценка вероятности наличия СНсФВ в алгоритме H2FPEF при учете всех 6 признаков и при исключении величины давления наполнения (F=0)

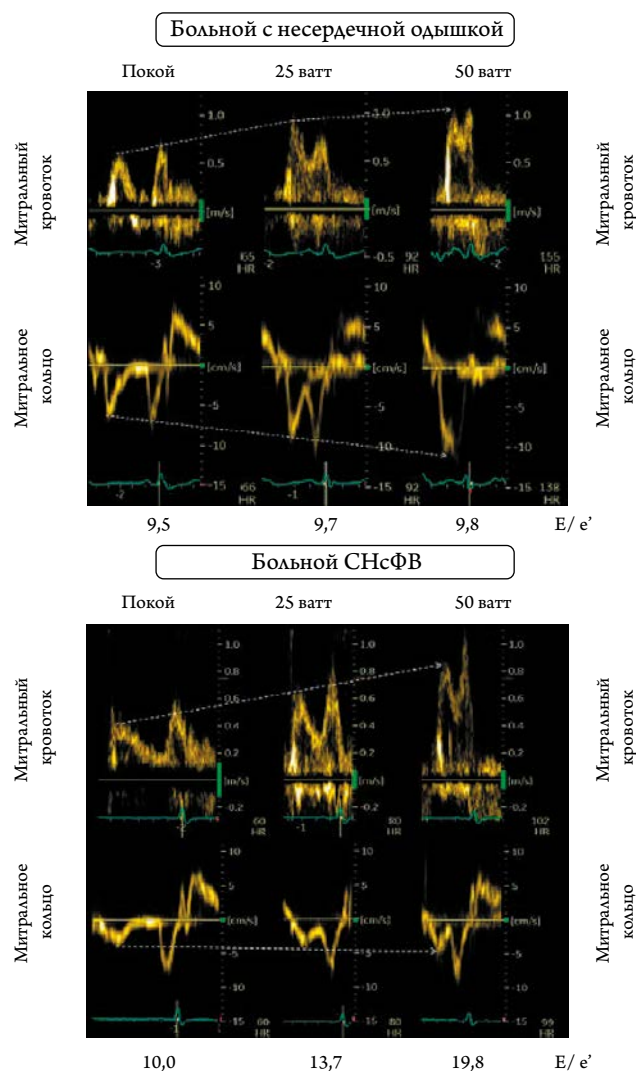
№	Ожирение	Гипертония	Мерцательная аритмия	Легочная гипертензия	Пожилые возраст	Давление заполнения ЛЖ (F)	Баллы	Баллы при F=0	Зона	Вероятности
1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
2	0	1	0	0	0	0	1	1	-	-
3	0	0	0	1	0	0	1	1	-	-
4	0	0	0	0	1	0	1	1	-	-
5	2	0	0	0	0	0	2	2	-	-
6	0	1	0	1	0	0	2	2	-	-
7	0	1	0	0	1	0	2	2	-	-
8	0	0	0	1	1	0	2	2	-	-
9	0	0	3	0	0	0	3	3	-	-
10	2	1	0	0	0	0	3	3	-	-
11	2	0	0	1	0	0	3	3	-	-
12	2	0	0	0	1	0	3	3	-	-
13	0	1	0	1	1	0	3	3	-	-
14	0	1	3	0	0	0	4	4	-	-
15	0	0	3	1	0	0	4	4	-	-
16	0	0	3	0	1	0	4	4	-	-
17	2	1	0	1	0	0	4	4	-	-
18	2	0	0	1	1	0	4	4	-	-
19	2	1	0	0	1	0	4	4	-	-
20	2	0	3	0	0	0	5	5	-	-
21	0	1	3	1	0	0	5	5	-	-
22	0	0	3	1	1	0	5	5	-	-
23	0	1	3	0	1	0	5	5	-	-
24	2	1	0	1	1	0	5	5	-	-
25	2	1	3	0	0	0	6	6	-	-
26	2	0	3	1	0	0	6	6	-	-
27	2	0	3	0	1	0	6	6	-	-
28	0	1	3	1	1	0	6	6	-	-
29	2	1	3	1	0	0	7	7	-	-
30	2	0	3	1	1	0	7	7	-	-
31	2	1	3	0	1	0	7	7	-	-
32	2	1	3	1	1	0	8	8	-	-
33	0	0	0	0	0	1	1	0	изм.	занижена
34	0	1	0	0	0	1	2	1	изм.	занижена
35	0	0	0	1	0	1	2	1	изм.	занижена
36	0	0	0	0	1	1	2	1	изм.	занижена
37	2	0	0	0	0	1	3	2	-	занижена
38	0	1	0	1	0	1	3	2	-	занижена
39	0	1	0	0	1	1	3	2	-	занижена
40	0	0	0	1	1	1	3	2	-	занижена
41	0	0	3	0	0	1	4	3	-	занижена
42	2	1	0	0	0	1	4	3	-	занижена
43	2	0	0	1	0	1	4	3	-	занижена
44	2	0	0	0	1	1	4	3	-	занижена
45	0	1	0	1	1	1	4	3	-	занижена
46	0	1	3	0	0	1	5	4	изм.	занижена
47	0	0	3	1	0	1	5	4	изм.	занижена
48	0	0	3	0	1	1	5	4	изм.	занижена
49	2	1	0	1	0	1	5	4	изм.	занижена
50	2	0	0	1	1	1	5	4	изм.	занижена
51	2	1	0	0	1	1	5	4	изм.	занижена
52	2	0	3	0	0	1	6	5	-	занижена
53	0	1	3	1	0	1	6	5	-	занижена
54	0	0	3	1	1	1	6	5	-	занижена
55	0	1	3	0	1	1	6	5	-	занижена
56	2	1	0	1	1	1	6	5	-	занижена
57	2	1	3	0	0	1	7	6	изм.	занижена
58	2	0	3	1	0	1	7	6	изм.	занижена
59	2	0	3	0	1	1	7	6	изм.	занижена
60	0	1	3	1	1	1	7	6	изм.	занижена
61	2	1	3	1	0	1	8	7	-	занижена
62	2	0	3	1	1	1	8	7	-	занижена
63	2	1	3	0	1	1	8	7	-	занижена
64	2	1	3	1	1	1	9	8	-	занижена

Последующие изменения в диагностических алгоритмах СНсФВ носили в основном уточняющий характер, не затрагивая главного – обязательного доказательства повышенного уровня ДЗЛЖ (т.е. соотношения E/e') в покое и, что важно, при нагрузке. Так, в современном действующем алгоритме диагностики СНсФВ, разработанном и утвержденном Экспертным советом Европейского общества кардиологов (HFA-ESC) в 2019 году, предусматривается процедура суммарной балльной оценки определенных в покое функциональных, морфологических и биохимических показателей (рис. 2), которая при пересечении границы ≥ 5 баллов становится маркером патологически повышенного ДЗЛЖ и основанием для постановки диагноза СНсФВ (HFA – PEFF алгоритм) [9]. Достоинством этого алгоритма является способность выявлять больных с начальными стадиями СНсФВ, у которых ДЗЛЖ в покое еще не превысило критической границы (сумма показателей 2–4 балла – «серая зона»), но патологически нарастает при нагрузке: если величина E/e' на пике становится ≥ 15 , то это дает еще 2–3 балла к финальной сумме, что в дополнение к исходным 2–4 баллам «покоя» определяет 100%-ю вероятность наличия СНсФВ. Целевая нагрузочная проба получила название «диастолический стресс-тест» (рис. 3) и подробно описана в нашей статье [7]. Более того, принципиальная важность выполнения нагрузочной пробы в диагностике и дифференциальной диагностике СНсФВ была еще раз акцентированно обозначена в последнем консенсусном документе ESC [10].

Таким образом, высокое «потребительское» качество HFA – PEFF определяется способностью прямо измерять ДЗЛЖ с помощью неинвазивного ультразвукового соотношения E/e' . При наличии у исследователя эхокардиографа с программой тканевой доплер ЭхоКГ этот алгоритм можно использовать в широкой клинической практике.

Интересным представляется подход, предложенный американскими экспертами – т.н. H2FPEF алгоритм (рис. 4) [11]. Достоинством этого алгоритма является то, что с помощью простых, общедоступных клинических и эхокардиографических характеристик можно количественно оценить вероятность наличия СНсФВ у пациента с необъяснимой одышкой в покое или при физической нагрузке. В этом алгоритме также используется балльная система и при сумме баллов ≥ 6 вероятность наличия СНсФВ достигает 90–95%. Следует обратить внимание на то обстоятельство, что все 6 используемых показателей прямо (соотношение E/e' и систолическое давление в легочной артерии – СДЛА) или косвенно (ожирение, «продвинутая» гипертензия, пожилой возраст и мерцательная аритмия (МА)) ассоциированы с патологически высоким ДЗЛЖ. Алгоритм H2FPEF

Рисунок 3. Использование диастолического стресс-теста у бессимптомного пациента с диастолической дисфункцией I степени и у пациента с СНсФВ



У бессимптомного пациента при нагрузке скорости E и e' увеличились примерно в равной степени, в результате чего соотношение E/e' не изменилось. У пациента с СНсФВ скорость E увеличилась в гораздо большей степени, чем скорость e' , что привело к существенному росту соотношения E/e' . Изображения были получены на приборе Vivid E-95 фирмы General Electrics.

представляется особенно привлекательным для широкой, в том числе амбулаторной практики, поскольку не предусматривает необходимость проведения уточняющего стресс-теста.

Оба алгоритма – HFA-PEFF и H2FPEF были протестированы на участниках испытания RELAX (с ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 силденафилом) и TOPCAT (с антагонистом альдостерона спиронолактоном), в которых диагностика СНсФВ была максимально точной; в качестве контроля были взяты участники испытания ARIC (когорты взрослых американцев с длительным проспективным наблюдением). Было показано, что оба алгоритма характеризуются исключительно высокой диагностиче-

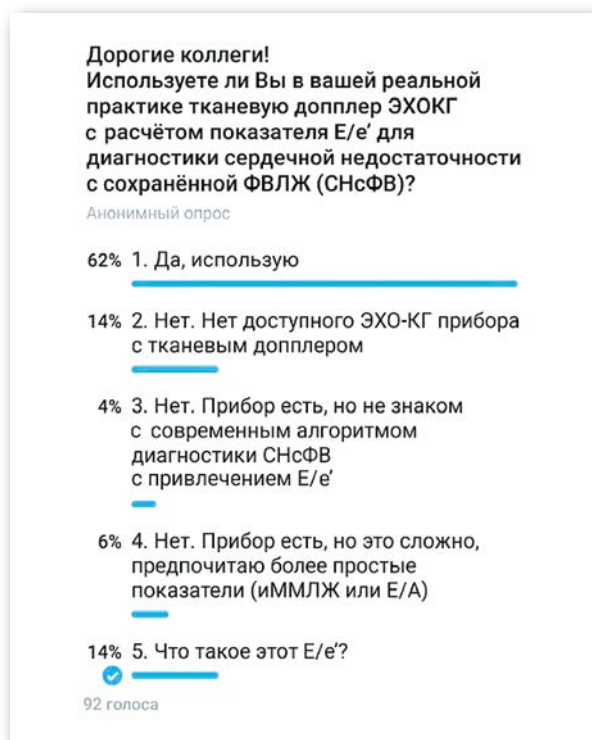
Рисунок 4. Алгоритм определения вероятности СНсФВ, предложенный американскими экспертами в 2018 году

Клинические показатели		Величина	Баллы
H2	Heavy (ожирение)	Индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$	2
	Hypertensive (гипертония)	2 или более антигипертензивных препарата	1
F	Atrial Fibrillation (мерц. аритмия)	Персистирующая или пароксизмальная	3
P	Pulmonary Hypertension (легочная гипертензия)	Систолическое давление в легочной артерии по доплер ЭхоКГ $>35 \text{ мм рт. ст.}$	1
E	Elder (пожилой возраст)	Возраст >60 лет	1
F	Filling Pressure (давление заполнения ЛЖ)	Допплер ЭхоКГ $E/e' >9$	1
СУММА H2FPEF			(0–9)

Всего баллов	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Вероятность СНсФВ		0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,95

ЛЖ – левый желудочек; ЭхоКГ – доплер эхокардиография; e' – скорость раннего диастолического движения стенки в области митрального кольца; E – скорость раннего трансмитрального диастолического потока; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Рисунок 5. Анонимный опрос читателей Telegram-канала ОССН от 17 июня 2022 г.



ской точностью в исключении СНсФВ при малом количестве баллов (≤ 1 балла) и высокой диагностической точностью в подтверждении СНсФВ при большом количестве баллов (≥ 5 –6 баллов). При этом при использовании европейского алгоритма HFA-PEFF прогностические кривые расходились достоверно для больных с различным количеством баллов (малым/промежуточным/высоким), в то время как при использовании американского алгоритма H2FPEF – лишь для пациентов с высоким

и низким количеством баллов [12]. В другом сравнительном исследовании было подтверждено, что оба алгоритма – и американский H2FPEF, и европейский HFA-PEFF демонстрируют высокую специфичность в выявлении СНсФВ, но алгоритм H2FPEF обеспечивает более высокую чувствительность и общую диагностическую точность, чем HFA-PEFF, и это при том, что ему требуется меньшее количество входных переменных [13].

Однако при всей видимой простоте оба алгоритма (особенно H2FPEF) предусматривают использование углубленного протокола ЭхоКГ с функцией тканевой доплер ЭхоКГ. В этой связи возникает вопрос о доступности в широкой российской, особенно поликлинической, практике выполнения такого ЭхоКГ протокола с определением величины E/e' с помощью тканевой доплер ЭхоКГ.

В какой-то степени ответом на этот вопрос стали результаты анонимного опроса, проведенного нами в Telegram-канале ОССН 17 июня 2022 г. (рис. 5). Вопрос был сформулирован следующим образом: «Используете ли Вы в вашей реальной практике тканевую доплер ЭхоКГ с расчетом показателя E/e' для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ (СНсФВ)?». Было предложено 5 вариантов ответа, из которых один был «положительный», а другие 4 – «отрицательные» с разными причинами отказа. Анализируя результаты опроса, следует признать, что принявшие в нем участие респонденты не являются репрезентативной выборкой врачей, непосредственно занимающихся лечением и диагностикой больных СН. Вместе с тем эти 92 врача, ответивших на конкретно поставленный нами вопрос, конечно же, являются активно практикующими профильными специалистами.

Однако их ответы однозначно показали, что даже в этом специализированном медицинском направлении 38% наших респондентов не пользуются или не знают, как пользоваться тканевой доплер ЭхоКГ или алгоритмом диагностики СНсФВ с применением E/e' . Причем объективную причину – отсутствие ЭхоКГ прибора с функцией тканевого доплера – назвали лишь 14% ответчиков, а 24% отрицательных ответов связаны с незнанием врачами современных алгоритмов диагностики СНсФВ (!). Стоит ли говорить, насколько хуже могут выглядеть результаты подобного опроса о проблеме верификации СНсФВ в неспециализированных стационарах и поликлиниках...

Принимая во внимание сложившуюся ситуацию, эксперты предлагают два способа преодоления этой проблемы. Первый и наиболее очевидный – полноценное оснащение больниц и поликлиник современными ультразвуковыми приборами + обучение врачей современным алгоритмам диагностики СНсФВ. Второй, менее очевидный – упрощение диагностического алгоритма СНсФВ с «освобождением» его от необходимости выполнения тканевой доплер ЭхоКГ и определения соотношения E/e' . Если первый вариант представляется обязательным, но потребует длительного времени и государственного участия, то второй позволяет добиться решения проблемы относительно быстро и при участии лишь экспертного сообщества.

Среди обсуждаемых способов упрощения с целью повышения доступности диагностического алгоритма СНсФВ предлагается использовать алгоритмы HFA – REFF и H2FPEF, но без учета показателя E/e' тканевой доплер ЭхоКГ. Поверхностную логику таких рассуждений можно представить на примере H2FPEF: если из этого алгоритма исключить определение величины E/e' , которая «весит» 1 балл, то максимальная сумма оставшихся показателей все равно может достигнуть 8 баллов, чего вполне достаточно для доказательства высокой вероятности наличия СНсФВ.

Правомочно ли при этом использовать шкалу вероятности наличия СНсФВ, представленную в алгоритме H2FPEF, но без учета одного (или нескольких) параметров?

Анализ возможности модификации статистических методов создания алгоритмов

Оба алгоритма (H2FPEF и HFA – REFF) предполагают использование шкалы балльной оценки вероятности наличия диагноза СНсФВ. Сокращение балльной шкалы (исключение какого-либо параметра (-ов) из шкалы или их замена) приведет к искажению значений вероятности наличия СНсФВ и в лучшем случае к занижению точно-

сти оценки этой вероятности. Особенно это может проявиться, если исключаемый параметр вносит статистически значимый вклад при однофакторном анализе. В такой ситуации должна быть проведена реклассификация на основе той выборки, по которой строилась данная балльная шкала, и должно быть показано, насколько снижается вероятность наличия СНсФВ при исключении этого параметра. Подход «исключения» одного из параметров при использовании шкалы, созданной на основе анализа вклада всех параметров, может привести к ошибочным выводам и упущению больных, которым требуется лечение. Например, если из балльной шкалы H2FPEF исключить показатель E/e' (F на рис. 4), т.е. при расчете балла у всех пациентов полагать $F=0$, то из рассмотрения $64=2^6$ возможных комбинаций показателей будут автоматически убраны 32 комбинации. Таким образом, если в действительности $F=1$, а при этом производится расчет для $F=0$, то будет происходить занижение балла по шкале в половине возможных комбинаций параметров (табл. 1). Более того, для 14 достаточно часто встречающихся комбинаций, описанных в структуре алгоритма H2FPEF [11], происходит изменение зоны балльной шкалы, которое приводит к искажению пороговых значений разделения на зоны и занижению соответствующей вероятности наличия СНсФВ.

Действительно, в силу сложности измерений определенных показателей, например E/e' , их число может быть сокращено, но при таком подходе изменится присвоение баллов каждому из признаков, что потребует проведения дополнительного статистического анализа полученных данных или, фактически, нового исследования. Причем вновь созданная шкала вероятности СНсФВ будет заведомо менее точная, чем существующая, и не факт, что она сможет удовлетворить диагностические потребности.

В европейском алгоритме HFA – REFF также теоретически можно отказаться от величины E/e' , но лишь при одном условии: если при углубленном ЭхоКГ обследовании (без применения тканевой доплер ЭхоКГ) будут выявлены высокие значения СДЛА (>35 мм рт. ст.) и сумма баллов для диагностики СНсФВ составит ≥ 5 . Однако любое недостижение 5 баллов потребует проведения диастолического стресс-теста с уже обязательной оценкой динамики E/e' . Т.е. определение E/e' для значительной части больных с подозрениями на СНсФВ все равно будет обязательным, и полный отказ от оценки этого параметра неизбежно приведет к понижению диагностического потенциала данного алгоритма.

Таким образом, выходит, что реализация всего диагностического потенциала, заложенного в алгоритмах HFA – REFF и H2FPEF, возможна лишь при учете всех заложенных в них параметров; отказ от учета любого

из них (особенно E/e') недопустим, поскольку это приведет к искажению полученного результата.

В заключении, возвращаясь к вопросу преодоления проблемы верификации диагноза СНсФВ в условиях реальной российской практики, следует признать, что в настоящее время альтернативы полноценному оснащению больниц и поликлиник современными УЗ приборами + обучению врачей современным алгоритмам диагностики СНсФВ нет.

Использование второго способа преодоления этой проблемы – «усечения» существующих HFA – PEFF

и H2FPEF алгоритмов, в первую очередь за счет отказа от использования показателя E/e' возможно, но потребует проведения специального исследования, результатом которого будет создание новой оценочной шкалы и фактически нового алгоритма, который, в свою очередь, потребует новых доказательств своей валидности.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 29.08.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vaduganathan M, Michel A, Hall K, Mulligan C, Nodari S, Shah SJ et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(1):54–65. DOI: 10.1002/ehf.442
2. Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F., Tereshchenko S.N. The first results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologiia*. 2015;55(5):22–8. [Russian: Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатылкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(5):22–8]
3. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
4. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiia*. 2022;62(7):1–10. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):1–10]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2058
5. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure – Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1953–9. DOI: 10.1056/NEJMoa032566
6. Maron BA, Cockrill BA, Waxman AB, Systrom DM. The Invasive Cardiopulmonary Exercise Test. *Circulation*. 2013;127(10):1157–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104463
7. Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Alekhin M.N., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S. et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologiia*. 2020;60(12):48–63. [Russian: Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48–63]. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1219
8. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007;28(20):2539–50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037
9. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
10. Guazzi M, Wilhelm M, Halle M, Van Craenenbroeck E, Kemps H, de Boer RA et al. Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy – A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(8):1327–45. DOI: 10.1002/ehf.2601
11. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
12. Parcha V, Malla G, Kalra R, Patel N, Sanders-van Wijk S, Pandey A et al. Diagnostic and prognostic implications of heart failure with preserved ejection fraction scoring systems. *ESC Heart Failure*. 2021;8(3):2089–102. DOI: 10.1002/ehf2.13288
13. Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, van de Bovenkamp AA, Tedford RJ, Keck C et al. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiology*. 2022;7(9):891. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.1916

Мареев В. Ю.^{1,2}, Орлова Я. А.^{1,2}, Плисюк А. Г.^{1,2}, Павликова Е. П.^{1,2}, Акопян Ж. А.^{1,2},
Мацкеплишвили С. Т.¹, Малахов П. С.¹, Краснова Т. Н.², Серединина Е. М.^{1,2}, Потапенко А. В.^{1,2},
Агапов М. А.^{1,2}, Асратян Д. А.¹, Дячук Л. И.^{1,2}, Самоходская Л. М.^{1,2}, Мершина Е. А.^{1,2},
Синицин В. Е.^{1,2}, Мареев Ю. В.^{1,3}, Шатохина Е. А.¹, Беграмбекова Ю. Л.^{1,2}, Камалов А. А.^{1,2}

¹ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

² Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

УПРЕЖДАЮЩАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НА РАЗВЕРНУТЫХ СТАДИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ КОЛОРИТ (КОЛхицин прОтив РуксолитиниБа И секукинумаБа в ОТкрытом ПРОСПЕКТИВНОМ РАНДОМИЗИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19)

Цель	Оценка клинической эффективности упреждающей противовоспалительной терапии у пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19, наличием пневмонии и риском развития «цитокинового шторма».
Материал и методы	Исследование КОЛОРИТ было запланировано как сравнительное открытое, с рандомизацией в 4 группы: колхицин (n=21) по 1 мг первые 3 дня, далее 0,5 мг/сут до 12-го дня или выпитски; секукинумаб 300 мг/сут подкожно однократно (n=20); руксолитиниб 5 мг 2 раза в сутки (n=10); группа контроля без противовоспалительной терапии (n=22). Эффект оценивался через 12±2 дня лечения в стационаре или при выписке, если она наступала раньше. По этическим причинам полный рандомизированный набор в группу контроля был невозможен, и при анализе в группу контроля к 5 рандомизированным пациентам были добавлены 17 больных, не получавших противовоспалительную терапию по разным причинам, не связанным с включением в исследование. Критерии включения: наличие коронавирусной пневмонии (положительный тест ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 или специфическая картина пневмонии – коды МКБ-10 U07.1 и U07.2; уровень С-реактивного белка (СРБ) >60 мг/л или его повышение в 3 раза от исходного уровня; как минимум, 2 признака из 4 (лихорадка >37,5 °С, сохраняющийся кашель, одышка с числом дыханий >20 в 1 мин или насыщение (сатурация) крови кислородом <94% к 7–9-му дню заболевания. Первичной конечной точкой исследования была динамика балльной оценки по шкале оценки клинического состояния КОВИД (ШОКС–КОВИД). Вторичными конечными точками – динамика уровня СРБ и изменение площади поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) легких с момента рандомизации и через 12±2 дня.
Результаты	Все 3 препарата статистически значимо снижали степень воспаления, улучшали клиническое течение болезни, снижали степень тяжести по ШОКС: в группе руксолитиниба – на 5,5 балла (p=0,004), в группе секукинумаба – на 4 балла (p=0,096), в группе колхицина – на 4 балла (p=0,017) и в группе контроля – на 2 балла (p=0,329). Во всех трех группах лечения оценка по шкале ШОКС–КОВИД к концу наблюдения составила 2–3 балла, что соответствует легкой стадии процесса, а в группе контроля этот показатель оставался равным 7 баллам (p=0,005). Динамика уровня СРБ была статистически значимой во всех трех группах противовоспалительной терапии, при этом статистически значимых различий между группами не выявлено. К моменту завершения исследования изменения в показателях КТ легких были незначимыми.
Заключение	При тяжелом течении COVID-19 и риске развития «цитокинового шторма» упреждающая противовоспалительная терапия руксолитинибом, колхицином и секукинумабом статистически значимо снижает выраженность воспаления, предотвращает прогрессирование болезни и сопровождается клиническим улучшением.
Ключевые слова	COVID-19; руксолитиниб; секукинумаб; колхицин; «цитокиновый шторм»; ШОКС–КОВИД

Для цитирования Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Akopyan Z.A., Matskeplishvili S.T. et al. *Kardiologiia*. 2022;62(12):11–22. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Акопян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т. и др. Упреждающая противовоспалительная терапия на развернутых стадиях новой коронавирусной инфекции. Основные результаты стационарного этапа исследования КОЛОРИТ (КОЛхицин прОтив Руксолитиниба И секукинумаба в оТкрытом проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19). *Кардиология*. 2022;62(12):11–22].

Автор для переписки Мареев Вячеслав Юрьевич. E-mail: prof_mareev@ossn.ru

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) продолжается уже 3 года, за это время в мире заболели более 600 млн человек и умерли около 6,5 млн пациентов, в РФ – более 19 млн и более 380 тыс. соответственно. При первых волнах заболевания в 2020 г. и господстве альфа-штамма вируса SARS-CoV-2, до внедрения вакцинации, смертность в РФ была ниже, чем в мире – 1,9% против 2,3%; в 2021 г. при господстве дельта-штамма и низком коллективном иммунитете она увеличилась в РФ до 3,4%, а в мире на фоне массовой вакцинации снизилась до 1,8%, и наконец, в 2022 г. при широком распространении высококонтагиозного, но менее опасного штамма омикрон с его подтипами смертность снизилась в РФ до 0,85%, а в мире до 0,32%, но все равно, прогноз у пациентов с COVID остается неблагоприятным [1, 2]. Поэтому проблема специфического эффективного лечения COVID-19 остается в центре внимания.

Если не удалось предупредить развитие заболевания или справиться с вирусемией, у пациента с новой коронавирусной инфекцией может быстро наступить фаза аутоиммунных и бактериальных воспалительных осложнений вплоть до развития «цитокинового шторма», тромботических осложнений и полиорганной недостаточности. В этих случаях для предотвращения потенциально смертельных осложнений необходимо задуматься о проведении упреждающей противовоспалительной терапии.

Сигналами о необходимости такого лечения служат появление или сохранение лихорадки, астении, лимфопении и повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) к 7–9-му дню болезни при альфа-штамме вируса и уже к 3–4-му дню – при дельта-штамме вируса SARS-CoV-2 [3]. И хотя наиболее доказанным методом лечения является применение глюкокортикостероидов (ГКС), чаще всего дексаметазона внутрь по 6–8 мг/сут [4, 5], поиск альтернативных путей упреждающей противовоспалительной терапии представляет большой интерес. В этом качестве, кроме ГКС, применялись препараты разных классов, в том числе входящие во «Временные методические рекомендации МЗ РФ по COVID-19»: ингибиторы янус-киназ 1/2, ингибиторы интерлейкина (ИЛ) – 17А, антагонисты рецептора ИЛ-6 или блокатора ИЛ-6, блокаторы ИЛ-1В и некоторые другие рекомбинантные препараты, эффективность которых пока однозначно не доказана, и они остаются в качестве экспериментальных [6].

В МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ) «КОЛхицин прОтив Руксолитиниба И секукинумаба в оТкрытом проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (КОЛОРИТ)» [7].

Материал и методы

Исследование КОЛОРИТ было запланировано как сравнительное открытое рандомизированное. Рандомизация в 4 группы по принципу 2:2:1:2: колхицин по 1 мг первые 1–3 дня после начала противовоспалительной терапии с дальнейшим лечением дозой 0,5 мг/сут до 12±2 дня или до выписки, если она наступила раньше; ингибитор ИЛ-17 секукинумаб в дозе 300 мг/сут подкожно однократно; руксолитиниб – селективный ингибитор янус-киназ 1-го и 2-го типов (JAK-1 и JAK-2) в дозе 5 мг 2 раза в сутки и контроль без упреждающей противовоспалительной терапии. Рандомизация проводилась методом конвертов. Набор в 3 активные группы был полностью рандомизированным, как и планировался, по принципу 2:2:1, но в группу контроля было рандомизировано только 5 пациентов, так как тяжесть течения болезни у большинства госпитализированных пациентов требовала активного вмешательства. В группу контроля были добавлены 17 пациентов, не получавших противовоспалительную терапию. Эффект оценивали через 12±2 дня лечения в стационаре или до выписки, если она наступала раньше, и по возможности через 45 дней после выписки.

Критерии включения

1. Доказанная коронавирусная пневмония (положительная ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2 и/или очевидная специфическая картина пневмонии – диагнозы по МКБ-10 U07.1 и U07.2). Признаки поражения легких оценивали соответственно методическим рекомендациям (приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 355 от 06.04. 2020 г. «Об алгоритме действия врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию предположительно коронавирусной этиологии» [8]; Лучевая диагностика коронавирусной болезни COVID-19:

организация, методология, интерпретация результатов 2020-I [9]). Пациенты были рандомизированы на 2-е [1; 4] сутки после поступления в стационар, что соответствовало 6–11-му дню болезни.

2. Уровень СРБ >60 мг/л или его повышение в 3 раза к 8–14-му дню болезни.
3. Как минимум 2 признака из 4: лихорадка >37,5 °C; сохраняющийся кашель; одышка с числом дыхательных движений >20 в 1 мин или сниженное насыщение (сатурация) крови кислородом <94% (при дыхании атмосферным воздухом).

Критерии исключения

Критерии исключения были обычными для подобных исследований и представлены на сайте [7].

Первичной конечной точкой исследования была динамика балльной оценки по ШОКС–КОВИД, включающей оценку клинического состояния (гипертермия, одышка, сатурация крови кислородом, потребность в искусственной вентиляции легких – ИВЛ), степень воспаления (уровень СРБ), маркеры тромбообразования (D-димер), степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) и длительность лечения в стационаре [3, 10].

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в исследовании КОЛОРИТ

Показатель	Руксолитиниб (n=10)	Секукинумаб (n=20)	Колхицин (n=21)	Контроль (n=22)	P (сравнение 4 групп)
Общие характеристики					
Возраст, годы	59,5 [58,2; 67,8]	56,0 [50,8; 63,2]	62,0 [55,0; 70,0]	64,5 [45,2; 77,8]	0,685
ИМТ, кг/м ²	28,0 [24,9; 30,7]	31,0 [28,6; 37,1]	30,9 [27,1; 32,9]	29,6 [27,0; 32,4]	0,173
Мужчины, n (%)	8 (80,0)	9 (45,0)	14 (66,7)	16 (72,7)	0,179
АГ, n (%)	5 (50,0)	15 (75,0)	14 (66,7)	13 (59,1)	0,556
ИБС, n (%)	2 (20,0)	3 (15,0)	3 (14,3)	4 (18,2)	1,000
СД, n (%)	0	9 (45,0)	3 (14,3)	2 (9,09)	0,005
Клинические параметры					
Температура тела, °C	36,6 [36,3; 36,9]	37,0 [36,7; 37,7]	37,4 [36,9; 37,8]	36,9 [36,6; 37,6]	0,046
ЧДД в 1 мин	18,0 [17,0; 18,0]	18,5 [17,8; 20,0]	18,0 [17,0; 20,0]	19,0 [18,0; 21,8]	0,311
ЧСС, уд/мин	79,0 [69,5; 81,5]	79,0 [67,0; 83,5]	76,0 [72,0; 82,0]	81,0 [74,2; 87,8]	0,500
САД, мм рт. ст.	120 [114; 132]	120 [110; 122]	120 [112; 120]	125 [115; 129]	0,657
SaO ₂ , %	92,0 [89,0; 93,0]	95,0 [88,0; 96,2]	93,0 [92,0; 96,0]	94,5 [93,0; 96,0]	0,384
SaO ₂ <94%, n (%)	7 (77,8)	8 (40,0)	10 (52,6)	6 (30,0)	0,108
Кислородная поддержка, n (%)	8 (80,0)	10 (52,6)	14 (66,7)	12 (54,5)	0,456
Исходная ИВЛ, n (%)	0	1 (5,26)	0	1 (4,55)	0,815
Биохимические показатели					
СРБ, мг/дл	122 [94,0; 181]	135 [70,2; 190]	99,4 [57,7; 116]	91,5 [59,2; 131]	0,193
D-димер, мкг/дл	0,83 [0,51; 1,33]	0,56 [0,46; 1,31]	0,87 [0,58; 1,24]	1,12 [0,79; 1,37]	0,296
Фибриноген, г/л	6,60 [5,99; 7,62]	6,83 [5,64; 7,45]	6,14 [4,97; 6,72]	6,32 [5,66; 7,28]	0,512
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,22 [1,00; 1,62]	0,98 [0,83; 1,65]	0,99 [0,83; 1,34]	1,06 [0,79; 1,55]	0,876
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	4,61 [2,89; 5,74]	4,28 [2,90; 7,09]	2,99 [2,56; 4,62]	4,47 [3,07; 5,64]	0,226
Нейтрофилы/лимфоциты	2,84 [2,16; 6,30]	4,41 [2,20; 8,33]	2,93 [2,39; 3,65]	3,53 [2,03; 6,24]	0,709
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	251 [190; 316]	188 [152; 226]	230 [150; 247]	184 [161; 269]	0,285
Лимфоциты/СРБ	10,8 [6,14; 15,3]	7,55 [4,95; 15,3]	14,0 [8,01; 22,5]	12,5 [7,88; 21,9]	0,331
Глюкоза, ммоль/л	6,10 [5,66; 6,70]	6,07 [5,34; 7,28]	5,64 [5,12; 6,27]	6,19 [5,79; 6,55]	0,295
Креатинин, ммоль/л	95,5 [80,2; 112]	94,0 [74,5; 111]	84,0 [76,0; 101]	88,5 [65,2; 104]	0,613
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКДепi)	69,0 [60,2; 82,8]	70,0 [50,5; 92,0]	77,0 [60,0; 84,0]	83,0 [66,0; 93,2]	0,526
Общая оценка тяжести заболевания					
КТ легких (% поражения)	28,9 [14,8; 39,1]	24,2 [11,1; 55,2]	17,5 [9,40; 31,7]	25,6 [12,6; 35,8]	0,619
Оценка по ШОКС–КОВИД, баллы	9,00 [7,00; 10,0]	6,00 [6,00; 10,0]	8,00 [6,00; 8,50]	7,00 [6,00; 10,0]	0,902
Оценка по NEWS-2, баллы	5,00 [4,00; 8,00]	3,00 [1,00; 7,00]	5,00 [3,00; 7,00]	5,00 [3,75; 7,00]	0,769
Сопутствующая терапия					
ГКС, n (%)	–	–	–	–	0,078
ГКС внутрь, n (%)	3 (30,0)	5 (26,3)	2 (9,52)	0	–
Ингаляционные ГКС, n (%)	0	1 (5,26)	1 (4,76)	0	–

ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ЧДД – число дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SaO₂ – насыщение (сатурация) крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; ГКС – глюкокортикостероиды. ШОКС–КОВИД – шкала оценки клинического состояния КОВИД.

Вторичные конечные точки включали динамику воспаления (уровень СРБ), коагулопатии (D-димер) и площадь поражения легких по данным КТ.

У всех пациентов оценивали общий и биохимический анализ крови, проводили КТ легких на 1–2-й день госпитализации, до момента рандомизации. При повторной КТ в качестве исходных брали данные, полученные в день рандомизации или в предыдущие 2 дня. Повторную КТ выполняли через 12 ± 2 дня или при выписке, если она наступала раньше. По возможности повторное исследование проводили на 45-й день лечения, но в статье представлены результаты стационарного этапа лечения. Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии, кроме шкалы оценки клинического состояния КОВИД (ШОКС–КОВИД) [10], мы использовали Шкалу тяжести дистресс-синдрома NEWS-2 [11].

В исследование были включены 73 пациента: 10 – в группу лечения руксолитинибом в дозе 5 мг 2 раза в сутки в течение 12 дней или до выписки, 20 получили однократную инъекцию секукинумаба 300 мг подкожно с контролем через 12 дней или перед выпиской, 21 лечился колхицином по 1 мг в первый день и затем по 0,5 мг/сут в течение 12 дней или до выписки, и 22 больных вошли в группу контроля. Данные представлены в табл. 1.

По большинству показателей все 4 группы пациентов были сбалансированными, некоторые незначительные отличия могут быть объяснены небольшим числом наблюдений. Во всех группах пациентов отмечались вы-

раженное повышение уровня СРБ и D-димера и снижено соотношение лимфоцитов и СРБ.

Суммарная оценка клинического состояния по шкале NEWS-2 в 3 группах, кроме группы секукинумаба, достигала 5 баллов, т.е. вплотную приблизилась к границе, при которой рекомендуется рассмотреть перевод больных в отделение реанимации и интенсивной терапии. В настоящем исследовании таких пациентов не было.

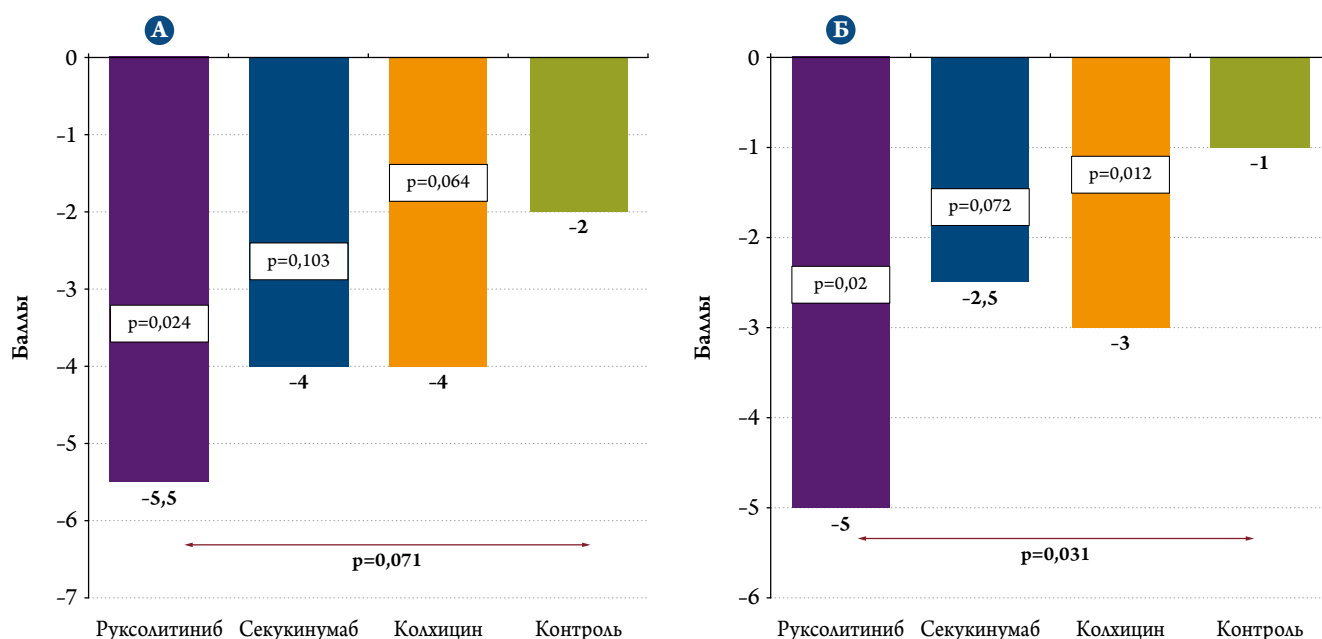
Медиана оценки по ШОКС составила 9 баллов в группе руксолитиниба, 6 баллов – в группе секукинумаба, 8 баллов – в группе колхицина и 7 баллов – в группе контроля. Пациенты во всех группах получали терапию антибиотиками и антикоагулянтами в соответствии с протоколом лечения МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова [12].

Всего 10 пациентов в трех активных группах получали малые дозы ГКС внутрь (30% среди получавших руксолитиниб, 26% в группе секукинумаба и 10% при терапии колхицином), а также двое (с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких – ХОБЛ) ингаляционно. В группе контроля ГКС не применялись. В итоге 12 (23,5%) пациентов, находившихся на упреждающей противовоспалительной терапии, получали и ГКС, что соответствовало рекомендациям МЗ РФ, действовавшим на время проведения исследования.

Статистическая обработка полученных данных

Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана [25-й

Рисунок 1. Динамика оценок по ШОКС–КОВИД (интегральная оценка общей тяжести проявлений болезни (А) и NEWS-2 (клиническая оценка выраженности дистресс-синдрома (Б)) при лечении руксолитинибом (n=10), секукинумабом (n=20), колхицином (n=21) и без противовоспалительной терапии (n=22) на 12 ± 2 -й день лечения или перед выпиской



р внизу рисунка – сравнение 4 групп; р внутри столбцов – сравнение каждой из групп противовоспалительной терапии с контролем.

процентиль; 75-й процентиль]). Сравнение количественных признаков между группами было проведено методом Краскела–Уоллиса. В случае статистически значимой разницы при сравнении 4 групп проводили попарное сравнение с использованием критерия Манна–Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивали на основании критерия хи-квадрат, а также двустороннего точного теста Фишера. Для сравнения динамики параметров внутри каждой из групп использовали критерий Вилкоксона для количественных переменных и тест Мак-Немара для качественных показателей. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Динамику тяжести болезни оценивали по интегральной ШОКС–КОВИД во всех группах на 12 ± 2 -й день лечения или перед выпиской, если она была раньше (рис. 1).

Во всех трех группах активного лечения имелось статистически значимое снижение оценок по ШОКС–КОВИД, максимальное и достигшее статистически значимых отличий от группы контроля в группе лечения руксолитинибом. В группе контроля снижение оценок было минимальным, но суммарно отличия во всех четырех группах не достигали статистической значимости ($p=0,071$). Это может быть связано с небольшим числом пациентов и с некоторой разницей в эффектах трех разных противовоспалительных препаратов.

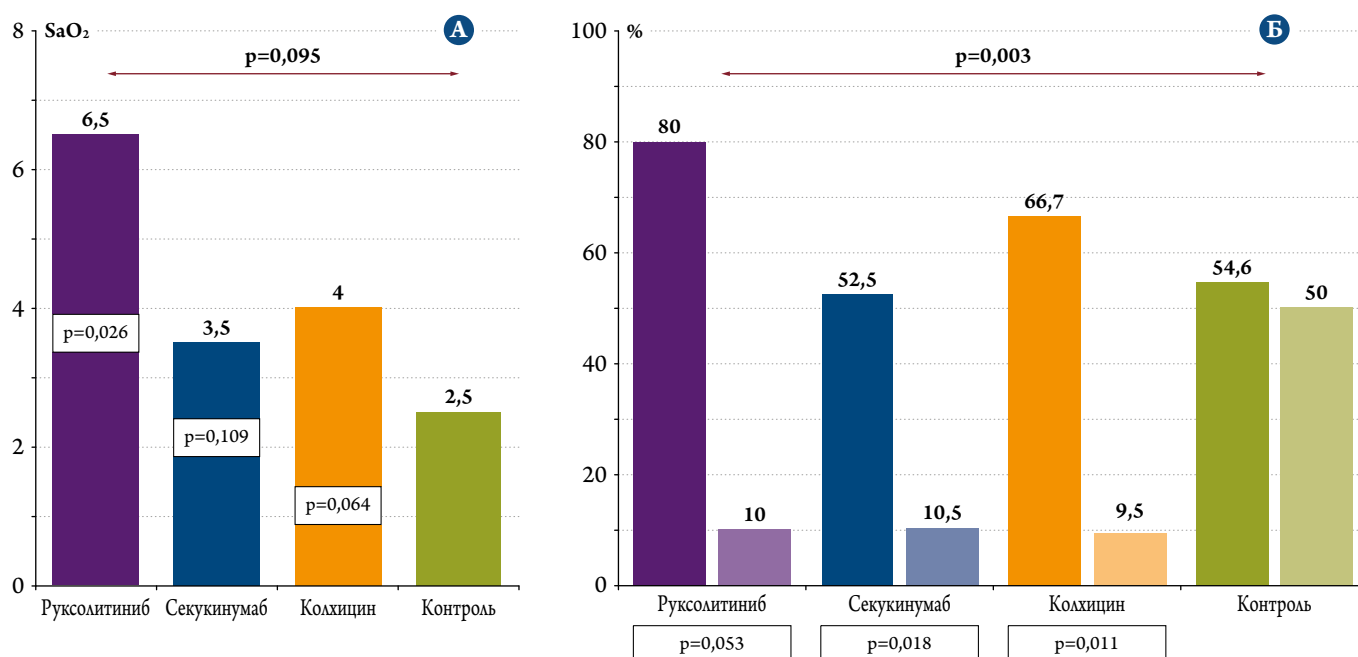
Для прояснения ситуации было выполнено сравнение объединенной группы противовоспалительной терапии ($n=51$) и группы контроля ($n=22$). В этом случае снижение оценок по ШОКС–КОВИД составило $3,97 \pm 4,01$ бал-

Таблица 2. Финальные данные пациентов в исследовании КОЛОРИТ на 12 ± 2 -й день лечения в стационаре или перед выпиской, если она наступила ранее

Показатель	Руксолитиниб (n=10)	Секукинумаб (n=20)	Колхицин (n=21)	Контроль (n=22)	P (сравнение 4 групп)
Клинические параметры					
Температура тела, °C	36,6 [36,5; 36,7]	36,5 [36,3; 36,5]	36,5 [36,2; 36,5]	36,5 [36,3; 36,8]	0,416
ЧДД в 1 мин	17,0 [16,0; 18,0]	17,0 [16,0; 18,0]	16,0 [16,0; 17,2]	18,0 [17,0; 19,0]	0,009
ЧСС, уд/мин	76,0 [69,2; 76,0]	76,0 [69,0; 80,2]	74,0 [68,0; 76,0]	80,0 [73,0; 85,8]	0,091
САД, мм рт. ст.	120 [118; 124]	120 [114; 125]	120 [120; 122]	119 [111; 124]	0,808
SaO ₂ , %	97,0 [97,0; 98,0]	98,0 [97,0; 99,0]	98,0 [97,0; 99,0]	96,5 [92,0; 98,0]	0,042
SO ₂ <94%, n (%)	0	1 (5,56)	1 (5,00)	6 (30,0)	0,028
Кислородная поддержка, n (%)	1 (10,0)	2 (10,5)	2 (9,52)	11 (50,0)	0,003
ИВЛ финальная, n (%)	1 (10,0)	0	1 (4,76)	2 (9,09)	0,670
Биохимические показатели					
СРБ, мг/дл	6,58 [5,37; 28,6]	9,98 [4,46; 17,8]	4,23 [2,47; 11,1]	22,8 [7,62; 95,9]	0,012
D-димер, мкг/дл	0,95 [0,46; 1,40]	0,77 [0,42; 1,22]	0,66 [0,36; 1,21]	1,14 [0,65; 2,07]	0,450
Фибриноген, г/л	5,37 [5,06; 6,57]	5,24 [4,38; 5,81]	4,16 [3,83; 5,34]	6,40 [5,79; 6,75]	0,018
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,96 [1,67; 2,49]	1,86 [1,42; 2,30]	1,83 [1,50; 2,22]	1,38 [1,03; 1,89]	0,193
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	3,44 [2,85; 4,00]	3,65 [2,91; 4,72]	2,89 [2,50; 4,21]	3,79 [2,74; 6,17]	0,488
Нейтрофилы/лимфоциты	1,92 [1,17; 2,31]	1,88 [1,53; 2,65]	1,72 [1,27; 1,87]	2,79 [1,63; 3,14]	0,111
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	416 [327; 545]	318 [272; 387]	361 [299; 374]	352 [314; 428]	0,174
Лимфоциты/СРБ	285 [89,8; 470]	199 [93,8; 423]	427 [155; 731]	60,9 [11,2; 216]	0,016
Глюкоза, ммоль/л	5,02 [4,90; 5,82]	5,97 [5,11; 8,14]	5,66 [5,24; 6,55]	5,09 [4,67; 5,63]	0,090
Креатинин, ммоль/л	95,5 [75,8; 105]	77,0 [69,0; 90,0]	88,0 [76,0; 94,0]	83,5 [74,2; 96,0]	0,386
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКДЕpi)	72,0 [65,2; 87,5]	78,0 [72,5; 94,0]	77,0 [74,0; 86,0]	85,5 [68,0; 97,2]	0,625
Общая оценка тяжести					
КТ (% поражения легких)	19,2 [10,2; 26,8]	23,9 [8,60; 51,9]	13,4 [6,95; 34,2]	34,0 [15,5; 49,1]	0,232
Оценка по ШОКС–КОВИД, баллы	3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [2,00; 3,25]	7,00 [4,00; 9,00]	0,005
Оценка по NEWS-2, баллы	1,00 [0,00; 3,00]	0,00 [0,00; 1,00]	1,00 [0,00; 3,00]	3,00 [2,75; 5,25]	0,002
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	12,0 [10,2; 14,0]	11,0 [9,75; 13,0]	13,0 [11,0; 15,0]	17,5 [12,5; 19,8]	0,026
Смерть + ВТЭО, n (%)	0	0	1 (4,76)	2 (9,09)	0,637

ЧДД – число дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SaO₂ – насыщение (сатурация) крови кислородом; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СРБ – С-реактивный белок; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения.

Рисунок 2. Динамика SaO_2 (А) и необходимости кислородной поддержки (Б) при лечении руксолитинибом (n=10), секукинумабом (n=20), колхицином (n=21) и у больных без противовоспалительной терапии (n=22) к 12±2-му дню лечения или перед выпиской



А – дельта сатурации кислорода; Б – потребность в кислородной поддержке.

ла в группе лечения и лишь – $0,94 \pm 4,63$ балла в группе контроля при статистической значимости различий ($p=0,026$).

Кроме того, важное значение имеет и величина финальных (после лечения в стационаре) других показателей, представленных в табл. 2.

В результате лечения во всех трех группах оценка по ШОКС–КОВИД к концу наблюдения составила 2–3 балла, что соответствует легкой стадии процесса, а в группе контроля этот показатель оставался равным 7 баллам ($p=0,005$), т. е. у пациентов, не получавших упреждающую противовоспалительную терапию, состояние оставалось умеренно тяжелым.

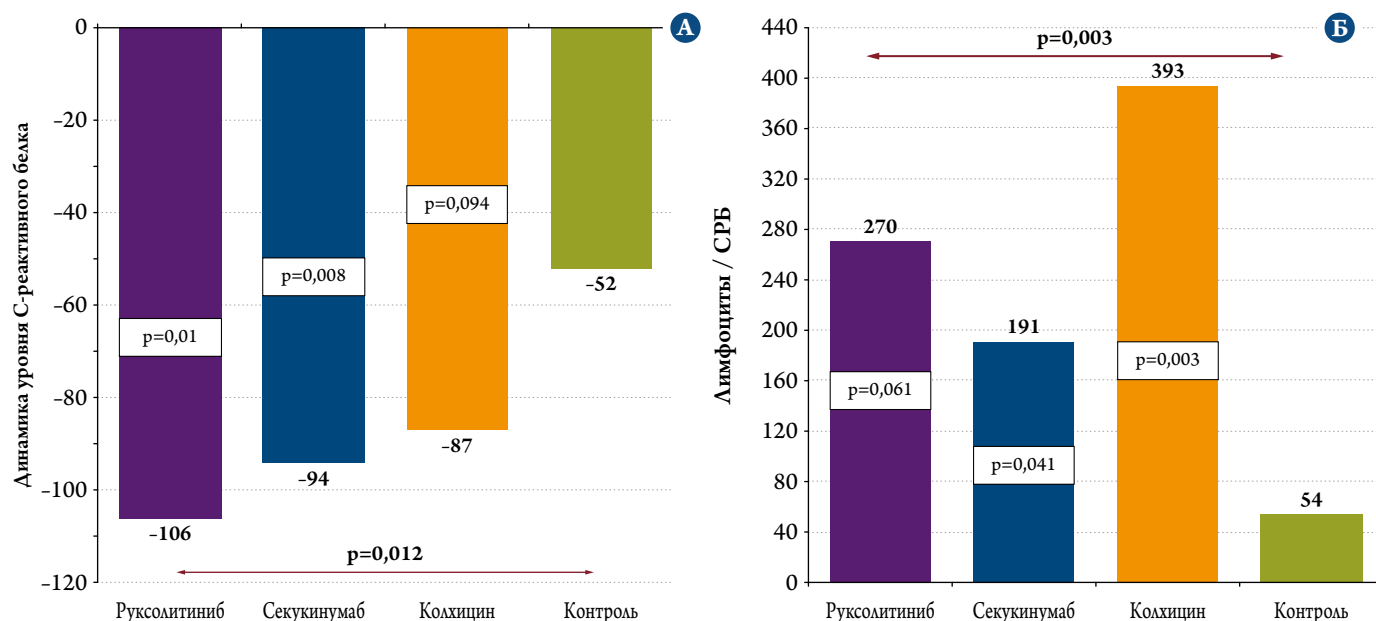
На рис. 1, Б представлена динамика клинических симптомов, характеризующих выраженность дыхательного дистресс-синдрома. Как видно, в трех группах противовоспалительной терапии достигнуто снижение оценки по шкале NEWS-2, статистически значимое при применении руксолитиниба и колхицина, и только тенденция к снижению при лечении секукинумабом ($p=0,072$). Однако различия с группой контроля были статистически значимыми ($p=0,031$). К концу терапии (табл. 2) в группах противовоспалительной терапии оценки по шкале NEWS-2 достигли 0–1 балла, что свидетельствует об устранении дистресс-синдрома. В группе контроля этот показатель соответствовал умеренной выраженности симптомов, требующей стационарного лечения в терапевтическом отделении.

На рис. 2, А представлена динамика SaO_2 . Исходно 77,8% пациентов в группе руксолитиниба имели SaO_2 менее 94%, в процессе лечения медиана SaO_2 увеличилась на 6,5% ($p=0,026$) до 97%, и SaO_2 выше 94% регистрировалась у всех пациентов (см. табл. 2). В группах секукинумаба и колхицина исходно 40 и 52,6% больных имели SaO_2 ниже 94% с приростом на 3,5 и 4,0% соответственно, достигнув показателя 98% в обеих группах. В группе контроля достигнутый средний уровень SaO_2 оставался ниже, чем в группах активной терапии – 96,5% ($p=0,042$), и ниже 94% у тех же 30% больных, что и исходно (табл. 2).

На рис. 2, Б представлена динамика потребности в кислородной поддержке. Во всех трех группах противовоспалительной терапии необходимость во вспомогательной вентиляции легких снижалась до 10%, в группе контроля динамики этого показателя не было. Различия во всех четырех группах достигли уровня статистической значимости ($p=0,003$).

Динамика маркеров выраженности воспаления представлена на рис. 3. Исходно уровень СРБ (основная вторичная конечная точка исследования) был в 18–27 раз выше нормы во всех группах пациентов. Концентрация СРБ нормализовалась в группе колхицина ($<5,0$ мг/дл), в группах руксолитиниба и секукинумаба СРБ остался в пределах двукратного превышения верхней границы нормы ($<10,0$ мг/дл). По стандартам МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова достижение уровня СРБ 10 мг/дл и ниже считалось достаточным для пере-

Рисунок 3. Динамика уровня СРБ (А) и соотношения лимфоциты/СРБ (Б) при лечении руксолитинибом (n=10), секукинумабом (n=20), колхицином (n=21) и без противовоспалительной терапии (n=22) к 12±2-му дню лечения или к моменту выписки, если она наступала ранее



СРБ – С-реактивный белок.

вода пациентов на амбулаторное лечение. В группе контроля этот показатель оставался повышенным более чем в 4 раза – 22,8 [7,62; 95,9] мг/дл. Различия во всех четырех группах достигли уровня статистической значимости ($p=0,012$).

На рис. 3, Б представлена динамика одного из наиболее точных маркеров выраженности системного воспаления – соотношения лимфоциты/СРБ, нормальная величина которого должна быть выше 100 единиц [13].

Исходно этот показатель во всех 4 группах был снижен в 7–13 раз. Как видно, во всех трех группах противовоспалительной терапии этот показатель статистически значимо и значительно вырос. В группе контроля прирост был в 3,5 раза меньше, чем в группе секукинумаба, в 5 раз меньше, чем при лечении руксолитинибом, и в 7,3 раза меньше, чем у пациентов, лечившихся колхицином. Различия по четырем группам статистически значимые ($p=0,013$).

Еще одной вторичной конечной точкой был анализ риска развития коагулопатии и риска тромботических и тромбоэмболических осложнений, в качестве критерия которой использовался уровень D-димера. Во всех группах этот показатель был умеренно повышенным исходно и не нормализовался ни в одной из групп в отсутствие различий между группами. Характерной чертой COVID-ассоциированной коагулопатии является гиперфибриногенемия (уровень фибриногена 6,60 г/л в группе руксолитиниба, 6,83 г/л в группе секукинумаба, 6,14 г/л в группе колхицина и 6,32 в группе контроля при норме

2–4 г/л) как проявление системного воспаления. После лечения имелась отчетливая тенденция к снижению уровня фибриногена во всех трех группах упреждающей противовоспалительной терапии, в отличие от группы контроля ($p=0,018$).

При оценке степени вовлеченности легких в патологический процесс необходимо помнить, что улучшение морфологической картины «запаздывает» по сравнению с клиническими и биохимическими показателями. Как видно из рис. 4, А, в группе контроля площадь поражения легких увеличивалась (на 8,96%), в группах противовоспалительного лечения площадь поражения имела тенденцию к снижению (суммарно на 0,75%, различия с группой контроля $p=0,08$).

На рис. 4, Б представлена длительность лечения в стационаре. Наименьшее время провели в клинике пациенты, лечившиеся секукинумабом. В группе контроля больным требовалось гораздо более длительное стационарное лечение – 17,5 дня ($p=0,026$).

В табл. 3 представлена сравнительная динамика клинических, биохимических показателей и оценки тяжести течения COVID-19 в трех группах пациентов, получавших различные противовоспалительные препараты.

Согласно представленным данным, статистически значимых различий в действии препаратов и изменений по первичной (балльные оценки по ШОКС–КОВИД) и вторичным (динамика СРБ, изменения D-димера и площади поражения легких по данным КТ) конечным точкам не выявлено.

Рисунок 4. Динамика площади поражения легких (А) и длительности пребывания в стационаре (Б) при лечении руксолитинибом (n=10), секукинумабом (n=20), колхицином (n=21) и без противовоспалительной терапии (n=22) через 12±2 дня лечения

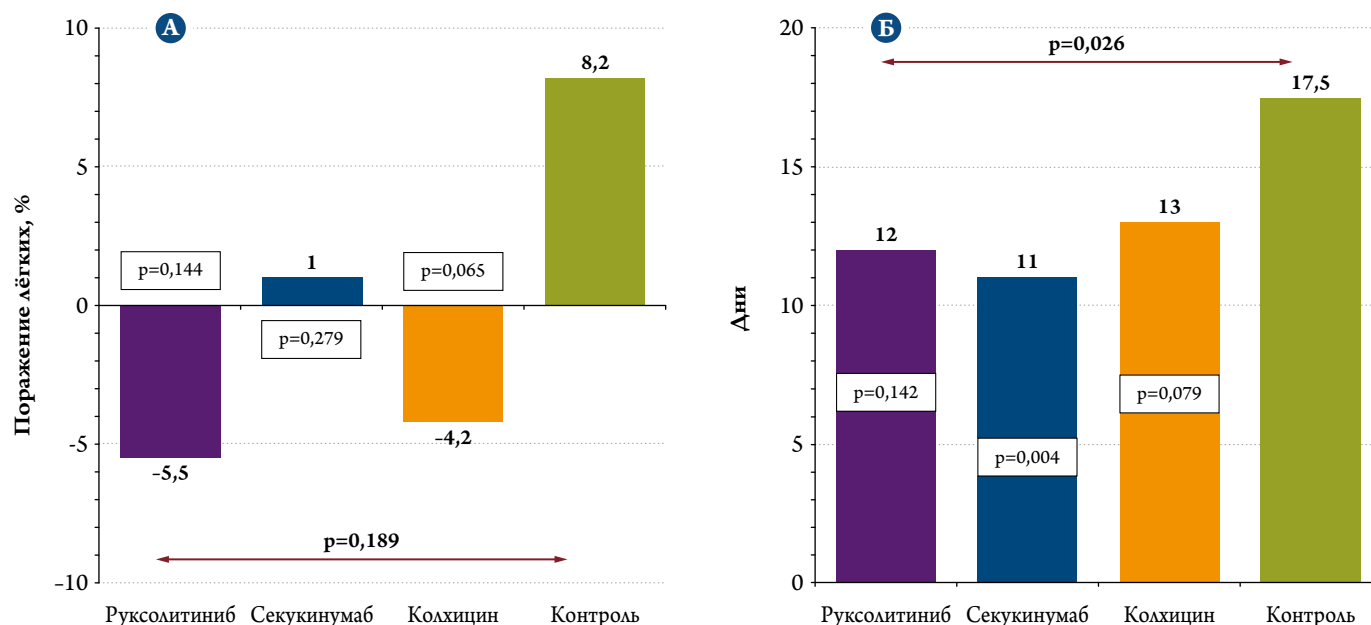


Таблица 3. Динамика состояния пациентов с COVID-19, получавших противовоспалительное лечение руксолитинибом (n=10), секукинумабом (n=20) или колхицином (n=21)

Показатель	Руксолитиниб (n=10)	Секукинумаб (n=20)	Колхицин (n=21)	P (сравнение 3 групп)
Клинические показатели				
Температура тела, °C, медиана	-0,10 [-0,55; 0,30]	-0,60 [-1,20; 0,00]	-0,90 [-1,20; -0,40]	0,025
ЧДД в 1 мин, медиана	0,00 [-2,00; 0,00]	-1,00 [-3,00; 0,00]	-2,00 [-4,00; -1,00]	0,286
ЧСС, уд/мин, медиана	-3,50 [-12,75; 4,75]	-4,50 [-10,50; 4,25]	-3,00 [-12,00; 3,00]	0,966
САД, мм рт. ст., медиана	-4,00 [-10,00; 6,00]	0,00 [-4,25; 5,00]	0,00 [-8,00; 10,0]	0,733
SaO ₂ %, медиана	6,50 [4,00; 9,50]	3,50 [1,25; 6,00]	4,00 [1,00; 6,00]	0,633
Биохимические показатели				
СРБ, мг/дл, медиана	-105,76 [-164,9; -78,5]	-94,46 [-156,2; 65,8]	-86,69 [-110,1; -41,1]	0,332
D-димер, мкг/дл, медиана	-0,23 [-0,58; 0,06]	-0,05 [-0,49; 0,31]	-0,23 [-0,88; 0,19]	0,679
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л, медиана	0,63 [0,42; 0,93]	0,56 [0,23; 1,05]	0,72 [0,53; 0,97]	0,529
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л, медиана	-1,08 [-2,19; 0,36]	-0,08 [-0,64; 0,38]	0,08 [-0,75; 1,07]	0,525
Креатинин, ммоль/л, медиана	-4,50 [-7,00; 3,75]	-5,50 [-23,75; 1,50]	-3,00 [-11,00; 8,00]	0,583
СКФр [СКДЕРi], мл/мин/1,73 м ² , средние	4,50 [-2,00; 7,75]	5,00 [-3,00; 20,8]	4,00 [-5,00; 8,00]	0,538
Глюкоза, ммоль/л, медиана	-0,64 [-0,79; -0,23]	-0,52 [-0,81; 2,68]	-0,03 [-0,26; 0,69]	0,332
Фибриноген, г/л, медиана	-1,42 [-2,22; 0,35]	-1,21 [-2,18; -0,84]	-1,22 [-2,27; 0,26]	0,959
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, средние	194 [116; 251]	133 [54,5; 196]	127 [69,0; 175]	0,234
Нейтрофилы/лимфоциты, медиана	-0,95 [-2,42; -0,65]	-1,12 [-3,63; -0,22]	-1,44 [-2,01; -0,67]	0,950
Лимфоциты/СРБ, медиана	270 [82,8; 462]	191 [88,2; 413]	393 [147; 727]	0,341
Общая оценка тяжести				
КТ легких (%), медиана	-5,50 [-9,07; 2,65]	1,00 [-6,55; 10,5]	-4,20 [-9,88; 2,22]	0,484
Оценка по ШОКС-КОВИД, баллы, медиана	-5,50 [-6,00; -5,00]	-4,00 [-6,00; -2,00]	-4,00 [-6,00; -2,25]	0,539
Оценка по шкале NEWS-2, баллы, медиана	-5,00 [-5,25; -3,00]	-2,50 [-4,50; -0,25]	-3,00 [-5,00; -2,00]	0,545

ЧДД – число дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SaO₂ – насыщение (сатурация) крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; ШОКС-КОВИД – шкала оценки клинического состояния КОВИД.

Обсуждение

Исследование КОЛОРИТ было посвящено лечению больных с COVID-19 умеренно тяжелого и тяжелого течения с риском развития «цитокинового шторма». В этом случае возникает вопрос о дополнительной противовоспалительной терапии. В качестве сигнала к ней можно рассматривать появление или сохранение лихорадки выше 37,5 °С, астении (выраженная слабость, апатия, снижение когнитивных функций, «затуманенность сознания»), лимфопении (менее 1200/мкл) и повышенного уровня СРБ к 7–9-му дню болезни при альфа- и бета-штаммах и уже к 3–4-му дню при дельта-штамме вируса SARS-CoV-2 [14, 15].

В программе КОЛОРИТ были использованы препараты с разными механизмами противовоспалительного действия: ингибитор внутриклеточных янус-киназ 1-го и 2-го типа руксолитиниб, активирующий передачу импульсов через систему транспортеров (STAT) и модулирующий аутоиммунный ответ [16]; ингибитор интерлейкина-17 (ИЛ-17) секукинумаб, прерывающий стимуляцию эндотелиальных и эпителиальных клеток, снижающий выброс цитокинов и «срыв» компенсаторных аутоиммунных реакций [17]; колхицин – известный противовоспалительный препарат, используемый для купирования обострений подагры [18]. Основным противовоспалительный эффект этого препарата при COVID-19 связан с блокадой инфламмосом и опосредованным снижением избыточной выработки цитокинов [19]. Кроме того, колхицин способен замедлять проникновение вирусов SARS-CoV-2 в ядро клетки и затруднять репликацию, снижая вирусную нагрузку за счет блокады тубулина [20].

В первом анализе исследования КОЛОРИТ (по типу случай–контроль) был продемонстрирован клинически значимый положительный противовоспалительный эффект колхицина (нормализация уровня СРБ, статистически значимое повышение отношения лимфоциты/СРБ и нормализация балльных оценок по ШОКС–КОВИД) по сравнению с группой контроля [21]. Однако споры об эффективности колхицина у стационарных больных не утихают. В мире проводилось много контролируемых исследований с колхицином. В последний мета-анализ вошло 8 контролируемых исследований (включая КОЛОРИТ) и более 16 тыс. пациентов. В крупнейшем из них – RECOVERY колхицин не влиял на прогноз у госпитализированных больных с COVID-19 [22]. В оставшихся семи (относительно небольших по объему) исследованиях были продемонстрированы мощный противовоспалительный эффект колхицина и значимое улучшение прогноза [23]. В исследование RECOVERY включались все госпитализированные пациенты с COVID-19 и уровнем СРБ в среднем 86 мг/дл, что гораздо ниже, чем в программе КОЛОРИТ. Только что закончилось рандомизированное сравнительное исследование ACT Inpatient Trial (более 2 600 пациентов), которое продемонстрировало противо-

воспалительный эффект, но не выявлено влияния на прогноз [24]. Включались все пациенты, госпитализированные с диагнозом COVID-19, и степень повышения уровня СРБ у них была в 3 раза меньше, чем в программе КОЛОРИТ. Следует отметить, что у пациентов, включенных в течение первых 13 нед, риск смерти и подключения к ИВЛ был существенно выше, и имела тенденция к снижению риска смерти, а потом с появлением менее опасных штаммов смертность снижалась, и эффект колхицина отсутствовал [25].

В нашем исследовании эффекты колхицина сравнивались с эффектами блокатора янус-киназ руксолитиниба и ингибитора ИЛ-17 секукинумаба. Статистически значимых различий по исходной тяжести состояния больных не было, хотя оценка по ШОКС составила 9 баллов в группе руксолитиниба и 6 баллов в группе секукинумаба. Все три препарата статистически значимо снижали степень воспаления, улучшали клиническое течение болезни, снижали степень тяжести по ШОКС–КОВИД и укорачивали длительность стационарного лечения. Формально, как следует из табл. 3, статистически значимых различий в действии трех исследованных препаратов не было, но количественно наибольший суммарный эффект выявлен при лечении руксолитинибом и несколько меньший – при использовании секукинумаба.

В настоящее время нет абсолютной уверенности в использовании любых противовоспалительных препаратов при лечении тяжелых форм COVID-19, кроме ГКС. Однако имеются определенные надежды. В Кохрейновском мета-анализе 6 исследований (и 4 с барицитинибом) по применению блокаторов янус-киназ продемонстрировано статистически значимое снижение смертности на 28% к 28-му дню ($n=11\,145$) и на 31% к 60-му дню болезни (2 исследования, $n=1\,626$). При этом выявлено минимальное влияние на клиническое состояние и потребность в кислородной поддержке. Однако в исследованиях, проведенных в РФ, было отмечено позитивное действие барицитиниба на процессы воспаления и степень поражения легких [26]. Контролируемое исследование с руксолитинибом полностью подтвердило полученные нами данные об уменьшении поражения легких по данным КТ, хотя снижение смертности было статистически незначимым [27]. Таким образом, ингибиторы янус-киназ, в том числе руксолитиниб, являются реальным вариантом упреждающей противовоспалительной терапии.

Третьим исследованным препаратом был ингибитор ИЛ-17 секукинумаб, основным показанием к применению которого служит псориаз [28]. По степени противовоспалительного действия и влияния на клинический статус пациентов с COVID-19 он незначимо уступал руксолитинибу и колхицину. Однако положительный эффект секукинумаба был подтвержден не во всех исследованиях. Например, в исследовании BISHOP его приме-

нение было безопасным, но не влияло на прогноз у пациентов, правда, в данном исследовании исходный уровень СРБ составлял 43 мг/дл, что заставляет усомниться в показаниях к упреждающей противовоспалительной терапии [29]. В РФ больше опыта применения другого блокатора ИЛ-17 – нетакимаба в лечении новой коронавирусной инфекции. В одном из наиболее ранних исследований продемонстрированы противовоспалительный эффект и улучшение оксигенации без статистически значимого снижения потребности в респираторной поддержке и риска смерти [30]. В ретроспективном исследовании, в котором критерии включения предполагали исходный уровень СРБ выше 60 мг/дл, как и в программе КОЛОРИТ, продемонстрированы отличные результаты, и нетакимаб превзошел по противовоспалительной и клинической эффективности ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб [15]. Аналогично при сравнении ингибитора ИЛ-17 нетакимаба с блокатором рецепторов к ИЛ-6 тоцилизумабом и блокатором янус-киназ барицитинибом в observational исследовании в Москве продемонстрирован преимущественный противовоспалительный эффект обоих антицитокиновых препаратов [31]. В этом исследовании наименее впечатляющий результат получен при применении барицитиниба.

Однако, как и в программе КОЛОРИТ, все три типа упреждающей терапии были статистически значимо эффективнее, чем лечение без противовоспалительных препаратов. И все же однозначных выводов об эффективности блокаторов ИЛ-17 и целесообразности их применения в качестве упреждающей противовоспалительной терапии у пациентов с COVID-19 умеренно тяжелого и тяжелого течения сделать невозможно.

Создается впечатление, что не тип противовоспалительного препарата и механизм действия, а правильно выбранные показания к их назначению определяют успех терапии. Всем больным, попавшим в стационар с умеренно тяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, необходима терапия, включающая комбинацию ГКС и антикоагулянтов. Только при невозможности переломить ситуацию на фоне сохраняющейся лихорадки, астении, неснижающегося уровня СРБ и увеличения (или в отсутствие уменьшения) площади поражения легких при вирусной пневмонии необходимо немедленное проведение упреждающей противовоспалительной терапии.

В порядке выраженности противовоспалительных эффектов следует предпочесть блокаторы янус-киназ (в наших исследованиях – руксолитиниб или барицитиниб), затем колхицин и наименее выраженный эффект зафиксирован у ингибиторов ИЛ-17 (секукинумаб или нетакимаб). В литературе имеются сведения об эффективности блокаторов рецепторов к ИЛ-6 (тоцилизумаб), хотя их действие становилось статистически значимым только в сочетании с ГКС [32]. При этом нельзя забывать и об экономических факто-

рах. Если принять стоимость курсового лечения COVID-19 тяжелого течения колхицином за единицу, то стоимость лечения антагонистами ИЛ-17 будет в 11–15 раз дороже, ингибиторами янус-киназ – в 18–20 раз дороже и тоцилизумабом – в 24 раза дороже. Есть надежда, что новые штаммы вируса SARS-CoV-2 будут реже вызывать «цитокиновый шторм». На фоне вакцинации и появления новых специфических противовирусных препаратов можно будет эффективно лечить пациентов еще на стадии вирусемии. К таким препаратам относится, например, МИР-19, который интерферирует с РНК вируса в клетке, нарушая его способность к репликации, и применяется в виде ингаляций [33]. Молнупиравир связывается с вирусом SARS-CoV-2 и индуцирует РНК-мутагенез вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), блокируя способность репликации вируса [34]. Паксловид (нирматрелвир в комбинации с ритонавиром) – противовирусный препарат, который действует как пероральный активный ингибитор 3С-подобной протеазы, необходимой для активации вируса SARS-CoV-2 [35]. Однако при неуклонном прогрессировании заболевания упреждающая противовоспалительная терапия останется необходимым способом спасения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Выводы

1. При тяжелом течении COVID-19 с развитием вирусной пневмонии и риске развития «цитокинового шторма» (сохранение лихорадки выше 37,5 °С, астении, лимфопении и повышенного уровня СРБ к 7–9-му дню болезни) упреждающая противовоспалительная терапия руксолитинибом, колхицином и секукинумабом статистически значимо снижает выраженность воспаления, предотвращает прогрессирование болезни и сопровождается клиническим улучшением.
2. Статистически значимых отличий между тремя препаратами не зафиксировано.

Ограничение исследования

Группа контроля была набрана по принципу случай–контроль, и сравнение трех препаратов с контролем является исследованием случай–контроль.

Следует также учитывать малое число пациентов в группах, что могло не позволить выявить статистически значимые различия между противовоспалительными препаратами.

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.10.2022

- COVID-19 Coronavirus: Official information about coronavirus in Russia. [Russian: Коронавирус COVID-19: Официальная информация о коронавирусе в России] [Интернет] Available at: <https://stopkoronavirus.rf/>
- COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer. [Интернет] Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/russia/>
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Akopyan Zh.A., Matskeplishvili S.T., Plisyk A.G. et al. Proactive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Series and Study Design: COLchicine versus ruxolitinib and secukinumab in open prospective randomized trial (COLORIT). *Kardiologiya*. 2020;60(9):4–21. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Акопян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т., Плисюк А.Г. и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: колхицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология*. 2020;60(9):4–21]. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1338
- The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (RE-ACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S. et al. Steroid pulse -therapy in patients With coronAvirus Pneumonia (COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Мацкеплишвили С.Т., Краснова Т.Н., Малахов П.С. и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТНИК). *Кардиология*. 2020;60(6):15–29]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 13 (14.10.2021). Av. at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach-000/058/211/original/BMP-13.pdf>. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (14.10.2021). Доступно на: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach-000/058/211/original/BMP-13.pdf>]
- Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center. COLchicine Versus Ruxolitinib and Secukinumab In Open Prospective Randomized Trial (COLORIT). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04403243. Av. at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403243>. 2020.
- Department of Health of the City of Moscow. Order of the Department of Health of the City of Moscow dated 06.04.2020 No. 355 “On the algorithm of actions of a doctor upon admission to the hospital of a patient with suspected community-acquired pneumonia of presumably coronavirus etiology”. Av. at: <https://www.mos.ru/dzdrav/documents/departments-acts/view/239551220/?ysclid=lbnyb4e7c547108316>. [Russian: Департамент здравоохранения города Москвы. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 06.04.2020 № 355 «Об алгоритме действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию предположительно коронавирусной этиологии». Доступно на: <https://www.mos.ru/dzdrav/documents/departments-acts/view/239551220/?ysclid=lbnyb4e7c547108316>]
- Morozov S.P., Protchenko D.N., Smetanina S.V., Andreychenko A.E., Ambrosi O.E., Balanyuk E.A. et al. Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: Preprint No. CDT - 2020 - I. The series «Best practices of radiation and instrumental diagnostics». Issue 65 - M.: GBUZ «NPCC DiT DZM». - 60p. Av. at: <https://niiioz.ru/upload/iblock/19e/19e3ed390740eaa8ffe5f853f3d7e032.pdf>. [Russian: Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., Андреевиченко А.Е., Амброси О.Е., Баланюк Э.А. и др. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ - 2020 - I. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 65 - М.: ГБУЗ «НПЦ ДИТ ДЗМ», - 60с. Доступно на: <https://niiioz.ru/upload/iblock/19e/19e3ed390740eaa8ffe5f853f3d7e032.pdf>]
- Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19? Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Kardiologiya*. 2020;60(11):35–41. [Russian: Мареев В.Ю., Бергамбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35–41]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
- Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units – the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–60. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2
- MNOC MSU. COVID-19 treatment protocol. Av. at: <http://www.mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf>. 2019. [Russian: Медицинский центр МГУ. Протокол лечения COVID-19. 2019. Доступно на: <http://www.mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf>]
- Ullah W, Basyal B, Tariq S, Almas T, Saeed R, Roomi S et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(7):415–22. DOI: 10.14740/jocmr4227
- Kamalov A.A., Mareev V.Yu., Orlova Ya.A. Conceptual approaches to finding effective treatment for a new coronavirus infection at different stages. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):43–50. [Russian: Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. 2021;76(1):43–50]. DOI: 10.15690/vramn1402
- Maslennikov R, Ivashkin V, Vasilieva E, Chipurik M, Semikova P, Semenov V et al. Interleukin 17 antagonist netakimab is effective and safe in the new coronavirus infection (COVID-19). *European Cytokine Network*. 2021;32(1):8–14. DOI: 10.1684/ecr.2021.0463
- Elli EM, Barate C, Mendicino F, Palandri F, Palumbo GA. Mechanisms Underlying the Anti-inflammatory and Immunosuppressive Activity of Ruxolitinib. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1186. DOI: 10.3389/fonc.2019.01186
- Bulat V, Situm M, Azdajic MD, Likic R. Potential role of IL-17 blocking agents in the treatment of severe COVID-19? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(3):1578–81. DOI: 10.1111/bcp.14437
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*. 2020;72(6):744–60. DOI: 10.1002/acr.24180
- Martinez GJ, Celermaier DS, Patel S. The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation. *Atherosclerosis*. 2018;269:262–71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.027
- Lu Y, Chen J, Xiao M, Li W, Miller DD. An Overview of Tubulin Inhibitors That Interact with the Colchicine Binding Site. *Pharmaceutical Research*. 2012;29(11):2943–71. DOI: 10.1007/s11095-012-0828-z
- Mareev V.Yu., Orlova Ya.A., Plisyk A.G., Pavlikova E.P., Akopyan Zh.A., Matskeplishvili S.T. et al. Proactive anti-inflammatory therapy with colchicine in the treatment of advanced stages of new

- coronavirus infection. The first results of the COLORIT study. *Kardiologiya*. 2021;61(2):15–27. [Russian: Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Плисюк А.Г., Павликова Е.П., Аюбян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т. и др. Упреждающая противовоспалительная терапия колхицином в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции. Первые результаты исследования КОЛОРИТ. *Кардиология*. 2021;61(2):15–27]. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1560
22. RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(12):1419–26. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00435-5
23. Chiu L, Lo C-H, Shen M, Chiu N, Aggarwal R, Lee J et al. Colchicine use in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2021;16(12):e0261358. DOI: 10.1371/journal.pone.0261358
24. Eikelboom J, Rangarajan S, Jolly SS, Belley-Cote EP, Whitlock R, Beresh H et al. The Anti-Coronavirus Therapies (ACT) Trials: Design, Baseline Characteristics, and Challenges. *CJC Open*. 2022;4(6):568–76. DOI: 10.1016/j.cjco.2022.02.010
25. European Society of Cardiology. COVID-19 inpatients do not gain from aspirin and rivaroxaban combined or colchicine alone. 2022. [Интернет] Available at: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/COVID-19-inpatients-do-not-gain-from-aspirin-and-rivaroxaban-combined-or-colchicine-alone>
26. Khripun A.I., Starshinin A.V., Antipova Yu.O., Lysenko M.A., Urozhayeva Yu.V., Gavrilenko O.F. et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment. *Therapeutic Archive*. 2022;94(5):668–74. [Russian: Хрипун А.И., Старшинин А.В., Антипова Ю.О., Лысенко М.А., Урожаева Ю.В., Гавриленко О.Ф. и др. Опыт применения левилимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):668–74]. DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201676
27. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(1):137–146.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
28. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(1):145–154.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.024
29. Resende GG, da Cruz Lage R, Lobé SQ, Medeiros AF, Costa e Silva AD, Nogueira Sá AT et al. Blockade of interleukin seventeen (IL-17A) with secukinumab in hospitalized COVID-19 patients – the BISHOP study. *Infectious Diseases*. 2022;54(8):591–9. DOI: 10.1080/23744235.2022.2066171
30. Avdeev SN, Trushenko NV, Tsareva NA, Yaroshetskiy AI, Merzhoeva ZM, Nuralieva GS et al. Anti-IL-17 monoclonal antibodies in hospitalized patients with severe COVID-19: A pilot study. *Cytokine*. 2021;146:155627. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155627
31. Bryushkova EA, Skatova VD, Mutovina ZY, Zagrebneva AI, Fomina DS, Kruglova TS et al. Tocilizumab, netakimab, and baricitinib in patients with mild-to-moderate COVID-19: An observational study. *PLOS ONE*. 2022;17(8):e0273340. DOI: 10.1371/journal.pone.0273340
32. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (RE-ACT) Working Group, Domingo P, Mur I, Mateo GM, Gutierrez M del M, Pomar V et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2021;326(6):499. DOI: 10.1001/jama.2021.11330
33. Khaitov M, Nikonova A, Shilovskiy I, Kozhikhova K, Kofiadi I, Vishnyakova L et al. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2021;76(9):2840–54. DOI: 10.1111/all.14850
34. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(6):509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
35. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wise-mandle W et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(15):1397–408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542

Агеев А. А.¹, Кожевникова М. В.¹, Емельянов А. В.¹, Кривова А. В.¹, Шумская Ю. Ф.², Мусаева Л. М.¹, Попова Л. В.¹, Найманн Ю. И.¹, Абдуллаева Г. Б.¹, Привалова Е. В.¹, Беленков Ю. Н.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на функциональные изменения сердца в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Цель	Оценка функциональных изменений сердца в отдаленном периоде после коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ХСН.
Материал и методы	Изучены истории болезни 54 пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в период с января 2021 г. по январь 2022 г., у которых ранее была диагностирована ХСН II–III функционального класса по классификации NYHA (средний возраст 69,1±9,7 года). Выделены 2 группы сравнения: СН с ФВ ЛЖ >50% (n=39) и <50% (n=15). С помощью эхокардиографии оценивали изменение ФВ ЛЖ и систолического давления в легочной артерии (СДЛА) через 5–6 мес после перенесенной инфекции COVID-19.
Результаты	В среднем через 5,8 мес у всех пациентов с ХСН после перенесенного COVID-19 ФВ ЛЖ снизилась (медиана разницы 2,5%; 95% доверительный интервал – ДИ 6,99×10 ⁻⁵ –4,99), СДЛА увеличилось (медиана разницы 8 мм рт. ст.; 95% ДИ 4,5–12,9). В группе СН с ФВ ЛЖ <50% снижение ФВ было более значимым, чем в группе с ФВ ЛЖ >50% (6,9 и 0,7% соответственно; p=0,037), при этом фенотип ХСН не влиял на изменение СДЛА (p=0,4). Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что на снижение ФВ ЛЖ в динамике достоверно влияет исходно сниженная ФВ ЛЖ, а на изменение СДЛА – степень снижения ФВ ЛЖ, наличие дислипидемии и терапии статинами. При этом многофакторный анализ показал, что прогностически значимыми для изменения ФВ ЛЖ в отдаленном периоде после перенесенной инфекции COVID-19 являются мужской пол (отношение шансов – ОШ 5,92; 95% ДИ 1,31–26,75; p=0,014), исходная ФВ ЛЖ <50% (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,8–0,96; p<0,001); изменение СДЛА зависело от наличия дислипидемии (ОШ 0,08; 95% ДИ 0,01–0,84; p=0,018).
Заключение	По данным исследования, перенесенная инфекция COVID-19 в отдаленном периоде может влиять на течение ХСН, причем у пациентов с СН и ФВ <50% отмечается прогрессирование систолической дисфункции и СДЛА, а у пациентов с ФВ >50% – изолированное повышение СДЛА.
Ключевые слова	SARS-CoV-2; COVID-19; хроническая сердечная недостаточность; эхокардиография; фракция выброса левого желудочка; систолическое давление в легочной артерии; легочная гипертензия
Для цитирования	Ageev A.A., Kozhevnikova M.V., Emelyanov A.V., Krivova A.V., Shumskaya Yu.F., Musaeva L.M. et al. The Effect of COVID-19 on Long-Term Cardiac Function in Patients With Chronic Heart Failure. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(12):23–29. [Russian: Агеев А.А., Кожевникова М.В., Емельянов А.В., Кривова А.В., Шумская Ю.Ф., Мусаева Л.М. и др. Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на функциональные изменения сердца в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. <i>Кардиология</i> . 2022;62(12):23–29].
Автор для переписки	Агеев Антон Александрович. E-mail: anton.ageev1945@gmail.com

Введение

11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии, вызванной распространением коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19) [1]. С того времени и по настоящий момент в мире от COVID-19 умерли более 6,3 млн человек, а в России – более 373 тыс. человек, и этот показатель продолжает увеличиваться [2]. Более чем в 25% случаев причиной смерти этих пациентов были осложнения сердеч-

но-сосудистых заболеваний (ССЗ): ОКС, декомпенсация ХСН, тромбоэмболия легочной артерии, остановка сердечной деятельности, инсульт [3, 4]. Важно отметить, что сердечно-сосудистые осложнения (ССО) и по настоящее время являются одной из основных причин высокой смертности пациентов кардиологического профиля во время заболевания COVID-19, в частности из-за развития в острый период инфекции миокардита, инфаркта

миокарда, васкулита коронарных артерий, угрожающих жизни аритмий [5, 6]. Данные патологические изменения могут возникать на фоне интерстициальной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, так называемого цитокинового шторма и/или септического шока – стигм тяжелого течения COVID-19. Однако не все пациенты, в том числе кардиологического профиля, переносили заболевание в тяжелой форме. Более того, в большинстве случаев оно протекало в легкой форме, сопровождаясь лихорадкой, сухим кашлем, слабостью, ломящими болями в мышцах и иногда потерей обоняния [5, 7]. На фоне этих жалоб пациенты с ССЗ могли не обращаться за медицинской помощью в момент заболевания COVID-19.

Однако в процессе наблюдения за пациентами в отдаленном периоде, перенесшими COVID-19, было обнаружено, что ССО манифестируют и после выздоровления в рамках постковидного синдрома, что служит поводом для госпитализаций. Причинами этих осложнений являются повреждение кардиомиоцитов, легочной ткани и эндотелия сосудов в остром периоде, которые приводят в дальнейшем как к формированию участков фиброза миокарда и автономной дисфункции, так и к повреждению интерстициальной ткани, паренхимы легких [8]. На фоне этого формируется транзиторная, а в дальнейшем, при развитии фиброза легких, постоянная легочная гипертензия (ЛГ), что в совокупности с хроническим повреждением миокарда приводит к значительному повышению риска смерти у пациентов с ССЗ. В свою очередь, к постепенному формированию ЛГ могут приводить и сопутствующие заболевания легких, а коронавирусная инфекция будет лишь усугублять ее за счет механизмов, описанных выше. В результате совместного воздействия инфекционных и неинфекционных факторов постепенно увеличивается постнагрузка, а со временем развиваются дисфункция и дилатация правых отделов сердца, приводящие к дебюту или прогрессированию ХСН [9–13].

Опубликован ряд исследований, посвященных особенностям изменения ЭхоКГ-картины на фоне COVID-19, однако эти работы относились преимущественно к острому периоду COVID-19 [14] и включали пациентов со средним и тяжелым течением заболевания с повреждением легочной ткани по данным КТ более 50%. Описано развитие систолической дисфункции ЛЖ, вызванной ОКС, васкулитом мелких сосудов и миокардитом [15]. В то же время работ, посвященных дисфункции правых отделов сердца, которая вызвана повреждением интерстициальной легочной ткани и паренхимы, тромбозами и тромбоэмболиями сосудов легких, еще меньше. Наконец, опубликованы единичные статьи, оценивающие состояние миокарда пациентов в отдаленном периоде у пациентов с легким течением COVID-19 в анамнезе [16].

С учетом изложенного решено провести ретроспективный сравнительный анализ доступных эхокардиографических параметров у пациентов с ХСН, перенесших COVID-19, и оценить вклад различных факторов в формирование функциональных изменений сердца в отдаленном периоде наблюдения.

Цель

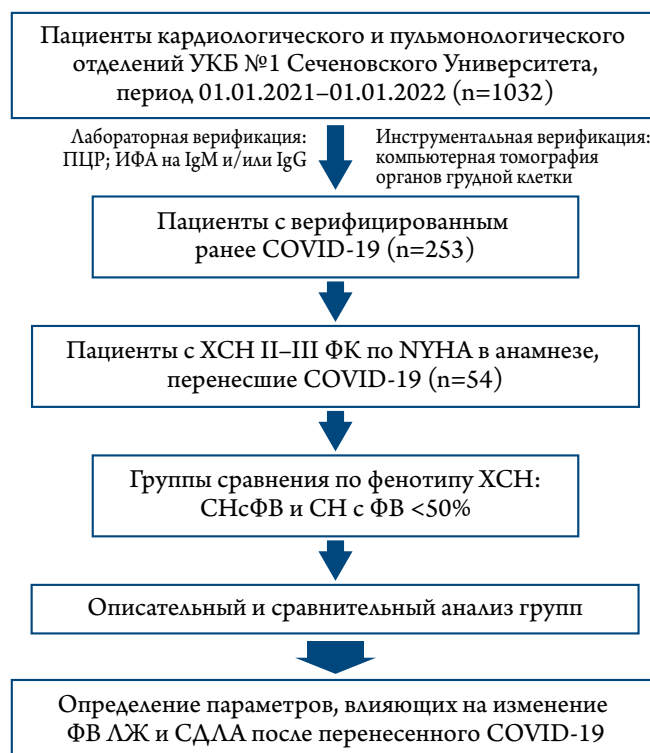
Определение функциональных изменений сердца и влияние на них COVID-19 в отдаленном периоде после перенесенной инфекции у пациентов с ХСН.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование (рис. 1).

Для выполнения исследования были проанализированы 1032 истории болезней общесоматических пациентов кардиологического и пульмонологического отделений клинической больницы №1 Сеченовского Университета, находившихся на стационарном лечении в период с 01.2021 по 01.2022. Среди них были выбраны 253 пациента в возрасте ≥ 25 лет, перенесших инфекцию COVID-19 (диагностированную посредством полимеразной цепной реакции и/или иммуноферментного анализа на антитела классов М и G к вирусу инфекции COVID-19) в любой форме (от бессимптомного до тяжелого течения с поражением легких более 75% по данным КТ).

Рисунок 1. Схема проведенного когортного исследования



СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Выбраны 54 пациента с диагнозом ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA, установленным до перенесенной инфекции COVID-19. Пациенты распределены по фенотипу СН с учетом ФВ ЛЖ после перенесенного COVID-19: СН с сохранной ФВ (СНсФВ; $n=39$), СН с низкой и умеренно сниженной ФВ (СНнФВ, СНусФВ). В связи с общими подходами к лечению пациентов с СНнФВ и СНусФВ мы объединили их в единую группу СН с ФВ $<50\%$ ($n=15$).

Для оценки функциональных изменений сердца использовали ЭхоКГ, представленные в электронной медицинской документации исследуемых пациентов. ЭхоКГ выполняли с использованием коммерческого стационарного оборудования («Aplio 500») в период плановых госпитализаций пациентов как до, так и после перенесенного COVID-19 (в среднем спустя 5,8 мес и не связанных с острым периодом инфекции).

Оценивали следующие параметры ЭхоКГ, доступные в медицинской документации: ФВ ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

В качестве конечных точек исследования были выбраны изменения функциональных параметров сердца: ФВ ЛЖ как ключевого маркера насосной функции сердца, и СДЛА, отражающего степень ЛГ, в отдаленном периоде после перенесенной инфекции COVID-19.

В целях анализа данных использовали программную среду и язык R 3.6.3. Проверка нормальности распределения данных выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для представления количественных показателей были использованы среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) в формате $M \pm SD$, если показатель имел нормальное распределение, или медиана (Me) и межквартильный промежуток [$Q1$; $Q3$] (в формате $Me [Q1; Q3]$), в противном случае. Для категориальных и качественных признаков определяли долю и абсолютное количество значений. Сравнение ФВ ЛЖ и СДЛА до и после инфекции COVID-19 выполняли с помощью вычисления одностороннего критерия Вилкоксона для спаренных переменных. Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводили на основании t -теста для переменных с нормальным распределением; для переменных с распределением, отличающимся от нормального, – с помощью U -критерия Манна–Уитни. Для оценки влияния факторов на исходы использовали регрессионный анализ (линейные регрессии с одним фактором и с добавлением ковариат). Значимые факторы были включены в единое уравнение многомерной регрессии. Уровнем статистической значимости во всех случаях считали значение 0,05, поправку на множественность сравнения не вводили, так как анализ носил описательный характер.

Результаты

Характеристики исследуемых пациентов с ХСН, перенесших COVID-19, а также степень поражения легочной ткани, по данным КТ, в острый период инфекции, представлены в табл. 1.

Структура заболеваний у исследуемых пациентов с ХСН представлена в табл. 2.

В табл. 3 представлены числовые значения ФВ ЛЖ и СДЛА у пациентов с ХСН.

При анализе с помощью критерия Вилкоксона отмечено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ для всей популяции исследования, при этом медиана различий составила 2,5% (95% доверительный интервал – ДИ $6,99 \times 10^{-5}$ –4,99). СДЛА в популяции исследования статистически значимо увеличилось после перенесенной коронавирусной инфекции, медиана различий составила 8 мм рт. ст. (95% ДИ 4,5–12,99).

При сравнении изменения ФВ ЛЖ в зависимости от фенотипа ХСН отмечено более выраженное сниже-

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19

Параметр	Значение
Возраст, годы	69,1 $\pm$ 9,7
Пол	
• мужчины	44,4%
• женщины	55,6%
Индекс массы тела, кг/м ²	30,6 $\pm$ 7,1
Степень поражения легочной ткани по данным КТ (% поражения легочной ткани от общего объема легких)	
0	32 (59,2)
1-я (1–25%)	10 (18,5)
2-я (26–50%)	7 (13)
3-я (51–75%)	3 (5,6)
4-я (76–100%)	2 (3,7)

Таблица 2. Структура заболеваний пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19

Структура заболеваний	Число пациентов	% от общего числа
Интерстициальное поражение легких как исход перенесенного COVID-19	8	14,8
Бронхиальная астма	6	11,1
Гипертоническая болезнь	43	79,6
Ишемическая болезнь сердца	25	46,3
Фибрилляция предсердий	29	53,7
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака	5	9,3
Сахарный диабет/нарушение толерантности к глюкозе	26	48,1
Хроническая болезнь почек с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	17	31,5
Дислипидемия	41	75,9

СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле расчета MDRD.

Таблица 3. Эхокардиографические параметры пациентов с различными фенотипами ХСН, перенесших COVID-19

Показатель ЭхоКГ	Группа СНсФВ, ФВ ЛЖ >50% (n=39)		Группа СН с ФВ ЛЖ <50% (n=15)	
	до COVID-19	после COVID-19	до COVID-19	после COVID-19
ФВ ЛЖ, %	59±7,5	58,3±4,8	45,4±8,6	38,5±7,1
СДЛА <30 мм рт. ст.	24 [20; 34,5]	35 [24,5; 45]	31,27±12,8	43,6±15,4

Для представления данных СДЛА в группе СНсФВ, ФВ ЛЖ >50%, распределение которых по результатам теста Шапиро–Уилка отличается от нормального, использованы медиана и межквартильный интервал, формат представления Ме [Q1; Q3], для всех остальных данных (распределение которых нормальное) использовано среднее и стандартное отклонение, формат представления $M \pm SD$.

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Таблица 4. Факторы, влияющие на увеличение СДЛА у пациентов с ХСН после перенесенного COVID-19, по данным однофакторного регрессионного анализа

Фактор	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Изменение ФВ ЛЖ	0,92 (0,84–1)	0,037
Наличие дислипидемии	0,21 (0,06–0,79)	0,018
Терапия статинами	0,24 (0,05–0,93)	0,046

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДИ – доверительный интервал.

ние после перенесенной COVID-19 в группе СН с ФВ ЛЖ <50% (6,9% в сравнении с 0,7% в группе СНсФВ; $p=0,037$). При оценке изменения СДЛА фенотип ХСН не играл значительной роли ($p=0,4$).

Далее с целью установления факторов, способных повлиять на изменение ФВ ЛЖ и СДЛА после перенесенного COVID-19, мы провели последовательно одно- и многофакторный регрессионные анализы по данным конечным точкам. Для этого были использованы следующие параметры: данные ЭхоКГ, общие характеристики пациентов (пол, возраст, индекс массы тела), сопутствующие заболевания, в том числе дислипидемия и лечение статинами.

Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что на снижение ФВ ЛЖ в динамике достоверно влияет исходный фенотип ХСН с ФВ ЛЖ <50% (отношение шансов 0,91 (95% ДИ 0,83–0,98); $p=0,006$), а на изменение СДЛА – степень снижения ФВ ЛЖ, наличие дислипидемии и терапия статинами (табл. 4).

После проведения многофакторного регрессионного анализа было определено, что как исходно сниженная ФВ ЛЖ, так и мужской пол повышают риск снижения ФВ ЛЖ после перенесенного COVID-19 (табл. 5). На увеличение СДЛА у пациентов с ХСН после перенесенного COVID-19 по данным многомерного регрессионного анализа повлияло только наличие дислипидемии.

Обсуждение

Наше исследование показало достоверное ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХСН через 5–6 мес после перенесенной инфекции COVID-19. При этом статистически значимое сниже-

Таблица 5. Результаты многофакторного регрессионного анализа

Параметр сравнения	Отношение шансов (95% ДИ)		p
	без учета всех ковариат	с учетом всех ковариат	
Показатели, влияющие на изменение ФВ ЛЖ			
ФВ ЛЖ до COVID-19	0,91 (0,83–0,98)	0,88 (0,8–0,96)	<0,001
Пол, мужской	2,4 (0,71–8,11)	5,92 (1,31–26,75)	0,014
Показатели, влияющие на изменение СДЛА			
Дислипидемия	0,21 (0,06–0,79)	0,08 (0,01–0,84)	0,018

ДИ – доверительный интервал; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

ние ФВ ЛЖ отмечено только в группе СНсФВ и СНусФВ, в то время как СДЛА увеличивалось вне зависимости от фенотипа СН.

Наши данные продемонстрировали, что степень поражения легких в острый период инфекции не влияла на изменение СДЛА в отдаленном периоде (около 6 мес). Более того, сформировавшееся у 14,8% пациентов интерстициальное поражение легких вследствие перенесенного COVID-19 также не было связано с последующим прогрессированием СДЛА и снижением ФВ ЛЖ. При этом необходимо отметить, что большинство включенных в исследование пациентов перенесли COVID-19 без поражения легочной ткани, по данным КТ, или же с поражением менее 50% легочной ткани.

Мы также оценивали вклад бронхолегочной патологии в ухудшение течения ХСН. Известно, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) повышает риск госпитализации у пациентов с COVID-19 [17], однако эта патология была зафиксирована только у 2 пациентов изученной когорты. В связи с этим она оказалась за рамками нашего ретроспективного анализа, и сделать однозначный вывод в отношении вклада этого заболевания в течение ХСН не представилось возможным. В перечне сопутствующих бронхолегочных заболеваний у 11,1% из наших пациентов имелась бронхиальная астма различной степени тяжести, но ее наличие также не влияло на изменение ФВ ЛЖ и СДЛА, что соответствует результатам обзорного эпидемиологического исследования, проведенного в 2021 г. М. Ноё и соавт. [18].

В связи с этим причины, приведшие к усугублению состояния исследуемых пациентов с ХСН за счет снижения

ФВЛЖ и повышения СДЛА, вероятно, необходимо искать в иной плоскости.

Ряд исследований продемонстрировал нарастание ЛГ в остром периоде новой коронавирусной инфекции. Предположительная распространенность ЛГ у пациентов с COVID-19 в остром периоде составляет около 13% и обусловлена нарушением легочного кровообращения в результате повреждения паренхимы легких [19], что приводит к дилатации правых отделов сердца с развитием и усугублением СН [9, 11, 16]. Патофизиология этого типа ЛГ сложная и многофакторная, и такие механизмы, как окислительный стресс, дисфункция митохондрий и повреждение ДНК, воспаление, гипоксия, связанная с дисфункцией эндотелия, и микроэмболия сосудов легких, считаются потенциальными факторами изменений легочного кровообращения [20, 21]. Кроме того, в предыдущих исследованиях проанализирована связь COVID-19 с различными сопутствующими заболеваниями, причем в статьях представлены данные о преимущественно тяжелых или критических случаях, и меньше внимания уделяется пациентам с легкими или среднетяжелыми формами, которые составляют 80% всех случаев заболевания COVID-19, как и в нашем исследовании. Остается неясным, как перенесенная инфекция влияет на уровень ЛГ у пациентов с ХСН и изначально повышенным СДЛА в отдаленном периоде после заболевания COVID-19.

Суммируя изложенное, можно сделать вывод, что к вероятным причинам, обуславливавшим усугубление ЛГ, могут относиться предшествующее ремоделирование камер сердца и легочная гиперволемиа [8].

В то же время обращает внимание связь изменения СДЛА после перенесенного COVID-19 с дислипидемией. Известно, что холестерин играет важную роль в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетку. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что уменьшение связанного с мембраной холестерина в клетках, экспрессирующих ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ-2), приводило к снижению инфицирования клеток вирусом SARS-CoV-2, поскольку связывание spike-белка снижалось на 50% [22]. У пациентов с дислипидемией повышено содержание общего холестерина, что, вероятно, может приводить к увеличению числа молекул АПФ-2 на липидных рафтах клетки и способствовать проникновению вируса [23].

В проведенном I. S. Atmosudigdo и соавт. [24] мета-анализе было показано, что дислипидемия ассоциирована с увеличением риска смерти от COVID-19 на 39%, на 39% возрастает риск тяжелого течения, особенно у лиц пожилого возраста или в сочетании с артериальной гипертензией. В ряде исследований также продемонстрирована сопоставимая корреляция между дислипидемией и тяжестью течения коронавирусной инфекции [25–29].

Однако в других исследованиях получены противоположные результаты. Они свидетельствовали об отсутствии ассоциации нарушения липидного обмена с тяжестью течения COVID-19 и увеличением риска смерти в стационаре [29, 30]. Тем не менее отмечается, что при заболевании COVID-19 происходят значимые изменения в метаболизме липидов, и поэтому трудно интерпретировать полученные данные, так как неизвестно, когда именно появилась дислипидемия [31, 32].

Учитывая результаты описанных исследований, можно предположить, что, собственно, дислипидемия не приводит к увеличению риска тяжелого течения инфекции, а, являясь фактором риска развития ССЗ, служит отражением сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, и, следовательно, показателем худшего прогноза [23]. Например, систематический обзор, проведенный G. J. Choi и соавт. [31], показал, что, вероятно, не сама дислипидемия, а потенцируемые ею ССЗ ухудшают прогноз при COVID-19. Особенно при нецелевых уровнях липопротеидов низкой плотности (ЛНП), как и в случае с пациентами нашего исследования (уровни ЛНП определялись во время госпитализации после перенесенного COVID-19). Кроме того, в нескольких мета-анализах исследовалось влияние статинов на тяжесть течения COVID-19 и прогноз. В одних исследованиях было установлено, что терапия статинами может улучшать прогноз и снижать риск смерти при заболевании COVID-19 [33–36], однако в других работах указывалось, что прием статинов не улучшал исход у инфицированных пациентов [37].

Вероятно, повышение СДЛА у пациентов с ХСН после перенесенного COVID-19 обусловлено повреждением эндотелия сосудов в результате системного воспаления, к которому может приводить как нарушение липидного обмена, так и коронавирусная инфекция.

Таким образом, ретроспективный анализ показал, что нарушение систолической функции сердца и прогрессирование ЛГ у пациентов с ХСН после перенесенной инфекции COVID-19 в большей степени характерны для фенотипов СНнФВ и СНусФВ. Тем не менее с учетом противоречивых данных по всем указанным позициям для формирования окончательного вывода необходимо проведение дальнейших проспективных исследований.

Ограничениями исследования являются малая выборка; отсутствие группы сравнения пациентов с ХСН, не переносивших COVID-19; ретроспективный характер исследования; невозможность полноценного анализа терапии пациентов на момент госпитализации; ограниченный перечень сопутствующей патологии и эхокардиографических параметров во время пребывания в стационаре как до, так и после перенесенной новой коронавирусной инфекции, согласно электронной медицинской документации.

Заключение

В ретроспективном исследовании мы анализировали функциональные изменения сердца после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и пытались установить влияние новой коронавирусной инфекции в отдаленном периоде на изменение ключевых функциональных параметров – фракцию выброса левого желудочка и систолическое давление в легочной артерии. Мы определили, что после перенесенной инфекции COVID-19 действительно имелись снижение фракции выброса и увеличение систолического давления в легочной артерии, причем для пациентов с исходно сниженной фракцией выброса отмечается как даль-

нейшее усугубление систолической дисфункции левого желудочка, так и прогрессирование легочной гипертензии, в то время как для пациентов с сохраненной фракцией выброса определяется только изолированное повышение систолического давления в легочной артерии. Однако определить достоверную связь указанных изменений с перенесенной новой коронавирусной инфекцией не удалось.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.08.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S et al. COVID-19 Outbreak: An Overview. *Chemotherapy*. 2019;64(5–6):215–23. DOI: 10.1159/000507423
2. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Mortality Analyses. [Internet] Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>
3. Wu J, Mamas MA, Mohamed MO, Kwok CS, Roebuck C, Humberstone B et al. Place and causes of acute cardiovascular mortality during the COVID-19 pandemic. *Heart*. 2021;107(2):113–9. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317912
4. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry «Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients». Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Therapeutic Archive*. 2022;94(1):32–47. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):32–47]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201320
5. Sulica R, Cefali F, Motschwiller C, Fenton R, Barroso A, Sterman D. COVID-19 in Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Patients: Observations from a Large PAH Center in New York City. *Diagnostics*. 2021;11(1):128. DOI: 10.3390/diagnostics11010128
6. Fisun A.Ya., Lobzin Yu.V., Cherkashin D.V., Tyrenko V.V., Tkachenko K.N., Kachnov V.A. et al. Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(3):287–97. [Russian: Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Ткаченко К.Н., Качнов В.А. и др. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(3):287–97]. DOI: 10.15690/vramn1474
7. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021;14(5):601–21. DOI: 10.1080/17512433.2021.1902303
8. Chaturvedi H, Issac R, Sharma SK, Gupta R. Progressive left and right heart dysfunction in coronavirus disease-19: Prospective echocardiographic evaluation. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2022;23(3):319–25. DOI: 10.1093/ehjci/jeab268
9. Moody WE, Liu B, Mahmoud-Elsayed HM, Senior J, Lalla SS, Khan-Kheil AM et al. Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2021;34(5):562–6. DOI: 10.1016/j.echo.2021.01.020
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
11. Pellikka PA, Naqvi TZ. The Right Ventricle: A Target in COVID-19 Cardiac Insult. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(17):1978–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.529
12. Müller-Wieland D, Marx N, Dreher M, Fritzen K, Schnell O. COVID-19 and Cardiovascular Comorbidities. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2022;130(3):178–89. DOI: 10.1055/a-1269-1405
13. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
14. Ispavsky V.E., Izmozherova N.V., Popov A.A. Echocardiographic evaluation of patients with myocardial infarction with ST-segment elevation, developed against the background of COVID-19. [P. 392–396]. In Collection of articles of the VII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students “Current issues of modern medical science and healthcare”. - Yekaterinburg: Publishing house of UGMU, 2022. - 3443p. Av. at: https://usma.ru/wp-content/uploads/2022/05/СБОРНИК-СТАТЕЙ-НОМУС-2022_часть-1.pdf?ysclid=laax1d7mb552489871. [Russian: Испавский В.Е., Измозжерова Н.В., Попов А.А. Эхокардиографическая оценка пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, развившимся на фоне COVID-19. [С. 392–396]. В сборнике статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2022. – 3443с. Доступно на: https://usma.ru/wp-content/uploads/2022/05/СБОРНИК-СТАТЕЙ-НОМУС-2022_часть-1.pdf?ysclid=laax1d7mb552489871]
15. Jacquet-Lagrange M, Riad Z, Hugon-Vallet E, Ferraris A, Fellahi J-L. Left ventricular dysfunction in COVID-19: A diagnostic issue. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2020;39(3):393–4. DOI: 10.1016/j.accpm.2020.05.015
16. Sarfraz Z, Sarfraz A, Barrios A, Garimella R, Dominari A, Kc M et al. Cardio-Pulmonary Sequelae in Recovered COVID-19 Patients: Considerations for Primary Care. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2021;12:215013272110237. DOI: 10.1177/21501327211023726
17. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, Li X, Yang CWT, Tam A et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and

- meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;33:100789. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.100789
18. Hojo M, Terada-Hirashima J, Sugiyama H. COVID-19 and bronchial asthma: current perspectives. *Global Health & Medicine*. 2021;3(2):67–72. DOI: 10.35772/ghm.2020.01117
19. Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Shirokov N.E., Krinochkina I.R., Gulyaeva E.P., Garanina V.D. et al. Echocardiographic characteristics of COVID-19 pneumonia survivors three months after hospital discharge. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):65–75. [Russian: Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Криночкина И.Р., Гуляева Е.П., Гаранина В.Д. и др. Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):65–75]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4620
20. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart*. 2020;106(17):1324–31. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317355
21. Potus F, Mai V, Lebreton M, Malenfant S, Breton-Gagnon E, LaJoie AC et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2020;319(2):L277–88. DOI: 10.1152/ajplung.00195.2020
22. Glende J, Schwegmann-Wessels C, Al-Falah M, Pfefferle S, Qu X, Deng H et al. Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. *Virology*. 2008;381(2):215–21. DOI: 10.1016/j.virol.2008.08.026
23. Surma S, Banach M, Lewek J. COVID-19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV-2 infection. *Lipids in Health and Disease*. 2021;20(1):141. DOI: 10.1186/s12944-021-01563-0
24. Atmosudigdo IS, Pranata R, Lim MA, Henrina J, Yonas E, Vania R et al. Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2021;S097368832100027X. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.01.007
25. Liu Y, Pan Y, Yin Y, Chen W, Li X. Association of dyslipidemia with the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Virology Journal*. 2021;18(1):157. DOI: 10.1186/s12985-021-01604-1
26. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):1463–5. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.07.054
27. Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(9):2789–96. DOI: 10.1007/s10067-020-05301-2
28. Turgay Yıldırım Ö, Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart & Lung*. 2021;50(2):329–33. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016
29. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
30. Chang MC, Park Y-K, Kim B-O, Park D. Risk factors for disease progression in COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2020;20(1):445. DOI: 10.1186/s12879-020-05144-x
31. Choi GJ, Kim HM, Kang H. The Potential Role of Dyslipidemia in COVID-19 Severity: an Umbrella Review of Systematic Reviews. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*. 2020;9(3):435–48. DOI: 10.12997/jla.2020.9.3.435
32. Li Y, Zhang Y, Lu R, Dai M, Shen M, Zhang J et al. Lipid metabolism changes in patients with severe COVID-19. *Clinica Chimica Acta*. 2021;517:66–73. DOI: 10.1016/j.cca.2021.02.011
33. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *The American Journal of Cardiology*. 2020;134:153–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.08.004
34. Scheen AJ. Statins and clinical outcomes with COVID-19: Meta-analyses of observational studies. *Diabetes & Metabolism*. 2021;47(6):101220. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.101220
35. Wu K-S, Lin P-C, Chen Y-S, Pan T-C, Tang P-L. The use of statins was associated with reduced COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):874–84. DOI: 10.1080/07853890.2021.1933165
36. Yetmar ZA, Chesdachai S, Kashour T, Riaz M, Gerber DJ, Badley AD et al. Prior Statin Use and Risk of Mortality and Severe Disease From Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(7):ofab284. DOI: 10.1093/ofid/ofab284
37. Hariyanto TI, Kurniawan A. Statin and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2021;31(6):1662–70. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.02.020

Ковтюх И. В.¹, Баймуханов А. М.², Гендлин Г. Е.³,
Никитин И. Г.³, Дворникова С. Н.¹, Рогинко О. А.¹

¹ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

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

Продолжительность комплекса QRS электрокардиограммы – предиктор госпитального прогноза у пациентов с COVID-19

Цель	Определить влияние на прогноз основных параметров электрокардиограммы (ЭКГ) у больных с COVID-19.
Материал и методы	Одним из системных проявлений COVID-19 служит поражение сердца. Самым простым и доступным методом диагностики поражения сердца, влияющим на лечебный подход, является ЭКГ. В исследование включены 174 пациента с COVID-19, проходивших стационарное лечение. Проведен анализ основных показателей ЭКГ, зарегистрированной при поступлении и в динамике – перед выпиской или смертью пациента, определено влияние на госпитальный прогноз каждого из них. Полученные результаты сопоставлены с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), лабораторными данными, результатами мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких.
Результаты	Показано, что данные ЭКГ различались на этапе поступления в стационар и в динамике у умерших и выписанных пациентов. Особое внимание привлекало влияние продолжительности комплекса QRS на ЭКГ исходно и в конце лечения на госпитальную выживаемость и смертность. При регрессионном анализе Кокса показано, что наибольшую прогностическую значимость с относительным риском (ОР) 2,07 и 95% доверительным интервалом (ДИ) 1,17–3,66 ($p=0,01$) имела продолжительность комплекса QRS, а также показатели МСКТ легких (ОР 1,54; 95% ДИ 1,14–2,092; $p=0,005$) и скорость клубочковой фильтрации – СКФ (ОР 0,98; 95% ДИ 0,96–0,99; $p=0,001$). В дальнейшем при сравнении этих трех показателей свою прогностическую ценность сохраняли продолжительность комплекса QRS и СКФ, при этом ROC-анализ показал, что отрезное значение продолжительности комплекса QRS составляет 125 мс ($p=0,001$). Пациенты с возникшей в ходе заболевания блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) по сравнению с другими нарушениями внутрижелудочковой проводимости также имели неблагоприятный прогноз ($p=0,038$). Наличие БЛНПГ ассоциировалось со сниженной ФВ ЛЖ ($p=0,0078$). Наличие у пациента фибрилляции предсердий (ФП) достоверно определяло худший исход как в дебюте наблюдения ($p=0,011$), так и на заключительном этапе ($p=0,034$). Более высокая смертность наблюдалась в группе умерших пациентов с девиациями сегмента ST – элевацией ST ($p=0,0059$) и депрессией ST ($p=0,028$).
Заключение	Таким образом, удлинение интервала QTc, БЛНПГ, возникшие в ходе лечения, ФП, увеличение продолжительности комплекса QRS служат показателями, определяющими госпитальный прогноз больных с COVID-19. Самым сильным электрокардиографическим предиктором неблагоприятного прогноза оказалась продолжительность комплекса QRS, позволяющая стратифицировать пациентов по группам риска.
Ключевые слова	COVID-19; электрокардиография; блокады ножек пучка Гиса; интервал QTc; фракция выброса левого желудочка
Для цитирования	Kovtyukh I.V., Baymukanov A.M., Gendlin G.E., Nikitin I.G., Dvornikov S.N., Roginko O.A. Electrocardiogram QRS Complex Duration as a Predictor of Hospital Prognosis in Patients With COVID-19. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(12):30–37. [Russian: Ковтюх И.В., Баймуханов А.М., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Дворникова С.Н., Рогинко О.А. Продолжительность комплекса QRS электрокардиограммы – предиктор госпитального прогноза у пациентов с COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2022;62(12):30–37].
Автор для переписки	Ковтюх Ирина Владимировна. E-mail: ivkovtuh@mail.ru

Окончание пандемии COVID-19 сместило интерес на изучение последствий новой коронавирусной инфекции. Несмотря на это, важным аргументом для продолжения изучения особенностей COVID-19 является риск новых эпидемий в результате появления но-

вых сублиний вируса с высоко контагиозным течением заболевания [1, 2].

Одним из проявлений полиорганного поражения при инфекции COVID-19 является поражение сердечно-сосудистой системы у значительного числа пациен-

тов [3–7]. Электрокардиография – повседневный, простой и доступный метод диагностики, который серийно проводится всем госпитализируемым пациентам и служит инструментом для выявления различных нарушений и определения прогноза пациента [8, 9].

Наиболее часто авторы, работающие с больными COVID-19, указывают на наличие у них нарушений ритма и проводимости сердца, диспозиции сегмента ST, инверсии зубца Т, удлинения интервала QTc [8–28]. Кроме того, показано, что фибрилляция предсердий (ФП) при COVID-19 оказывает неблагоприятное влияние на прогноз как при постоянной форме, так и пароксизмальных вариантах [8–10, 17, 20, 24–26]. Удлинение QTc – известный фактор риска тяжелых аритмий и внезапной смерти, его прогностическая ценность для больных COVID-19 до конца неясна [8, 11, 12, 14, 18, 19, 21, 27, 28]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 часто выявляют смещение сегмента ST и изменения зубца Т различного типа [13–16, 28].

Наиболее разноречивые данные в доступной литературе представлены в отношении влияния различных форм нарушения внутрижелудочковой проводимости (НВЖП) на госпитальный прогноз [22, 23, 29–31].

Важным предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 представил себя такой показатель, как продолжительность комплекса QRS [31, 32]. Изучение этого параметра показало, что увеличение его продолжительности у пациентов с COVID-19 на фоне терапии коррелировало с такими явлениями, как смерть от всех причин и дыхательная недостаточность, потребовавшая интубации пациента [31]. В другом исследовании отмечается увеличение более 120 мс длительности комплекса QRS у пациентов с комбинированной конечной точкой, включающей госпитальную смертность, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии ($p=0,008$) [32].

Цель

Определение прогностической значимости параметров электрокардиограммы (ЭКГ) в отношении неблагоприятного прогноза пациентов с COVID-19 в период их пребывания в инфекционном стационаре.

Материал и методы

Проведено исследование серийных ЭКГ 174 пациентов с подтвержденным заболеванием COVID-19 (положительный результат ПЦР мазка из ротовой полости и носоглотки в возрастной группе 18 лет и старше в сочетании с патогномичной картиной на компьютерной томограмме легких).

Перед началом исследования получено одобрение локального этического комитета РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 202 от 23.11.2020 г). Этические прин-

ципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации на проведение исследования соблюдены и оформлены в виде письменного информированного согласия пациентов.

Возраст больных составил 73,0 [51,0; 82,0] года, от 30,0 до 97 лет, возраст умерших ($n=64$) – 79,0 [72,0; 83,0] года, от 49 до 92 лет, и достоверно отличался от возраста выписанных пациентов – 65,0 [55,0; 80,0] года ($p=0,0001$). Сопутствующими заболеваниями были ИБС у 55 человек, из них постинфарктный кардиосклероз у 32, СД 1-го и 2-го типов – у 49 человек, переходящая и постоянная формы ФП – у 45, предшествующие легочные заболевания – у 19, хроническая болезнь почек – у 102, артериальная гипертензия – у 128, онкологические заболевания – у 20. Большинство пациентов имели полиморбидный статус.

В данной работе проведен анализ ЭКГ пациентов с COVID-19, зарегистрированной при поступлении и перед выпиской или смертью. Из общей группы 174 пациентов у 8 исследование проводилось однократно ввиду летального исхода в первые сутки пребывания, поэтому серийные исследования проведены у 166 больных.

Регистрацию ЭКГ осуществляли на аппарате Schiller BR-102 plus и включали автоматический анализ основных интервалов (PQ, QRS, QT, QTc, измеренного по формуле Bazett при частоте сердечных сокращений – ЧСС менее 90 уд/мин или формуле Friderici при более высокой ЧСС), оценку диспозиции сегмента ST, изменений конечной части комплекса QRST, нарушений функции проводимости.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате PhilipsAffiniti-70, влияние показателей ЭхоКГ на госпитальную выживаемость и смертность больных COVID-19 представлено нами ранее [6]. Данные анализов и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки оценивали ретроспективно.

Статистические методы

В отсутствие нормального распределения использовали непараметрические методы статистического анализа. Для определения различий двух независимых величин применяли критерий Манна–Уитни, при множественном сравнении – критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. Для сравнения долей применяли критерий хи-квадрат Пирсона, при малых величинах – точный критерий Фишера. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха или абсолютных и относительных частот. Для изучения кумулятивной выживаемости использовали метод Каплана–Мейера с построением кривых, статистическую значимость выживаемости при сравнении двух групп определяли с помощью логрангового критерия, трех групп и бо-

лее – с помощью критерия хи-квадрат. Для оценки факторов риска развития конечной точки у пациентов с COVID-19 был применен множественный регрессионный анализ Кокса. В целях выявления дифференциальной границы между величинами исследуемых показателей в независимых выборках проводили анализ с определением площади под ROC-кривой. Отрезным значением считали величину, при которой количество ложноотрицательных и ложноположительных результатов оказывалось минимальным. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Показателями исходной ЭКГ, достоверно различающимися в группах выписанных и умерших пациентов, оказались более высокая ЧСС ($p=0,039$), большая продолжительность комплекса QRS ($p=0,02$); интервалы PQ, QRST, QTc в анализируемых группах не различались (табл. 1).

Поскольку показаны статистически значимые различия ЧСС и комплекса QRS в группах исходно (в начале лечения), проведено исследование для изучения влияния этих параметров на госпитальную выживаемость. Оба параметра были разбиты поквартильно, и оказалось, что у пациентов с ЧСС 95 уд/мин и более была более низкая госпитальная выживаемость. При ЧСС более 95 уд/мин число умерших было 53,5%, в отличие от больных с меньшей ЧСС – 31,3% ($p=0,009$). Из исследуемых интервальных показателей ЭКГ с большей ЧСС была ассоциирована длительность комплекса QRST ($p<0,0001$) и интервала QTc ($p=0,027$), тогда как длительность комплекса QRS не различалась у больных с нормальной ЧСС и тахикардией ($p=0,67$).

Для оценки влияния длительности комплекса QRS как независимого показателя мы разделили пациентов на 4 группы поквартильно в зависимости от значений этого показателя: 1-я группа – длительность комплекса QRS 0,08 с ($n=79$), 2-я группа – 0,09 с ($n=51$), 3-я группа – 0,10 с ($n=21$), 4-я группа – $>0,10$ с ($n=18$). При исследовании госпитальной выживаемости оказалось, что из четырех представленных групп кумулятивная выживаемость в 1-й и 2-й группах была одинаковой и значительно отличалась от таковой в 3-й и 4-й группах ($p=0,0014$). Поэтому мы сочли возможным объединить 1-ю и 2-ю группы, а также 3-ю и 4-ю.

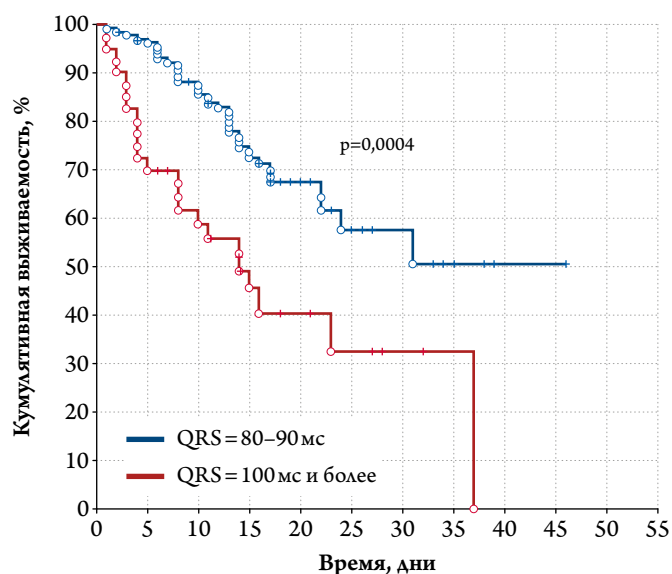
Таблица 1. Показатели первых ЭКГ у выписанных и умерших больных с COVID-19

Данные исходной ЭКГ	Выписанные ($n=110$)	Умершие ($n=64$)	p
ЧСС, уд/мин	85,5 [74,0; 94,0]	89,0 [76,0; 104,5]	0,039
PQ, с	0,16 [0,16; 0,20]	0,16 [0,16; 0,20]	0,63
QRST, с	0,38 [0,36; 0,40]	0,38 [0,36; 0,41]	0,77
QRS, с	0,08 [0,08; 0,09]	0,09 [0,08; 0,10]	0,002
QTc, с	0,44 [0,43; 0,47]	0,46 [0,43; 0,48]	0,21

Из 131 пациента с продолжительностью комплекса QRS 0,08–0,09 с в стационаре умерли 39 (29,8%). В группе с продолжительностью комплекса QRS $\geq 0,1$ с, состоявшей из 40 человек, госпитальная летальность составила 57,5% (умерли 23 пациента). Госпитальная выживаемость оказалась наиболее высокой у пациентов с параметрами внутрижелудочковой проводимости $<0,10$ с – 70,23% для 1-й группы и 42,5% для 2-й ($p=0,0004$; рис. 1).

При корреляционном анализе не выявлено связи между продолжительностью комплекса QRS и степенью дыхательной недостаточности, уровнем насыщения крови кислородом (SpO_2) и тяжестью поражения легочной паренхимы по данным МСКТ при поступлении и в динамике. Корреляция продолжительности комплекса QRS слабой силы, но с приемлемым уровнем достоверности, выявлена со следующими показателями: конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ, конечный диастолический объем ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, конечный диастолический размер правого желудочка, левое предсердие (ЛП), правое предсердие, легочная артерия, митральная регургитация, фракция выброса (ФВ) ЛЖ при r от 0,2 до 0,3 и p от 0,0006 до 0,05. Практически отсутствовала

Рисунок 1. Госпитальная выживаемость в двух группах пациентов с инфекцией COVID-19 в зависимости от продолжительности комплекса QRS при поступлении



ла связь между длительностью комплекса QRS и ЧСС как исходно, так и на фоне лечения ($r = -0,2$; $p = 0,005$ и $r = -0,2$; $p = 0,02$ соответственно).

Удлинение интервала QTc на исходной ЭКГ отмечалось у 51 пациента, из них 14 (27,45%) умерли, в группе с нормальными значениями показателя доля умерших составила 40,16% из 122 человек. При этом статистически значимого влияния длительности интервала QTc на госпитальную выживаемость не выявлено ($p = 0,13$).

Анализ комплекса QRS, проведенный перед выпиской/смертью, показал, что выживаемость больных с большей продолжительностью комплекса QRS оказалась статистически значимо ниже, чем у пациентов с нормальным показателем ($p = 0,015$; рис. 2).

При этом в группу с длительностью комплекса QRS 0,09 с и менее вошли 126 человек, из которых умерли 39 (30,95%), в то время как при длительности комплекса QRS более 0,09 с ($n = 40$) было 50% умерших пациентов.

Продолжительность интервала QTc, измеренного на завершающем этапе лечения, оказалась больше в группе с летальным исходом (см. табл. 1). При оценке влияния на госпитальный прогноз этот показатель прогнозировал низкую выживаемость у пациентов с интервалом QTc $> 0,44$ с ($p = 0,004$).

НВЖП, проявляющиеся в виде формирования блокад в системе пучка Гиса, выявлены на исходной ЭКГ в 60 случаях. Наиболее низкая выживаемость оказалась у пациентов с БЛНПГ (рис. 3).

Учитывая важную прогностическую роль ФВ ЛЖ в госпитальном прогнозе у пациентов с COVID-19 [6], мы провели исследование ассоциации этого показателя

с НВЖП. Исследование продолжительности комплекса QRS независимо от наличия или отсутствия внутрижелудочковых блокад показало его ассоциацию с величиной систолической функции ЛЖ ($p = 0,0025$). Продолжительности комплекса QRS 0,08 с ($n = 72$) соответствовала ФВ ЛЖ 55,0 [51,0; 57,0] %, продолжительности 0,09 с ($n = 48$) – 53,0 [47,5; 57,0] %, продолжительности 0,10 с ($n = 18$) – 54,0 [44,0; 57,0] % и продолжительности более 0,10 с ($n = 17$) – 50,0 [34,0; 56,0] %.

Кроме изученных показателей, выявлено отрицательное влияние ФП, которая достоверно ухудшала прогноз. Так, из 174 пациентов у 30 при поступлении регистрировалась ФП, из которых 17 умерли, что составило 56,67%, смертность в группе пациентов с синусовым ритмом составила 32,64% (умерли 47 человек; $p = 0,011$). Аналогичные данные с меньшей, но статистической значимостью, были получены при анализе ЭКГ перед выпиской или смертью пациента. Из 167 пациентов ФП имела у 37, из которых умерли 19 (51,35%), в то время как в группе с синусовым ритмом летальность составила 31,54% (умер 41 пациент; $p = 0,034$; рис. 4).

Возможно, это объясняется ассоциацией ФП с измененными показателями систолической и диастолической функции ЛЖ сердца. При сравнительном анализе показателей ЭхоКГ при синусовом ритме и при ФП выявлены достоверно более дилатированные полости сердца, худшие показатели глобальной сократимости и более высокая степень легочной гипертензии в группе больных с ФП, что, по всей видимости, и обуславливает более тяжелый прогноз у пациентов данной категории (табл. 2).

Рисунок 2. Госпитальная выживаемость пациентов с COVID-19 в зависимости от продолжительности комплекса QRS при регистрации ЭКГ в динамике

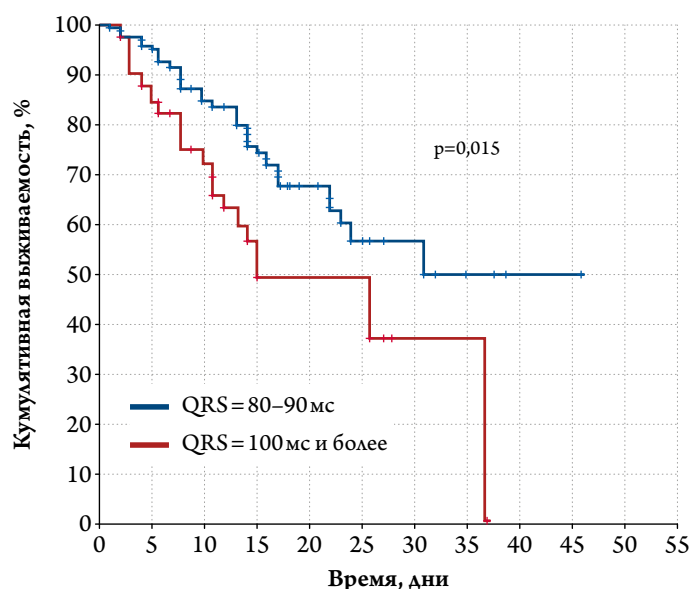
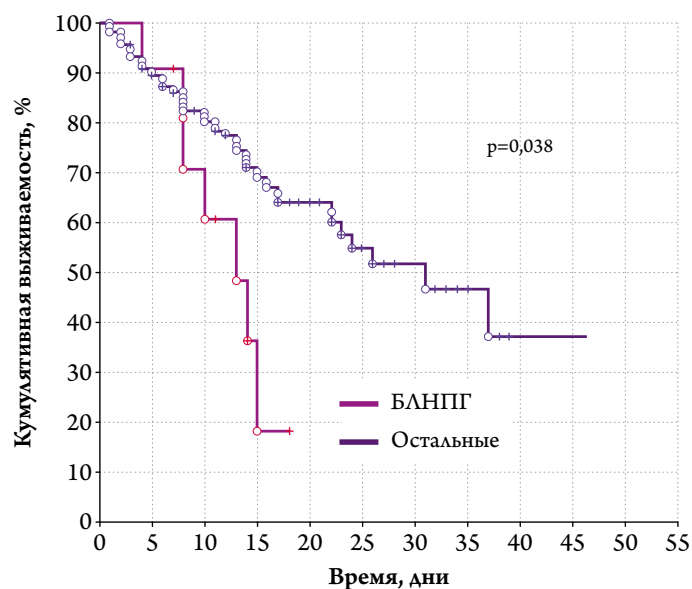
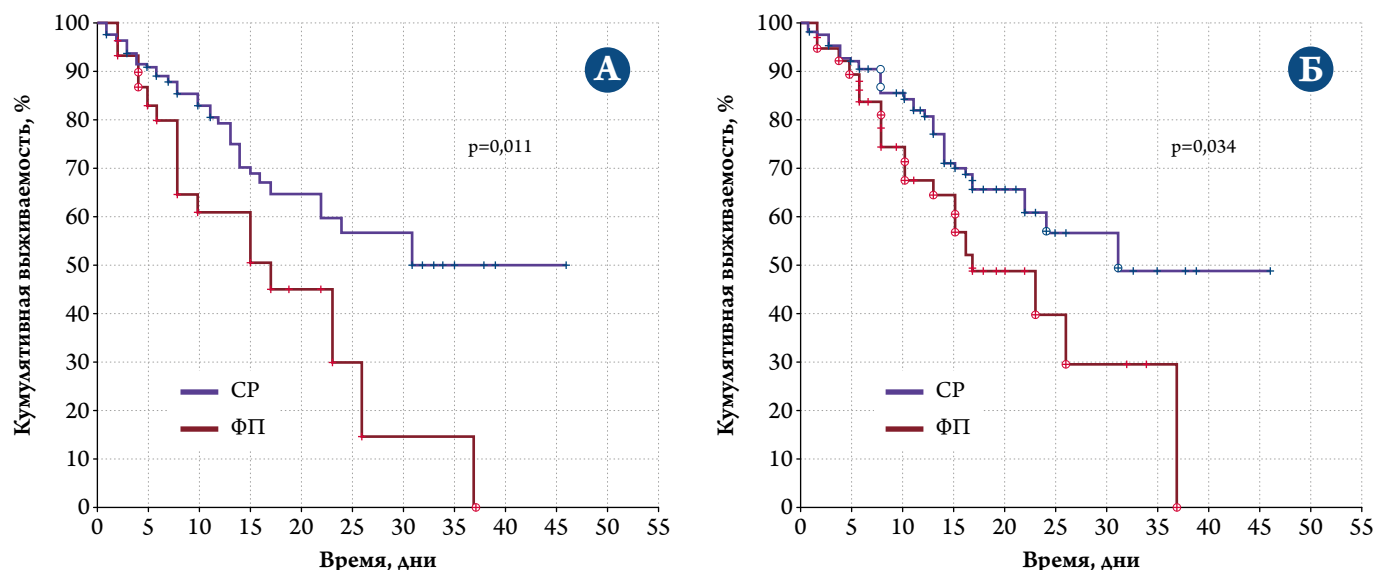


Рисунок 3. Госпитальная выживаемость пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия БЛНПГ



БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса.

Рисунок 4. Влияние ФП, зарегистрированной при поступлении в стационар (А) и перед выпиской/смертью пациента с COVID-19 (Б), на госпитальную выживаемость



СР – синусовый ритм; ФП – фибрилляция предсердий.

При исследовании прогностической значимости показателей, влияющих на госпитальный прогноз, с помощью регрессии Кокса выявлен наибольший относительный риск (ОР) для трех показателей: длительность комплекса QRS, выраженность изменений на МСКТ и сниженная функция почек.

Регрессионный анализ с включением только самых сильных предикторов (длительность комплекса QRS, процент поражения легких по данным МСКТ и скорость клубочковой фильтрации – СКФ) показал, что и в данном случае наиболее сильными предикторами госпитального прогноза оказалась продолжительность комплекса QRS с ОР 1,2 (95% доверительный интервал – ДИ 1,18–1,27), $p=0,0003$ и СКФ с ОР 1,0 (95% ДИ 1,0–0,98; $p<0,001$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза летального исхода и ширины комплекса QRS, составила $0,619 \pm 0,045$ (95% ДИ 0,530–0,708).

Пороговое значение ширины комплекса QRS в отрезной точке (cut-off) равнялось 125 мс. Полученная модель была статистически значимой ($p<0,01$). При ширине комплекса QRS, равной или превышающей данное значение, прогнозировался высокий риск летального исхода. Чувствительность и специфичность метода составили 67 и 65% соответственно. Следовательно, продолжительность комплекса QRS на ЭКГ оказалась самым сильным предиктором госпитального прогноза у пациентов с COVID-19.

Обсуждение

Таким образом, высоко значимым параметром, показавшим свое отрицательное влияние на госпитальный прогноз пациентов с COVID-19, оказался расширенный комплекс QRS более 125 мс. Ряд опубликованных работ демонстрирует сопоставимые результаты. Так, в исследова-

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров ЭхоКГ у пациентов с синусовым ритмом и ФП

Параметр	Синусовый ритм (n=133)	ФП (n=25)	p
КДРАЖ, см	4,8 [4,5; 5,1]	5,3 [4,6; 5,5]	0,007
КСРАЖ, см	3,5 [3,2; 3,8]	3,9 [3,5; 4,3]	0,0002
ФВ ЛЖ, %	55,0 [50,0; 57,0]	48,0 [42,0; 53,0]	0,0002
ЛП1, см	4,2 [4,2; 4,4]	4,7 [4,4; 5,0]	<0,0001
ЛП2, см	5,8 [5,4; 6,2]	6,5 [6,2; 7,0]	<0,0001
ПЖ, см	3,9 [3,8; 4,1]	4,2 [3,9; 4,3]	0,007
ПП1, см	4,2 [4,1; 4,4]	4,7 [4,3; 5,0]	0,0001
ПП2, см	5,6 [5,1; 6,0]	6,2 [5,8; 6,9]	<0,0001
ЛА, см	2,8 [2,4; 3,0]	3,05 [2,8; 3,2]	0,04
СДЛА, мм рт. ст.	50,0 [45,0; 60,0]	58,0 [50,0; 64,0]	0,02

КДРАЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСРАЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЛА – легочная артерия; ЛП1 – поперечный размер левого предсердия; ЛП2 – продольный размер левого предсердия; ПП1 – поперечный размер правого предсердия; ПП2 – продольный размер правого предсердия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.



Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³



- Один раз в сутки¹
- Два механизма действия¹

АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флюофенином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 07.10.2022.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® от 07.10.2022. 2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44. 3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 07.10.2022. RU_NEV_06_2022_V01_print Дата утверждения 11.2022.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на набережной», блок Б Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>

нии с участием 269 пациентов увеличение продолжительности комплекса QRS на 7-е сутки терапии статистически значимо коррелировало с худшим прогнозом ($p=0,003$), который определялся авторами как сочетание таких факторов, как смерть от всех причин и дыхательная недостаточность, потребовавшая применения ИВЛ. Однако в отличие от нашего исследования, в цитируемой работе продолжительность комплекса QRS оценивалась только как процентное соотношение базального и динамического уровня. При этом в абсолютных величинах продолжительность комплекса QRS на двух этапах не имела прогностической значимости ($p=0,3$ и $0,2$ соответственно) [31]. M.R. Sonsoz и соавт. [32] пришли к выводу об увеличении шансов комбинированной первичной точки (смертность/потребность в ИВЛ или пребывание в отделении реанимации) при продолжительности комплекса QRS более $0,12$ с, однако, как указывают авторы, из-за ретроспективного характера исследования некоторые параметры не были доступны для анализа. Вероятно, увеличение продолжительности комплекса QRS отражает острое поражение сердца с нарушением межжелудочковой и/или внутрижелудочковой синхронизации при COVID-19. Возможно, при тяжелом воспалительном поражении сердца происходит задержка проведения с преобладанием продолжительности комплекса QRS >120 мс [33].

Большое количество работ свидетельствует о более высокой распространенности БЛНПГ у умерших пациентов с COVID-19 [34–36]. При изучении ЭКГ 324 пациентов выявлено статистически значимое влияние этого параметра на госпитальную смертность ($p<0,001$) [34]. Аналогичное исследование оценки только исходной ЭКГ

2 539 пациентов характеризует БЛНПГ как достоверный фактор неблагоприятного прогноза ($p=0,016$) [35]. В нашей работе достоверное влияние на госпитальную смертность демонстрирует именно БЛНПГ, причем ее прогностическая роль возрастает при появлении новой блокады на ЭКГ на фоне длительного течения инфекционного процесса.

Выводы

1. Классическая электрокардиограмма, регистрируемая в динамике, является легко доступным инструментом, позволяющим достаточно точно стратифицировать группы пациентов с COVID-19 по риску неблагоприятного госпитального исхода.
2. Увеличение продолжительности комплекса QRS более 125 мс и/или блокада левой ножки пучка Гиса являются сильными предикторами снижения госпитальной выживаемости больных с COVID-19.
3. Увеличение продолжительности интервала QTc в течение инфекционного процесса статистически значимо коррелировало с более низкой выживаемостью пациентов с COVID-19, его исходная величина не влияла на госпитальный прогноз.
4. Любая форма фибрилляции предсердий снижала госпитальную выживаемость этих больных.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.08.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maulud SQ, Hasan DA, Ali RK, Rashid RF, Saied AA, Dhawan M et al. Deltacron: Apprehending a new phase of the COVID-19 pandemic. *International Journal of Surgery*. 2022;102:106654. DOI: 10.1016/j.ijisu.2022.106654
2. Rahimi F, Darvishi M, Talebi Bezmin Abadi A. Highly contagious but less severe COVID-19 caused by new SARS-CoV-2 sublineages may abate the pandemic. *International Journal of Surgery*. 2022;99:106584. DOI: 10.1016/j.ijisu.2022.106584
3. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802–10. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
4. Aghagholi G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *Journal of Cardiac Surgery*. 2020;35(6):1302–5. DOI: 10.1111/jocs.14538
5. Konradi A.O., Villevalde S.V., Duplyakov D.V., Kozlenok A.V., Melnik O.V., Mikhailov E.N. et al. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):99–104. [Russian: Конради А.О., Виллевальде С.В., Дупляков Д.В., Козленок А.В., Мельник О.В., Михайлов Е.Н. и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):99–104]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4287
6. Kovtyukh I.V., Gendlin G. E., Nikitin I.G., Baymukanov A.M., Nikitin A.E., Dvornikova S.N. The value of indicators characterizing the state of the cardiovascular system in assessing the hospital prognosis of COVID-19 patients. *Kardiologiya*. 2021;61(10):26–35. [Russian: Ковтюх И.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Баймуканов А.М., Никитин А.Э., Дворникова С.Н. Значение показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы, в оценке госпитального прогноза у больных COVID-19. *Кардиология*. 2021;61(10):26–35]. DOI: 10.18087/cardio.2021.10.n1553
7. Ivannikov A.A., Esaulenko A.N., Vasilchenko M.K., Alidzhanova Kh.G., Petrikov S.S. COVID-19 and Cardiovascular System. Part II. Post-COVID Syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal 'Emergency Medical Care'*. 2021;10(2):248–58. [Russian: Иванников А.А., Эсауленко А.Н., Васильченко М.К., Алиджанова Х.Г., Петриков С.С. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(2):248–58]. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258

8. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Montrieff T, Singh M et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;41:96–103. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.060
9. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. Comparative analysis of echocardiographic and electrocardiographic data of survivors and deceased patients with COVID-19 (sub-analysis of the international register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors”). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):9–17. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Сравнительный анализ данных эхокардиографии и электрокардиографии выживших и умерших пациентов с COVID-19 (субанализ международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2»). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):9–17]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4855
10. Noubiap JJ, Bigna JJ, Agbor VN, Mbanga C, Ndoadoumgué AL, Nkeck JR et al. Meta-analysis of Atrial Fibrillation in Patients With Various Cardiomyopathies. *The American Journal of Cardiology*. 2019;124(2):262–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.04.028
11. Chen L, Feng Y, Tang J, Hu W, Zhao P, Guo X et al. Surface electrocardiographic characteristics in coronavirus disease 2019: repolarization abnormalities associated with cardiac involvement. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):4408–15. DOI: 10.1002/ehf2.12991
12. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 Treatment. *Circulation*. 2020;141(24):e906–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521
13. Li Y, Liu T, Tse G, Wu M, Jiang J, Liu M et al. Electrocardiographic characteristics in patients with coronavirus infection: A single-center observational study. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2020;25(6):e12805. DOI: 10.1111/anec.12805
14. Haseeb S, Gul EE, Çinier G, Bazoukis G, Alvarez-Garcia J, Garcia-Zamora S et al. Value of electrocardiography in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Electrocardiology*. 2020;62:39–45. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.08.007
15. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2478–80. DOI: 10.1056/NEJMc2009020
16. Barman HA, Atici A, Alici G, Sit O, Tugrul S, Gungor B et al. The effect of the severity COVID-19 infection on electrocardiography. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;46:317–22. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.005
17. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2020;59(2):329–36. DOI: 10.1007/s10840-020-00789-9
18. Akhtar Z, Gallagher MM, Yap YG, Leung LWM, Elbatran AI, Madden B et al. Prolonged QT predicts prognosis in COVID-19. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2021;44(5):875–82. DOI: 10.1111/pace.14232
19. Chandal K, Paternite D, Mack S, Veria S, Bashir R, Patel M et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and QTc prolongation. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):158. DOI: 10.1186/s12872-021-01963-1
20. Antwi-Amoabeng D, Beutler BD, Singh S, Taha M, Ghuman J, Hanfy A et al. Association between electrocardiographic features and mortality in COVID-19 patients. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2021;26(4):e12833. DOI: 10.1111/anec.12833
21. Akhtar Z, Kontogiannis C, Sharma S, Gallagher MM. The 12-Lead ECG in COVID-19: QT Prolongation Predicts Outcome. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2021;7(8):1072–3. DOI: 10.1016/j.jacep.2021.05.017
22. De Carvalho H, Leonard-Pons L, Segard J, Goffinet N, Javaudin F, Martinage A et al. Electrocardiographic abnormalities in COVID-19 patients visiting the emergency department: a multicenter retrospective study. *BMC Emergency Medicine*. 2021;21(1):141. DOI: 10.1186/s12873-021-00539-8
23. McCullough SA, Goyal P, Krishnan U, Choi JJ, Safford MM, Okin PM. Electrocardiographic Findings in Coronavirus Disease-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes. *Journal of Cardiac Failure*. 2020;26(7):626–32. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.06.005
24. Denegri A, Pezzuto G, D'Arienzo M, Morelli M, Savorani F, Cappello CG et al. Clinical and electrocardiographic characteristics at admission of COVID-19/SARS-CoV2 pneumonia infection. *Internal and Emergency Medicine*. 2021;16(6):1451–6. DOI: 10.1007/s11739-020-02578-8
25. Kelesoglu S, Yilmaz Y, Ozkan E, Calapkorur B, Gok M, Dursun ZB et al. New onset atrial fibrillation and risk factors in COVID-19. *Journal of Electrocardiology*. 2021;65:76–81. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.12.005
26. Angeli F, Spanevello A, De Ponti R, Visca D, Marazzato J, Palmiotto G et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *European Journal of Internal Medicine*. 2020;78:101–6. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.06.015
27. O'Connell TF, Bradley CJ, Abbas AE, Williamson BD, Rusia A, Tawney AM et al. Hydroxychloroquine/Azithromycin Therapy and QT Prolongation in Hospitalized Patients With COVID-19. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2021;7(1):16–25. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.07.016
28. Mehraeen E, Seyed Alinaghi SA, Nowroozi A, Dadras O, Alilou S, Shobeiri P et al. A systematic review of ECG findings in patients with COVID-19. *Indian Heart Journal*. 2020;72(6):500–7. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.11.007
29. Zuin M, Rigatelli G, Roncon L, Zuliani G. Mortality risk in COVID-19 patients with right bundle branch block. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2021;74(12):1122–4. DOI: 10.1016/j.rec.2021.06.014
30. Türkay Kunt A, Kozaci N, Torun E. Mortality Predictors in Patients Diagnosed with COVID-19 in the Emergency Department: ECG, Laboratory and CT. *Medicina*. 2021;57(6):629. DOI: 10.3390/medicina57060629
31. Bergamaschi L, D'Angelo EC, Paolisso P, Toniolo S, Fabrizio M, Angeli F et al. The value of ECG changes in risk stratification of COVID-19 patients. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2021;26(3):e12815. DOI: 10.1111/anec.12815
32. Sonsoz MR, Oncul A, Cevik E, Orta H, Yilmaz M, Ayduk Govdeli E et al. Wide QRS Complex and Lateral ST-T Segment Abnormality Are Associated With Worse Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2021;361(5):591–7. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.12.012
33. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2021;42(35):3427–520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab364
34. Lanza GA, De Vita A, Ravenna SE, D'Aiello A, Covino M, Franceschi F et al. Electrocardiographic findings at presentation and clinical outcome in patients with SARS-CoV-2 infection. *EP Europace*. 2021;23(1):123–9. DOI: 10.1093/europace/eaab245
35. Alsagaff MY, Oktaviano YH, Dharmadajati BB, Lefi A, Al-Farabi MJ, Gandhi P et al. Electrocardiography on admission is associated with poor outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Arrhythmia*. 2021;37(4):877–85. DOI: 10.1002/joa3.12573
36. Ocak M, Tascanov MB, Yurt NŞ, Yurt YC. A new predictor for indicating clinical severity and prognosis in COVID-19 patients: Frontal QRS-T angle. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;50:631–5. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.09.046

Арутюнов Г. П.^{1,2}, Тарловская Е. И.^{1,3}, Арутюнов А. Г.^{1,2}, Беленков Ю. Н.⁴, Конради А. О.⁵, Лопатин Ю. М.⁶, Ребров А. П.⁷, Терещенко С. Н.⁸, Чесникова А. И.⁹, Айрапетян Г. Г.¹⁰, Бабин А. П.¹¹, Бакулин И. Г.¹², Бакулина Н. В.¹², Балыкова Л. А.¹³, Благоданова А. С.³, Болдина М. В.³, Вайсберг А. Р.³, Галявич А. С.^{14,15}, Гомонова В. В.¹², Григорьева Н. Ю.¹⁶, Губарева И. В.¹⁷, Демко И. В.^{18,19}, Евзерихина А. В.²⁰, Жарков А. В.²¹, Камилова У. К.²², Ким З. Ф.²³, Кузнецова Т. Ю.²⁴, Ларева Н. В.²⁵, Макарова Е. В.³, Мальчикова С. В.²⁶, Недогода С. В.⁶, Петрова М. М.¹⁹, Починка И. Г.^{3,27}, Протасов К. В.²⁸, Проценко Д. Н.^{2,29}, Рузанов Д. Ю.³⁰, Сайганов С. А.¹², Сарыбаев А. Ш.³¹, Селезнева Н. М.¹³, Сутралиев А. Б.³², Фомин И. В.³, Хлынова О. В.³³, Чиждова О. Ю.¹², Шапошник И. И.³⁴, Щукарев Д. А.²¹, Абдрахманова А. К.^{35,36}, Аветисян С. А.³⁷, Авоян О. Г.¹⁰, Азарян К. К.¹⁰, Аймаханова Г. Т.³², Айыпова Д. А.³¹, Акунов А. Ч.³¹, Алиева М. К.¹², Аникин Д. А.¹⁹, Апаркина А. В.⁷, Арусланова О. Р.³⁸, Ашина Е. Ю.³, Бадина О. Ю.³⁹, Барышева О. Ю.²⁴, Батлук Т. И.^{1,2}, Батчаева А. С.², Башкинов Р. А.^{1,12}, Битиева А. М.¹², Бихтеев И. У.¹², Бородулина Н. А.³⁸, Брагин М. В.¹², Буду А. М.⁴⁰, Быкова Г. А.³³, Вагапова К. Р.⁴¹, Варламова Д. Д.²⁴, Везикова Н. Н.²⁴, Вербицкая Е. А.¹⁸, Вилкова О. Е.¹⁶, Винникова Е. А.¹², Вустина В. В.⁴², Галова Е. А.³, Генкель В. В.³⁴, Горшенина Е. И.¹³, Григорьева Е. В.⁷, Губарева Е. Ю.¹⁷, Дабылова Г. М.³², Демченко А. И.¹⁷, Долгих О. Ю.⁴³, Дуйшобаев М. Ы.³¹, Евдокимов Д. С.¹², Егорова К. Е.⁴⁴, Ермилова А. Н.^{1,45}, Желдыбаева А. Е.³², Заречнова Н. В.³⁹, Зимина Ю. Д.⁴⁶, Иванова С. Ю.⁴⁷, Иванченко Е. Ю.³, Ильина М. В.²¹, Казаковцева М. В.²⁶, Казымова Е. В.⁴⁸, Калинина Ю. С.¹⁹, Камардина Н. А.³⁹, Караченова А. М.²⁵, Каретников И. А.⁴⁹, Кароли Н. А.⁷, Карсиев М. Х.¹², Каскаева Д. С.¹⁹, Касымова К. Ф.¹⁹, Керимбекова Ж. Б.³¹, Керимова А. Ш.²⁹, Ким Е. С.²³, Киселева Н. В.⁵⁰, Клименко Д. А.¹⁷, Климова А. В.^{1,2,51}, Ковалишена О. В.³, Колмакова Е. В.¹², Колчинская Т. П.⁵², Колядич М. И.^{34,52}, Кондрякова О. В.¹⁷, Коновал М. П.¹², Константинов Д. Ю.¹⁷, Константинова Е. А.¹⁷, Кордюкова В. А.³, Королева Е. В.^{16,53}, Крапошина А. Ю.^{18,19}, Крюкова Т. В.¹, Кузнецова А. С.³⁴, Кузьмина Т. Ю.¹⁹, Кузьмичев К. В.²⁷, Кулчороева Ч. К.³¹, Куприна Т. В.²⁴, Куранова И. М.⁵⁴, Куренкова Л. В.⁵⁵, Курчугина Н. Ю.¹⁷, Кушубакова Н. А.³¹, Леванкова В. И.⁵⁶, Ледеяева А. А.⁶, Лисун Т. В.²⁹, Любавина Н. А.³, Магдеева Н. А.⁷, Мазалов К. В.³⁹, Майсеенко В. И.³⁰, Макарова А. С.²⁸, Марипов А. М.³¹, Марусина А. А.²¹, Мельников Е. С.^{1,12}, Моисеенко Н. Б.¹⁶, Мурадова Ф. Н.³, Мурадян Р. Г.⁵⁷, Мусаелян Ш. Н.³⁷, Некаева Е. С.³, Никитина Н. М.⁷, Огурлиева Б. Б.^{2,58}, Одегова А. А.²⁶, Омарова Ю. В.³, Омурзакова Н. А.³¹, Оспанова Ш. О.³², Пахомова Е. В.⁵⁹, Петров Л. Д.⁶⁰, Пластинина С. С.³, Погребецкая В. А.⁶¹, Поляков Д. В.², Поляков Д. С.³, Пономаренко Е. В.⁶², Попова Л. Л.¹⁷, Прокофьева Н. А.¹², Раков Н. А.³, Рахимов А. Н.²², Розанова Н. А.²⁰, Серикболкызы С.³², Симонов А. А.¹², Скачкова В. В.⁴², Соловьева Д. В.¹⁶, Соловьева И. А.^{18,19}, Сухомлинова И. М.⁶³, Сушилова А. Г.¹², Тагаева Д. Р.²², Титойкина Ю. В.¹³, Тихонова Е. П.¹⁹, Токмин Д. С.⁶⁴, Толмачева А. А.^{65,66}, Торгунакова М. С.¹⁹, Треногина К. В.⁴², Тростянецкая Н. А.¹², Трофимов Д. А.^{15,23}, Трубникова М. А.^{1,67}, Туличев А. А.^{3,68}, Турсунова А. Т.³², Уланова Н. Д.²⁷, Фатенков О. В.¹⁷, Федоришина О. В.²⁸, Филь Т. С.¹², Фомина И. Ю.^{3,69}, Фомина И. С.⁷⁰, Фролова И. А.³⁹, Цвингер С. М.²⁵, Цома В. В.⁶, Чолпонбаева М. Б.³¹, Чудиновских Т. И.²⁶, Шевченко О. А.⁷¹, Шишкина Е. А.³³, Шишков К. Ю.¹⁷, Щербаков С. Ю.⁷², Яушева Е. А.⁴⁸

¹ Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

⁴ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России, Волгоград, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «СГМУ им. В. И. Разумовского», Саратов, Россия

⁸ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁹ ФГБОУ ВО «РостГМУ», Ростов-на-Дону, Россия

¹⁰ Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Республика Армения

¹¹ ГУМФ им. Н. Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

¹² ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

- ¹³ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск, Республика Мордовия, Россия
- ¹⁴ ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Республика Татарстан, Россия
- ¹⁵ ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия
- ¹⁶ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия
- ¹⁷ ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, Самара, Россия
- ¹⁸ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия
- ¹⁹ ФГБОУ ВО «КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия
- ²⁰ ГБУЗ МО «КГБ № 1», Московская область, Красногорск, Россия
- ²¹ ГБУЗ ЛО «Кировская МБ», Ленинградская область, Кировск, Россия
- ²² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Республика Узбекистан
- ²³ ГАУЗ «ГКБ № 7 г. Казани», Казань, Республика Татарстан, Россия
- ²⁴ ФГБОУ ВО «ПетрГУ», Петрозаводск, Республика Карелия, Россия
- ²⁵ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия
- ²⁶ ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ», Киров, Россия
- ²⁷ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия
- ²⁸ «ИГМАПО» – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Иркутск, Россия
- ²⁹ ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ», Москва, Россия
- ³⁰ УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь
- ³¹ Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика
- ³² КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Республика Казахстан
- ³³ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия
- ³⁴ ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России, Челябинск, Россия
- ³⁵ Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алма-Ата, Республика Казахстан
- ³⁶ Городская клиническая инфекционная больница имени И. Жекеновой, Алма-Ата, Республика Казахстан
- ³⁷ «ЕГМУ», Ереван, Республика Армения
- ³⁸ ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Пермь, Россия
- ³⁹ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия
- ⁴⁰ Городская клиническая больница № 1, Кишинев, Республика Молдова
- ⁴¹ ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ, Москва, Россия
- ⁴² ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия
- ⁴³ ГБУЗ СО «ЧЦГБ», Самарская область, Чапаевск, Россия
- ⁴⁴ ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В. А. Баранова», Петрозаводск, Республика Карелия, Россия
- ⁴⁵ ООО «ЭМПАТИЯ», Москва, Россия
- ⁴⁶ ГБУЗ НСО ГКБ № 25, Новосибирск, Россия
- ⁴⁷ ГБУЗ МЗ РК Госпиталь для ветеранов войн, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия
- ⁴⁸ ЧУЗ Клиническая больница на ст. Самара «РЖД Медицина», Самара, Россия
- ⁴⁹ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия
- ⁵⁰ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия
- ⁵¹ ГБУЗ «ГП № 134 ДЗМ», Москва, Россия
- ⁵² МАУЗ ОТКЗ «ГКБ № 1» г. Челябинска, Челябинск, Россия
- ⁵³ Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия
- ⁵⁴ ГБУЗ НО «Городецкая ЦРБ», Нижегородская область, Городец, Россия
- ⁵⁵ ГБУЗ РМ «РКБ им. С. В. Каткова», Саранск, Республика Мордовия, Россия
- ⁵⁶ ГБУЗ «Городская поликлиника № 1» г. Петрозаводска, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия
- ⁵⁷ Global Medical System clinics and hospitals, Москва, Россия
- ⁵⁸ ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», Москва, Россия
- ⁵⁹ ГБУЗ РК «Республиканский противотуберкулезный диспансер», Сыктывкар, Республика Коми, Россия
- ⁶⁰ ПБМСУ «Центр здоровья Бричень», Бричень, Республика Молдова
- ⁶¹ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

⁶² МЦ «Зимамед», Краснодар, Россия

⁶³ СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия

⁶⁴ АО «Лаборатории будущего», Москва, Россия

⁶⁵ ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

⁶⁶ ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3», Новосибирск, Россия

⁶⁷ ООО «Фрезениус Медиал Кеа Кубань», Сочи, Россия

⁶⁸ ГБУЗ НО «ГКБ № 3», Нижний Новгород, Россия

⁶⁹ ГБУЗ НО «Городская поликлиника № 1», Нижний Новгород, Россия

⁷⁰ ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4», Саранск, Россия

⁷¹ ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 3», Самара, Россия

⁷² КГМА – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия

Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волны пандемии в Евразийском регионе

Цель	Изучение особенностей клинического течения новой коронавирусной инфекции и влияния сопутствующих заболеваний на исход заболевания у госпитализированных больных с инфекцией SARS-CoV-2 в первую и вторую волны пандемии.
Материал и методы	Для оценки особенностей течения COVID-19 в Евразийском регионе были созданы международные регистры АКТИВ 1 и во время второй волны пандемии АКТИВ 2. Набор больных в регистр АКТИВ 1 проводили с 29.06.20 по 29.10.20, набрано 5 397 пациентов. Прием пациентов на учет в АКТИВ 2 проводили с 01.11.20 до 30.03.21, набрано 2 665 больных.
Результаты	Госпитальная летальность снизилась в период второй волны пандемии и составила 4,8% против 7,6% в период первой волны. В период второй волны пациенты были старше, имели больше сопутствующих заболеваний и поступали в стационар в более тяжелом состоянии, пациенты имели более высокий уровень полиморбидности. В период второй волны пандемии увеличилась заболеваемость бактериальной пневмонией и сепсисом, но реже встречались тромбозы глубоких вен и «цитокиновый шторм». Наиболее неблагоприятными для прогноза смертности, как в первую, так и во вторую волны эпидемии были сочетания сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия (АГ) + хроническая сердечная недостаточность (ХСН) + сахарный диабет (СД) + ожирение, АГ + ишемическая болезнь сердца (ИБС) + ХСН + СД, АГ + ИБС + ХСН + ожирение.
Заключение	У пациентов во вторую волну пандемии наблюдалось более обширное поражение ткани легких, чаще возникала фебрильная лихорадка, были выше уровни С-реактивного белка и тропонина, ниже уровни гемоглобина и лимфоцитов. Это, вероятно, связано с различной тактикой госпитализации пациентов в первую и вторую волны пандемии в странах, принявших участие в формировании регистров АКТИВ 1 и АКТИВ 2.
Ключевые слова	COVID-19; первая и вторая волны пандемии; SARS-CoV-2
Для цитирования	Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. Analysis of the Impact of Comorbid Cardiovascular Pathology to the Course of COVID-19 and its' Outcomes in Inpatients Admitted to Hospital During the First and the Second Waves of the Novel Coronavirus Infection in the Eurasian Region. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(11):38–49. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волны пандемии в Евразийском регионе. <i>Кардиология</i> . 2022;62(11):38–49].
Автор для переписки	Тарловская Екатерина Иосифовна. E-mail: etarlovskaya@mail.ru

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 (COroNaVIrus Disease-2019), которую вызывает новый штамм коронавируса – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), демонстри-

рует, что вспышки новых вирусных инфекций остаются актуальной проблемой для мирового здравоохранения [1]. SARS-CoV-2 служит причиной стремительного роста числа заболевших и высокой смертности во всем

мире [2]. Несмотря на тропизм SARS-CoV-2 к легким, при COVID-19 имеется высокий риск развития полиорганной недостаточности [3]. При этом следует отметить, что коморбидные заболевания утяжеляют течение инфекции и ухудшают долгосрочный прогноз [4].

Для оценки особенностей течения COVID-19 в Евразийском регионе были созданы международные регистры «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ 1), и «Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов, Инфицированных в период 2-й волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2) [5].

Основная цель регистров – анализ влияния инфицирования вирусом SARS-CoV-2 на последующее течение основных хронических неинфекционных и онкологических заболеваний. Кроме того, оценивается влияние полиморбидности в целом и различных сочетаний сопутствующих заболеваний, а также следующих факторов риска (ФР): ожирения, курения, артериальной гипертензии (АГ), возраста старше 60 лет, на риск развития тяжелого течения заболевания и летального исхода.

Цель

Целью регистра АКТИВ 2 стало изучение особенностей популяции, сопутствующих заболеваний, схем лечения во вторую волну эпидемического процесса.

За период с января 2020 г. по март 2021 г. было 2 волны пандемии новой коронавирусной инфекции. Первая волна была вызвана преимущественно альфа-штаммом вируса, вторая – в основном бета-штаммом [6]. За период между первой и второй волнами был накоплен опыт ведения больных, что отразилось в рекомендациях МЗ РФ. Представляло интерес изучить особенности клинического течения новой коронавирусной инфекции и влияния сопутствующей патологии на исход заболевания у госпитализированных пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в первую и вторую волны пандемии.

Материал и методы

Исследование одобрено комитетом по этике ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ и зарегистрировано в базе данных ClinicalTrials.gov как «Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)», идентификатор NCT 04492384, для АКТИВ 2 – идентификатор NCT 04709120. Информация о Регистре располагается на сайте «Евразийской Ассоциации Терапевтов» или по прямой ссылке: <https://ACTIV.euat.ru>.

В регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2 включались мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19 (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител к вирусу

SARS-CoV-2, типичная картина по данным компьютерной томографии) с сохранением анонимности, находящиеся на лечении в стационаре. Всего в регистр АКТИВ 1 включено 5397 пациентов, в регистр АКТИВ 2 – 2665 пациентов. Было проанализировано 2 группы:

- 1-я – пациенты, включенные в регистр АКТИВ 1 (n=5397);
- 2-я – пациенты, включенные в регистр АКТИВ 2 (n=2665).

Начало набора пациентов в регистр АКТИВ 1 29.06.2020 г., завершение набора 29.10.2020 г. Начало набора пациентов в регистр АКТИВ 2 01.11.2020 г., завершение набора 30.03.2021 г.

Подробный дизайн исследования и методы статистической обработки данных опубликованы ранее [7]. Регистр АКТИВ является многоцентровым, в котором был запланирован анализ данных медицинского обследования пациента во время пребывания в стационаре (первичным документом является история болезни). Демографические (возраст, пол и этническая принадлежность), клинические (история болезни, принимаемые лекарственные препараты при поступлении, признаки и симптомы при госпитализации и результаты физического обследования при госпитализации), лабораторные данные, данные компьютерной томографии (КТ), клинического течения в больнице и осложнений COVID-19 были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных. Организовали и контролировали работу регистра 3 комитета: организационный, наблюдательный и комитет по анализу конечных точек и контролю заполнения индивидуальных регистрационных карт (ИРК). ИРК и документооборот – только электронные.

Данные были собраны из 26 медицинских центров в 7 странах (Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Молдова, Республика Узбекистан). В сборе данных участвовали 140 врачей. Включение пациентов было ограничено частотой COVID-19 и местными правилами сортировки COVID-19 согласно показаниям для госпитализации в каждом регионе. Всякий раз, когда центры предоставляли набор подходящих пациентов, мы пытались получить «последовательных» пациентов. Нозологический диагноз устанавливался на основании критериев МКБ-10.

Из историй болезни пациентов в ИРК были включены следующие лабораторные параметры: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты (лимфоциты и нейтрофилы), тромбоциты, высокочувствительный кардиоспецифичный тропонин Т или I, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, газы артериальной крови (рСО₂, рО₂), аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, глюкоза, альбумин, креатинин для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровень калия и натрия

в сыворотке, D-димер, ферритин, лактатдегидрогеназа, международное нормализованное отношение, фибриноген, насыщение (сатурация) крови кислородом (SpO_2). Всем пациентам в ИРК были внесены данные КТ органов грудной клетки.

Статистический анализ

Обработка данных в рамках регистра проводится с применением статистического пакета IBM SPSS Statistics 25. Категориальные переменные представлены в виде процентной доли. В качестве теста на нормальность распределения признаков использовали критерий Колмогорова–Смирнова и тест Шапиро–Уилка. Количественные переменные описывали средним (М) и стандартным отклонением (SD) в случае нормального распределения величины. Межгрупповые различия были проверены с использованием критерия t Стьюдента для нормально распределенных данных и критерия U Манна–Уитни для данных, распределение которых отличается от нормального. Пропорции сравнивали с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, где это необходимо. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С помощью логистической регрессии (однофакторный анализ) выявлены переменные, наиболее значимо влияющие на летальность.

Результаты

Сравнительный анализ групп пациентов, включенных в регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2, показал (табл. 1), что пациенты, перенесшие инфицирование SARS-CoV-2 во вторую волну пандемии, были старше в среднем на 4 года по сравнению с больными первой волны заболевания. Обращает внимание и изменение гендерного состава исследуемых групп: во вторую волну пандемии удельный вес мужчин увеличился с 46 до 48,3% ($p = 0,046$).

Анализ особенностей рентгенологической картины показал, что во вторую волну пандемии COVID-19 реже встречались больные без вовлечения легочной ткани (КТ0) – 6,13% в сравнении с 8,12% в регистре АКТИВ 1 ($p = 0,004$), тогда как удельный вес пациентов с умеренной степенью поражения легких (КТ1–2) увеличился с 76,47% в регистре АКТИВ 1 до 79,52% в регистре АКТИВ 2 ($p = 0,005$). Частота выявления обширного поражения легочной ткани (КТ3–4) статистически значимо не различалась и составила 15,41 и 14,35% в регистрах АКТИВ 1 и АКТИВ 2 соответственно ($p = 0,257$).

Обращало внимание, что удельный вес пациентов с фебрильной лихорадкой увеличился и составил 23,36% в регистре АКТИВ 2 по сравнению с 20,69% в регистре АКТИВ 1 ($p = 0,01$).

При анализе особенностей кислородного статуса госпитализированных с COVID-19 пациентов обращало

внимание то, что во вторую волну пандемии чаще встречались пациенты, у которых насыщение крови кислородом, по данным пульсоксиметрии, не снижалось менее 95%: таких больных в регистре АКТИВ 2 было 92,97% по сравнению с 82,03% в регистре АКТИВ 1 ($p < 0,0001$). Число лиц с умеренной десатурацией уменьшилось с 17,63% в регистре АКТИВ 1 до 6,54% в регистре АКТИВ 2 ($p < 0,0001$), удельный вес пациентов с выраженной десатурацией статистически значимо не изменился и был невелик – 0,34 и 0,49% соответственно.

Анализ лабораторных показателей включенных в исследование лиц выявил (табл. 2), что во вторую волну пандемии COVID-19 отмечалась более высокая активность воспалительного ответа, оцененная по уровню С-реактивного белка (СРБ), который у пациентов регистра АКТИВ 2 был статистически значимо выше, чем у пациентов регистра АКТИВ 1. При этом удельный вес больных, демонстрировавших значительное увеличение уровня СРБ сыворотки крови (более 40 мг/л), в ре-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2

Параметр	Пациенты регистра АКТИВ 1 (n=5 397)	Пациенты регистра АКТИВ 2 (n=2 665)	P
Мужчины, %	45,97	48,33	0,046
Возраст, годы (M±SD)	56,88±15,05	60,68±14,25	0,000
Возраст, %			
• <40 лет	14,26	8,27	0,000
• 40–59 лет	40,36	33,57	0,000
• 60–80 лет	39,35	50,56	0,000
• >80 лет	6,03	7,59	0,008
Возраст ≥60 лет, %			
• мужчины	19,03	26,13	0,000
• женщины	26,35	32,02	0,000
КТ, %			
• 0	8,12	6,13	0,004
• 1–2	76,47	79,52	0,005
• 3–4	15,41	14,35	0,257
Температура тела, %			
• < 37,0 °C	14,66	19,14	0,000
• 37,0–38,5 °C	64,66	57,50	0,000
• ≥ 38,6 °C	20,69	23,36	0,010
ЧДД, %			
• < 22 уд/мин	62,91	64,99	0,097
• 22–29 уд/мин	33,63	33,69	0,961
• ≥ 30 уд/мин	3,46	1,32	0,000
SpO ₂ , %			
• ≥ 95%	82,03	92,97	0,000
• 75–94%	17,63	6,54	0,000
• < 75%	0,34	0,49	0,294

ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии; p – статистическая значимость различий, оцененная с использованием критерия хи-квадрат.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов, включенных в регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2

Параметр	Пациенты регистра АКТИВ 1 (n=5 397)	Пациенты регистра АКТИВ 2 (n=2 665)	P
СРБ, мг/л (M±SD)	57,25±78,98	62,89±72,55	0,000
СРБ сыворотки крови, %			
• ≤10 мг/л	24,38	17,36	0,000
• 11–40 мг/л	30,75	28,01	0,017
• >40 мг/л	43,87	53,97	0,000
Тропонин выше нормы, %	18,16	43,90	0,000
Гемоглобин, г/л (M±SD)	134,65±19,09	132,71±20,29	0,000
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л (M±SD)	6,83±3,72	6,87±4,09	0,310
Лимфоциты, % (M±SD)	21,65±13,67	21,03±13,08	0,000
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л (M±SD)	224,37±89,06	226,76±101,41	0,490
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	6,56±2,90	6,53±3,01	0,130
Фибриноген, г/л (M±SD)	4,66±1,71	4,71±1,91	0,370
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	4,54±1,29	4,3±1,45	0,000

СРБ – С-реактивный белок.

гистре АКТИВ 2 был больше, чем в регистре АКТИВ 1, и составил 53,97% от общей когорты включенных в исследование (по сравнению с 43,87% в регистре АКТИВ 1; $p<0,0001$).

Обращало внимание более частое выявление повышенного уровня тропонина, свидетельствующего о повреждении миокарда, в когорте регистра АКТИВ 2 по сравнению с пациентами регистра АКТИВ 1: 43,90 и 18,16% соответственно ($p<0,0001$). Кроме того, у пациентов, включенных в АКТИВ 2, по сравнению с пациентами, включенными в регистр АКТИВ 1, наблюдались более низкие уровни гемоглобина и лимфоцитов. По таким показателям, как количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень глюкозы в крови, содержание фибриногена, статистически значимых различий между группами не выявлено.

При сравнительном анализе ФР и сопутствующих заболеваний установлены статистически значимые различия между пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию в первую и вторую волны пандемии (табл. 3).

В когорте регистра АКТИВ 2 чаще выявлялись АГ, ожирение, в том числе морбидное, ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе. У больных, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 во вторую волну пандемии, чаще имелись анамнестические указания на перенесенный инсульт, наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа, активное злокачественное новообразование. Не установлено различий по распространенности курения, наличию фибрил-

Таблица 3. Сопутствующие заболевания и факторы риска у пациентов, включенных в регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2

Параметр, %	Пациенты регистра АКТИВ 1 (n=5 397)	Пациенты регистра АКТИВ 2 (n=2 665)	P
АГ	54,31	63,34	0,000
Курение	5,22	4,79	0,414
Ожирение с ИМТ ≥30 кг/м ²	31,63	34,75	0,005
Ожирение с ИМТ ≥40 кг/м ²	3,78	5,31	0,003
ФП	6,75	7,59	0,168
ИБС без ИМ в анамнезе	14,66	19,59	0,000
ИМ в анамнезе	5,68	7,71	0,001
ХСН	14,22	23,27	0,000
ХСН I–II ФК	64,65	77,85	0,000
ХСН III–IV ФК	35,35	22,15	0,000
Инсульт в анамнезе	3,66	5,67	0,000
СД 2-го типа	16,77	18,94	0,017
СД 1-го типа	0,48	0,54	0,721
ХБП	7,99	8,28	0,651
ХОБЛ	4,56	4,06	0,317
Рак в настоящее время	5,09	7,44	0,000м
Анемия	22,08	24,08	0,052

ХБП – хроническая болезнь почек;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

ляции предсердий (ФП), хронической болезни почек (ХБП), СД 1-го типа и анемии. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у пациентов регистра АКТИВ 2 встречалась чаще, чем у участников регистра АКТИВ 1. При этом в структуре ХСН во вторую волну пандемии COVID-19 снизился удельный вес клинически выраженной ХСН III–IV ФК при увеличении числа пациентов с начальными стадиями ХСН.

Следует отметить, что для пациентов, включенных как в регистр АКТИВ 1, так и в регистр АКТИВ 2, был характерен высокий уровень полиморбидности (табл. 4).

Отсутствие сопутствующих заболеваний было более редким феноменом в регистре АКТИВ 2: лишь 19,20% пациентов не имели таких заболеваний по сравнению с 30,39% больных в регистре АКТИВ 1 ($p<0,0001$). Число больных с 2–3 сопутствующими заболеваниями в регистре АКТИВ 2 было статистически значимо больше, чем в регистре АКТИВ 1 – 35,58 и 29,39% соответственно ($p<0,0001$). Каждый пятый (21,28%) пациент в регистре АКТИВ 2 имел 4 сопутствующих заболевания и более (по сравнению с 15,67% больных в регистре АКТИВ 1; $p<0,0001$). У пациентов, включенных в регистр АКТИВ 2, чаще, чем у пациентов, включенных в регистр АКТИВ 1, наблюдались такие комбинации 2 заболеваний, как АГ + ИБС, АГ + ХСН, АГ + ожирение, чаще наблюдались комбинации 3 заболеваний – АГ + ИБС + ХСН, АГ + ожирение + ИБС, а также чаще наблюдались комбинации 4 забо-

Таблица 4. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания у госпитализированных пациентов, включенных в регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2

Параметр, %	Пациенты регистра АКТИВ 1 (n=5 397)	Пациенты регистра АКТИВ 2 (n=2 665)	Р
Нет СЗ	30,39	19,59	0,000
1 СЗ	24,55	23,54	0,347
2–3 СЗ	29,39	35,58	0,000
≥4 СЗ	15,67	21,28	0,000
АГ + ИБС	4,29	6,29	0,000
АГ + ХСН	12,28	21,63	0,000
АГ + ожирение	21,9	25,04	0,002
АГ + ИБС + ХСН	9,07	14,46	0,000
АГ + ожирение + СД 2-го типа	7,47	7,78	0,623
АГ + ожирение + ИБС	6,33	8,47	0,000
АГ + ИБС + ХСН + ожирение	3,51	4,98	0,002
АГ + ИБС + ХСН + СД 2-го типа	2,84	4,91	0,000
АГ + СД 2-го типа + ХСН + ожирение	2,02	3,14	0,002

СЗ – сопутствующие заболевания.

лелей – АГ + ИБС + ХСН + ожирение, АГ + ИБС + ХСН + СД 2-го типа, АГ + СД 2-го типа + ХСН + ожирение.

Течение новой коронавирусной инфекции у ряда пациентов сопровождалось развитием осложнений (табл. 5), причем по частоте их выявления когорты больных в первую и вторую волны пандемии различались. Обращало внимание значительное, практически 8-кратное увеличение частоты развития бактериальных пневмоний во вторую волну пандемии, а также нарастание, хотя и не столь значительное, частоты развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Реже регистрировались тромбозы глубоких вен (ТГВ) у пациентов, включенных в регистр АКТИВ 2, при сопоставимом числе случаев развития тромбоэмболии легочной артерии. В регистре АКТИВ 2 реже, чем в регистре АКТИВ 1, регистрировался «цитокиновый шторм». С одинаковой частотой встречались острое повреждение почек и нарушение мозгового кровообращения, частота развития этих осложнений не превышала 1,50%. Развитие миокардита чаще наблюдалось во вторую волну пандемии COVID-19.

На следующем этапе исследования мы предприняли попытку проанализировать особенности клинических исходов у госпитализированных пациентов, включенных в регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2, и влияние сопутствующей патологии на риск летального исхода у больных COVID-19 в первую и вторую волны пандемии.

Летальность госпитализированных пациентов в регистре АКТИВ 1 была выше, чем в регистре АКТИВ 2 (7,6% против 4,8% соответственно; $p=0,015$). В регистре АКТИВ 1 умершие пациенты были старше выживших, их средний возраст составил $70,87 \pm 13,11$ года (средний

Таблица 5. Осложнения, развившиеся у пациентов, включенных в регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2

Параметр, %	Пациенты регистра АКТИВ 1 (n=5 397)	Пациенты регистра АКТИВ 2 (n=2 665)	Р
Бактериальная пневмония	4,14	32,22	0,000
ОРДС	1,00	5,58	0,000
«Цитокиновый шторм»	75,43	14,11	0,000
ТГВ	0,37	0,04	0,008
ТЭЛА	0,18	0,28	0,363
НМК, %	0,18	0,24	0,568
ОПП	1,30	1,32	0,954
Миокардит	0,16	1,99	0,000
Сепсис	0,06	0,24	0,067

НМК – нарушение мозгового кровообращения; ОПП – острое повреждение почек; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

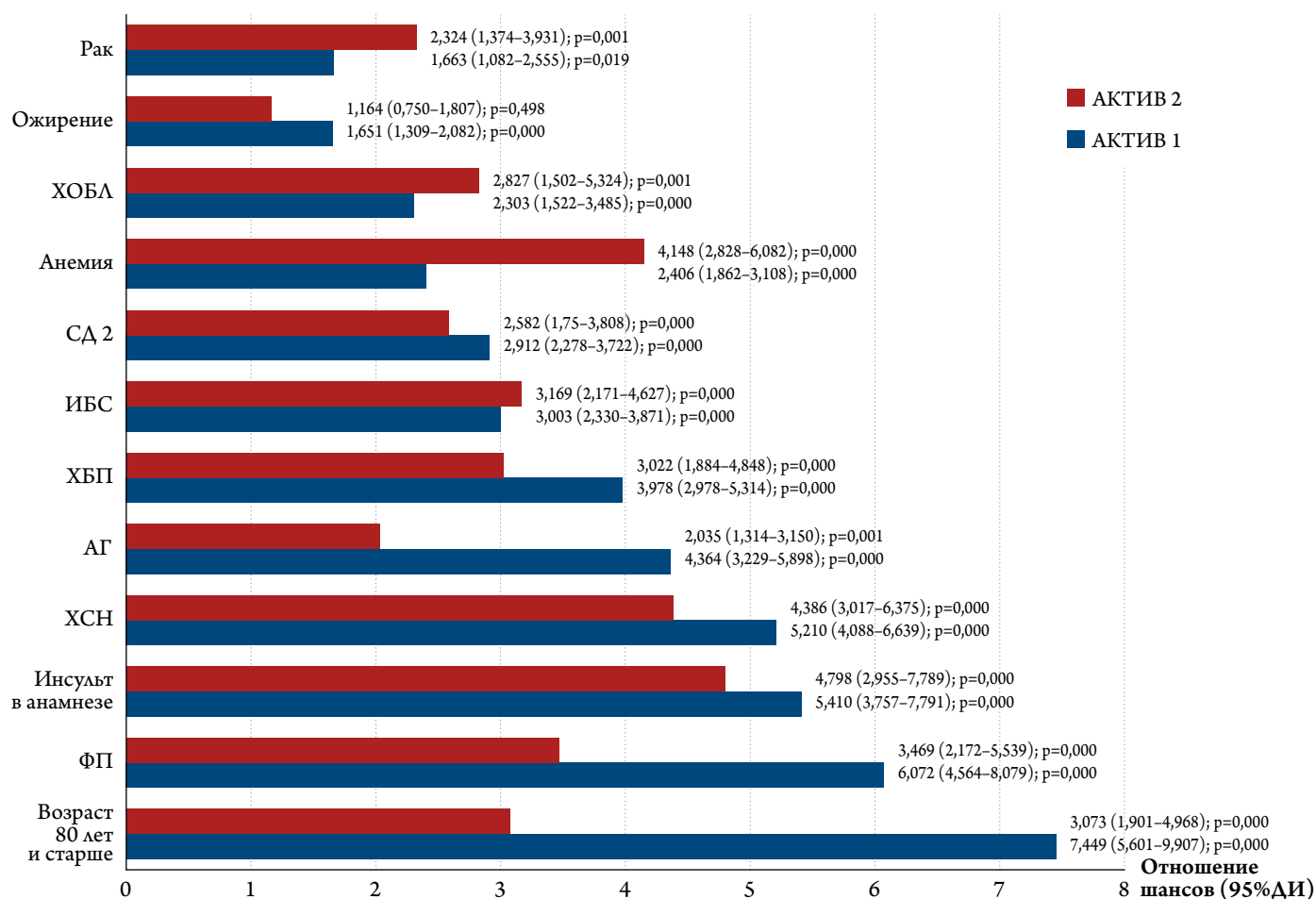
возраст выживших $56,03 \pm 14,65$ года; $p < 0,0001$). В когорте умерших 55,56% составили мужчины.

В регистре АКТИВ 2 средний возраст умерших также был выше среднего возраста выживших ($70,51 \pm 11,34$ и $60,26 \pm 14,17$ года соответственно; $p < 0,0001$), при этом средний возраст умерших в регистрах АКТИВ 1 и АКТИВ 2 не различался. В регистре АКТИВ 2 мужчины также преобладали в структуре умерших, составляя 62,80%.

Сравнительный анализ предикторов летального исхода у госпитализированных пациентов, включенных в регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2, показал, что в том и другом регистре наиболее сильными предикторами являлись ФП, инсульт в анамнезе, ХСН, АГ, ХБП, ИБС, СД 2-го типа, анемия, ХОБЛ, ожирение и активное онкологическое заболевание (рис. 1). Отличием структуры предикторов летального исхода АКТИВ 1 от АКТИВ 2 являлось уменьшение значимости в регистре АКТИВ 2 возраста >80 лет (отношение шансов – ОШ 7,449; 95% доверительный интервал – ДИ 5,601–9,907 и ОШ 3,073; 95% ДИ 1,901–4,968 соответственно), а также уменьшения значимости наличия АГ, ХБП и ожирения. Для популяции пациентов регистра АКТИВ 2 в сравнении с пациентами регистра АКТИВ 1 большее негативное для неблагоприятного прогноза значение имели анемия, ХОБЛ и онкологическое заболевание. Такие предикторы, как инсульт в анамнезе, ХСН, ИБС, СД 2-го типа, были равнозначны для пациентов обоих регистров (см. рис. 1).

Полиморбидность была важным предиктором летального исхода при COVID-19 как для госпитализированных пациентов, включенных в АКТИВ 1, так и для пациентов регистра АКТИВ 2. Наличие ≥ 4 сопутствующих заболеваний ассоциировалось с повышением риска летального исхода для пациентов регистра АКТИВ 1 в 5,7 раза, а для пациентов АКТИВ 2 – в 4,9 раза.

Рисунок 1. Сравнительный анализ предикторов летального исхода в регистрах АКТИВ 1 и АКТИВ 2



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП – хроническая болезнь почек.

На рис.2 представлены наиболее часто встречающиеся комбинации сопутствующих заболеваний и их влияние на летальный исход. Обращало внимание, что в основном это ССЗ в сочетании с АГ, СД и ожирением. При сравнительном анализе найдено, что в популяции пациентов АКТИВ 2 уменьшилось негативное влияние на летальность комбинаций, включающих ожирение: АГ + СД 2-го типа + ХСН + ожирение, АГ + ИБС + ХСН + ожирение, АГ + СД 2-го типа + ожирение, АГ + ИБС + ожирение, АГ + ожирение. Комбинации, не включающие ожирение, были примерно равнозначными по влиянию на летальность госпитализированных пациентов, особенно комбинация АГ + ИБС + СД 2-го типа + ХСН.

Обсуждение

Сравнение данных, полученных у госпитализированных пациентов с COVID-19 в регистрах АКТИВ 1 и АКТИВ 2, с данными крупных регистров, выполненных в других странах, представляет большой интерес. В ряде стран европейского, африканского, американского континентов [8–13] проводились попытки сравнения пациентов первой и второй волн пандемии

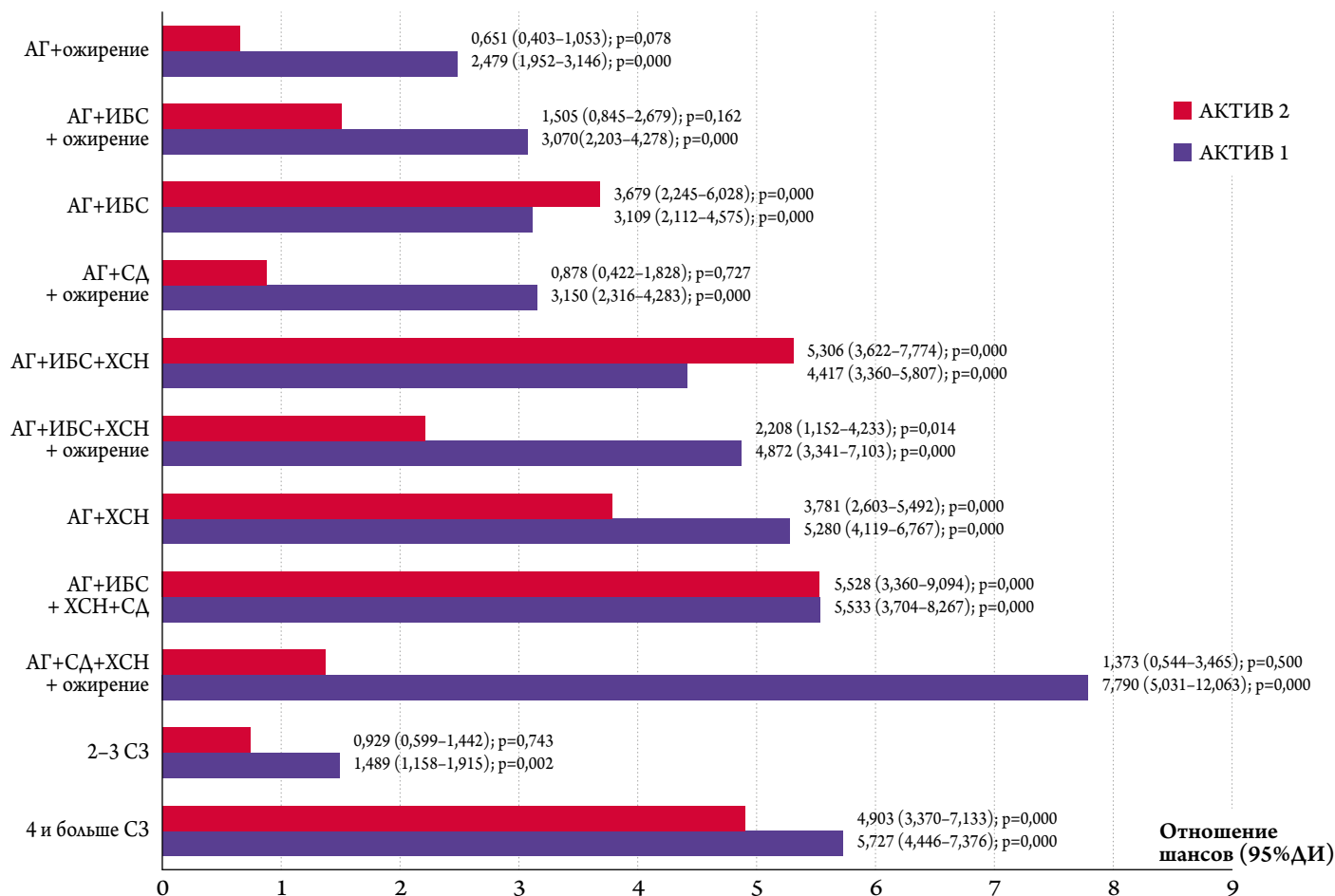
COVID-19 для выявления различных особенностей, возможности прогнозирования дальнейшего течения инфекционного процесса.

По данным регистра АКТИВ 2, во вторую волну пандемии заболевшие пациенты были старше, чем в первую волну, что само предопределяет большую распространенность ССЗ в этой когорте пациентов, как мы это наблюдали в нашем исследовании.

По данным крупного бразильского исследования [14], включавшего 678 235 пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, средний возраст пациентов в первую и вторую волну был одинаковым (61 [47,0–73,0] и 61 [48,0–72,0] год соответственно; $p>0,05$).

В одном из исследований Японии было показано, что вторая волна пандемии затронула большее число молодых людей, чем первая волна [15]. В Германии, Италии и Бельгии получены аналогичные результаты [16, 17]. Однако в Испании, по данным I. Mollinedo-Gajate и соавт. [18], пациенты, госпитализированные во вторую волну, были старше, чем пациенты, госпитализированные в первую волну, что согласуется с результатами нашего исследования. В швейцарском исследовании отмечены следующие

Рисунок 2. Сравнительный анализ влияния факторов риска, количества сопутствующих заболеваний и их комбинаций на риск летального исхода пациентов, включенных в регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2



СЗ – сопутствующее заболевание.

шие особенности пациентов во вторую волну пандемии COVID-19 в сравнении с первой: более старший возраст пациентов, уменьшение доли больных без сопутствующих заболеваний [19]. Таким образом, анализ регистров позволяет считать, что во вторую волну пандемии, как и в первую, поражаются все возрастные группы, т.е. однозначных различий по возрасту во всех странах выявить не удастся.

По данным нашего исследования, пациенты, включенные в регистр АКТИВ 2, поступали в стационар в более тяжелом состоянии, чем пациенты в регистре АКТИВ 1. Это выражалось более обширным поражением ткани легких, более частой фебрильной лихорадкой, более высокими уровнями СРБ и тропонина, а также наиболее низкими значениями гемоглобина и лимфоцитов. Эту закономерность мы связываем с различной тактикой госпитализации пациентов в первую и вторую волну пандемии в странах, принявших участие в формировании регистров АКТИВ 1 и АКТИВ 2: во вторую волну пандемии более дифференцированно подходили к решению вопроса о показаниях к госпитализации, отдавая предпочтение пациентам высокой и средней степени тя-

жести инфекционного процесса с ФР [20]. Более частое выявление повышенного уровня тропонина и большая частота миокардита в когорте регистра АКТИВ 2 по сравнению с пациентами регистра АКТИВ 1 позволяет предположить, что в постковидном периоде после второй волны пандемии, возможно, пациентов с повышенным риском формирования сердечной недостаточности будет больше, чем после первой волны. Однако, по данным исследования F. Zeiser и соавт. [14], пациенты в первую и вторую волну пандемии не различались по степени тяжести при госпитализации.

В представленном исследовании, по данным регистров АКТИВ 1 и АКТИВ 2, во вторую волну пандемии у госпитализированных пациентов чаще наблюдались АГ, ожирение, ИБС, ИМ, инсульт, СД 2-го типа, онкологические заболевания, но реже – тяжелая форма ХСН (III–IV ФК) и был более высокий уровень полиморбидности. Эти заболевания являлись важными предикторами летального исхода при COVID-19 как в первую, так и во вторую волну пандемии. В когорте пациентов регистра АКТИВ 2 чаще, чем у пациентов, включенных в АКТИВ 1, имелись такие комбинации заболеваний, как АГ + ИБС, АГ + ХСН,

АГ + ожирение, АГ + ИБС + ХСН, АГ + ожирение + ИБС, АГ + ИБС + ХСН + ожирение, АГ + ИБС + ХСН + СД 2-го типа, АГ + СД 2-го типа + ХСН + ожирение. Это, с одной стороны, свидетельствует о более тяжелом клиническом статусе пациентов, а с другой, заставляет предполагать большую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в постгоспитальном периоде во время второй волны пандемии. I. Mollinedo-Gajate и соавт. [18] в своем исследовании отмечают аналогичную закономерность. Однако согласно исследованию F. Zeiser и соавт. [14], пациенты в первую и вторую волны пандемии COVID-19 не различались по степени полиморбидности и частоте выявления сопутствующих заболеваний.

При сравнительном анализе данных регистра АКТИВ 1 и регистра АКТИВ 2 обращало внимание, что во вторую волну пандемии имелось увеличение частоты развития бактериальных пневмоний, но отмечено более редкое развитие ТГВ и «цитокинового шторма». Возможно, это связано с изменением тактики лечения пациентов в первую и во вторую волны пандемии [20]. К началу второй волны, согласно клиническим рекомендациям, в практике ведения госпитализированных пациентов чаще использовались антикоагулянты, в том числе в лечебных дозах. В то же время во время второй волны пандемии началось широкое использование глюкокортикоидов, что позволило снизить частоту «цитокинового шторма» и летальность, но возможно, способствовало повышению частоты развития бактериальных осложнений. Сходные результаты продемонстрированы в общенациональном исследовании в Германии [21], в котором показано, что частота госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии из-за COVID-19 во время второй волны снизилась в 2 раза по сравнению с первой волной пандемии. Причиной этого, по мнению авторов, могли стать разработанные стандарты по кислородной поддержке, а также адекватная фармакотерапия, в том числе использование системных глюкокортикостероидов.

По нашим данным, госпитальная летальность пациентов снизилась во вторую волну пандемии COVID-19 и составила 4,8% против 7,6% в первую волну. В исследовании G. Fan и соавт. [12] показаны тенденции летальности в разных странах. Согласно анализу, среди 53 наиболее пострадавших стран или регионов у 43 было очевидное снижение коэффициента летальности, а у остальных 10 – наоборот, повышение. Авторы этого исследования обсудили некоторые теории различной динамики летальности, например эффект «урожая», согласно которому, большое число пожилых людей и людей с проблемами со здоровьем, вероятно, умерли во время первой волны, особенно в странах с высоким уровнем заражения. Напротив, если в стране (например, Гонконг) первая волна имела невыраженный характер, то в период второй вол-

ны наблюдалось увеличение летальности. Вторая возможная причина – лучшая подготовка системы здравоохранения и внедрение в практику более эффективных методов лечения во время второй волны пандемии. Обсуждены также возможности мутации вируса и влияние факторов внешней среды.

По данным регистров АКТИВ 1 и АКТИВ 2, наиболее сильными предикторами летального исхода у госпитализированных были возраст 80 лет и старше, ФП, инсульт в анамнезе, ХСН, АГ, ХБП, ИБС, СД 2-го типа, анемия, ХОБЛ, ожирение и активное онкологическое заболевание, а также полиморбидность пациентов. Ранее мы сообщали об этих предикторах неблагоприятного течения острого периода инфекции [4, 22]. Наши данные не противоречат данным других исследований по предикторам неблагоприятного прогноза COVID-19 [23–25].

Принципиальным отличием полученных данных в нашем исследовании от приведенных данных других регистров является изучение влияния комбинаций различных сопутствующих заболеваний на риск летального исхода. Наши данные позволяют считать, что как в первую, так и во вторую волну пандемии наиболее часто встречающимися комбинациями сопутствующих заболеваний были: АГ + ХСН + СД 2-го типа + ожирение, АГ + ИБС + ХСН + СД 2-го типа, АГ + ИБС + ХСН + ожирение. Данные комбинации сопутствующих заболеваний ассоциировались с повышением риска летального исхода, что необходимо учитывать в работе практического врача. Такой подход к оценке риска летальности у госпитализированных больных COVID-19 позволяет повысить эффективность работы врача с самого начала ведения пациента с COVID-19, поскольку уже на этапе сбора анамнеза возможно с высокой степенью вероятности высказаться о прогнозе и скорректировать схему лечения.

Заключение

Сравнительный анализ групп пациентов, включенных в регистры АКТИВ 1 и АКТИВ 2, показал, что пациенты, перенесшие инфицирование SARS-CoV-2 во вторую волну пандемии, были старше и поступали в стационар в более тяжелом состоянии, чем пациенты в первую волну. У пациентов во вторую волну пандемии наблюдалось более обширное поражение легких, чаще была фебрильная лихорадка, выше уровни С-реактивного белка и тропонина, ниже уровни гемоглобина и лимфоцитов. Это, вероятно, связано с различной тактикой госпитализации пациентов в первую и вторую волну пандемии в странах, принявших участие в формировании регистров АКТИВ 1 и АКТИВ 2.

Во вторую волну пандемии COVID-19 у госпитализированных пациентов чаще наблюдались артериальная гипертензия, ожирение, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет 2-го ти-

па, онкологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность I–II функционального класса, но реже определялась тяжелая форма хронической сердечной недостаточности (III–IV функционального класса) и был более высокий уровень полиморбидности. Во вторую волну пандемии имелось увеличение частоты развития бактериальных пневмоний, но наблюдалось более редкое развитие тромбоза глубоких вен и «цитокинового шторма». Это можно объяснить различиями в схемах терапии COVID-19 в первую и вторую волны пандемии.

Несмотря на более старший возраст, более тяжелый клинический статус, большую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в регистре АКТИВ 2, госпитальная летальность пациентов снизилась во вторую волну пандемии и составила 4,8% против 7,6% в первую волну, что, вероятно, обусловлено лучшей подготовкой системы здравоохранения и внедрением в практику более эффективных методов лечения во время второй волны пандемии.

Вне зависимости от волны пандемии COVID-19 у госпитализированных пациентов наиболее сильными предикторами летального исхода являются: возраст пациентов (80 лет и старше), фибрилляция предсердий, инсульт в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, ожи-

рение и активное онкологическое заболевание, а также полиморбидность.

Наиболее часто встречающимися комбинациями сопутствующих заболеваний, неблагоприятными для прогноза исхода COVID-19, как в первую, так и во вторую волну пандемии в 7 странах Евразийского региона были следующие: артериальная гипертензия + хроническая сердечная недостаточность + сахарный диабет 2-го типа + ожирение, артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + хроническая сердечная недостаточность + сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия + ишемическая болезнь сердца + хроническая сердечная недостаточность + ожирение.

Ограничения исследования

Хотя в регистры включались все пациенты, которые последовательно поступали в больницы, нельзя исключить некоторую систематическую ошибку отбора. Наше исследование может иметь ограничения многоцентровых регистров с ограниченными возможностями для проверки данных каждого пациента.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.03.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report — 48. Av. at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf>. 2020.
2. ESC European Society of Cardiology. COVID-19 and Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. [Internet] Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology>
3. Pillai P, Joseph JP, Fadzillah NHM, Mahmood M. COVID-19 and Major Organ Thromboembolism: Manifestations in Neurovascular and Cardiovascular Systems. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(1):105427. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105427
4. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):116–31. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):116–31]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4470
5. Certificate of registration of the database No. 2021622728. Database of the register ‘AKTIV1 & AKTIV2’ Analysis of the dynamics of Comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2. Copyright holder: Association ‘Eurasian Association of Therapists’ 01.12.2021. [Russian: Свидетельство о регистрации базы данных №2021622728. База данных регистра «АКТИВ 1 & АКТИВ 2» Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2. Правообладатель: ассоциация «Евразийская ассоциация терапевтов». 01.12.2021]
6. Salehi-Vaziri M, Fazlalipour M, Seyed Khorrami SM, Azadmanesh K, Pouriaeyali MH, Jalali T et al. The ins and outs of SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs). *Archives of Virology*. 2022;167(2):327–44. DOI: 10.1007/s00705-022-05365-2
7. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV) and the register “Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak” (AKTIV 2). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):103–13. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ) и регистр “Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2” (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):103–13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4358
8. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
9. Salyer SJ, Maeda J, Sembuche S, Kebede Y, Tshangela A, Moussif M et al. The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa:

- a cross-sectional study. *The Lancet*. 2021;397(10281):1265–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00632-2
10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
11. Contou D, Fraissé M, Pajot O, Tirolien J-A, Mentec H, Plantefève G. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: no prognostic improvement during the second wave? *Critical Care*. 2021;25(1):3. DOI: 10.1186/s13054-020-03449-6
12. Fan G, Yang Z, Lin Q, Zhao S, Yang L, He D. Decreased Case Fatality Rate of COVID-19 in the Second Wave: A study in 53 countries or regions. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2021;68(2):213–5. DOI: 10.1111/tbed.13819
13. Gallo V, Chiodini P, Bruzzese D, Kondilis E, Howdon D, Mierau J et al. Comparing the COVID-19 pandemic in space and over time in Europe, using numbers of deaths, crude rates and adjusted mortality trend ratios. *Scientific Reports*. 2021;11(1):16443. DOI: 10.1038/s41598-021-95658-4
14. Zeiser FA, Donida B, da Costa CA, Ramos G de O, Scherer JN, Barcellos NT et al. First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2022;6:100107. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100107
15. Saito S, Asai Y, Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H et al. First and second COVID-19 waves in Japan: A comparison of disease severity and characteristics. *Journal of Infection*. 2021;82(4):84–123. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.10.033
16. Coccia M. The impact of first and second wave of the COVID-19 pandemic in society: comparative analysis to support control measures to cope with negative effects of future infectious diseases. *Environmental Research*. 2021;197:111099. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111099
17. Soriano V, Ganado-Pinilla P, Sanchez-Santos M, Gómez-Gallego F, Barreiro P, de Mendoza C et al. Main differences between the first and second waves of COVID-19 in Madrid, Spain. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;105:374–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.02.115
18. Mollinedo-Gajate I, Villar-Álvarez F, Zambrano-Chacón M de los Á, Núñez-García L, de la Dueña-Muñoz L, López-Chang C et al. First and Second Waves of Coronavirus Disease 2019 in Madrid, Spain: Clinical Characteristics and Hematological Risk Factors Associated With Critical/Fatal Illness. *Critical Care Explorations*. 2021;3(2):e0346. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000346
19. Strålin K, Wahlström E, Walther S, Bennet-Bark AM, Heurgren M, Lindén T et al. Mortality trends among hospitalised COVID-19 patients in Sweden: A nationwide observational cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2021;4:100054. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100054
20. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 9 (26.10.2020). Av. at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062]
21. Karagiannidis C, Windisch W, McAuley DF, Welte T, Busse R. Major differences in ICU admissions during the first and second COVID-19 wave in Germany. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(5):e47–8. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00101-6
22. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M. et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (ACTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):98–107. [Russian: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):98–107]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4165
23. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1763–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2
24. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galli L et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clinical Immunology*. 2020;217:108509. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108509
25. Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Aroa S et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154262

Кольцов А. В.¹, Тыренко В. В.¹, Сарана А. М.², Язенок А. В.³, Коган Е. И.³, Ченцов Д. В.⁴

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Комитет по здравоохранению г. Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургское ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПб ГАУЗ «Городская поликлиника № 40», Санкт-Петербург, Россия

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

Цель	На основании медицинской отчетности провести анализ распространенности сердечной недостаточности (СН) в Санкт-Петербурге за период с 2019 по 2021 гг.
Материал и методы	Проведен анализ медицинских данных 146 912 больных СН, наблюдавшихся в Санкт-Петербурге за период с 2019 по 2021 г. Для оценки распространенности СН использовалось стандартное кодирование данного заболевания по МКБ-10 I50.x. Кроме того, использовалось расширенное кодирование СН: коды МКБ-10 I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.9, I43.0, I43.1, I43.8, I42.5, I42.7, I42.8. Дополнительно был проведен анализ смертности пациентов по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом и по причине СН в частности (n=192 133).
Результаты	В период с 2019 по 2021 г. отмечается увеличение числа пациентов – мужчин и женщин, страдающих СН, на 18,14%. Наибольшее число пациентов с СН отмечалось в возрастной группе 75–89 лет в 2019–2020 гг. и в группе 60–74 года в 2021 г., при этом женский пол преобладает над мужским. Увеличение заболеваемости СН происходит в возрастной группе 45–59 лет с пиком заболеваемости для мужчин в возрасте 60–74 года, для женщин 75–89 лет, что является закономерным с учетом средней продолжительности жизни для каждого пола. Использование расширенного кодирования позволяет составить наиболее полную картину распространенности СН и учитывать больных, страдающих СН, обусловленной не только перенесенным инфарктом миокарда или острой кардиальной патологией, но и ревматическими болезнями сердца, артериальной гипертензией, миокардитами и кардиомиопатиями. Смертность по причине ССЗ в период с 2019 по 2021 г. характеризуется значительным увеличением – 20,1%. Оценка распространенности СН у умерших больных также показала неуклонный рост за 3 года. Анализ сочетанной патологии у пациентов, страдающих СН, в большинстве случаев выявил наличие гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета и ожирения.
Заключение	Увеличение распространенности и смертности по причине СН заставляет обратить пристальное внимание на эту проблему и предпринять ряд управленческих решений, которые бы изменили текущую ситуацию по оказанию медицинской помощи. Необходимо создать регистр пациентов, позволяющий охарактеризовать типичного пациента с СН, и который бы дал достоверную картину распространенности данного заболевания, развить программы диспансерного наблюдения за пациентами этой категории и лекарственного обеспечения современными высокоэффективными препаратами. Проведение просветительской работы среди пациентов, а также повышение знаний врачей терапевтического профиля в вопросах диагностики и лечения СН представляются наиболее актуальными в достижении улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, уменьшения количества госпитализаций и смертности по причине СН.
Ключевые слова	Сердечная недостаточность; распространенность; сочетанная патология; смертность; ГИС «РЕГИЗ»; Санкт-Петербург
Для цитирования	Koltsov A.V., Tyrenko V.V., Sarana A.M., Izenok A.V., Kogan E.I., Chentsov D.V. Prevalence of Heart Failure in a Megalopolis. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(12):50–56. [Russian: Кольцов А.В., Тыренко В.В., Сарана А.М., Язенок А.В., Коган Е.И., Ченцов Д.В. Распространенность сердечной недостаточности в условиях мегаполиса. <i>Кардиология</i> . 2022;62(12):50–56].
Автор для переписки	Кольцов Андрей Валентинович. E-mail: Andrewkoltsov83@gmail.com

Распространение сердечной недостаточности (СН) носит прогрессирующий характер по всему миру, что связано не только с успешным лечением самого синдрома, но и с достижениями в лечении основных заболеваний, приводящих к развитию данной патологии, таких

как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), фибрилляция предсердий. Согласно данным официальной статистики, в Российской Федерации в 2020 г. все население составило 146 171 тыс. человек, из них мужчины – 67 848 тыс.,

женщины – 78 323 тыс., лица трудоспособного возраста – 81 881 тыс. Ожидаемая средняя продолжительность жизни составила для всего населения – 71,54 года; для мужчин – 66,49 года, для женщин – 76,43 года [1]. При этом распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в общей популяции составила 8,2%, а число пациентов с выраженными клиническими проявлениями – 3,1% [2]. Таким образом, используя доступные статистические данные, можно предположить, что в РФ на 2020 г. число больных с ХСН составляло 11 693 тыс., а число пациентов с ХСН высокого функционального класса и выраженными клиническими проявлениями – 4 385,1 тыс.

Общая смертность в Российской Федерации в 2020 г. составила 2138,6 тыс. случаев, из них по причине болезней системы кровообращения 938,5 тыс. Число случаев смерти по причине болезней системы кровообращения в трудоспособном возрасте (мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 года) составило 167,9 на 100 тыс. человек, среди мужчин данный показатель составил 268,4 на 100 тыс. человек, среди женщин – 58,1 на 100 тыс. человек [1].

Социально-экономический ущерб, обусловленный СН, был представлен в статье академика РАН О.М. Драпкиной и соавт. «Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации» [3]. Авторами учитывались затраты на лекарственное обеспечение, стоимость госпитализации, социальные выплаты, обусловленные получением группы инвалидности, а также ущерб, связанный со смертью пациентов. Общие затраты составили 81,86 млрд руб., из которых медицинские затраты составили 18,6 млрд руб., в структуре которых 13,7 млрд руб. составили расходы на госпитализацию пациентов. Прямые немедицинские затраты (социальные выплаты, выплата пенсий по инвалидности) составили 47,1 млрд руб., и косвенные (непрямые) затраты, обусловленные смертью экономически активного пациента, – 16,2 млрд руб. Дополнительно был подсчитан ущерб, обусловленный родственным уходом за пациентом, страдающим СН, который составил 72,4 млрд руб. Полученные данные были основаны на результатах исследования Эпоха–ХСН и медицинских регистров РЕКВАЗА (Рязань), РЕКВАЗА ФП – Курск, РЕКВАЗА ФП – Москва, РЕКВАЗА ФП – Ярославль, РЕГИОН–ПО (Рязань), РЕГИОНАД (Рязань), РЕГИОН–Москва и РЕГАТА (Рязань).

Однако опубликованные данные и используемые регистры в полной мере не отражают реальную клиническую ситуацию, связанную с распространенностью СН. В настоящее время нет общепринятого всероссийского регистра пациентов с СН, который бы мог раскрыть истинную картину данного заболевания.

Цель

Анализ распространенности СН в г. Санкт-Петербурге, а также оценка нагрузки на систему здравоохранения больных данной категории за период с 2019 по 2021 г.

Материал и методы

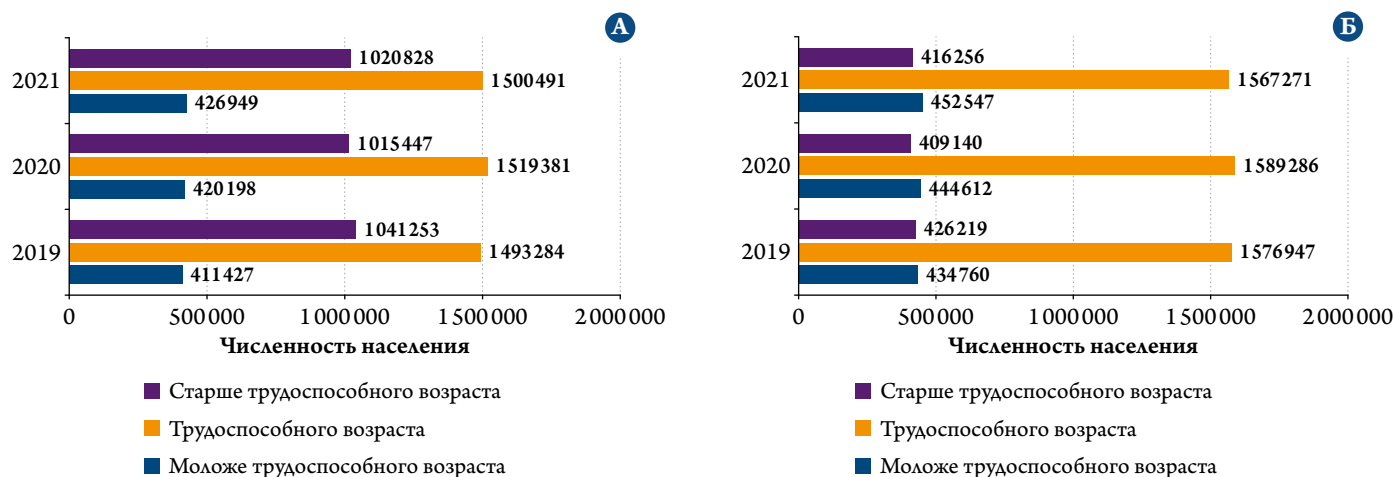
Исследование проводилось с помощью базы данных Государственной информационной системы г. Санкт-Петербурга «Региональный фрагмент единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». Для выполнения анализа была отобрана медицинская документация (n=146 912), введенная в систему регистра в 2019–2021 гг. В исследование включали пациентов с СН любой этиологии в возрасте от 18 лет. В настоящей статье термином СН объединены случаи хронической СН и острой декомпенсации СН. Для оценки распространенности заболевания учитывали пациентов, которым присваивали порядковый номер, а не случаи обращения. Все пациенты подписывали типовую форму информированного согласия на обработку персональных данных. Оценку распространенности СН осуществляли на основе стандартного кода МКБ-10 I50.x. Кроме того, использовали расширенное кодирование сердечной недостаточности: коды МКБ-10 I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.9, I43.0, I43.1, I43.8, I42.5, I42.7, I42.8. Дополнительно был проведен анализ смертности пациентов по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом и по причине СН в частности (n=192 133). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Результаты

Демографический состав населения г. Санкт-Петербурга с 2019 по 2021 г. выглядел следующим образом. Все население Санкт-Петербурга [4–6] в 2019 г. составило 5 383 890 человек, из которых 2 437 926 – мужчины и 2 945 964 – женщины. Распределение по возрастному цензу показало преобладание мужского населения в группе лиц моложе трудоспособного и трудоспособного возраста с резким снижением числа мужчин в группе старшего трудоспособного возраста, в котором преобладают женщины (рис. 1). При этом ожидаемая продолжительность жизни у женщин намного выше, чем у мужчин, и составляет 79,85 и 71,34 года соответственно. В 2020 г. отмечался прирост населения г. Санкт-Петербурга до 5 398 064 человек, что составило 0,26%, в 2021 г. данный показатель составил 5 384 342 человека. Ежегодная смертность имела тенденцию к росту: в 2019 г. умерли 53 025 человек, в 2020 г. – 66 468 человек, в 2021 г. – 72 640 человек; таким образом, смертность за 3 года увеличилась на 36,99%.

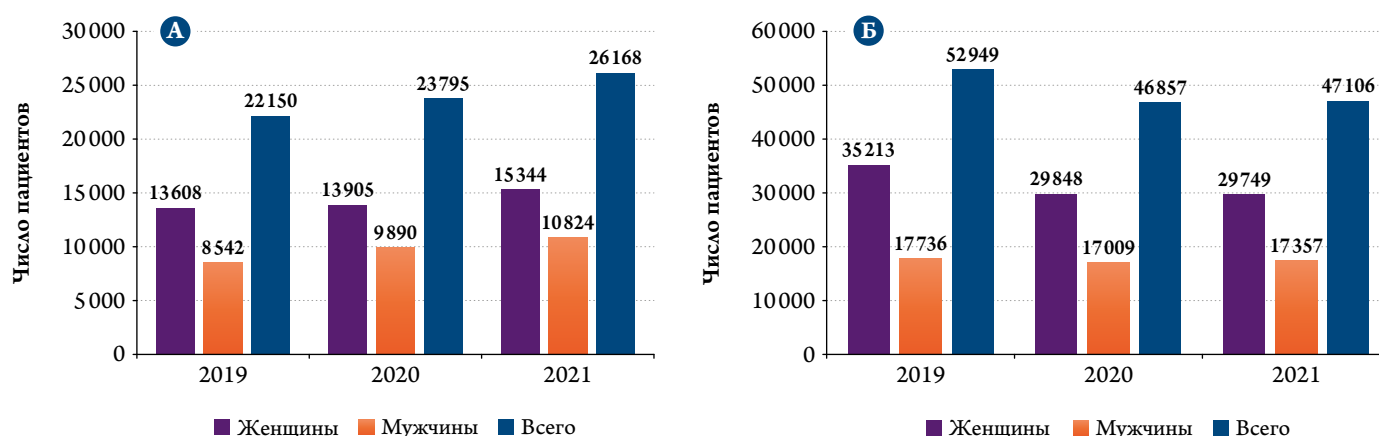
Таким образом, если за основу взять данные, полученные по результатам исследования ЭПОХА–ХСН [2], в котором распространенность ХСН в общей популяции состави-

Рисунок 1. Демографический состав населения г. Санкт-Петербурга в период с 2019 по 2021 гг.



А – женское население; Б – мужское население.

Рисунок 2. Распространенность сердечной недостаточности в г. Санкт-Петербурге в период с 2019 по 2021 гг.



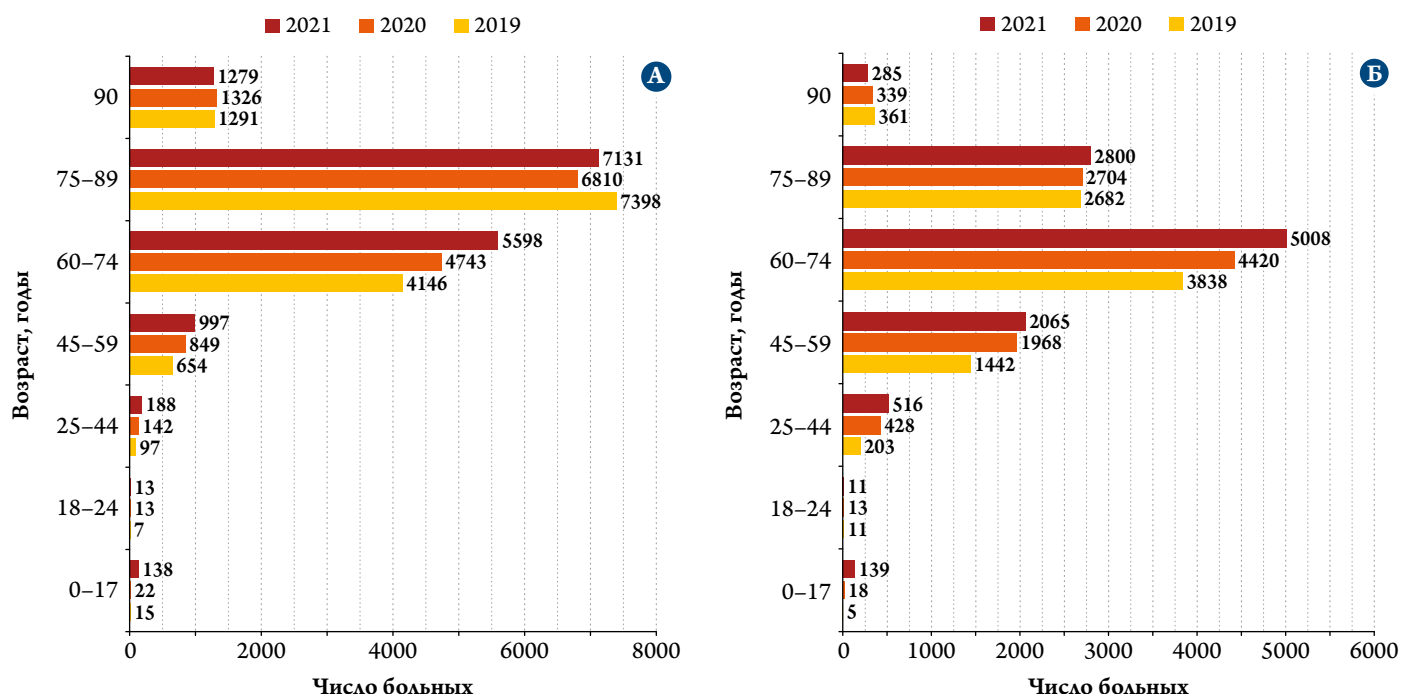
А – на основании стандартного кода МКБ-10 I50.x; Б – расширенное кодирование сердечной недостаточности.

ла 8,2%, а число пациентов с выраженными клиническими проявлениями – 3,1%, то в абсолютных цифрах мы получим 441 651 пациента с СН, из которого у 166 914 должны иметься выраженные клинические проявления.

Однако анализ базы данных пациентов с диагнозом СН на основании стандартного кода МКБ-10 I50.x показал следующие результаты. В период с 2019 по 2021 г. отмечалось увеличение на 18,14% числа пациентов – мужчин и женщин, страдающих СН (рис. 2). Наибольшее число пациентов регистрировалось в возрастной группе 75–89 лет в 2019–2020 гг. и в группе 60–74 года в 2021 г., при этом женский пол преобладал над мужским. Увеличение заболеваемости СН происходит в возрастной группе 45–59 лет с пиком заболеваемости для мужчин в возрасте 60–74 года, для женщин 75–89 лет, что является закономерным с учетом средней продолжительности жизни для каждого пола (рис. 3). Данная динамика сохраняется во всех годах наблюдения.

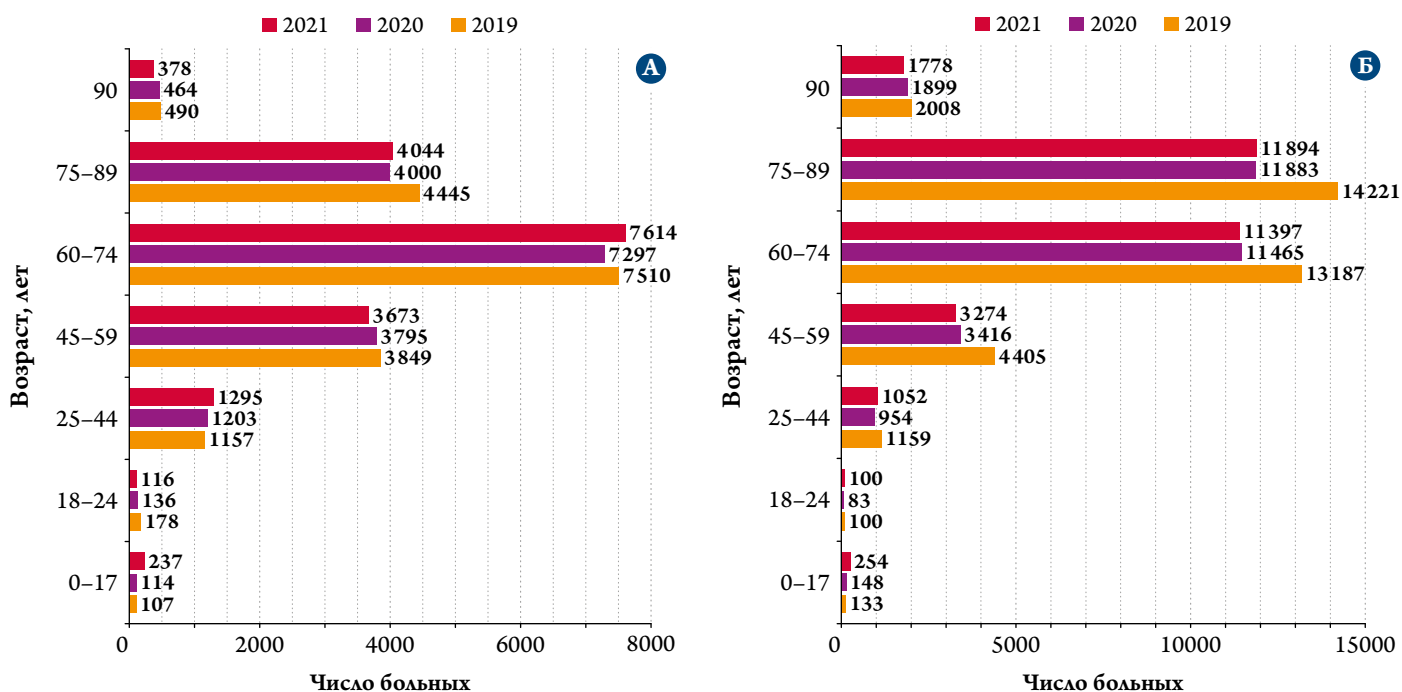
Однако при использовании расширенного кодирования распространенность данного заболевания демонстрирует больший масштаб, чем при анализе данных с использованием стандартного кода МКБ-10 I50. Число пациентов с данным кодом в 2019 г. составило 52 949. Дальнейшая динамика в 2020–2021 гг. имела тенденцию к уменьшению числа больных до 46 857 и 47 106 соответственно. Распределение больных по возрасту показало наибольшую распространенность в возрастной группе 60–74 года, а пик заболеваемости приходился на возраст 45–59 лет (рис. 4). Использование расширенного кодирования позволяет составить наиболее полную картину распространенности СН и учитывает больных, страдающих СН, обусловленной не только перенесенным ИМ или острой коронарной патологией, но и ревматическими болезнями сердца, артериальной гипертензией, миокардитами и кардиомиопатиями.

Рисунок 3. Распространенность сердечной недостаточности в зависимости от возраста на основании стандартного кода МКБ-10 I50.x в г. Санкт-Петербурге в период с 2019 по 2021 гг.



А – женское население; Б – мужское население.

Рисунок 4. Распространенность сердечной недостаточности в зависимости от возраста на основании расширенного кодирования сердечной недостаточности в г. Санкт-Петербурге в период с 2019 по 2021 гг.



А – мужское население; Б – женское население.

Таким образом, полученные нами результаты не совпадают с расчетными предполагаемыми данными из регистра ЭПОХА-ХСН. Можно предположить, что пациентов, страдающих СН, намного больше, чем представлено на рисунках. Большинство из них

имеют сопутствующую СН, которая не является основным заболеванием и не кодируется врачами медицинских учреждений, некоторые из таких пациентов не обращаются за медицинской помощью и не знают о своем заболевании.

Рисунок 5. Смертность в г. Санкт-Петербурге в период с 2019 по 2021 гг.

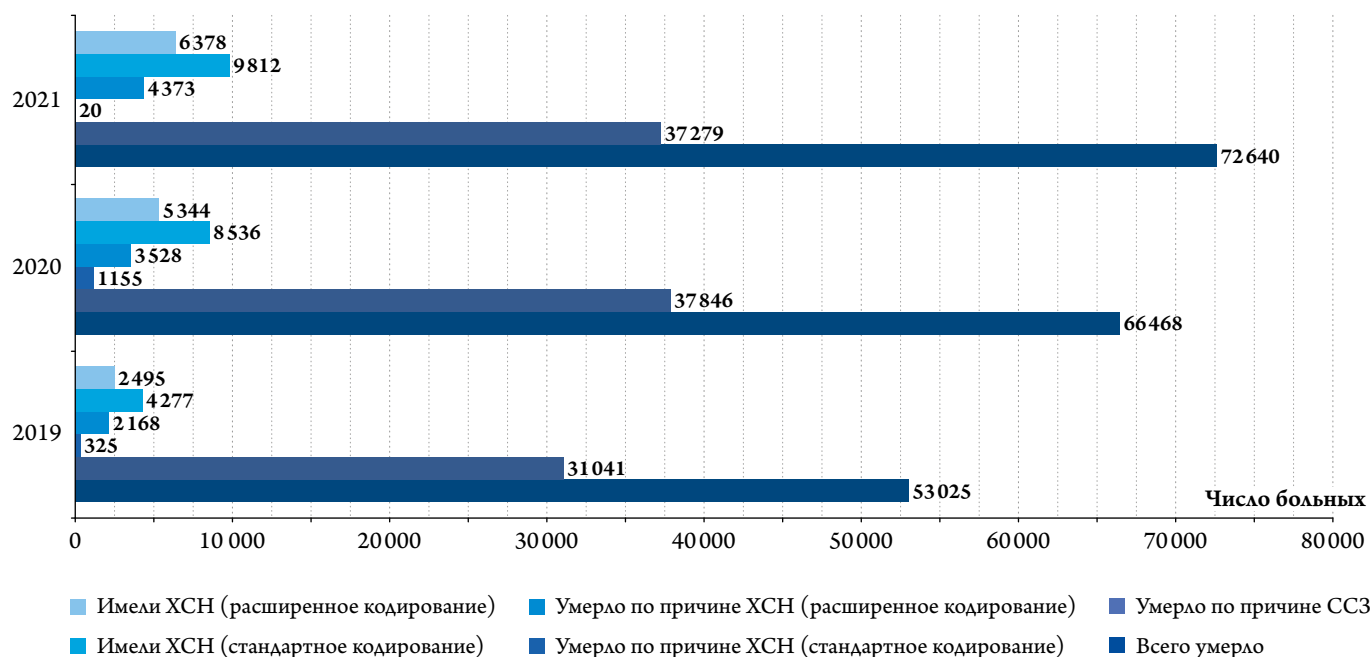
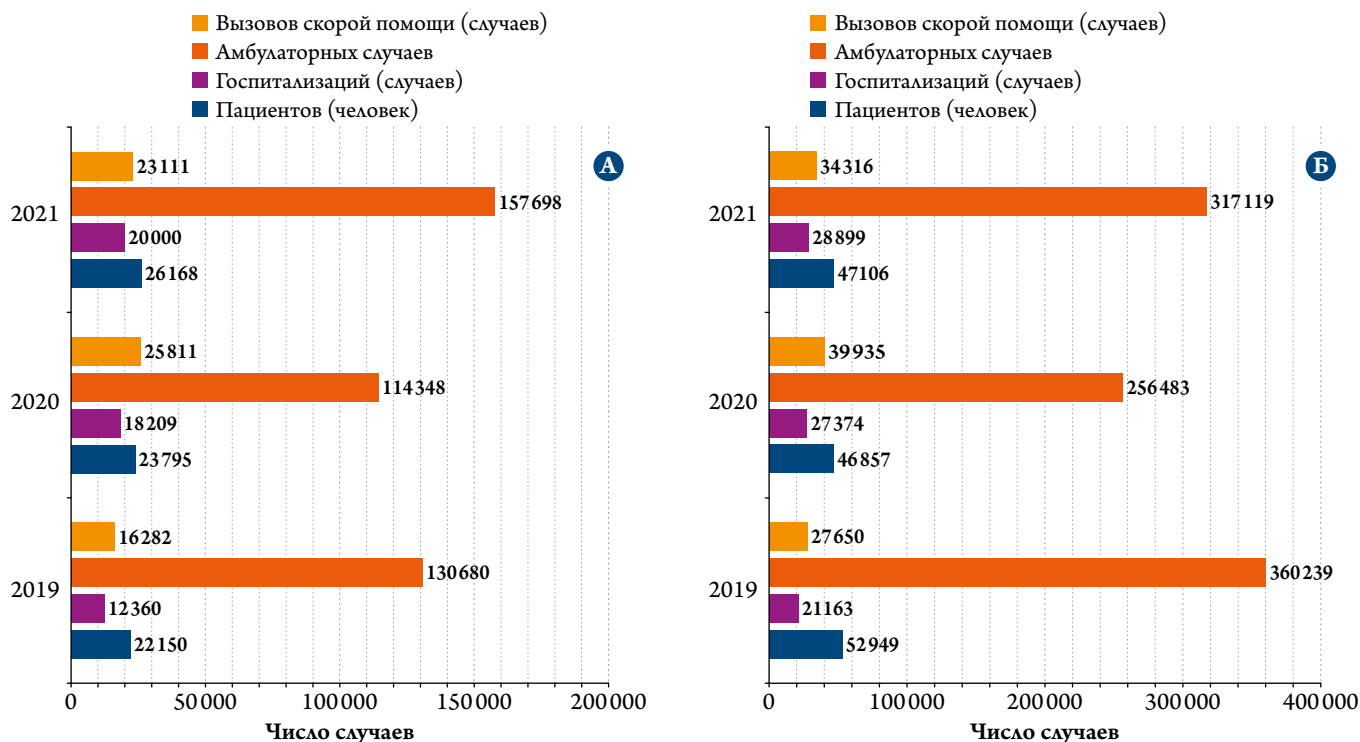


Рисунок 6. Нагрузка на систему здравоохранения в г. Санкт-Петербурге в период с 2019 по 2021 гг.



А – стандартное кодирование сердечной недостаточности; Б – расширенное кодирование сердечной недостаточности.

Смертность по причине ССЗ в период с 2019 по 2021 г. имела тенденцию к увеличению. Так, прирост составил 20,1% (по причине ССЗ умерли 31 041 человек в 2019 г., 37 846 человек – в 2020 г., 37 279 человек – в 2021 г.). Анализ смертности по причине СН (I50.x) дал противоречивые результаты, что, вероятно, обусловлено особенно-

стью кодирования, так как СН считается осложнением основного заболевания и в большинстве случаев не учитывается как первопричина. При этом оценка смертности по причине СН (расширенное кодирование) имеет более показательный результат. За период с 2019 по 2021 г. отмечался значительный прирост в 101,7%, что может

Таблица 1. Сочетанная патология среди пациентов, страдающих сердечной недостаточностью (стандартное кодирование)

Сочетанная патология МКБ-10	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Пациенты с диагнозом СН (стандартное кодирование)	22 150	23 795	26 168
I10–I15 – гипертоническая болезнь	14 604	15 312	15 971
I20–I25 – ИБС	16 314	17 626	19 551
I32 – перикардит	6	5	5
I39 – эндокардит	6	7	9
I41 – миокардит	1	2	8
I43 – кардиомиопатии	121	80	42
I60–I69 – цереброваскулярные болезни	11 052	11 855	13 041
E00–E07 – патология щитовидной железы	2141	1742	2062
E10–E14 – сахарный диабет	3999	4415	5155
E65–E68 – ожирение	1063	1108	1284
J44 – хроническая обструктивная болезнь легких	1255	1290	1375
J45 – бронхиальная астма	793	719	934

быть обусловлено снижением доступности медицинской помощи больным данной категории в условиях инфекции COVID-19. Оценка частоты развития СН у умерших больных показала неуклонный рост за 3 года. Прирост составил 129,4% (ХСН I50.x в 2019 г. регистрировалась у 4 277 больных, в 2021 г. – у 9 812). Данные представлены на рисунке 5.

Проведен анализ сочетанной патологии у пациентов, страдающих СН, как при стандартном, так и при расширенном кодировании. Так, в большинстве случаев преобладало наличие ГБ, ИБС, цереброваскулярных болезней (ЦВБ), сахарного диабета (табл. 1 и 2).

Проведен анализ нагрузки на систему здравоохранения с использованием стандартного кода I50.x. Общая частота госпитализаций по профилю СН составила 2,29‰ в 2019 г., 3,37‰ в 2020 г., 3,71‰ в 2021 г. Число амбулаторных обращений, зафиксированных в 2019 г., составило 130 680, с последующим уменьшением данного показателя до 114 348 в 2020 г., что можно связать с распространением инфекции COVID-19 и ограничением посещений поликлиник города по причине строгого противоэпидемического режима. По мере стабилизации ситуации и снятия ограничительных мер было зафиксировано увеличение числа амбулаторных обращений в поликлиники города до 157 698 случаев за 2021 г. Таким образом, рост обращаемости составил 20,67%. Анализ числа вызовов скорой медицинской помощи показал следующую динамику: в 2019 г. зафиксировано 16 282 вызова с использованием стандартного кода МКБ-10 I50.x., в 2020 г. данный показатель увеличился до 25 811 вызовов, рост составил 58,52%. Полученный результат можно объяснить уменьшением числа амбулаторных обращений в поли-

Таблица 2. Сочетанная патология среди пациентов, страдающих сердечной недостаточностью (расширенное кодирование)

Сочетанная патология МКБ-10	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Пациенты с диагнозом СН (расширенное кодирование)	52 949	46 857	47 106
I10–I15 – гипертоническая болезнь	43 437	36 724	34 849
I20–I25 – ИБС (человек)	29 181	26 544	27 399
I30–I52 – другие болезни сердца	27 710	28 593	31 424
I32 – перикардит	7	5	7
I39 – эндокардит	9	8	9
I41 – миокардит	6	7	13
I43 – кардиомиопатии	192	156	94
I48 – фибрилляция предсердий	7152	7045	6916
I60–I69 – цереброваскулярные болезни	23 681	20 783	20 842
E00–E07 – патология щитовидной железы	6426	4373	4632
E10–E14 – сахарный диабет	8323	7590	8023
E65–E68 – ожирение	2902	2290	2301
J44 – хроническая обструктивная болезнь легких	1923	1878	1914
J45 – бронхиальная астма	1805	1423	1572

клиники города в связи со строгим противоэпидемическим режимом и необходимостью получить специализированную медицинскую помощь. В 2021 г. отмечалось уменьшение числа вызовов скорой медицинской помощи до 23 111 случаев (–10,46%). Анализ нагрузки на систему здравоохранения с использованием расширенного кодирования сердечной недостаточности имел сходную структуру (рис. 6).

Обсуждение

Распространение СН носит прогрессирующий характер. По результатам проведенного анализа текущей ситуации отмечается неуклонное увеличение числа больных, наблюдаемых не только в условиях первичного звена здравоохранения, но и оказывающих нагрузку на стационары города. В первую очередь это может быть обусловлено увеличением продолжительности жизни пациентов с ССЗ, связанным с улучшением качества оказания медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, во вторую очередь – с более эффективной медикаментозной терапией, все шире используемой у больных данной категории.

Текущий «портрет» пациента с СН может быть представлен следующими характеристиками. Женский пол преобладает над мужским. Пик заболеваемости для мужчин приходится на возраст 60–74 года, для женщин – 75–89 лет. В большинстве случаев у пациентов имеется сопутствующая патология: ИБС, ГБ, ЦВБ, сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких. При этом на одного такого пациента приходится в сред-

нем по одному случаю вызова бригады скорой помощи и госпитализации в стационары города и до 6 случаев обращения в поликлиническое звено в год. Оценка распространенности СН у умерших больных показала неуклонный рост за 3 года. Прирост составил 129,4% (ХСН I50.x в 2019 г. регистрировалась у 4277 больных, в 2021 г. – у 9812). Данная ситуация может быть обусловлена снижением доступности медицинской помощи у больных наблюдаемой категории в условиях инфекции COVID-19, что косвенно подтверждается снижением числа амбулаторных обращений и увеличением числа вызовов бригады скорой помощи в связи с перепрофилированием терапевтических стационаров города.

Заключение

В заключение следует отметить, что лечение пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, должно носить постоянный систематический характер с использованием всех современных методов обследования и лечения в первую очередь на этапе амбулаторно-поликлинического звена. Среди основных направлений следует выделить работу по повышению приверженности больных к проводимой терапии, для чего необходимо развивать диспансерное наблюдение данного контингента и льготное лекарственное обеспечение современными препаратами. Для достижения этой цели необходимо разработать и внедрить в работу медицинских организаций г. Санкт-Петербурга программу по лечению пациентов с сердеч-

ной недостаточностью. Примером могут служить результаты работы Российского регистра ПРИОРИТЕТ-ХСН, цель которого – изучение эпидемиологии и клинико-демографических характеристик пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, а также оценка проводимой терапии и ее соответствия Клиническим рекомендациям. Необходимо разработать новые тарифы территориального фонда обязательного медицинского страхования для лечения пациентов с сердечной недостаточностью. Все эти меры помогут выполнить указ Президента Российской Федерации от 21.07.2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года», основными задачами которого являются снижение смертности населения от всех причин до 11,5 случая на 1000 населения и повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам СПб ГБУЗ «МИАЦ» Горбачевой Т.В., Лубковскому А.В., Плотниковой С.Д. за помощь в обработке данных.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 16.09.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2021. Statistical book. - М.: Rosstat; 2021. - 171 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. - М.: Росстат, 2021. - 171 с. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>]
2. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. 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. [Russian: 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
3. Drapkina O.M., Boytsov S.A., Omelyanovskiy V.V., Kontsevaya A.V., Loukianov M.M., Ignatieva V.I. et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):81–9. [Russian: Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В., Концевая А.В., Лукьянов М.М., Игнатиева В.И. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):81–9]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4490
4. Department of the Federal State Statistics Service for St. Petersburg and the Leningrad Region (Petrostat). Age and sex composition of the population of St. Petersburg as of January 1, 2019: statistical bulletin. - Sankt-Peterburg: Petrostat, 2019. - 57 p. [Russian: Управление
5. Department of the Federal State Statistics Service for St. Petersburg and the Leningrad Region (Petrostat). Age and sex composition of the population of St. Petersburg as of January 1, 2020: statistical bulletin. - Sankt-Peterburg: Petrostat, 2020. - 57 p. [Russian: Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области (Петростат). Возрастно-половой состав населения Санкт-Петербурга на 1 января 2020 года: статистический бюллетень. - Санкт-Петербург: Петростат, 2020. - 57 с. Доступно на: <https://petrostat.gks.ru/storage/mediabank/AI-GilBIi/Vozrastno-pоловой состав населения Санкт-Петербурга на 1 января 2020 года.pdf>]
6. Department of the Federal State Statistics Service for St. Petersburg and the Leningrad Region (Petrostat). Age and sex composition of the population of St. Petersburg as of January 1, 2021: statistical bulletin. - Sankt-Peterburg: Petrostat, 2021. - 57 p. [Russian: Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области (Петростат). Возрастно-половой состав населения Санкт-Петербурга на 1 января 2021 года: статистический бюллетень. - Санкт-Петербург: Петростат, 2021. - 57 с. Доступно на: <https://petrostat.gks.ru/storage/mediabank/14000721.pdf>]

Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Парфенов П.Г., Кашталап В.В., Барбараш О.А.

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

ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ КАРДИОВЕРТЕРОМ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОМ ПО ДАННЫМ КУЗБАССКОГО РЕГИСТРА

Цель	Провести анализ отдаленных исходов по результатам проспективной части Кузбасского регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД).
Материал и методы	Проведен проспективный анализ частоты развития жестких конечных точек и динамики состояния у 260 пациентов с ИКД, последовательно внесенных в «Регистр пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором» с 2015 по 2019 г.
Результаты	У всех пациентов на момент имплантации ИКД была диагностирована хроническая сердечная недостаточность (ХСН), преимущественно ишемической этиологии с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), медиана ФВЛЖ составила 30 (25; 36,5) %. Из 266 пациентов к 2021 г. умерли 54 (21,9%), из них у 17 (31,5%) пациентов смерть наступила в стационаре, в 76,5% случаев причиной смерти явилась острая декомпенсация сердечной недостаточности (СН). Повторные госпитализации регистрировались у 139 (53,5%) пациентов, у 66 (25,4%) – госпитализации были связаны с ИКД (ревизии электродов или ре-имплантации), острые сердечно-сосудистые события развивались у 38 (14,6%), чрескожное коронарное вмешательство проведено 12 (4,6%) больным, 4 пациентам выполнена ортотопическая пересадка сердца. Шоки ИКД были зарегистрированы у 27 (10,4%) пациентов. После имплантации ИКД медиана ФВЛЖ осталась неизменной – 31 (25; 42) против – 30 (25; 36,5) % ($p>0,05$), однако и объективные, и субъективные симптомы СН ухудшились. Так, число пациентов с ХСН IIБ стадии возросло с 29,6 до 88,8% ($p<0,01$), с NYHA III – с 24,2 до 34,5% ($p<0,05$). У кардиолога регулярно наблюдались 80 (30,8%) пациентов. На оптимальной медикаментозной терапии находились всего 7,3% пациентов. В динамике за период наблюдения существенно снизилась частота приема бета-блокаторов – с 90,6 до 64,3% ($p<0,01$) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов – с 50,8 до 17,4% ($p<0,01$). Частота приема диуретиков не соответствовала тяжести состояния пациентов.
Заключение	Большинство проблем у пациентов после имплантации ИКД связаны с неадекватным лечением основного заболевания. Учитывая, что ведущая категория пациентов с ИКД – это больные с низкой ФВЛЖ, крайне важно особое внимание уделять назначению и сохранению приверженности к оптимальной медикаментозной терапии.
Ключевые слова	Профилактика внезапной сердечной смерти; имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы; отдаленный прогноз
Для цитирования	Lebedeva N.B., Talibullin I.V., Parfenov P.G., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Long-term outcomes in patients with an implanted cardioverter-defibrillator according to the Kuzbass registry. Kardiologiia. 2022;62(12):57–63. [Russian: Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Парфенов П.Г., Кашталап В.В., Барбараш О.А. Отдаленные исходы у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором по данным Кузбасского регистра. Кардиология. 2022;62(12):57–63].
Автор для переписки	Лебедева Наталия Борисовна. E-mail: lebenb@mail.ru

Введение

Проблема внезапной сердечной смерти (ВСС) остро стоит во всем мире, поскольку более половины пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями умирают внезапно, а для многих ВСС становится первым проявлением заболевания [1]. До 80% случаев ВСС связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) вследствие ее высокой распространенности [2]. В Российской Федерации отсутствует официальная статистика по ВСС, однако если опираться на результаты исследования РЕЗОНАНС, регистрируемые ежегодно случаи ВСС составляют 156 на 100 тыс. среди женщин и 208 на 100 тыс. среди мужчин, а при ис-

пользовании уточняющего эпидемиологического коэффициента количество случаев ВСС существенно возрастает [3].

С учетом того, что только 5–6% случаев внезапной остановки сердца случаются в стационаре, а прогноз внебольничной остановки сердца является крайне неблагоприятным – не более 10% выживания, то совершенно очевидно, что основной путь предупреждения случаев ВСС – это ее профилактика, первичная в группах высокого риска и вторичная после случившегося эпизода [4, 5]. В обоих случаях основным методом профилактики ВСС является применение имплантируемого кардиовертера-

дефибриллятора (ИКД), что объясняется отсутствием высокоэффективных, а главное безопасных антиаритмических препаратов [6].

По данным одного из российских исследований, соотношение между пациентами, у которых имелись показания к проведению первичной профилактики ВСС на основании снижения ФВ ЛЖ, и пациентами, которым ИКД были имплантированы, составило 40:1, а для вторичной профилактики это соотношение составило 8:1 [7]. В Европе также покрывается не более 60% потребности в ИКД [8]. Основной причиной ограничения применения ИКД является высокая стоимость устройств, недостаточное количество высокоспециализированных клиник и специалистов, осуществляющих данный вид помощи. Свой вклад вносит ограниченность знаний о критериях отбора пациентов с высоким риском ВСС у врачей первичного звена, а также отсутствие эффективных утвержденных схем маршрутизации таких пациентов. Вместе с тем реальной проблемой становится и низкая востребованность ИКД-терапии, что связано с отсутствием срабатываний устройств у большого процента пациентов [9].

Показания для применения ИКД в качестве метода первичной профилактики ВСС базируются на результатах рандомизированных клинических исследований, в которых основным критерием включения являлась низкая ФВЛЖ [10, 11]. ИКД сохраняют четкую позицию с высоким уровнем доказательности и в обновленных рекомендациях по лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) [12]. Однако в настоящее время становится все более очевидным, что существующая стратегия долгосрочной профилактики ВСС на основе ФВЛЖ как ключевого критерия стратификации риска несовершенна, в том числе и потому, что в общей популяции ВСС ассоциирована не только с низкой ФВЛЖ, но и с другими факторами [13].

Кроме того, развитие новых подходов к фармакотерапии ХСН привело к существенному снижению частоты ВСС у этой категории пациентов и, соответственно, к снижению вклада низкой ФВЛЖ как предиктора ВСС [14, 15]. Современные нейромодулирующие препараты, входящие в многокомпонентную схему лечения ХСН, вызывают благоприятное обратное ремоделирование миокарда и предотвращают аритмогенез, ответственный за ВСС [16]. С другой стороны, недавние результаты многоцентрового исследования EU-CERT-ICD показали преимущество первичного профилактического лечения с помощью ИКД с почти 30%-м снижением смертности у современной когорты больных ХСН [17].

В этих условиях усилия должны быть направлены на выделение групп пациентов, которые получают макси-

мальную пользу от ИКД-терапии в практическом здравоохранении.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось проведение анализа отдаленных исходов у пациентов с ИКД по результатам проспективной части Кузбасского регистра пациентов с ИКД.

Материал и методы

Исследование проведено на основе данных «Кузбасского Регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором», в который было последовательно включено 286 пациентов, госпитализированных в Кузбасский кардиологический центр с 2015 по 2019 г. для имплантации ИКД. Регистр был проведен в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и с одобрения Локального этического комитета. При поступлении в стационар все пациенты дали свое информированное согласие. При получении электронных отчетных форм Регистра все данные пациентов маркировались и использовались в деперсонализированном виде. Регистр представляет собой проспективное нерандомизированное обсервационное исследование взрослых пациентов, единственный критерий включения – факт имплантации ИКД. Срок наблюдения составил от двух до пяти лет. Из анализа проспективного этапа для сохранения однородности выборки были исключены 22 пациента с кардиоресинхронизирующей терапией, из оставшихся 264 пациентов путем телефонного опроса и изучения медицинской документации (выписки из историй болезни, амбулаторные карты) удалось получить данные о статусе жив/умер и о жестких конечных точках у 260 пациентов, 4 пациента были потеряны для наблюдения и расценены как умершие. Таким образом, в анализ отдаленного этапа вошли данные о 260 пациентах с ИКД. Средний период наблюдения составил $4,6 \pm 2,3$ года.

Кардиовертер-дефибриллятор имплантировался для первичной и вторичной профилактики ВСС согласно рекомендациям Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА), которые, как и рекомендации Европейского общества кардиологов, определяют класс показаний к ИКД как уровень IA при ХСН ФК II–III по NYHA и ФВЛЖ <35%, после 3-месячной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) СН и не раньше, чем через 40 дней после инфаркта миокарда (ИМ), при условии ожидаемой продолжительности жизни более года с целью первичной профилактики и при наличии в анамнезе устойчивой гемодинамически значимой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков при невозможности проведения радиоча-

Таблица 1. Исходная клинико-анамнестическая характеристика группы

Показатель	n=260
Мужчины, n (%)	214 (82,3)
Возраст, лет	59 (53; 66)
Работающие, n (%)	28 (10,8)
ИБС, n (%)	194 (74,6)
ПИКС, n (%)	156 (60)
Некоронарогенные заболевания, n (%)	66 (25,4)
АГ n (%)	199 (76,5)
СД 2 типа, n (%)	34 (13,1)
ХБП II–III ст., n (%)	83 (31,9)
ХОБЛ, n (%)	23 (8,8)
ХИГМ, n (%)	66 (25,4)
ФВЛЖ, %	30 (25;36,5)
ФП, все формы, n (%)	106 (40,8)
ХСН I, n (%)	35 (13,5)
ХСН IIA, n (%)	147 (56,5)
ХСН IIB, n (%)	76 (29,6)
ХСН III, n (%)	2 (0,8)
НУНА I, n (%)	4 (1,5)
НУНА II, n (%)	175 (67,3)
НУНА III, n (%)	63 (24,2)
НУНА IV, n (%)	18 (6,9)
Первичная профилактика ВСС, n (%)	158 (60,8)
Вторичная профилактика ВСС, n (%)	102 (39,2)
ОМТ, n (%)	121 (46,5)

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме (25%;75%), числа пациентов – n (%); ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ВСС – внезапная сердечная смерть, ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия.

стотной аблации – в качестве вторичной профилактики ВСС [10, 11].

Клинические данные собирались на момент включения в исследование, через определенные интервалы во время последующего наблюдения и вносились в запатентованную электронную форму [18]. Базовые сведения о пациентах включали демографические данные, социальное положение, анамнез основного заболевания, сопутствующие заболевания, показатели жизненно важных функций, клинико-инструментальные и лабораторные показатели, дозы сердечно-сосудистых препаратов, специфические параметры, относящиеся к ИКД. Исходные социально-демографические данные были предоставлены пациентами самостоятельно. На проспективном этапе в регистр вносились данные о динамике состояния пациентов (стадия и ФК СН), кратности посещений кардиолога, хирурга-аритмолога, частоте срабатываний ИКД, медикаментозной терапии, регистрирова-

лись жесткие конечные точки (КТ): смерть, госпитализация, острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый коронарный синдром (ОКС), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронароангиография (КАГ), ортотопическая пересадка сердца (ОТС), регистрация нового нарушения ритма (ННР), ревизия электрода ИКД, реимплантация ИКД.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «Statistica 10.0» (Statsoft, США) и SPSS 10.0 (IBM, США). Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента. Для сравнения непрерывных величин при распределении показателя отличном от нормального использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. При малом количестве пациентов в одной из сравниваемых групп использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Основным показанием для имплантации ИКД являлась первичная профилактика ВСС у пациентов с низкой ФВЛЖ. Однако ХСН преимущественно с низкой ФВЛЖ (ХСНнФВ) была диагностирована у всех больных независимо от показаний к имплантации ИКД. Преобладали пациенты с ХСН IIA стадии и с ФК II по НУНА (табл. 1). Как видно из приведенной таблицы, основной причиной СН являлась ИБС, при этом более половины пациентов ранее перенесли ИМ. Реваскуляризация миокарда до имплантации ИКД была выполнена 135 пациентам, что составило 69,6% от всех пациентов с ИБС. Некоронарогенные заболевания были диагностированы у 25% пациентов, преимущественно – дилатационная кардиомиопатия.

У большинства больных выявлялся коморбидный фон, чаще всего встречалась артериальная гипертензия, у трети пациентов – хроническая болезнь почек, у четверти – хроническая ишемия головного мозга, реже встречались хронические обструктивные заболевания легких и сахарный диабет 2 типа (табл. 1). Трехкомпонентную нейрогуморальную блокаду для лечения ХСН получал 121 (46,5%) пациент.

Однокамерные ИКД были установлены 102 (39,2%) пациентам, двухкамерные – 158 (60,8%). Все пациенты при выписке получили рекомендации по наблюдению у кардиолога, по необходимости плановой проверки ИКД у хирурга-аритмолога консультативной поликлиники через 3 месяца, далее не реже 1 раза в 6–12 месяцев,

а также в случаях срабатывания ИКД. Системы удаленного наблюдения рутинно ни у кого из пациентов не подключались.

За период наблюдения умерло 54 пациента, таким образом летальность в группе составила 21,9% (с учетом 4 пациентов с неизвестным статусом). Из последующего анализа эти 4 пациента были исключены в связи с отсутствием данных. Всего было зарегистрировано 311 КТ, что составило в среднем 1,2 на пациента. Частота развития и структура КТ по общей группе и отдельно по группам живых и умерших представлены в таблице 2. Обращает на себя внимание, что более половины пациентов госпитализировались, как минимум, один раз, при этом четверть госпитализаций была связана с ИКД (требовались ревизия электрода или ре-имплантация), тогда как острые сердечно-сосудистые события (ОКС, ОНМК или ОДСН) развивались у 38 (14,6%) больных. Группы живых и умерших в целом не различались по структуре и частоте развития КТ за исключением частоты развития ОДСН и проведения КАГ.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 была диагностирована у 37 (14,2%) пациентов, из них госпитализировались в связи с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, 19 (51,4%) пациентов.

В группе умерших у 19 (35,2%) пациентов смерть наступила в стационаре, из них у 3 (17,6%) установлен ИМ, у 1 (5,9%) – ОНМК, 13 (76,5%) – умерли по причине ОДСН и 2 (3,7%) – из-за пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. Вне стационара умерли 35 (64,8%) пациентов, у них в качестве причины смерти заявлено основное заболевание: у 10 (27%) – дилатационная кардиомиопатия, у 1 (2,8%) – ревматический митральный порок, у остальных 24 (68,6%) – ишемическая кардиомиопатия.

Анализ динамики состояния пациентов показал, что после имплантации ИКД медиана ФВЛЖ в общей группе осталась неизменной – 31 (25;42) % против 30 (25; 36,5) % исходно ($p>0,05$), однако группа умерших отличалась более низкими значениями ФВЛЖ [28 (22;34) % против 33 (26;45) %, $p=0,03$]. За период наблюдения и объективные, и субъективные симптомы СН ухудшились. Так, значительно увеличилось число пациентов с ХСН IIБ стадии – с 29,6 до 88,8% ($p<0,01$), а также с ФК NYHA III – с 24,2 до 34,5% ($p<0,05$). Неожиданным и требующим более детального анализа оказался тот факт, что группа умерших, при более низких значениях ФВЛЖ, отличалась меньшей выраженностью объективной и субъективной симптоматики СН.

подавляющее большинство пациентов – 204 (78,5%) 1–2 раза в год посещали хирурга-аритмолога и 234 (90%) пациента состояли на учете у терапевта. У кардиолога регулярно наблюдались всего 80 (30,8%) больных. При этом

на оптимальной медикаментозной терапии, включающей трехкомпонентную нейрогуморальную блокаду в рекомендованных дозах, находились всего 15 (7,9%) пациентов в группе живых и 3 (5,65) – в группе умерших.

В динамике за период наблюдения частота приема блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы значимо не изменилась, существенно снизилась частота приема бета-адреноблокаторов – с 90,6 до 64,3% ($p<0,01$), антагонистов минералокортикоидных рецепторов – с 58,4 до 17,3% ($p<0,01$). Частота приема диуретиков, несмотря на ухудшение течения ХСН, не увеличилась, частота приема оральных антикоагулянтов, дезагрегантов и статинов не соответствовала числу пациентов, которым эти препараты были жизненно необходимы (рис. 1).

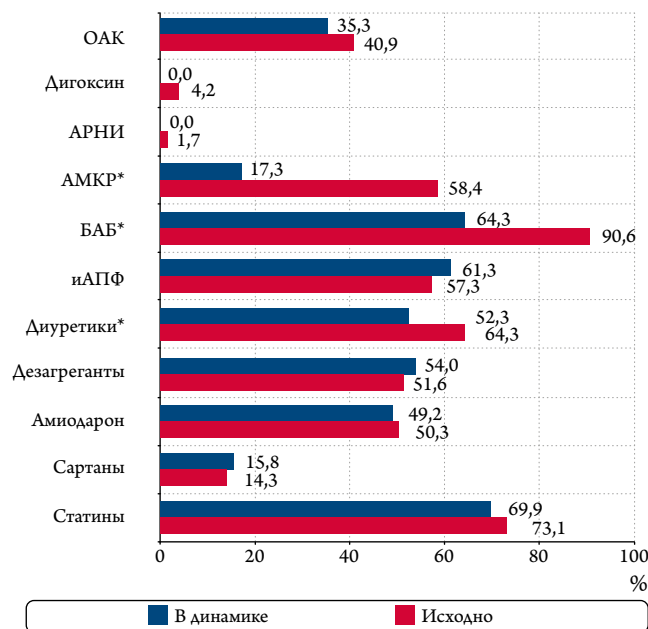
Сравнительный анализ частоты назначения медикаментозной терапии в группах живых и умерших пациентов показал, что умершие пациенты значимо чаще получали бета-адреноблокаторы (88,8 и 59,7% соответственно, $p=0,001$) и диуретики (77,8 и 46,1% соответственно, $p=0,001$), возможно, с этим фактом связан лучший контроль тяжести ХСН в этой группе.

Срабатывания ИКД зарегистрированы у 10,4% пациентов, все из них – в группе вторичной профилактики (подробный анализ срабатывания устройства планируется провести в отдельном исследовании).

Обсуждение

Данные настоящего исследования показывают, что основная когорта пациентов с ИКД, независимо от вида профилактики ВСС, представлена пациентами с ХСНнФВ, преимущественно ишемической этиологии. Учитывая этот факт, крайне важным является назначение перед имплантацией ИКД ОМТ, как минимум, в течение 3 месяцев до имплантации, что подчеркивают все существующие рекомендации [10, 11]. ОМТ должна включать в себя трехкомпонентную нейрогуморальную блокаду с титрацией препаратов до целевых доз, а согласно новым рекомендациям Европейского общества кардиологов 2021 г. начальная терапия должна быть четырехкомпонентной [12]. Поскольку все рекомендации по применению ИКД с целью первичной и вторичной профилактики ВСС базируются на данных исследований, проведенных до 2009 года, когда существующие подходы к лечению СН еще только разрабатывались, необходимо проведение новых крупномасштабных исследований, подтверждающих эффективность ИКД-терапии и определяющих новые факторы риска и предикторы ВСС в изменившихся условиях [19, 20].

Вместе с тем результаты, полученные в настоящем исследовании, отражают проблемы реальной клинической практики, связанные с ведением и наблюдением такой тяжелой категории пациентов, как лиц с ХСНнФВ и высо-

Рисунок 1. Сравнительный анализ частоты назначения медикаментозной терапии, %

* – различия статистически значимы с $p < 0,05$.

ОАК – оральные антикоагулянты, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2. Частота развития и структура конечных точек за период наблюдения

Показатель	Все пациенты, n=260	Живые, n=206	Умершие, n=54	p
Госпитализация, n (%)	140 (53,8)	110 (53,4)	30 (55,6)	0,491
Госпитализация, связанная с ИКД, n (%)	66 (25,4)	50 (24,3)	16 (29,6)	0,324
ОДСН, n (%)	21 (8,1)	7 (3,3)	14 (25,9)	0,001
ЧКВ, n (%)	12 (4,6)	12 (5,8)	0 (0)	0,290
КАГ, n (%)	33 (12,7)	29 (14,1)	4 (7,4)	0,043
Реимплантация, n (%)	49 (18,8)	37 (17,9)	12 (22,2)	0,214
Пересадка сердца, n (%)	4 (1,5)	3 (1,5)	1 (1,9)	0,870
Ревизия электрода, n (%)	17 (6,5)	14 (6,8)	3 (5,5)	0,582
Инсульт, n (%)	7 (2,7)	6 (2,9)	1 (1,9)	0,767
ОКС, n (%)	10 (3,8)	8 (3,9)	2 (3,7)	0,967
Новая аритмия, n (%)	19 (7,3)	16 (7,8)	3 (5,5)	0,473
Срабатывание ИКД, n (%)	27 (10,4)	27 (13,1)	Нет данных	–

Данные представлены в виде числа пациентов – n (%); p указано для сравнения живых и умерших больных; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КАГ – коронароангиография, ОКС – острый коронарный синдром.

ким риском ВСС, на амбулаторно-поликлиническом этапе. Подобные проблемы существуют не только в Кузбассе, но и во всей РФ. Так, по данным регистрового исследования ЭПОХА, в 2017 г. комбинации базисных лекарственных препаратов для лечения СН ФК III–IV по NYHA в РФ включали в себя все три рекомендуемых группы препаратов лишь у 14,4%, два препарата получали 46,3%, на монотерапии находились 34,5% и вообще без лечения – 4,6% больных [21]. Смертность в РФ среди пациентов, выписанных после эпизода ОДСН, составила 25,3%, что сопоставимо с данными, полученными в настоящем регистре – 21,9%.

Проблема качества лечения пациентов с ХСН существует во всем мире. Так, по данным регистра CHAMP-НФ, в который всего было включено 3518 пациентов с ХСНнФВ в США (средний возраст 66 ± 13 лет, 29% женщин, средняя ФВЛЖ – $29 \pm 8\%$) 27, 33 и 67% больных не получали терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов соответственно. Среди пациентов, подходящих для лечения всеми классами препаратов, лишь 1% одновременно получал целевые дозы всех трех рекомендуемых классов препаратов [22].

Таким образом, полученные данные реальной клинической практики говорят о том, что условие обязательной трехмесячной ОМТ перед имплантацией ИКД не выполняется, и этот факт является крайне важным как с позиции осмысления правильности отбора пациентов на имплантацию ИКД, так и с позиции необходимости направления усилий на улучшение ведения пациентов с ХСНнФВ на амбулаторном этапе, чему может способствовать создание центров ХСН [23].

Данные, полученные в настоящем регистре, показывают, что основной причиной смерти пациентов с ИКД явилось прогрессирование ХСН. Выявленные факты крайне актуальны, поскольку такая ситуация в настоящее время наблюдается во всем мире, а смертность этой когорты пациентов остается высокой даже при адекватно используемом ИКД [24]. И здесь, помимо проблем, связанных с ведением пациентов с ХСН, встает проблема использования низкой ФВЛЖ в качестве единственного предиктора ВСС. Поскольку все рандомизированные клинические исследования с ИКД, в которых ФВЛЖ рассматривалась как единственный критерий риска, были положительными, низкая ФВЛЖ не проходила все необходимые этапы оценки, которые обычно используются для проверки того, является ли фактор достаточным дифференциальным дискриминационным маркером [25].

Тот факт, что ФВЛЖ не является высокочувствительным и специфичным предиктором ВСС, находит свое отражение в имеющихся данных о том, что при популяционной оценке всех случаев ВСС только у одной трети пациентов имела низкая ФВЛЖ [13]. Те пациенты, ко-

которые получают наибольшую пользу от ИКД-терапии, относятся к группе с самым высоким соотношением риска ВСС/без ВСС, поэтому при определении показаний к ИКД важно оценивать конкурирующие риски смерти. Однако современные клинические рекомендации не принимают во внимание существующий риск других видов смерти [26]. Кроме того, ФВЛЖ при оценке методом эхокардиографии может иметь ограниченную воспроизводимость [27]. Учитывая эти факты, крайне необходимы новые маркеры и стратегии стратификации риска ВСС, а на начальном этапе, как минимум – расширение спектра визуализирующих методик для оценки ФВЛЖ [28].

Заключение

Следует признать, что проблема профилактики ВСС в настоящее время далека от разрешения. Очевидно, что существуют недостатки как в самих методах ее профилактики, так и в методах выявления категории высо-

кого риска ВСС, подлежащей профилактике. Анализ регистра пациентов с ИКД позволил выявить основную практическую проблему, связанную с применением ИКД – несоответствие реальной клинической практики существующим рекомендациям по соблюдению такого важного критерия отбора пациентов на имплантацию ИКД, как наличие ОМТ и сохранение приверженности к ней на амбулаторном этапе.

Ограничения исследования

С учетом регистрового характера исследования подробный анализ частоты адекватных/неадекватных срабатываний ИКД с программатора устройства не проводился. Данные о срабатываниях ИКД были получены со слов пациента и из записей хирурга-аритмолога.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 11.03.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Damluji AA, Al-Damluji MS, Pomenti S, Zhang TJ, Cohen MG, Mitrani RD et al. Health Care Costs After Cardiac Arrest in the United States. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2018;11(4):e005689. DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005689
2. Vähätalo J, Holmström L, Pakanen L, Kaikkonen K, Perkiömäki J, Huikuri H et al. Coronary Artery Disease as the Cause of Sudden Cardiac Death Among Victims < 50 Years of Age. *The American Journal of Cardiology*. 2021;147:33–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.02.012
3. Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Akinina S.A., Furmenko G.I. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: results of the russian multi-centre epidemiological study of mortality, morbidity, and diagnostics and treatment quality in acute CHD (RES-ONANCE). *Russian Journal of Cardiology*. 2011;16(2):59–64. [Russian: Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Акинина С.А., Фурменко Г.И. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Российский кардиологический журнал*. 2011;16(2):59–64]
4. Chan PS, McNally B, Tang F, Kellermann A. Recent Trends in Survival From Out-of-Hospital Cardiac Arrest in the United States. *Circulation*. 2014;130(21):1876–82. DOI: 10.1161/CIRCULATION.114.009711
5. Bokeria L.A., Neminushchiy N.M., Mikhaylichenko S.I. Implantable cardioverter-defibrillators - specific method of preventing of sudden cardiac death: development and standardization. *Emergency Cardiology*. 2018;2:22–33. [Russian: Бокерия Л.А., Неминуший Н.М., Михайличенко С.И. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы - специфическое средство профилактики внезапной сердечной смерти: развитие и стандартизация метода. *Неотложная кардиология*. 2018;2:22–33]. DOI: 10.25679/EMERG-CARDIOLOGY.2018.18.2.003
6. Bogachevskaya S.A., Bogachevskiy A.N. A ten year overview of surgical and interventional arrhythmology in russia. *Service peculiar features in the far east. Social Aspects of Population Health*. 2017;1(53):2. [Russian: Богачевская С.А., Богачевский А.Н. Развитие хирургической и интервенционной аритмологии в России за 10 лет. *Особенности функционирования службы* в дальневосточном регионе. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2017;1(53):2]. DOI: 10.21045/2071-5021-2017-53-1-1
7. Ardashev A.V., Zhelyakov E.G., Kuznetsov Yu.V., Novichkov S.A., Shavarov A.A. Use of implantable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden cardiac death. *Bulletin of Arrhythmology*. 2004;36:65–70. [Russian: Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Кузнецов Ю.В., Новичков С.А., Шаваров А.А. Применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти. *Вестник аритмологии*. 2004;36:65–70]
8. Looi K-L, Sidhu K, Cooper L, Dawson L, Slipper D, Gavin A et al. Long-term outcomes of heart failure patients who received primary prevention implantable cardioverter-defibrillator: An observational study. *Journal of Arrhythmia*. 2018;34(1):46–54. DOI: 10.1002/joa3.12027
9. Ilov N.N., Pal'nikova O.V., Nечepurenko A.A., Tarasov D.G. Patients at high risk of sudden cardiac death: life after implantation of a cardioverter-defibrillator (single-center observational study). *Clinical and Experimental Surgery*. 2018;6(3):98–106. [Russian: Илов Н.Н., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А., Тарасов Д.Г. Пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти: жизнь после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (одноцентровое обсервационное исследование). *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2018;6(3):98–106]. DOI: 10.24411/2308-1198-2018-13011
10. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2015;36(41):2793–867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316
11. Revishvili A.Sh., Neminushchy N.M., Golitsyn S.P. All-Russian clinical recommendations for controlling the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. – М.: GEOTAR-Media;2018. – 256 p. [Russian: Ревивили А.Ш., Неминуший Н.М., Голицын С.П. *Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки*

- сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. – 256с]. ISBN 978-5-9704-4464-1
12. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галаявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
13. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R et al. Population-Based Analysis of Sudden Cardiac Death With and Without Left Ventricular Systolic Dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(6):1161–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.045
14. Boriani G, De Ponti R, Guerra F, Palmisano P, Zanotto G, D’Onofrio A et al. Sinergy between drugs and devices in the fight against sudden cardiac death and heart failure. European Journal of Preventive Cardiology. 2021;28(1):110–23. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa015
15. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF et al. Declining risk of sudden death in heart failure. New England Journal of Medicine. 2017;377(1):41–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1609758
16. Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? European Heart Journal. 2020;41(18):1757–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz553
17. Zabel M, Willems R, Lubinski A, Bauer A, Brugada J, Conen D et al. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. European Heart Journal. 2020;41(36):3437–47. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa226
18. Lebedeva N.B., Dzhuin I.E., Kashtalap V.V., Mamchur S.E. Register of patients with an implanted cardioverter-defibrillator. Certificate of state registration of a computer program. Reg. № 2020662410 from 13.10.2020. Moscow. 2020. [Russian: Лебедева Н.Б., Джун И.Е., Кашталап В.В., Мамчур С.Е. Регистр пациентов в имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ. Рег. №2020662410 от 13.10.2020. М.: Роспатент, 2020]
19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2002;346(12):877–83. DOI: 10.1056/NEJMoa013474
20. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. New England Journal of Medicine. 2005;352(3):225–37. DOI: 10.1056/NEJMoa043399
21. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2021;61(4):4–14. [Russian: 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
22. Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(4):351–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.070
23. Fomin I.V., Vinogradova N.G. Organization of specialized medical care for patients with chronic heart failure. CardioSomat-ics. 2017;8(3):10–5. [Russian: Фомин И.В., Виноградова Н.Г. Организация специализированной медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью. CardioСоматика. 2017;8(3):10–5]
24. Al-Khatib SM, Mi X, Wilkoff BL, Qualls LG, Frazier-Mills C, Setoguchi S et al. Follow-up of Patients With New Cardiovascular Implantable Electronic Devices: Are Experts’ Recommendations Implemented in Routine Clinical Practice? Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2013;6(1):108–16. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.974337
25. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on non-invasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2008;118(14):1497–518. PMID: 18833586
26. Verstraelen TE, van Barneveld M, van Dessel PHFM, Boersma LVA, Delnoy P-PPHM, Tuinenburg AE et al. Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverter-defibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death. EP Europace. 2021;23(6):887–97. DOI: 10.1093/europace/euab012
27. Kusunose K, Shibayama K, Iwano H, Izumo M, Kagiya N, Kurosawa K et al. Reduced variability of visual left ventricular ejection fraction assessment with reference images: The Japanese Association of Young Echocardiography Fellows multicenter study. Journal of Cardiology. 2018;72(1):74–80. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.01.007
28. Modin D, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Prognostic Importance of Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony in Predicting Cardiovascular Death in the General Population: The Copenhagen City Heart Study. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2018;11(10):e007528. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007528

Каретникова В. Н.^{1,2}, Хорлампенко А. А.², Кочергина А. М.^{1,2},
Осокина А. В.¹, Груздева О. В.^{1,2}, Голубовская Д. П.², Барбараш О. Л.^{1,2}

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

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

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГНУТЫХ ПЛАНОВОМУ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Цель	Оценка кардиометаболических эффектов эмпаглифлозина у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом (СД) 2-го типа после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).
Материал и методы	Методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров пациенты, соответствующие критериям включения/невключения, были распределены на 2 равночисленные группы. В 1-ю группу вошли 37 пациентов (18 мужчин и 19 женщин), которые дали согласие на прием эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии. Препарат назначали за 1 мес до планового ЧКВ и на протяжении 11 мес в последующем (длительность лечения составила 12 мес). Во 2-ю группу (сравнения) вошли пациенты, сопоставимые по возрасту и длительности СД (37 пациентов; 18 мужчин и 19 женщин), которые продолжали принимать ранее назначенную эндокринологом сахароснижающую терапию в течение всего периода исследования. До начала исследования 36,11% пациентов из группы эмпаглифлозина и 27,03% из группы сравнения имели неудовлетворительный контроль нарушений углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c).
Результаты	Через 6 и 12 мес исследования гликемия натощак и HbA1c были значимо ниже у пациентов, принимающих эмпаглифлозин. Анализируемые группы оказались сопоставимы по частоте развития неблагоприятных исходов: 8 (22,24%) в группе эмпаглифлозина и 10 (27,04%) в группе сравнения ($p=0,787$). Применение эмпаглифлозина в течение 12 мес привело к снижению концентрации общего холестерина (ХС) на 5,56% ($p<0,05$), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) на 3,67% ($p<0,05$), сокращению площади висцеральной жировой ткани (ПВЖ) на 5,83% ($p<0,05$), площади подкожного жира (ППЖ) – на 3,54% ($p<0,05$).
Заключение	Прием эмпаглифлозина в течение 30 дней до планового ЧКВ и после вмешательства может послужить одним из факторов повышения эффективности реваскуляризации миокарда за счет доказанных положительных кардиометаболических эффектов.
Ключевые слова	Чрескожное коронарное вмешательство; сахарный диабет; сахароснижающие препараты; эмпаглифлозин
Для цитирования	Karetnikova V.N., Horlampenko A.A., Kochergina A.M., Osokina A.V., Gruzdeva O.V., Golubovskaya D.P. et al. Cardiometabolic Effects of Empagliflozin in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Type 2 Diabetes Mellitus. Kardiologiya. 2022;62(12):64–72. [Russian: Каретникова В.Н., Хорлампенко А.А., Кочергина А.М., Осокина А.В., Груздева О.В., Голубовская Д.П. и др. Кардиометаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов, подвергнутых плановому чрескожному коронарному вмешательству на фоне сахарного диабета 2 типа. Кардиология. 2022;62(12):64–72].
Автор для переписки	Осокина Анастасия Вячеславовна. E-mail: osokav@kemcardio.ru

В настоящее время активно обсуждаются сахароснижающие средства, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических исследованиях для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снижения смертности у пациентов с СД 2-го типа, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (inhibitor sodium-glucose co-transporter 2 – SGLT2) [1–5]. Реализацию их поло-

жительных эффектов связывают не только с контролем гликемии, но и с более широким спектром влияний на различные метаболические процессы, включая жировой обмен [6]. В связи с этим весьма перспективно изучение влияния антидиабетических препаратов с плеiotропными эффектами, в частности ингибиторов SGLT2, направленных на нивелирование риска развития ССО у пациентов с СД 2-го типа, подвергнутых ЧКВ, которое является полноправной альтернативой КШ у лиц, нужда-

ющихся в реваскуляризации миокарда, с учетом актуальных клинических рекомендаций [7].

Цель

Оценка кардиометаболических эффектов эмпагlifлозина у пациентов с ИБС и СД 2-го типа после планового ЧКВ.

Материал и методы

Проспективное рандомизированное сравнительное исследование проведено на базе ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» с ноября 2016 г. по май 2019 г. Протокол исследования разработан в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом учреждения.

Всего на основании представленных ниже критериев в исследование были включены 74 пациента с ранее установленным диагнозом СД 2-го типа в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [8], которым были определены показания к проведению планового первичного ЧКВ по поводу стабильной ИБС.

Критерии включения: наличие показаний к плановому ЧКВ, установленный диагноз СД 2-го типа в соответствии с критериями ВОЗ, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии отказа от включения:** возраст моложе 18 и старше 85 лет; масса тела более 130 кг; неудавшаяся попытка ЧКВ; предшествующая реваскуляризация миокарда (КШ или ЧКВ); ОКС в индексную госпитализацию; инфаркт миокарда в течение 3 мес, предшествующих исследованию; декомпенсация ХСН; обострение сопутствующей патологии; протезирование клапанов сердца в анамнезе; наличие клапанных пороков сердца, требующих хирургической коррекции; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009 г., модификация 2011 г.) менее 45 мл/мин/1,73 м²; беременность, период грудного вскармливания.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Методом простой рандомизации с помощью последовательно присвоенных номеров пациенты, соответствующие критериям включения/невключения, были распределены на 2 равночисленные группы. В 1-ю группу вошли 37 пациентов (18 мужчин и 19 женщин), которые дали согласие на прием эмпагlifлозина в дозе 10 мг/сут в дополнение к ранее принимаемой сахароснижающей терапии. Препарат назначали за 1 мес до планового ЧКВ и на протяжении 11 мес в последующем (длительность лечения соста-

вила 12 мес). Во 2-ю группу (сравнения) вошли пациенты, сопоставимые по возрасту и длительности СД (37 пациентов; 18 мужчин и 19 женщин), которые продолжали принимать ранее назначенную эндокринологом сахароснижающую терапию в течение всего периода исследования.

Всем пациентам назначена стандартная терапия ИБС, включая двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию. Структура сахароснижающей терапии пациентов общей выборки представлена в табл. 2.

Всем пациентам выполняли антропометрические (ИМТ, ОТ, ОБ) методы оценки ожирения, лабораторные методы для оценки показателей углеводного обмена (глю-

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические данные пациентов общей выборки (n=74)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	36 (48,65)
Возраст, годы (Me [Q1; Q3])	61 [57; 64]
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	33,28±5,94
ОТ, см (M±SD)	105,27 ± 15,05
ОБ, см (M±SD)	108,91±13,62
ОТ/ОБ (M±SD)	0,97±0,07
Курение в анамнезе, n (%)	25 (33,78)
Артериальная гипертензия, n (%)	74 (100)
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (9,46)
Длительность анамнеза ИБС, годы (Me [Q1; Q3])	3,0 [2,0; 5,0]
Длительность анамнеза СД, годы (Me [Q1; Q3])	5,5 [3,0; 9,0]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	37 (50)
Стенокардия, n (%)	
I ФК	5 (6,76)
II ФК	44 (59,46)
III ФК	12 (16,22)
IV ФК	0
ХСН, n (%)	
I ФК	0
II ФК	70 (94,59)
III ФК	4 (5,41)
IV ФК	0
ФП, n (%)	7 (9,46)
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	37 (50)
Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX, баллы (Me [Q1; Q3])	12 [7; 17]

ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. Лечение СД у пациентов общей выборки до включения в исследование

Показатель	Значение, n (%)
Диетотерапия	11 (14,86)
ПССП	48 (64,86)
Комбинированная терапия (инсулинотерапия + ПССП)	9 (12,16)
Инсулинотерапия	6 (8,11)

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

коза, гликированный гемоглобин – HbA1c), липидного обмена (ХС, ЛНП, ХС, ЛВП, ТГ), креатинина в сыворотке крови, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). Инструментальную оценку ожирения методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) проводили исходно и через 12 мес после рандомизации. Исходно всем пациентам определяли целевой уровень HbA1c на основании возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и риска развития тяжелой гипогликемии [9].

Через 1 мес после рандомизации выполняли оценку концентрации глюкозы в венозной крови натощак, HbA1c. За сутки до и через 48 ч после ЧКВ определяли уровень сывороточного креатинина, рассчитывали СКФ.

Для профилактики острого повреждения почек и лактацидоза за 48 ч до ЧКВ пациенты прекращали прием эмпаглифлозина, а также метформина, если таковой ранее был назначен. В период отмены сахароснижающих препаратов гипергликемию корректировали введением инсулина короткого действия.

Иммуноферментным анализом в сыворотке крови определяли концентрации вч-СРБ (тест-система hs-CRP Monobind), адипонектина (тест-система «BioVendor Human Adiponectin ELISA»), лептина (тест-системы «BioVendor»).

Общий анализ мочи выполняли с использованием тест-полосок UrineRS H10 на автоматическом анализаторе мочи CL-500. Для оценки бактериурии проводили микроскопию осадка мочи.

Количественную оценку жировой ткани выполняли методом мультиспиральной КТ на 64-срезовом томографе. Сканирование проводили на уровне позвонков LIV–LV в краниокаудальном направлении. Оценивали площадь и объем абдоминальной жировой ткани с последующим разделением ее на висцеральный и подкожный компоненты. При площади висцерального жира (ПВЖ) более 130 см² диагностировали висцеральное ожирение [10].

В течение периода исследования (12 мес) у всех участников собирали сведения о развитии следующих исходов: ОКС, повторная реваскуляризация (КШ или ЧКВ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализация по причине декомпенсации ХСН, смерть от сердечно-сосудистых причин.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерии Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефоса и Шапиро–Уилка. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовали среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Количественные переменные с отличным от нормального распределением представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха – Ме [Q1; Q3]. Каче-

ственные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей – n (%). Определение различий количественных показателей между двумя независимыми группами оценивали с помощью критерия U Манна–Уитни. Для сравнения долей в зависимых выборках использовали критерий Q Кохрена. Анализ показателей при повторных измерениях оценивали с использованием критерия Фридмана с последующим проведением апостериорных сравнений переменных с помощью критерия Вилкоксона. Уровень статистической значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

Из 74 участников, включенных в исследование, его завершили 73 пациента: 36 человек из группы принимающих эмпаглифлозин, 1 (2,7%) пациентка прекратила прием препарата через 1 мес приема в связи с развитием нежелательного явления – генитальной инфекции), и 37 участников группы сравнения.

Исходно при сравнении групп пациентов по основным клинико-anamnestическим характеристикам, а также показателям углеводного, липидного обмена, фильтрационной функции почек, а также поражению коронарного русла (по шкале SYNTAX) значимых различий не выявлено (табл. 3).

Терапия СД на момент включения представлена в табл. 4, на рис. 1, 2.

До начала исследования 36,11% пациентов из группы эмпаглифлозина и 27,03% из группы сравнения имели неудовлетворительный контроль углеводного обмена по данным оценки уровня HbA1c. Через 12 мес терапии эмпаглифлозином только у 16,67% пациентов, принимавших эмпаглифлозин, отмечено недостижение индивидуального целевого уровня HbA1c. В группе сравнения значимого изменения показателей гликемического контроля не произошло. Неудовлетворительный гликемический контроль отмечался у 32,43% пациентов через 12 мес исследования, что превысило соответствующий показатель в группе лечения эмпаглифлозином.

Всего в течение 12 мес после ЧКВ в общей выборке зарегистрировано 18 (24,66%) ССО (табл. 5), летальные исходы не зарегистрированы. Сравнимые группы не различались по частоте развития неблагоприятных исходов.

Применение эмпаглифлозина в течение 12 мес привело к снижению уровня общего ХС на 5,56% ($p < 0,05$) и ХС ЛНП на 3,67% ($p < 0,05$). В группе сравнения изменения показателей липидного обмена не произошло.

На рис. 3 представлена динамика антропометрических и инструментальных показателей ожирения в сравниваемых группах за период наблюдения.

В группе сравнения по окончании исследования статистически значимых изменений указанных показателей не установлено. Снижение массы тела, ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ, ППЖ, ПВЖ на фоне применения эмпаглифлозина статистически значимо превосходило таковое в группе сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика групп наблюдения

Показатель	Основная группа (n=36)	Группа сравнения (n=37)	p
Мужчины, n (%)	18 (50)	18 (48,65)	1,000
Возраст, годы (Ме [Q1; Q3])	61 [57; 64,5]	61 [56; 64]	0,943
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD)	34,40±6,11	32,33±5,70	0,196
ОТ, см (M±SD)	109,03±16,14	101,86±13,34	0,086
ОБ, см (M±SD)	111,89±14,04	105,89±12,87	0,174
ОТ/ОБ (M±SD)	0,97±0,07	0,96±0,07	0,822
Курение в анамнезе, n (%)	13 (36,11)	12 (32,43)	0,466
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (100)	37 (100)	–
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (8,33)	4 (10,81)	1,000
Длительность анамнеза ИБС, лет (Ме [Q1; Q3])	2,0 [1,0; 4,5]	2,0 [2,0; 5,0]	0,216
Длительность анамнеза СД 2-го типа, годы (Ме, [Q1; Q3])	6,5 [3,0; 12,5]	5,0 [3,0; 8,0]	0,269
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (44,44)	21 (56,76)	0,352
Стенокардия, n (%)			
I ФК	2 (5,56)	3 (8,11)	1,000
II ФК	26 (72,22)	17 (45,95)	0,791
III ФК	3 (8,33)	9 (24,32)	0,112
ХСН, n (%)			
I ФК	0	0	
II ФК	33 (91,67)	36 (97,30)	0,357
III ФК	3 (8,33)	1 (2,7)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (11,11)	3 (8,11)	0,711
Гликемия натощак, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	8,15 [7,35; 11,35]	7,4 [7,10; 9,40]	0,109
НbA1c, % (Ме [Q1; Q3])	7,15 [6,65; 8,15]	7,00 [6,50; 7,50]	0,401
ОХС, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	4,56 [3,77; 5,94]	4,71 [3,64; 6,06]	0,746
ХС ЛНП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	2,47 [2,10; 3,94]	2,86 [2,11; 3,54]	0,865
ХС ЛВП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,07 [0,90; 1,63]	1,00 [0,90; 1,22]	0,738
Триглицериды, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,61 [1,02; 2,61]	1,72 [1,30; 2,37]	0,371
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² (Ме [Q1; Q3])	84,5 [69,5; 97,0]	90,0 [80,0; 96,0]	0,315

ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
НbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 4. Лечение сахарного диабета в исследуемых группах до начала исследования

Показатель	Основная группа (n=36)	Группа сравнения (n=37)	p
Диета, n (%)	6 (16,67)	5 (13,51)	0,754
ПССП, n (%)	21 (58,33)	26 (70,26)	0,334
Инсулинотерапия, n (%)	2 (5,56)	4 (10,82)	0,674
Комбинированная терапия (инсулинотерапия + ПССП), n (%)	7 (19,44)	2 (5,41)	0,085

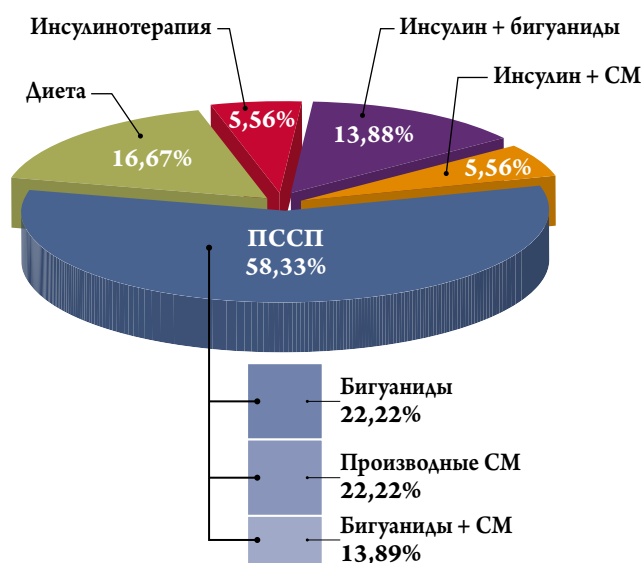
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

Таблица 5. Основные неблагоприятные исходы в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=36), n (%)	Группа сравнения (n=37), n (%)	p
Все неблагоприятные исходы	8 (22,22)	10 (27,03)	0,787
ОКС	1 (2,78)	—	—
ОКС + ЧКВ рестеноза	2 (5,56)	4 (10,82)	0,674
ОКС + ЧКВ de novo	2 (5,56)	2 (5,41)	1,000
КШ плановое	1 (2,78)	1 (2,70)	1,000
ОНМК	1 (2,78)	1 (2,70)	1,000
Госпитализация по поводу ХСН	1 (2,78)	2 (5,41)	1,000

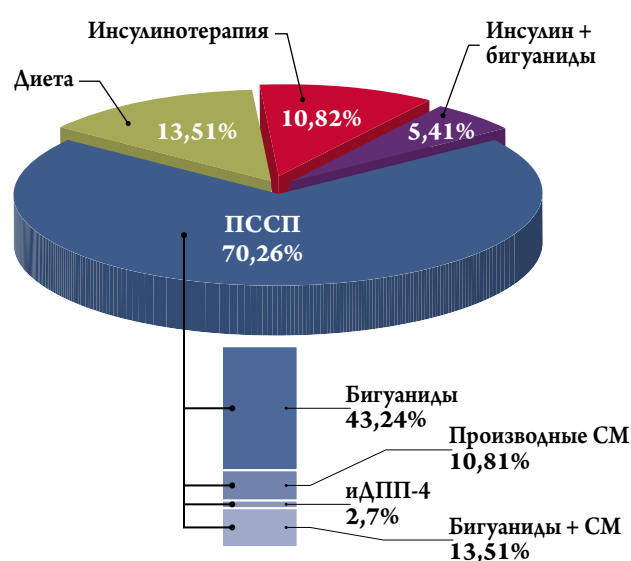
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Рисунок 1. Группы пероральных сахароснижающих препаратов, используемых до начала исследования в группе эмпаглифлозина, n (%)



ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; СМ – производные сульфонилмочевины.

Рисунок 2. Группы пероральных сахароснижающих препаратов, используемых до начала исследования в группе сравнения, n (%)



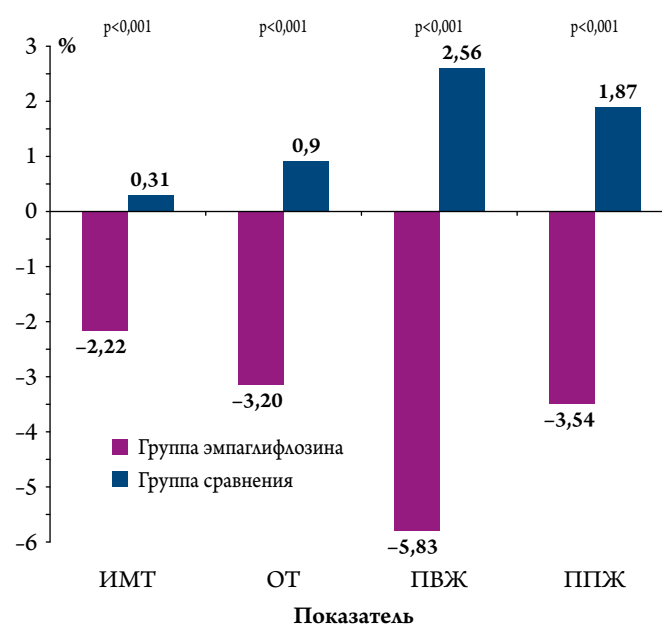
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; СМ – производные сульфонилмочевины; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа.

Таблица 6. Динамика концентрации адипоцитокинов и провоспалительных маркеров в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=36)	Группа сравнения (n=37)	P
Адипонектин, мг/мл (Ме [Q1; Q3])			
исходно	6,21 [5,46; 7,75]	7,45 [6,32; 8,74]	0,052
через 6 мес	7,14 [6,45; 8,96]	7,21 [6,40; 8,82]	0,839
через 12 мес	7,24 [6,85; 8,78]	7,16 [6,34; 9,58]	0,479
Δ	0,94 [0,36; 1,88]	0,11 [-0,59; 0,40]	<0,001
p Δ	<0,001	0,368	
Лептин, нг/мл (Ме [Q1; Q3])			
исходно	24,98 [15,55; 26,65]	19,23 [12,33; 27,08]	0,499
через 6 мес	17,74 [14,01; 24,14]	18,95 [12,33; 26,95]	0,788
через 12 мес	18,92 [13,65; 27,08]	19,84 [12,29; 27,09]	0,882
Δ	-1,34 [-5,37; -0,26]	0,26 [-1,21; 1,30]	<0,001
p Δ	<0,001	0,297	
Вч-СРБ, мг/л (Ме [Q1; Q3])			
исходно	4,00 [3,08; 4,76]	3,00 [2,70; 4,00]	0,006
через 6 мес	3,15 [2,63; 3,59]	3,10 [2,86; 3,75]	0,657
через 12 мес	2,83 [2,38; 3,00]	3,05 [2,69; 3,65]	0,002
Δ	-1,2 [-1,64; -0,70]	-0,15 [-0,31; 0,05]	<0,001
p Δ	<0,001	0,086	—

На фоне применения эмпаглифлозина концентрация адипонектина увеличилась на 15,75% по сравнению с исходной, а также отмечено снижение концентрации лептина на 13,41%, а вч-СРБ – на 30,60%. В группе сравнения значимые изменения концентрации адипонектина, лептина и вч-СРБ не обнаружены. У пациентов, принимающих эмпаглифлозин, отмечено большее, чем в группе сравнения, снижение уровня лептина и вч-СРБ (табл. 6).

Рисунок 3. Динамика маркеров ожирения в сравниваемых группах через 12 мес от начала исследования



ПВЖ – площадь висцерального жира; ППЖ – площадь подкожного жира.

При исходной сопоставимости СКФ в группах сравнения через 48ч после выполнения ЧКВ значимого снижения СКФ не отмечено в обеих группах. Через 12 мес исследования СКФ статистически значимо снизилась по сравнению с исходным уровнем как в основной группе ($p < 0,001$), так и в группе сравнения ($p < 0,001$). Различий между группами по снижению СКФ в течение 12 мес не выявлено (рис. 4).



ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,

Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

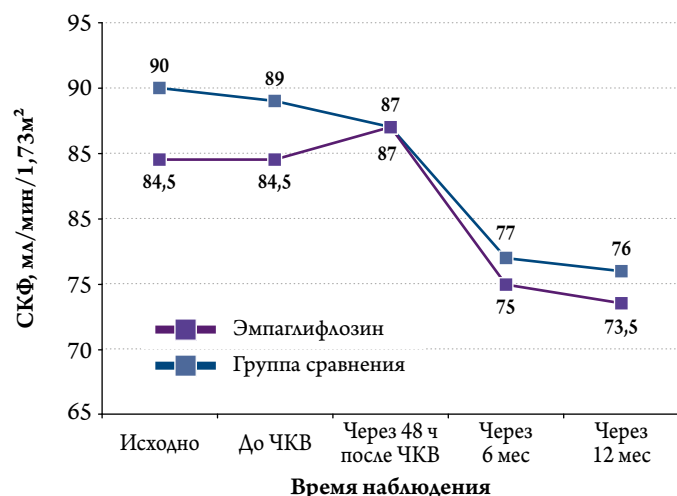
В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

Рисунок 4. Динамика скорости клубочковой фильтрации в обеих группах за 12 мес исследования



В основной группе при проведении рентгеноконтрастной процедуры зарегистрирован 1 (2,78%) случай острого повреждения почек согласно критериям KDIGO [11]. Поскольку СКФ не достигла уровня, требующего отмены препарата, терапия была возобновлена после стабилизации концентрации креатинина в сыворотке крови.

Следует также отметить, что в течение 1-го месяца терапии у 11 (30,55%) пациентов из группы эмпаглифлозина определялась бактериурия при отсутствии клинических признаков инфекции мочевыводящих путей.

Обсуждение

До недавнего времени профилактика макрососудистых осложнений у пациентов с СД основывалась на применении антитромбоцитарной и липидснижающей терапии. Однако в настоящее время, учитывая результаты исследований EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6 [1–5], назначение современных сахароснижающих препаратов является одним из приоритетных направлений улучшения прогноза ССЗ у пациентов с СД наряду со стандартной терапией ИБС. В обновленных европейских рекомендациях по диабету, предиабету и ССЗ от 2019 г. пациентам с установленным ССЗ атеросклеротического генеза в качестве терапии первой линии рекомендуется назначение эмпаглифлозина (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). В то же время метформин рассматривается как препарат первой линии только у пациентов с СД 2-го типа без ССЗ [7].

Проведенное исследование не выявило преимуществ терапии эмпаглифлозином по влиянию на частоту развития ССО в течение года после планового первичного ЧКВ с имплантацией стента (в группе лечения ССО отмечены у 22,24% пациентов, а в группе сравнения – у 27,04%; $p=0,787$), что, вероятно, связано с ограниченным количеством наблюдений. В то же время недавно

опубликованное исследование японских ученых подтвердило положительный эффект эмпаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа, подвергнутых коронарной реваскуляризации: отмечено подавление гиперплазии неоинтимы, по данным оптической когерентной томографии через 12 мес после коронарного стентирования [12].

Тем не менее применение эмпаглифлозина в проведенном исследовании позволило обеспечить кардиометаболический контроль у большинства пациентов: улучшение показателей гликемии отмечено уже через 1 мес использования препарата, а к концу исследования достижение индивидуального целевого уровня HbA1c зафиксировано у 83,33% пациентов. Кроме того, отмечался липидснижающий эффект эмпаглифлозина в виде снижения концентрации общего ХС в большей степени за счет снижения уровня ХС ЛНП на 3,67% по сравнению с исходным, однако изменения статистически значимо не отличались от группы сравнения. В отношении влияния препаратов из группы ингибиторов SGLT2 на липидный обмен имеются противоречивые данные: в ряде исследований сообщается о повышении уровня ХС ЛВП и отсутствии изменений концентрации ХС, ХС ЛНП и ТГ [13]. В то же время в исследовании EMPA-REG OUTCOME отмечено повышение уровня как ХС ЛНП, так и ХС ЛВП. Потенциальное влияние эмпаглифлозина на липидный обмен, возможно, опосредовано положительным влиянием на резистентность к инсулину с повышением экскреции глюкозы с мочой независимо от уровня инсулина, что создает условия для замедления липогенеза и активации липолиза и зависит от длительности терапии [14].

Также установлено положительное влияние эмпаглифлозина на маркеры абдоминального ожирения по сравнению с исходным уровнем: масса тела уменьшилась в среднем на 2,15 кг, ИМТ на 2,22%, ОТ на 3,0 см. Кроме того, отмечено значимое уменьшение площади ВЖТ на 5,83%, подкожного жира на 3,54%. Полученные данные согласуются с ранее выполненными исследованиями [15–17].

Дополнительным преимуществом терапии эмпаглифлозином, установленным в ходе исследования, стало улучшение адипокинового профиля пациентов, а именно повышение концентрации адипонектина на 15,75% и снижение уровня лептина на 13,41%. Отмечено также уменьшение концентрации вч-СРБ на 30,06%. Схожее влияние эмпаглифлозина на концентрацию адипоцитокинов отмечено в ряде других исследований. Р. Wu и соавт. [18] провели мета-анализ, в котором подтвердили, что использование ингибиторов SGLT2 уменьшает уровень циркулирующего лептина с одновременным повышением концентрации циркулирующего адипонектина. В другом исследовании эмпаглифлозин продемонстрировал уменьшение инсулинорезистентности за счет снижения активности хронического системного воспаления [19]. В ряде исследований доказано, что аномальный профиль адипоцитокинов

и маркеров воспаления ассоциируется с худшим прогнозом ССЗ, а также с худшими ангиографическими исходами ЧКВ. Кроме того, отношение лептин/адипонектин коррелировало со степенью поражения коронарного русла независимо от течения ИБС [20]. Имеются данные, что у пациентов с рестенозом стента по сравнению с больными без такового отмечается более высокий уровень лептина [21]. Еще одна работа подтвердила роль адипонектина в качестве предиктора ССО после ЧКВ, включая смерть, инфаркт миокарда или инсульт в течение длительного периода наблюдения, однако связи между уровнем адипонектина и частотой реваскуляризации целевого сосуда не обнаружено [22]. В другом исследовании уровень адипонектина в сыворотке крови более 6 мг/мл ассоциировался с меньшим риском развития рестеноза независимо от наличия нарушения углеводного обмена [23].

В проведенном исследовании в течение 12 мес отмечено статистически значимое снижение СКФ у пациентов, принимающих эмпаглифлозин, на 8,30%, а в группе сравнения – на 14,28%. Одной из особенностей фармакодинамики ингибиторов SGLT2 является увеличение доставки натрия к области плотного пятна (*macula densa*), что приводит к восстановлению тубулогломерулярного механизма обратной связи, в результате чего происходит сужение приносящей артериолы, снижение внутрисердечного давления и уменьшение гиперфильтрации. Клинически это проявляется снижением СКФ примерно на 4–6 мл/мин/1,73 м² в период инициации терапии с последующей ее стабилизацией [24]. Результаты исследований показывают, что уже через 1 нед после прекращения приема препарата происходит полное восстановление СКФ, даже после нескольких лет лечения. Напротив, у пациентов с СД из группы плацебо СКФ продолжает неуклонно снижаться, что служит проявлением прогрессирующей диабетической нефропатии. Таким образом, эксперты полагают, что изначальное снижение СКФ на фоне фармакологического ингибирования SGLT2 не связано с уменьшением числа функционирующих нефронов и в большинстве случаев служит показателем эффективности, а не отражением неблагоприятного эффекта препарата [25]. В целом ингибиторы SGLT2 характеризуются достаточно благоприятным профилем безопасности.

Терапевтическая глюкозурия, обусловленная применением эмпаглифлозина, является благоприятной средой для размножения условно патогенной микрофлоры, в том числе дрожжевых грибов. Наряду с вегетативной нейропатией с атонией мочевого пузыря и пузырно-мочеточниковым рефлюксом, характерными для больных СД, прием эмпаглифлозина, согласно исследованию EMPAREG OUTCOME, повышает риск развития генитальных грибковых инфекций примерно в 3 раза. При этом частота развития бактериальных инфекций мочевыводящих путей не отличается от таковой в группе плацебо [3].

Заключение

На фоне приема эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг в течение 1 мес до планового чрескожного коронарного вмешательства и 11 мес в последующем отмечен удовлетворительный гликемический контроль у 83,33% пациентов со значимой динамикой снижения ($p=0,008$). При этом целевого уровня гликированного гемоглобина до выполнения чрескожного коронарного вмешательства достигали 72,97% пациентов, получавших иную сахароснижающую терапию без значимой динамики уровня гликированного гемоглобина за период наблюдения ($p=0,414$). Позитивные изменения гликемических характеристик пациентов на фоне приема эмпаглифлозина сопровождались значимым снижением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови на 30,06%. Кроме того, отмечены значимые изменения антропометрических и биохимических показателей жирового обмена: снижение индекса массы тела на 2,22%, уменьшение окружности талии на 3,20%, площади висцеральной жировой ткани на 5,83%, площади подкожного жира на 3,20%, а также снижение концентрации общего холестерина на 5,56%, холестерина липопротеидов низкой плотности на 3,67%, лептина на 13,41% по сравнению с исходным уровнем. Напротив, у пациентов, не получавших эмпаглифлозин, отмечено увеличение значений этих показателей в динамике в течение 12 мес наблюдения. Отмечено увеличение концентрации адипонектина у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, на 15,75% со снижением его концентрации на фоне иной сахароснижающей терапии. Важно отметить оптимальный профиль безопасности применения эмпаглифлозина с учетом влияния на фильтрационную функцию почек – ее снижение было статистически незначимым и оказалось меньше, чем в группе иной сахароснижающей терапии в течение 12 мес наблюдения.

Таким образом, несмотря на отсутствие непосредственного влияния эмпаглифлозина на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после планового чрескожного коронарного вмешательства, назначение препарата за 1 мес до чрескожного коронарного вмешательства и в дальнейшем может явиться одним из инструментов повышения эффективности плановой реваскуляризации миокарда, учитывая доказанные положительные кардиометаболические эффекты.

Ограничение исследования

Малое число наблюдений.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.12.2021

1. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(9):691–704. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4
2. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827
5. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
6. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K et al. Serum Levels of Tumor Necrosis Factor- α Are Increased in Obese Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(3):859–62. DOI: 10.1210/jcem.83.3.4618
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey GJ, Ceriello A, Delgado V et al. Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):101–61. [Russian: Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey GJ, Ceriello A, Delgado V и др. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):101–61]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839
8. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galshtyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(S1-1):1–144]. DOI: 10.14341/DM22S1
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., Grigoryan O.R., Esayan R.M., Kalashnikov V.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1–112. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Григорян О.Р., Есаян Р.М., Калашников В.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 7-й выпуск. Сахарный диабет. 2015;18(1S):1–112]. DOI: 10.14341/DM2015S1-112
10. Brel N.K., Kokov A.N., Gruzdeva O.V. Advantages and disadvantages of different methods for diagnosis of visceral obesity. *Obesity and metabolism*. 2019;15(4):3–8. [Russian: Брель Н.К., Коков А.Н., Груздева О.В. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения. Ожирение и метаболизм. 2019;15(4):3–8]. DOI: 10.14341/omet9510
11. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL et al. Kidney disease : Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. *KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1–138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1
12. Hashikata T, Ikutomi M, Jimba T, Shindo A, Kakuda N, Katsushika S et al. Empagliflozin attenuates neointimal hyperplasia after drug-eluting-stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Heart and Vessels*. 2020;35(10):1378–89. DOI: 10.1007/s00380-020-01621-0
13. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(2):147–58. DOI: 10.1111/dom.12188
14. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, Fuse K, Fujita S et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):6. DOI: 10.1186/s12933-017-0658-8
15. Inzucchi SE, Davies MJ, Khunti K, Trivedi P, George JT, Zwiener I et al. Empagliflozin treatment effects across categories of baseline HbA1c, body weight and blood pressure as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(2):425–33. DOI: 10.1111/dom.14234
16. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(9):691–700. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2
17. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, Crowe S, Lund SS, Woerle HJ et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2016;13(2):119–26. DOI: 10.1177/1479164115616901
18. Wu P, Wen W, Li J, Xu J, Zhao M, Chen H et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Effect of SGLT2 Inhibitor on Blood Leptin and Adiponectin Level in Patients with Type 2 Diabetes. *Hormone and Metabolic Research*. 2019;51(08):487–94. DOI: 10.1055/a-0958-2441
19. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*. 2018;7(2):121–8. DOI: 10.1080/21623945.2017.1413516
20. Nguyen P.H., Heggermont WA, Vanhaverbeke M, Dubois C, Vydrt T, Vörös G et al. Leptin-adiponectin ratio in pre-diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiologica*. 2015;70(6):640–6. DOI: 10.1080/AC.70.6.3120175
21. Byrne RA, Eeckhout E, Sardella G, Stella P, Verheye S. PCI in Patients with Diabetes: Role of the Cre8 Drug-eluting Stent. *Interventional Cardiology Review*. 2017;12(1):13–7. DOI: 10.15420/icr.2016.28:2
22. Delhay C, Kpogbemabou N, Modine T, Lemesle G, Staels B, Mahmoudi M et al. Long-term prognostic value of preprocedural adiponectin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(5):4921–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.092
23. Mito T, Miura S, Iwata A, Morii J, Sugihara M, Ike A et al. Determination of the cut-off plasma adiponectin level associated with a lower risk of restenosis in patients with stable angina. *Coronary Artery Disease*. 2011;22(7):451–7. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283495d43
24. Zou H, Zhou B, Xu G. SGLT2 inhibitors: a novel choice for the combination therapy in diabetic kidney disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):65. DOI: 10.1186/s12933-017-0547-1
25. Toto RD. SGLT-2 Inhibition: A Potential New Treatment for Diabetic Kidney Disease? *Nephron*. 2017;137(1):64–7. DOI: 10.1159/000450895

Кремнева Л. В., Суплотов С. Н., Гапон Л. И., Шалаев С. В.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА И ГОСПИТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ПРИОБРЕТЕННЫХ КЛАПАННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Цель	Выявление предикторов острого повреждения почек (ОПП), связанного с операциями по коррекции приобретенных клапанных пороков сердца (ПС), и оценка частоты госпитальных осложнений у больных с послеоперационным ОПП.
Материал и методы	В исследование включены 62 пациента, перенесших операцию по коррекции приобретенных клапанных ПС (средний возраст $61 \pm 10,9$ года), с длительностью заболевания $11 \pm 5,3$ года. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I функционального класса (ФК) по классификации NYHA выявлена у 1,6%, II ФК – у 64,5%, III ФК – у 33,9% больных. Хроническую болезнь почек (ХБП) имели 17,7% больных. Поражение коронарных артерий $\geq 50\%$ просвета сосуда выявлено у 27,4% больных. Операция коррекции порока митрального клапана выполнена в 32 случаях, аортального – в 36, трикуспидального – в 8, сочетание коррекции порока и коронарного шунтирования – в 8. Уровень креатинина определяли по методу Яффе, скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле CKD-EPI. ОПП диагностировали с учетом критериев KDIGO (2012).
Результаты	Частота ОПП, связанного с операциями по коррекции клапанных ПС, составила 16,1% (ОПП I стадии имелось у 8,1%, II стадии – у 3,2%, III стадии – у 4,8% пациентов), потребность в замещающей функции почек терапии – у 3,2%. ОПП ассоциировано с наличием исходной ХБП ($p=0,044$), случаями развития гемоперикарда, требующего дренирования ($p=0,012$), более выраженным поражением коронарных артерий (в группе с ОПП: стенозы от 50 до 70% у 20%, от 70 до 90% у 30% больных, $\geq 90\%$ – 0%, без ОПП: от 50 до 70% у 13,4%, от 70 до 90% у 3,8%, $\geq 90\%$ у 5,8% больных соответственно; $p=0,032$). Вероятность послеоперационного ОПП статистически значимо повышается при развитии гемоперикарда, требующего дренирования. Пациенты с послеоперационным ОПП в сравнении с лицами без ОПП имели более высокую смертность (20% и 0%; $p=0,001$), большую частоту декомпенсации ХСН (40 и 9,6%; $p=0,012$) и развития гемоперикарда, требующего дренирования (30 и 1,9%; $p=0,012$).
Заключение	Развитие послеоперационного ОПП ассоциировано с исходной ХБП, более выраженным поражением коронарного русла и гемоперикардом, требующим дренирования. Пациенты с послеоперационным ОПП имели более высокую смертность, большую частоту случаев декомпенсации ХСН и гемоперикарда, требующего дренирования.
Ключевые слова	Операции по коррекции клапанных пороков сердца; острое повреждение почек; послеоперационные госпитальные осложнения
Для цитирования	Kremneva L.V., Suplotov S.N., Gapon L.I., Shalaev S.V. Risk Factors and Hospital Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Operated on for an acquired Valvular Heart Disease. Kardiologiia. 2022;62(12):73–79. [Russian: Кремнева Л.В., Суплотов С.Н., Гапон Л.И., Шалаев С.В. Факторы риска и госпитальные исходы острого повреждения почек у больных, оперированных по поводу приобретенных клапанных пороков сердца. Кардиология. 2022;62(12):73–79].
Автор для переписки	Кремнева Людмила Викторовна. E-mail: KremnevaLV01@gmail.com

Несмотря на внедрение в клиническую практику мини-инвазивных эндоваскулярных способов вмешательства при тяжелых клапанных пороках сердца (ПС), операции на «открытом сердце» остаются ведущим методом лечения при этой патологии. Кардиохирургические операции (КХО) могут сопровождаться осложнениями, одним из которых является острое повреждение почек (ОПП).

О проблеме ОПП, связанного с КХО, известно давно. Показано, что даже небольшое транзиторное снижение функции почек в раннем послеоперационном периоде а-

ссоциировано с неблагоприятным прогнозом – повышенным риском развития госпитальных и отдаленных осложнений, в том числе летальных исходов [1–3].

В 2012 г. группой экспертов KDIGO (Kidney Disease Improving Outcomes) были подготовлены клинические рекомендации по диагностике и стратификации тяжести ОПП [4]. В рекомендациях изложены основные факторы риска (ФР), ведущие патофизиологические механизмы, стратегия профилактики и тактика ведения пациентов с ОПП. Однако привело ли использование новых знаний к существенному снижению числа случаев и госпиталь-

ных исходов ОПП, связанного с кардиохирургическими вмешательствами? Представляется важным также выявление новых факторов, способных вызывать ОПП у больных, перенесших КХО.

Цель

Выявление предикторов развития ОПП, связанного с операциями по коррекции приобретенных клапанных ПС, и оценка частоты развития госпитальных осложнений у больных с послеоперационным ОПП.

Материал и методы

В исследование включали больных с приобретенными клапанными ПС различной этиологии, госпитализированных в клинику для оперативного лечения. Показания к хирургической коррекции клапанных ПС определяли в соответствии с рекомендациями ESC/ЕАСТ (2017) [5].

Критериями исключения из исследования служили возраст 80 лет и старше, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт давностью менее 2 мес, повторное протезирование клапанов, необходимость в протезировании восходящего отдела аорты, эрозивный гастрит и обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, повышенные уровни глюкозы (более 12–14 ммоль/л) в гликемическом профиле у больных сахарным диабетом (СД), острые либо обострения хронических воспалительных заболеваний, тяжелые болезни печени, почек, легких, хроническая болезнь почек (ХБП) IV–V стадии, терминальная стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В исследование включены 62 пациента, госпитализированных в стационар и перенесших операцию хирургической коррекции приобретенных клапанных ПС. Мужчин было 29 (46,8%), женщин – 33 (53,2%). Средний возраст больных составил $61 \pm 10,9$ года, длительность заболевания – $11 \pm 5,3$ года. Ревматизм как причина порока клапанов сердца диагностирован у 19 (30,6%), инфекционный эндокардит – у 4 (6,5%), порок дегенеративного характера – у 39 (63%) человек, в том числе у 4 лиц с двухстворчатый аортальным клапаном (АК).

Перед операцией больным проводили обследование, включавшее общий анализ крови и мочи, биохимические показатели крови, электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), фибродуоденоскопию, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, артерий и вен нижних конечностей, коронарографию (КГ) по методу М. Р. Judkins (1967) на ангиографической установке Philips Polidiagnos C.

Ангиопластика со стентированием коронарных артерий (КА) ранее выполнена у 3 (4,8%) человек. По данным КГ, проведенной перед операцией, гемодинамически значимое (>70% просвета сосуда) поражение КА име-

лось у 8 (12,9%), $\geq 50\%$ просвета сосуда – у 17 (27,4%) лиц. Ранее перенесли ИМ 4 (6,5%) пациента. Согласно классификации NYHA, ХСН I ФК установлена у 1 (1,6%), II ФК – у 40 (64,5%), III ФК – у 21 (33,9%) больного. Артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 50 (80,6%), нарушения углеводного обмена – у 8 (12,9%), из них СД – у 5 (уровень гликированного гемоглобина $6,3 \pm 0,61\%$), ожирение I–II степени – у 21 (32,9%) больного. Курили 4 (7,8%) человека.

ХБП (скорость клубочковой фильтрации – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) имели 11 (17,7%) больных. Причиной ХБП являлись диабетическая нефропатия в одном случае, хронический гломерулонефрит – в 2, сморщенная почка на фоне стеноза почечной артерии – в 2, первично сморщенная почка на фоне АГ – в 3, мочекаменная болезнь – в 3 случаях. Уровень креатинина у пациентов с ХБП составил $100 \pm 11,4$ мкмоль/л, СКФ – $53,6 \pm 4,98$ мл/мин/1,73 м². Постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) зарегистрирована у 13 (21%), пароксизмальная ФП (ПФП) – у 7 (11,3%) человек.

Размеры полостей сердца, по данным ЭхоКГ составляли: левое предсердие – $4,8 \pm 0,92$ см, правый желудочек – $2,4 \pm 0,51$ см, конечный диастолический размер ЛЖ – $5,5 \pm 0,90$ см, конечный диастолический объем ЛЖ – 154 ± 57 мл, конечный систолический объем ЛЖ 61 ± 33 мл, толщина межжелудочковой перегородки – $1,2 \pm 0,3$, толщина задней стенки ЛЖ – $1,1 \pm 0,2$ см. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона – $61 \pm 9,4\%$.

До операции бета-адреноблокаторы получали 42 (67,7%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II – 38 (61,3%), антагонисты кальция – 5 (8,1%), статины – 20 (32,2%) больных.

Операция по поводу порока митрального клапана проведена в 32, АК – в 36, трикуспидального – в 8 случаях. Одноклапанная коррекция ПС выполнена у 49 (79%), двухклапанная – у 12 (19,4%) лиц, трехклапанная – у 1 (1,6%), одновременная коррекция ПС и коронарное шунтирование (КШ) – у 8 (12,9%) пациентов. Протезирование клапанов сердца выполнено у 59 (95,2%), сочетание протезирования и пластики клапанов – у 3 (4,8%) больных. Механические протезы клапанов (преимущественно On-X, On-X Life Technologies, США; MedtronicHall, Medtronic, США; SJM Regent, St Jude Medical, США; МедИнж, Россия) имплантированы в 32 (51,6%), биологические (преимущественно Biocor, St Jude Medical, США) в 30 (48,4%) случаях.

Операция выполнялась под общим наркозом через срединную стернотомию в условиях искусственного кровообращения (ИК) и искусственной вентиляции легких с применением фармакохолодовой кардиopleгии. Длительность операции составила 239 ± 56 мин, длительность ИК – 125 ± 44 мин, длительность окклюзии аорты –

89±32 мин. Средняя кровопотеря во время операции составила 258±163 мл. Уровень гликемии в первые сутки после операции – 11,2±3,3 ммоль/л. С целью поддержания гемодинамики во время операции и в раннем послеоперационном периоде вазопрессорные и инотропные препараты использованы у 44 (70,9%) больных.

Исходно, ежедневно в первые 7 сут после операции, при необходимости – в более поздние сроки определяли содержание креатинина в крови по методу Яффена аппарате Synchron CX Systems. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI. ХБП диагностировали при снижении СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [6]. О развитии и степени тяжести ОПП судили в соответствии с критериями KDIGO (2012) по нарастанию уровня креатинина после операции в сравнении с исходным значением [4]. Для каждого пациента рассчитывали разницу между самым высоким уровнем креатинина после операции и исходным. Стадию I ОПП диагностировали в случае, если после операции уровень креатинина увеличивался более чем на 26,5 мкмоль/л или в 1,5–1,9 раза от исходного, II стадию – если увеличивался в 2–2,9 раза выше исходного, а III – при увеличении уровня креатинина на 353,6 мкмоль/л и более или в 3 раза и более выше исходного уровня. Исходно, неоднократно в первые сутки, при необходимости – дополнительно в более поздние сроки после операции, определяли содержание глюкозы в крови электрохимическим методом с помощью чип-сенсоров на аппарате BIOSEN C-line Clinic. Электрокардиограмму (ЭКГ) записывали исходно и ежедневно после операции. В период пребывания пациентов в реанимации проводили непрерывное мониторирование ЭКГ.

Регистрировали следующие госпитальные осложнения: случаи ОПП, смерти от любой причины, ПФП, инсульта, декомпенсации ХСН, дренирования перикарда в связи с гемоперикардом. О случаях декомпенсации ХСН судили по потребности во внутривенном или внутримышечном введении фуросемида. Частоту госпитальных исходов оценивали по комбинированному показателю, включавшему случаи смерти, декомпенсации ХСН, ПФП, потребности в дренировании перикарда в связи с гемоперикардом.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ SPSS. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, а SD – стандартное отклонение или в виде медианы (Me) и значений 25-го и 75-го перцентилей в зависимости от вида распределения данных. Для оценки нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. При уровне крите-

рия Колмогорова–Смирнова >0,05 распределение переменных считали нормальным, при <0,05 – отличным от нормального. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали двусторонний критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни в зависимости от вида распределения данных. Качественные данные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. При оценке различий между величинами до и после лечения применяли критерий Вилкоксона. При внесении результатов КГ в базу данных выраженность стенозов КА оценивали в баллах, при этом стенозы от 50 до 70% вносили как 1, от 70 до 90% – как 2, 90% и более – как 3 балла. Оценивали количество КА со стенозами $\geq 50\%$ и выраженность поражения коронарного русла. Для выявления предикторов ОПП использовали метод логистического регрессионного анализа. На первом этапе проводили однофакторный анализ для выявления показателей, ассоциированных с ОПП. Показатели, по которым получены статистически значимые различия, включали в пошаговый логистический регрессионный анализ, при этом проводили оценку отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно критериям KDIGO (2012) [4], ОПП развилось у 10 (16,1%) из 62 больных, перенесших операцию по коррекции приобретенных клапанных ПС, при этом ОПП I стадии и мелось у 5 (8,1%), II стадии – у 2 (3,2%), III стадии – у 3 (4,8%) пациентов. Среднее содержание креатинина в крови после операции по отношению к исходному уровню в группе больных существенно не изменилось – 87±13,4 и 84,0 [69,3; 99,4] мкмоль/л соответственно ($p=0,877$). У пациентов с ОПП содержание креатинина в крови после вмешательства по сравнению с исходным статистически значимо увеличилось – 95±12,7 и 246±153 мкмоль/л соответственно ($p=0,005$). У 2 (3,2%) больных с тяжелым ОПП потребовалась замещающая функцию почек терапия – ЗПТ (гемофильтрация), у остальных больных ОПП было транзиторным, содержание креатинина в крови возвращалось к исходному еще до выписки из стационара.

Известно, что основными ФР ОПП, связанного с КХО, являются пожилой возраст, женский пол, сниженная ФВ ЛЖ, ХСН III–IV ФК, СД, ХБП, сочетанные операции (коррекция клапанного ПС и КШ), продолжительность ИК и окклюзии аорты, острая сердечная недостаточность, кровопотеря, гипергликемия и некоторые другие [7]. Для выявления предикторов послеоперационного ОПП нами проведен пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ. На первом

этапе проведен однофакторный регрессионный анализ. При этом вся выборка пациентов поделена на 2 группы: 1-я группа – с послеоперационным ОПП ($n=10$), 2-я группа – без ОПП ($n=52$). Между указанными группами пациентов оценена статистическая значимость различий по клиническим, биохимическим, эхокардиографическим, ангиографическим характеристикам, показателям оперативного вмешательства, уровню гликемии в 1-е сутки после операции, проводимой фармакотерапии, в том числе частоте использования вазопрессорных и инотропных препаратов для стабилизации гемодинамики. В анализ включено 68 показателей. Параметры, по которым получены статистически значимые различия между анализируемыми группами больных, представлены в табл. 1.

Согласно полученным результатам, факторами, ассоциированными с развитием послеоперационного ОПП, явились наличие исходной ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), случаи гемоперикарда, требующего дренирования, более выраженное поражение коронарного русла. Объем жидкости в полости перикарда в группе больных с ОПП ($n=3$) составил 400 [250; 400] мл, без ОПП ($n=1$) – 250 мл ($p=0,317$).

Показатели, по которым получены статистически значимые различия по результатам однофакторного анализа, включены в пошаговый многофакторный регрессионный анализ. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, наиболее значимым фактором, способствующим возникновению послеоперационного ОПП, являются случаи развития гемоперикарда, требующего дренирования. При этом развитие гемоперикарда, требующего дренирования, увеличивало вероятность послеоперационного ОПП в среднем в 21 раз.

Нами проанализирована частота развития госпитальных осложнений у больных, перенесших операции по коррекции приобретенных клапанных ПС. Зарегистрировано 2 (3,2%) случая смерти (один – на 10-е, второй – на 14-е сутки после операции вследствие полиорганной недостаточности, в одном случае проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация, в обоих – ЗПТ), случаев декомпенсации ХСН – 9 (14,5%), дренирования перикарда вследствие гемоперикарда – 4 (6,4%), у 19 (30,6%) больных наблюдали ПФП. Дренирование перикарда выполняли в 1–3-и сутки после операции, объем выпота в полости перикарда составил 325 [250;

Таблица 1. Показатели, ассоциированные с ОПП, связанным с операциями по коррекции приобретенных клапанных пороков сердца, по результатам однофакторного регрессионного анализа

Показатель	Группы больных		Р
	с ОПП ($n=10$)	без ОПП ($n=52$)	
Случаи развития гемоперикарда, требующего дренирования	3 (30%)	1 (1,9%)	0,012
Число коронарных артерий со стенозами по данным КГ:			0,032
• от 50 до 70%	2 (20%)	3 (30%)	
• от 70 до 90%	7 (13,4%)	2 (3,8%)	
• 90% и более	0	3 (5,8%)	
Наличие исходной ХБП	4 (40%)	7 (13,5%)	0,044

ОПП – острое повреждение почек; КГ – коронарография; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2. Предикторы ОПП, связанного с хирургической коррекцией приобретенных клапанных пороков сердца

Предиктор	β	Wald	ОШ	95% ДИ	Р
Развитие гемоперикарда, требующего дренирования	3,045	6,083	21	1,868–236	0,014

β – коэффициент, отражающий силу и направление связи; Wald – критерий, который характеризует вклад предиктора в прогностическую способность модели; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Госпитальные послеоперационные осложнения в группах больных с ОПП, связанным с хирургической коррекцией приобретенных клапанных пороков сердца, и без ОПП

Показатель	Группа с ОПП ($n=10$)	Группа без ОПП ($n=52$)	р
Декомпенсация ХСН	4 (40%)	5 (9,6%)	0,012
Случаи смерти	2 (20%)	0	0,001
Доля больных, имевших пароксизмы ФП после КХО	3 (30%)	16 (30,8%)	0,961
Случаи развития гемоперикарда, требующего дренирования	3 (30%)	1 (1,9%)	0,012
Доля больных, имевших случаи смерти, пароксизмы ФП, декомпенсации ХСН, дренирования перикарда	8 (80%)	20 (38,5%)	0,016

ОПП – острое повреждение почек.

400] мл. Доля больных, имевших госпитальные исходы (случаи смерти, декомпенсации ХСН, дренирования перикарда вследствие гемоперикарда, ПФП), составила 45,2% (у 28 больных).

Проанализирована также частота развития послеоперационных осложнений в группах больных с ОПП и без ОПП. Результаты представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, в группе больных с послеоперационным ОПП по сравнению с группой без ОПП выявлена более высокая смертность ($p=0,001$), была больше доля больных с декомпенсацией ХСН ($p=0,012$) и гемоперикардом, требующим дренирования ($p=0,012$). Доля больных, имевших ПФП в послеоперационном периоде, существенно не различалась ($p=0,961$). Случаев инсульта в нашем исследовании не было. Кумулятивный показатель послеоперационных осложнений, включавший случаи смерти, ПФП, декомпенсации ХСН и гемоперикарда, требующего дренирования, был статистически значимо выше в группе больных с ОПП ($p=0,016$).

Обсуждение

Известно, что ОПП – нередкое осложнение КХО, сопровождающееся неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом [1–3]. В литературе приводится достаточно много ФР развития ОПП, связанного с КХО (возраст, женский пол, АГ, СД, продолжительность ИК и окклюзии аорты, кровопотеря и др.) [7]. В нашей работе не получено данных о взаимосвязи указанных ФР с развитием ОПП после хирургической коррекции приобретенных клапанных ПС. Согласно результатам проведенного нами исследования, факторами, ассоциированными с послеоперационным ОПП, явились исходная ХБП, более выраженное поражение коронарного русла и случаи гемоперикарда, требующего дренирования.

Известно, что ХБП – один из наиболее значимых ФР развития ОПП [6]. И даже при восстановлении функции почек после ОПП у пациентов в дальнейшем сохраняется повышенный риск развития и прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний [6]. В связи с этим полученные нами данные о большей частоте случаев послеоперационного ОПП среди больных с предшествовавшей ХБП вполне соответствуют литературным.

Другим ФР, способствующим развитию ОПП, согласно рекомендациям KDIGO (2012), является наличие хронических заболеваний сердца [6]. Подтверждением данного положения KDIGO (2012) служит выявленная в нашем исследовании ассоциация случаев послеоперационного ОПП с более выраженным поражением КА по данным КГ.

Что касается ассоциации послеоперационного ОПП со случаями развития гемоперикарда, при котором требуется дренирование, то данная взаимосвязь выявлена на-

ми впервые. В доступной литературе мы не встретили сообщений о том, что гемоперикард может являться одним из ФР, предрасполагающих к развитию послеоперационного ОПП.

Согласно результатам логистического регрессионного анализа, среди всех выявленных в нашем исследовании факторов, ассоциированных с развитием послеоперационного ОПП, наиболее значимыми были случаи развития гемоперикарда, при котором требуется дренирование. При этом вероятность послеоперационного ОПП повышалась в среднем в 21 раз при развитии гемоперикарда, требующего дренирования.

Выявленные взаимосвязи между послеоперационным ОПП и случаями развития гемоперикарда, требующего дренирования, можно трактовать двояко. С одной стороны, выраженный гемоперикард может вызвать снижение сердечного выброса и уровня артериального давления, нестабильность гемодинамики, гипоперфузию и гипоксию органов и тканей, в том числе почек, и тем самым развитие ОПП. С другой стороны, развитие гемоперикарда может быть следствием ОПП, так как хорошо известно, что частота развития геморрагических осложнений больше у больных с дисфункцией почек [8]. Выявить причинно-следственные связи в данном случае не представляется возможным в связи с тем, что диагностика ОПП в нашем исследовании была основана на динамике уровня креатинина, который при развитии указанного осложнения повышается достаточно поздно.

В нашем небольшом исследовании число случаев ОПП, связанного с операциями по коррекции клапанных ПС, составило 16,1%, а потребность в ЗПТ – 3,2%. Данные о потребности в ЗПТ вследствие развития ОПП после КХО, полученные в этой работе, вполне соответствуют результатам других авторов (от 0,3 до 5,7%), в том числе крупных зарубежных исследований [1, 2, 9, 10]. Полученные нами данные о частоте ОПП, связанного с КХО, также соответствуют данным литературы. Так, в крупных исследованиях К. Karkouti и соавт. (2009), А. М. Robert и соавт. (2010), М. Che и соавт. (2011), включавших 3 500, 25 086 и 1 056 пациентов соответственно, частота ОПП после КХО составляла 10, 30 и 31% соответственно [11–13]. При этом существует мнение, что в период с 2012 г. (после опубликования рекомендаций KDIGO) по 2021 г. частота послеоперационного ОПП, вероятно, не только не снизилась, но даже несколько увеличилась в связи с увеличением возраста и частоты сочетанной патологии у оперируемых пациентов.

При анализе госпитальных осложнений у больных, перенесших операции по коррекции приобретенных клапанных ПС, нами выявлено, что смертность составила 3,2%, а наиболее частыми осложнениями были ОПП (16,1%), ПФП (30,6%) и декомпенсация ХСН (14,5%).

Следует отметить, что среди всей группы больных, перенесших операции по поводу приобретенных клапанных ПС, смертность была невысокой – 3,2%, но среди пациентов с послеоперационным ОПП показатель составил 20%, т. е. был в 6,3 раза выше. Аналогичные данные о многократном повышении 30-дневной смертности (от 3 до 18 раз) у больных с ОПП после хирургической коррекции клапанных ПС зарегистрированы другими исследователями [2, 3], причем риск смерти нарастал при увеличении степени тяжести ОПП. Так, в исследовании А. Lassnigg и соавт. [2] показано, что небольшое повышение уровня креатинина – до 0,5 мг/дл после КХО связано с трехкратным, а более 0,5 мг/дл – с 18-кратным увеличением 30-дневной смертности. В исследовании М. Che и соавт. [13] госпитальная смертность составляла 4,9% при ОПП I стадии, 12,1% при II стадии и 48,7% при III стадии.

Среди больных с послеоперационным ОПП в сравнении с группой без ОПП статистически значимо чаще регистрировались случаи декомпенсации ХСН и гемоперикарда, требующего дренирования. Механизм декомпенсации ХСН при ОПП хорошо известен и связан с тем, что развивающиеся при ОПП олиго- и анурия приводят к задержке в организме натрия и жидкости, перегрузке сердца объемом и декомпенсации ХСН [4].

Нами впервые выявлен факт большей частоты случаев гемоперикарда, требующего дренирования, среди больных с ОПП, развившимся после хирургической коррекции клапанных ПС. Возможные механизмы взаимосвязи между послеоперационным ОПП и случаями развития гемоперикарда описаны нами выше.

Согласно результатам проведенного исследования, частым послеоперационным осложнением были нарушения ритма сердца в виде ПФП. Не выявлено статистически значимых различий между группами больных с послеоперационным ОПП и без ОПП ($p=0,961$), хотя в литературе приводятся данные о более высокой частоте развития ПФП среди пациентов с ОПП, развившимся после КХО. Так, в ранее проведенных работах М. J. Albarani и соавт. [14] и R. R. Ng и соавт. [15] установлена более высокая частота ПФП у больных с ОПП после КХО. Механизмы взаимосвязи послеоперационного ОПП и ПФП остаются недостаточно изученными. Авторы предполагают, что данный факт может быть связан с более выраженной воспалительной реакцией (высокой продукцией цитокинов, компонентов комплемента) и окислительным

стрессом, более низкой активностью антиоксидантной системы у больных с послеоперационным ОПП [15].

Важным представляется то, что послеоперационное ОПП повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании кумулятивный показатель, включавший случаи смерти, ПФП, декомпенсации ХСН, гемоперикарда, требующего дренирования, был практически в 2 раза выше (соответственно 80 и 38,5%; $p=0,016$) у больных с послеоперационным ОПП по сравнению с группой без ОПП. Полученные нами результаты вполне соответствуют данным литературы, свидетельствующим о неблагоприятном госпитальном прогнозе – повышенном риске развития сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений, летальных исходов у больных с послеоперационным ОПП, связанным с кардиохирургическими вмешательствами [1–3].

В целом проблема ОПП, связанного с КХО, в настоящее время далека от ее полного решения. И в этом плане мы вполне согласны с мнением Y. Wang и R. Bellomo [16] о том, что существующие стратегии профилактики и лечения послеоперационного ОПП несовершенны и требуют дальнейшей разработки.

Заключение

После хирургической коррекции приобретенных клапанных пороков сердца острое повреждение почек (согласно критериям KDIGO, 2012) развилось у 16,1% больных, потребность в замещающей функцию почек терапии возникла у 3,2% лиц. Развитие послеоперационного острого повреждения почек ассоциировано с исходной хронической болезнью почек, более выраженным поражением коронарного русла и гемоперикардом, требующим дренирования. Вероятность послеоперационного острого повреждения почек статистически значимо повышается при развитии гемоперикарда, требующего дренирования. Пациенты с послеоперационным острым повреждением почек имели более высокую смертность, большую частоту декомпенсации хронической сердечной недостаточности и развития гемоперикарда, требующего дренирования.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bazylev V.V., Gornostaev A.A., Shchegolkov A.A., Bulygin A.V. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in early period post cardiosurgery. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(1):76–80. [Russian: Базылев В.В., Горностаев А.А., Щегольков А.А., Бу-

- лыгин А.В. Факторы риска и исходы острого почечного повреждения в раннем периоде после кардиохирургических операций. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(1):76-80]. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-1-76-80

2. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P et al. Minimal Changes of Serum Creatinine Predict Prognosis in Patients after Cardiothoracic Surgery: A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(6):1597–605. DOI: 10.1097/01.ASN.0000130340.93930.DD
3. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, Outcomes, and Comparisons across Definitions of AKI in Hospitalized Individuals. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;9(1):12–20. DOI: 10.2215/CJN.02730313
4. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(12):4263–72. DOI: 10.1093/ndt/gfs375
5. Baumgartner H, Falk V, Bax J, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(7):103–55. [Russian: Baumgartner H., Falk V., Bax J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J. и др. Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(7):103–55]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155
6. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney International*. 2013;84(3):622–3. DOI: 10.1038/ki.2013.243
7. Vives M, Hernandez A, Parramon F, Estanyol N, Pardina B, Muñoz A et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2019;12:153–66. DOI: 10.2147/IJNRD.S167477
8. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rummyantsev A.Sh., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kayukov I.G. et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology*. 2016;20(1):79–104. [Russian: Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология*. 2016;20(1):79–104]. DOI: 10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15
9. Sladoje-Martinović B, Orlić L, Zupan Z, Matić-Glazar D, Prodan-Merlak Z. Acute renal failure in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Medica Croatica*. 2004;58(5):417–20. PMID: 15756810
10. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK et al. Bedside Tool for Predicting the Risk of Postoperative Dialysis in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation*. 2006;114(21):2208–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635573
11. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M et al. Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: Focus on Modifiable Risk Factors. *Circulation*. 2009;119(4):495–502. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.786913
12. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Helm RE et al. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: A Comparison of Two Consensus Criteria. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2010;90(6):1939–43. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2010.08.018
13. Che M, Li Y, Liang X, Xie B, Xue S, Qian J et al. Prevalence of Acute Kidney Injury following Cardiac Surgery and Related Risk Factors in Chinese Patients. *Nephron Clinical Practice*. 2010;117(4):305–11. DOI: 10.1159/000321171
14. Albahrani MJ, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Smith PK, Newman MF, Mathew JP et al. Postcardiac Surgery Complications: Association of Acute Renal Dysfunction and Atrial Fibrillation: *Anesthesia & Analgesia*. 2003;96:637–43. DOI: 10.1213/01.ANE.0000047886.81598.2C
15. Ng RRG, Tan GHJ, Liu W, Ti LK, Chew STH. The Association of Acute Kidney Injury and Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery in an Asian Prospective Cohort Study. *Medicine*. 2016;95(12):e3005. DOI: 10.1097/MD.0000000000003005
16. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(11):697–711. DOI: 10.1038/nrneph.2017.119

Гаврилов Д.В.¹, Багирова З.Р.², Плесацевич Д.И.², Кузнецова О.В.², Ившин А.А.³, Кузнецова Т.Ю.³

¹ ООО «К-Скай», Петрозаводск, Россия

² ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи», Петрозаводск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» (ПетрГУ), Петрозаводск, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ, ОШИБОЧНО РАСЦЕНЕННЫЙ КАК ЛЕГОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА ФОНЕ COVID-19

Пациентка 37 лет через 16 дней после родов поступила в инфекционный стационар с кашлем и одышкой, инфильтративными изменениями в легких, расцененными как вирусная пневмония. С учетом отсутствия эффекта от терапии и анамнеза заподозрена перипартальная кардиомиопатия. Обследование выявило снижение фракции выброса левого желудочка до 30%, ультразвуковые признаки застоя в легких, двухсторонний гидроторакс. Диагностирована перипартальная кардиомиопатия с развитием сердечной недостаточности IV функционального класса. Особенностью данного случая также является быстрая положительная динамика с полным регрессом клиники застоя и улучшением сократительной функции миокарда левого желудочка на фоне терапии.

Ключевые слова Перипартальная кардиомиопатия; COVID-19; бромокриптин

Для цитирования Gavrilov D.V., Bagirova Z.R., Pleskatsevich D.I., Kuznetsova O.V., Ivshin A.A., Kuznetsova T.Yu. Case of peripartum cardiomyopathy misdiagnosed as pulmonary changes due to COVID-19. *Kardiologiya*. 2022;62(12):80–84. [Russian: Гаврилов Д.В., Багирова З.Р., Плесацевич Д.И., Кузнецова О.В., Ившин А.А., Кузнецова Т.Ю. Клинический случай перипартальной кардиомиопатии, ошибочно расцененный как легочные изменения на фоне COVID-19. *Кардиология*. 2022;62(12):80–84].

Автор для переписки Гаврилов Денис Владимирович. E-mail: denisgavrilov@hotmail.com

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) – редкая идиопатическая кардиомиопатия, проявляющаяся сердечной недостаточностью (СН) вследствие развития систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) в III триместре беременности или в первые 5–7 месяцев после родов при отсутствии других причин для СН [1].

В настоящее время это заболевание рассматривается, как кардиальная патология неизвестной этиологии [2, 3]. Ряд авторов предполагают воспалительную природу ПКМП – миокардит, вызванный инфекционными агентами, либо аутоиммунным механизмом. В патогенезе также обсуждается ангиогенный дисбаланс с активацией антиангиогенных сигнальных путей, часто ассоциированных с преэклампсией [4].

Диагностические критерии ПКМП [5]:

1. Развитие СН в последний месяц беременности или в течение 5 месяцев после родов
2. Отсутствие определяемой причины СН
3. Отсутствие заболевания сердца до последнего месяца беременности
4. Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <45% либо сочетание уменьшения фракции укорочения <30% в М-режиме и увеличения конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ >2,7 см/м².

Для диагностики ПКМП необходимо наличие всех 4 критериев.

Ведение пациенток с ПКМП направлено прежде всего на лечение СН со сниженной ФВ. Также обсуждается применение бромокриптина – агониста D2-допаминовых

рецепторов, подавляющего синтез пролактина. Прогноз ПКМП вариабелен и зависит от географического региона, этнической принадлежности, тяжести манифестации, динамики восстановления сократительной функции миокарда.

Описание клинического случая больной с перипартальной кардиомиопатией и подозрением на COVID-19

Пациентка, 37 лет, ранее без факторов риска и диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. На учете по поводу первой беременности наблюдалась с ранних сроков. Течение беременности на фоне железодефицитной анемии, купированной препаратами железа, и гестационного сахарного диабета, компенсированного диетой. Электрокардиограммы (ЭКГ) во время беременности были без особенностей. В третьем триместре беременности выявлена умеренная преэклампсия, получала сульфат магния и допегит. Профиль артериального давления (АД) в стационаре на фоне антигипертензивной терапии 130/90–140/90 мм рт. ст. 14.04.2020 преждевременно отошли околоплодные воды. Принимая во внимание доношенный срок беременности и отсутствие зрелости родовых путей родоразрешена операцией кесарева сечения. Других осложнений во время беременности, родов и в раннем послеродовом периоде не наблюдалось. Выписана из акушерского стационара 19.04.2020 на 5-е сутки после родоразрешения в удовлетворительном состоянии.

Рисунок 1. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки 30.04.2020 (пояснения в тексте)



Через 8 дней после родоразрешения (22.04.2020) пациентка отметила появление ночной одышки, непродуктивного кашля. Физическая активность была ограничена бытовыми нагрузками. Амбулаторно сложилось представление об остром бронхите, получала терапию амоксициллином, на фоне которой сохранялась одышка, непродуктивный кашель. 30.04.2020 в связи с сохранением ночной одышки направлена в стационар. По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (СКТ ОГК) 30.04.2020: фокус застойной инфильтрации в S3 правого легкого, утолщенные межальвеолярные перегородки, выраженные застойные явления в легких, двусторонний гидроторакс, более выраженный справа, компрессионная гиповентиляция базальных отделов с обеих сторон (рис.1). Госпитализирована с представлением о внебольничной двусторонней пневмонии и подозрением на COVID-19 в инфекционный стационар.

Проведенное обследование: мазки на COVID-19 четырехкратно отрицательные, С-реактивный белок (СРБ) 7,5 г/л, лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы не выявлялись. Получала терапию цефтриаксоном, левофлоксацином, умифеновиром. На фоне проводимого лечения состояние оставалось без динамики – сохранялись сухой кашель и одышка при умеренной ходьбе, выраженная тахикардия. В связи с чем была осмотрена кардиологом (06.05.2020), назначено дообследование. По данным фокусной эхокардиографии (ЭхоКГ) ФВЛЖ – 30%, диффузный гипокинез миокарда ЛЖ. Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких выявило выраженный застой: количество В-линий >30, двусторонний гидроторакс (рис. 2).

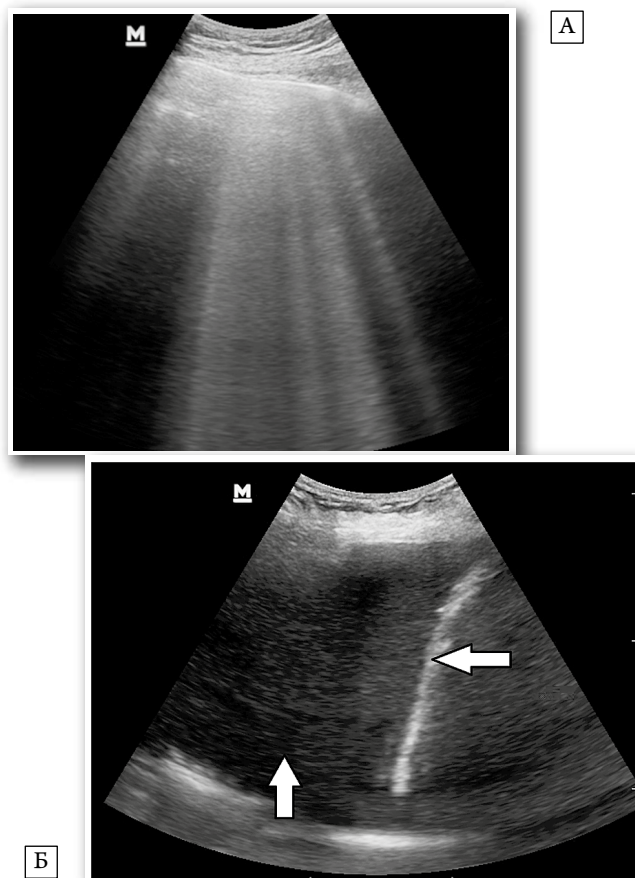
Была заподозрена ПКМП, осложненная СН с функциональным классом (ФК) IV. Пациентка 06.05.2020 была переведена в палату интенсивной терапии кардиологического стационара.

На ЭКГ зарегистрированы: выраженная синусовая тахикардия, признаки гипертрофии ЛЖ, диффузные неспецифические изменения фазы реполяризации (рис. 3).

По данным лабораторного исследования выявлены тромбоцитоз $449 \times 10^9/\text{л}$, повышение NT-proBNP 238 пг/мл, СРБ 12,8 г/л и общего холестерина 7,31 ммоль/л, цитолиз (АСАТ 52 ед./л, АЛАТ 72 ед./л), тест на тропонин I отрицательный. Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение суток: синусовый ритм, средняя ЧСС днем 84, ночью – 74 уд. в мин, редкая одиочная наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, удлинение интервала QT 479 мс (корректированный 546 мс). По данным ЭхоКГ выявлена дилатация всех камер сердца со снижением ФВЛЖ (табл. 1).

По данным контрольной СКТ ОГК 07.05.2020 исключена пневмония, определялся двусторонний гидроторакс,

Рисунок 2. УЗИ легких от 07.05.2020



А – множественные В-линии в III межреберном промежутке по средне-ключичной линии справа, формирующие феномен «белого легкого». Б – Левосторонний гидроторакс в точке PLAPS (место пересечения задне-подмышечной линии и горизонтальной линии, проведенной в V межреберном промежутке по средне-ключичной линии). Стрелками указаны гидроторакс и диафрагма.

Таблица 1. Динамика параметров эхокардиографического исследования

Параметр	07.05.2020	15.05.2020	23.06.2020	23.09.2020	18.12.2020
ЧСС, уд/мин	99	80	70	72	75
КДР ЛЖ, мм	58	57	53	53	50
КСР ЛЖ, мм	49	47	39	39	35
ФВЛЖ, %	30	36	49	53	57
ЛП, мм	45	42	36	36	34
ПП, мм	37x49	32x42	33x43	33x43	33x46
ПЖ, мм	31	28	29	29	28
Митральная регургитация, степень	3	2–3	1–2	1–2	1–2

ЧСС – частота сердечных сокращений; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек.

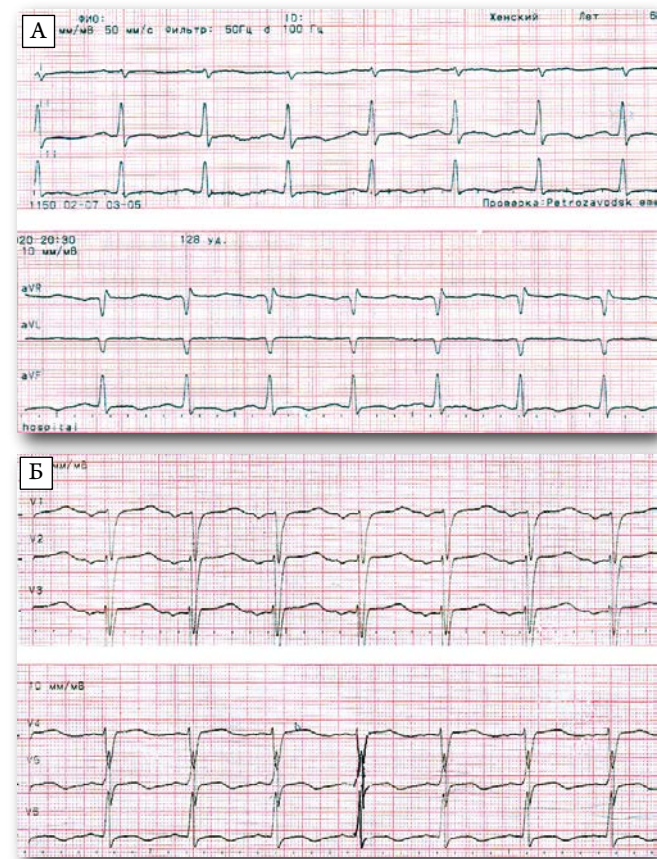
фиброателектаз средней доли правого и язычковых сегментов левого легких (рис. 4).

С учетом анамнеза беременности и родов по результатам выполненного обследования сформировано представление о ПКМП, осложненной СН с низкой ФВ 2Б стадии ФК IV, двухсторонним гидротораксом, диагноз пневмонии был исключен.

Таблица 2. Результаты показателей ультразвукового исследования легких

		В-линии							
		Дата исследования							
Зона исследования легких		06.05.2020	07.05.2020	08.05.2020	09.05.2020	11.05.2020	14.05.2020	17.05.2020	23.06.2020
Левое легкое	Передняя поверхность	>10	9	6	6	4	3	2	0
	Боковая поверхность	>10	8	8	7	4	2	0	0
Правое легкое	Передняя поверхность	>10	10	5	4	3	2	2	0
	Боковая поверхность	>10	10	4	2	1	1	0	0
УЗ-индекс В-линий		>40	32	23	19	12	8	4	0
Гидроторакс									
Левое легкое		+	+	+	+	+	-	-	-
Правое легкое		+	+	+	-	-	-	-	-

Рисунок 3. ЭКГ от 06.05.2020



Выраженная синусовая тахикардия, ЧСС 128 уд. в мин, недостаточное нарастание зубца R в правых грудных отведениях, признаки гипертрофии ЛЖ (сумма $S_{V2}+R_{V6}=44$ мм). Выраженные диффузные неспецифические изменения фазы реполяризации.

Проводилась терапия: зофеноприл 15 мг/сут., ивабрадин 10 мг/сут., торасемид 10 мг, спиронолактон 100 мг, бисопролол 1,25 мг с титрованием дозы до 2,5 мг. Также к терапии подключен бромокриптин 2,5 мг на 7 дней. На фоне проводимой терапии наблюдалась регрессия отеков и одышки, УЗ признаков застоя в легких и гидроторакса. Результаты динамических показателей УЗИ легких представлены в таблице 2.

На ЭхоКГ от 15.05.2020 отмечалось уменьшение дилатации ЛЖ и левого предсердия (ЛП), увеличение ФВ ЛЖ, нормализация размеров правого желудочка (ПЖ) и диаметра нижней полой вены (НПВ), уменьшение митральной регургитации (МР) и легочной гипертензии (табл. 1 и 3). На 10-й день лечения пациентка жалоб не предъявляла, АД 110–120/80 мм рт. ст., ЧСС 72–78 уд. в мин., тест 6-минутной ходьбы (тест 6МХ) – 520 м; в удовлетворительном состоянии была выписана на амбулаторное лечение.

В последующем наблюдалась у кардиолога. На амбулаторном этапе проводились увеличение дозы бисопролола до 5 мг, снижение дозы торасемида до 5 мг, отмена

ивабрадина. На фоне терапии на амбулаторном этапе толерантность к физическим нагрузкам высокая (ходьба без ограничений), профиль АД 110–116/70–75 мм рт. ст., ЧСС 60–70 уд. в мин., тест 6МХ: 540 м.

В динамике уровень NT-proBNP составил 109 пг/мл. По данным ЭхоКГ от 23.06.2020 регистрировались уменьшение степени дилатации ЛЖ, улучшение сократимости миокарда ЛЖ и нормализация давления в легочной артерии (табл. 2). При УЗИ легких (23.06.2020) В-линии не определялись, признаков гидроторакса не выявлено (табл. 2). Результаты изменений признаков СН представлены в таблице 3.

Обсуждение

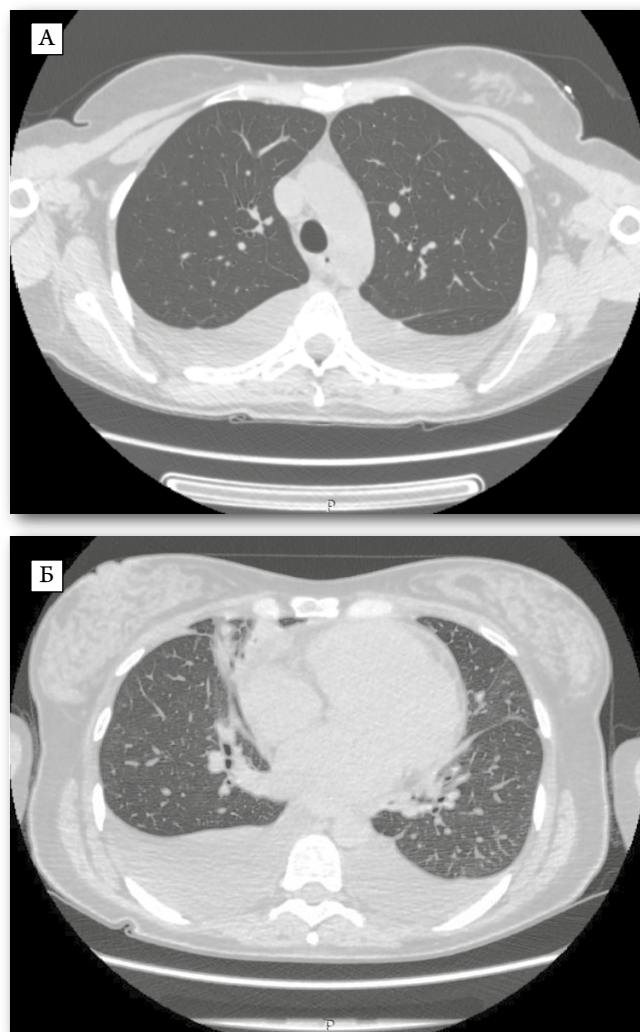
Одышка является симптомом многочисленных заболеваний, в том числе и новой коронавирусной инфекции. В эпоху пандемии COVID-19 дифференциальная диагностика одышки представляет собой особую трудную задачу. В представленном клиническом случае для постановки правильного диагноза помог прежде всего анамнез, а в ходе обследования выявлены все диагностические критерии ПКМП. В ряде исследований установлена связь между ПКМП и преэклампсией, которая была диагностирована в данном клиническом примере. У пациенток с преэклампсией риск развития ПКМП в несколько раз выше, чем в общей популяции [6]. Использование УЗИ легких позволило определить признаки СН при первичном осмотре и высказаться в пользу СН. На фоне оптимального лечения СН была достигнута быстрая положительная динамика. В связи с тяжестью течения СН, низкой ФВ, кроме стандартной терапии, был использован препарат бромкриптин, стимулирующий D2-допаминовые рецепторы и различные серотониновые рецепторы центральной нервной системы, что уменьшает секрецию пролактина и соматотропного гормона [7]. В патогенезе развития ПКМП рассматривается повышенный уровень пролактина, появление субфрагментов которого молекулярной массой 16 кДа ухудшает клеточный метаболизм кардиомиоцитов и повреждает эндотелиальные клетки, приводя к вазоконстрикции и апоптозу [8]. Использование бромкриптона в сочетании со стандартной терапией СН сопровождается дополнительным благоприятным влиянием на клинико-лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с ПКМП [9]. Однако «обратной стороной медали» применения бромкриптона при ПКМП является малое количество рандомизированных клинических исследований, повышенная частота побочных эффектов в контрольных группах, негативное влияние на внутриутробное развитие плода [10, 11]. При ПКМП восстановление сократительной функции

Таблица 3. Динамика показателей, характеризующих течение СН

Признак	7.05.20	15.05.20	23.06.20	28.07.20
Одышка	++++	+	–	–
Отеки нижних конечностей	++	–	–	–
АД, мм рт.ст.	120/74	110-120/80	110-116/75	110-113/70
ЧСС, уд./мин	128	80	70	66
Вес, кг	70,2	63	63	63
NT-proBNP, пг/мл	238	266	109	–
В-линии	32	0	0	0
ФВЛЖ, %	30	36	49	–
КДР ЛЖ, мм	58	53	53	–
СДЛА, мм рт.ст.	48	36	27	–
НПВ, мм	22	18	17	–
Тест 6МХ, м	не проводился	520	540	560

АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; НПВ – нижняя полая вена.

Рисунок 4. Компьютерная томография органов грудной клетки от 07.05.2020. (пояснения в тексте)



миокарда обычно наблюдается через 3–6 месяцев после родов [12]. Однако у некоторых больных возможно медленное восстановление функции сердца (до 5 лет после постановки диагноза), и длительность лечения СН при ПКМП рассматривается более 12 месяцев [13]. В данном клиническом примере комбинированная терапия СН с бромокриптином привела к быстрой регрессии клинических, инструментальных и лабораторных проявлений СН. ФВ восстановилась через месяц после начала лечения. В течение последующих 10 месяцев состояние пациентки оставалось удовлетворительным. Благоприятный прогноз в данном случае определялся быстрой динамикой восстановления сократительной функции ЛЖ, несмотря на изначально тяжелую манифестацию СН.

Финансирование

Клинический случай представлен в рамках выполняемой работы по исследованию на УНУ «Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе ЦОД с использованием технологий искусственного интеллекта», рег. номер: 2075518»; при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665».

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 29.04.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(8):767–78. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq120
2. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A et al. Pregnancy-Associated Cardiomyopathy: Clinical Characteristics and a Comparison Between Early and Late Presentation. *Circulation*. 2005;111(16):2050–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000162478.36652.7E
3. Pyatt JR, Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgraduate Medical Journal*. 2011;87(1023):34–9. DOI: 10.1136/pgmj.2009.096594
4. Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*. 2012;485(7398):333–8. DOI: 10.1038/nature11040
5. Bauersachs J, König T, Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):827–43. DOI: 10.1002/ejhf.1493
6. Behrens I, Basit S, Lykke JA, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Bundgaard H et al. Hypertensive disorders of pregnancy and peripartum cardiomyopathy: A nationwide cohort study. *PLOS ONE*. 2019;14(2):e0211857. DOI: 10.1371/journal.pone.0211857
7. Vatutin N.T., Taradin G.G., Popelnukhina L.G., Gritzenko Yu.P., Sidorenko I.A. Treatment of peripartum cardiomyopathy (review). *Archive of internal medicine*. 2017;7(5):340–9. [Russian: Вату́тин Н.Т., Тара́дин Г.Г., По́пелнухина Л.Г., Грце́нко Ю.П., Сидоре́нко И.А. Лечение перипартальной кардиомиопатии (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2017;7(5):340–9]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349
8. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K et al. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128(3):589–600. DOI: 10.1016/j.cell.2006.12.036
9. Kurbanov R.D., Mirzarakhimova S.T., Abdullaev T.A., Tsoy I.A. The Effect of Bromocriptine on Clinical and Laboratory Parameters in Patients With Peripartum Cardiomyopathy. *Kardiologiia*. 2020;60(6):58–62. [Russian: Курбанов Р.Д., Мирзарахимова С.Т., Абдуллаев Т.А., Цой И.А. Влияние бромокриптина на клинические и лабораторные показатели у больных с перипартальной кардиомиопатией. *Кардиология*. 2020;60(6):58–62]. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n984
10. Arany Z, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2016;133(14):1397–409. DOI: 10.1161/CIRCULATION.115.020491
11. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJS, Crespo-Leiro MG et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(9):1096–105. DOI: 10.1002/ejhf.586
12. Fett JD, Sannon H, Thélisma E, Sprunger T, Suresh V. Recovery from severe heart failure following peripartum cardiomyopathy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;104(2):125–7. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.09.017
13. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *European Heart Journal*. 2015;36(18):1090–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv009



Всегда 2 раза в день¹



Независимо от приема пищи¹

Постоянная умеренная гипокоагуляция в течение суток^{2,3}



Большинству пациентов с НФП подходит полная доза 5 мг 2 раза в сутки^{1*}

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире по количеству дней лечения** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска, таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечения. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапии апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5%-ном водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 часа после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. **Срок годности:** 3 года. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по применению препарата Эликвис® 5 мг; Эликвис® 2,5 мг.

* Снижение дозы апиксабана до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более факторов: возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л), а также у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина 15–29 мл/мин). ** Дни лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2021 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК (апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут). Дни лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS⁴⁻⁶. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10⁴⁻⁶.

НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, **ОАК** – оральные антикоагулянты, **ВТЭ** – венозная тромбоэмболия, **ПОАК** – прямые оральные антикоагулянты, **АВК** – антагонист витамина К.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®. Пер. уд. №: ЛП-002007, ЛП-001475. 2. Leil TA et al. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose // Clin Pharmacol Ther 2010 Sep; 88(3):375–382. 3. Frost C. et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects // Br J Clin Pharmacol. 2013 Nov; 76(5):776–786. 4. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'21 Sell-In/Sell-Out data. 5. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'21. 6. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1741 02.05.2022

Реклама

ВИНДАМЭКС® ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА МОЖЕТ ПОМОЧЬ ПАЦИЕНТАМ ЖИТЬ ДОЛЬШЕ С МЕНЬШЕЙ ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИЙ^{1*}

Виндамэкс® — первое и единственное лекарственное средство в России для лечения транстиретинового амилоидоза, обусловленного транстиретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП)¹⁻³

Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших Тафамидис, была сопоставима с частотой в группе плацебо¹



Отсканируйте QR-код, чтобы узнать больше о диагностике и лечении ATTR-КМП



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ ВИНДАМЭКС®. Международное непатентованное название: тафамидис. Форма выпуска*: капсулы 61 мг. 3 блистера по 10 капсул вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия. Фармакотерапевтическая группа: другие препараты для лечения заболеваний нервной системы. Показания к применению: Препарат Виндамэкс показан для лечения транстиретинового амилоидоза, обусловленного транстиретином дикого типа или наследственной формой заболевания, у взрослых пациентов с кардиомиопатией (ATTR-КМП). Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Особые указания*: Женщины, способным к деторождению, следует использовать надежные методы контрацепции в период приема тафамидиса и продолжить применение надежного метода контрацепции на протяжении 1 месяца после прекращения приема тафамидиса. Тафамидис следует добавлять к стандарту оказания медицинской помощи для пациентов с транстиретиновым амилоидозом. Врачам следует проводить наблюдение за пациентами и продолжать оценивать потребность пациента в ином лечении, включая необходимость трансплантации органа, как часть стандарта оказания медицинской помощи. В связи с отсутствием доступных данных в отношении применения тафамидиса при трансплантации органов, применение тафамидиса следует прекращать у пациентов, которым проводится трансплантация органа. Может возникать повышение показателей функциональных печеночных проб и снижение уровня тироксина. Этот лекарственный препарат содержит не более 44 мг сорбитола в каждой капсуле. Сорбитол является источником фруктозы. Следует учитывать аддитивный эффект принимаемых одновременно препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), а также потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбитола в лекарственных препаратах для перорального применения может повлиять на биодоступность других лекарственных препаратов для перорального применения при одновременном применении. Способ применения и дозы*: Лечение следует начинать под контролем врача, имеющего опыт оказания медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Если у пациента имеется специфический медицинский анамнез или признаки сердечной недостаточности или кардиомиопатии, этиологический диагноз должен устанавливаться врачом, обладающим знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией, для того, чтобы подтвердить ATTR-КМП и исключить AL-амилоидоз до начала приема тафамидиса при помощи соответствующих инструментов оценки, таких как сканирование с остеотропными радиофармацевтическими препаратами и анализы крови/мочи и/или гистологическое исследование биоптата, а также генотипирование транстиретина (TTR) для того, чтобы охарактеризовать процесс как дикого типа или наследственный. Рекомендуемая доза препарата Виндамэкс составляет одну капсулу 61 мг тафамидиса внутрь один раз в сутки. Для приема внутрь. Капсулы следует глотать целиком, не измельчая и не разрезая. Препарат Виндамэкс можно принимать в независимости от приема пищи. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метгломина. Тафамидис и тафамидис метгломин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Применение Виндамэкса следует начинать как можно раньше в течение заболевания, когда клиническая польза в отношении прогрессирования заболевания может быть более очевидной. В то же время, если обусловленное амилоидом повреждение сердца является более выраженным, как в случае класса II по NYHA, решение о начале или продолжении терапии должно приниматься на усмотрение врача, обладающего знаниями по оказанию медицинской помощи пациентам с амилоидозом или кардиомиопатией. Имеются ограниченные клинические данные у пациентов с классом IV по NYHA. Если после приема препарата возникает рвота, и в рвотных массах обнаруживается неповрежденная капсула Виндамэкса, то при возможности следует принять дополнительную дозу Виндамэкса. Если капсула не обнаружена, то нет необходимости принимать дополнительную дозу и следует вернуться к обычному режиму приема препарата на следующий день. Побочное действие: Резюме профиля безопасности. В данных по безопасности отражен уровень воздействия у 176 пациентов с ATTR-КМП, которые получали по 80 мг (которые принимали как 4 × 20 мг) тафамидиса метгломина ежедневно в 30-месячном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с установленным диагнозом ATTR-КМП. Частота нежелательных явлений у пациентов, получавших лечение с применением 80 мг тафамидиса метгломина, была сходной и сопоставимой с плацебо. О следующих нежелательных явлениях сообщалось чаще у пациентов, получавших лечение тафамидисом метгломином в дозе 80 мг, в сравнении с плацебо: метеоризм (8 пациентов (4,5 %) в сравнении с 3 пациентами (1,7 %)) и повышение значений функциональных печеночных проб (6 пациентов (3,4 %) в сравнении с 2 пациентами (1,1 %)). Причиной-следственная связь не была установлена. Виндамэкс 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метгломина. Тафамидис и тафамидис метгломин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг. Данные по безопасности для тафамидиса 61 мг отсутствуют, так как эта лекарственная форма не оценивалась в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании фазы 3. Срок годности 2 года. Не применять препарат по истечении срока годности. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °C. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска. По рецепту. * — Полная информация по разделу приведена в полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения (работников здравоохранения, фармацевтических работников). Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Виндамэкс® ЛП-007319. 000 «Файзер Инновации», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок C). Телефон: +7 (495) 287-5000. <https://www.pfizer.ru>

* Виндамэкс® 61 мг (тафамидис) соответствует 80 мг тафамидиса метгломина. Тафамидис и тафамидис метгломин не являются взаимозаменяемыми в пересчете на мг.
1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Виндамэкс ЛП-007319
3. http://grfs.rnsminzdrav.ru/Grfs_View_v2.aspx?routingGuid=33562727-e440-4cb7-b38d-48d94b6bec87&t=



000 «Файзер Инновации»
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ
«Башня на Набережной» (блок C)
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00
PP-VDM-RUS-0030, 01.10.2021



Служба медицинской информации
Pfizer: MedInfo.Russia@pfizer.com,
www.pfizermedinfo.ru

Виндамэкс®
(тафамидис)
капсулы 61 мг