

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



KARDIOLOGIJA

12S'2019

Том 59

ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА
ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФП У БОЛЬНЫХ
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭЗЕТИМИБА

ТИП ЛИЧНОСТИ D У ПАЦИЕНТОВ
С ИБС, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ
СТЕНТИРОВАНИЕ

ПОЛИМОРБИДНОСТЬ И ЕЕ СВЯЗЬ
С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХСН
У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ
В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

СЛОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ СНСФВ
В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ОПП
У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ СС ПАТОЛОГИЕЙ
БЕЗ ИНВАЗИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

ОПЫТ ОБЩЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ
ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА
КАРДИОМИОПАТИИ И СИНДРОМА
ДЕМОНА-МЕЙГСА

Один из основных препаратов для
лечения ХСН согласно
национальным рекомендациям¹

Превосходит иАПФ* в снижении
риска смерти и госпитализации^{2, 3}

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН
с систолической дисфункцией ЛЖ

Юперо® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат
на целевой дозе
200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРИО®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению, Валсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг, РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперо составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперо составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперо следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. При применении препарата Юперо возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. *Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. Препарат Юперо не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Нарушение функции почек: у пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. *Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юперо не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью). *Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** *Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. *Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. *Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. *Наследственный ангионевротический отек. *Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). *Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью), билиарный цирроз и холестаз. Препарат Юперо не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. *Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. е. в состав препарата входит валсартан. **Особые указания.** *Двойная блокда ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юперо не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперо возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Препарат Юперо не следует применять одновременно с препаратами, содержащими алискирен. *При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохраняется, дозу препарата Юперо следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юперо следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперо. При применении препарата Юперо у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. *Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юперо следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотиреоз или диета с высоким содержанием калия. *Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юперо следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперо не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. е. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. *У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек. *Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. *Следует информировать пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипокалиемия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астения, ортостатическая гипотензия, головноекружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральное головокружение. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилактику). **Взаимодействие.** *Одновременное применение: противопоказано одновременное применение препарата Юперо с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендовано у других пациентов. Препарат Юперо не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юперо. *Одновременное применение не рекомендовано: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). *Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юперо со статинами, сипденамином, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами АТФ-1β, АТФ-2β, АТФ-3β, АТФ-4β (например, ривастигмин, циклооксигеназа), ингибиторами АТФ-2β (например, ритонавиром). **ЗАБОР ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ О ПРЕПАРАТЕ ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЮПЕРИО, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «Новартис Фарма».** **PARADIGM-HF** – международное рандомизированное двойное слепое сравнительно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовался эналаприл.

1. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(58). DOI: 10.18087 / cardio.2475. 2. McMurray J.J.V, et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004;16:817–25; 3. Packer M. et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almufleh A. et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A. et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl):161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юперо®.

ООО «Новартис Фарма»,
125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;
тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

12S'2019

Том 59

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., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов
по сердечной недостаточности»

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 РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Попович М. И. (Молдавия)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (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 27.12.2019. 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.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности».

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

12S'2019

vol. 59

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"
founded in 1961 year Scientific
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications of the
Supreme Examination Board
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

Regional Public Organization
promotion of scientific
and medical literature "Cardiomag"

Mass media registration certificate:
ПИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

tel.: +7 495 7652428

(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,

Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.

Scientific editors:

Laykisev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER

Russian Heart Failure Society

Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Begrambekova Yu. L. (Moscow)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Gabinsky Ya. L. (Yekaterinburg)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

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

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year

Circulation – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности».

Содержание

ОБЗОРЫ

Явелов И. С.

Применение ривароксабана для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста

Шапошник И. И., Генкель В. В.

Плейотропные эффекты эзетимиба

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Пушкарёв Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А.

Тип личности D у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование: проспективное исследование

Ларина В. Н., Барт Б. Я., Карпенко Д. Г.,

Старостин И. В., Ларин В. Г., Кульбачинская О. М.

Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше

Мареев Ю. В., Гарганеева А. А., Тукиш О. В.,

Реброва Т. Ю., Аникина Д. В., Мареев В. Ю.

Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF

Авдошина С. В., Ефремовцева М. А.,

Виллевальде С. В., Кобалава Ж. Д.

Оценка риска развития острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией без инвазивного вмешательства

Симоненко М. А., Федотов П. А., Данилов И. Н.,

Салов М. А., Сазонова Ю. В., Моносова К. И., Неймарк А. Е.,

Ситникова М. Ю., Николаев Г. В., Гордеев М. Л., Карпенко М. А.

Опыт общей хирургической помощи пациентам после трансплантации сердца

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Тарловская Е. И., Камардина Н. А., Мазалов К. В.

Трудный случай дифференциального диагноза кардиомиопатии и синдрома Демона–Мейгса

Contents

REVIEWS

4

Yavelov I. S.

Rivaroxaban in prevention of stroke in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation

12

Shaposhnik I. I., Genkel V. V.

Pleiotropic effects of ezetimibe

ORIGINAL ARTICLES

18

Pushkarev G. S., Kuznetsov V. A., Fisher Ya. A.

Type D personality in patients with coronary heart disease underwent coronary stenting: a prospective study

25

Larina V. N., Bart B. Ya., Karpenko D. G.,

Starostin I. V., Larin V. G., Kulbachinskaya O. M.

Polymorbidity and its association with the unfavorable course of chronic heart failure in outpatients aged 60 years and older

37

Mareev Yu. V., Garganeeva A. A., Tukish O. V.,

Rebrova T. Yu., Anikina D. V., Mareev V. Yu.

Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2HFPEF score

46

Avdoshina S. V., Efremovtseva M. A.,

Villevallde S. V., Kobalava Zh. D.

Risk assessment of acute kidney injury in patients with acute cardiovascular disease without invasive intervention

57

Simonenko M. A., Fedotov P. A., Danilov I. N.,

Salov M. A., Sazonova Yu. V., Monosova K. I., Neimark A. E.,

Sitnikova M. Yu., Nikolaev G. V., Gordeev M. L., Karpenko M. A.

Experience of general surgical procedures in patients after heart transplantation

CASE REPORT

64

Tarlovskaya E. I., Kamardina N. A., Mazalov K. V.

Demons–Meigs syndrome or cardiomyopathy: a difficult case of a differential diagnosis

Явелов И. С.

ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, Москва, 101000, Петроверигский пер., 10

ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; пожилой возраст; старческий возраст; прямые пероральные антикоагулянты; ривароксабан; варфарин

Ссылка для цитирования: Явелов И. С. Применение ривароксабана для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста. Кардиология. 2019;59(12S):4–11

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные об эффективности и безопасности прямого перорального антикоагулянта ривароксабана в профилактике инсульта у пожилых полиморбидных больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. В этом аспекте анализируются результаты рандомизированного контролируемого исследования ROCKET-AF по прямому сопоставлению ривароксабана и варфарина у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. Рассматриваются результаты применения ривароксабана у больных пожилого и старческого возраста в повседневной врачебной практике.

Yavelov I. S.

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10 Petroverigskiy lane, Moscow, Russia, 101000

RIVAROXABAN IN PREVENTION OF STROKE IN ELDERLY PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Keywords: atrial fibrillation, elderly, direct oral anticoagulants, rivaroxaban, warfarin

For citation: Yavelov I. S. Rivaroxaban in prevention of stroke in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. Kardiologiya. 2019;59(12S):4–11

SUMMARY

Data regarding efficacy and safety of direct oral anticoagulant rivaroxaban in prevention of stroke in elderly polymorbid patients with non-valvular atrial fibrillation are presented. In this aspect results of randomized clinical trial in direct comparison of rivaroxaban and warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation ROCKET-AF are discussed. Results of rivaroxaban use in elderly patients in real medical practice are also considered.

Information about the corresponding author: Yavelov I. S., e-mail: iyavelov@gnicpm.ru

Известно, что распространенность фибрилляции предсердий (ФП) увеличивается с возрастом [1]. Согласно современным представлениям пожизненное применение пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта при ФП показано при наличии механических протезов клапанов сердца, умеренном или тяжелом митральном стенозе, а при их отсутствии (при так называемой «неклапанной» ФП) – при достаточно высоком риске инсульта, оцененного с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (сумма баллов ≥ 2 для мужчин или ≥ 3 для женщин) [2, 3]. Возраст является самостоятельным ФР, входящим в состав этой шкалы. При этом у больных 65–74 лет (1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc), не имеющих дополнительных сердечно-сосудистых ФР,

рекомендуется рассмотреть использование перорального антикоагулянта, а в возрасте ≥ 75 лет (2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc) применение пероральных антикоагулянтов считается необходимым, если к ним нет противопоказаний. Кроме того, у пожилых обычно имеются сопутствующие заболевания, учитываемые при оценке риска инсульта (АГ, атеросклеротическое сосудистое заболевание, ХСН, СД, ишемический инсульт в анамнезе). В итоге большинство из них будет иметь сумму баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 для мужчин или ≥ 3 для женщин. Соответственно, в повседневной врачебной практике именно больные пожилого и старческого возраста – основной контингент нуждающихся в профилактике инсульта при ФП.

Вместе с тем антикоагулянтная терапия у пожилых сопряжена с многочисленными трудностями. Так, наряду с риском инсульта у них повышен риск кровотечений, часто имеются сочетание нескольких заболеваний (полиморбидность) с необходимостью приема многих лекарственных средств (полипрагмазия), ИБС, нарушенная функция почек с риском ее дальнейшего ухудшения, когнитивные нарушения, проблемы с приверженностью к лечению, а также проявления старческой «хрупкости», повышающие риск возникновения осложнений и снижающие вероятность использования надлежащей антитромботической терапии [4–6].

Однако несмотря на все эти обстоятельства антикоагулянты способны принести существенную пользу больным с ФП и в преклонном возрасте. Так, по данным рандомизированного контролируемого исследования BAFTA, включавшего 973 больных в возрасте ≥ 75 лет (в среднем 81,5 года) сумма случаев инсульта, внутричерепных кровотечений или системных (артериальных) тромбоэмболий в группе варфарина (время нахождения МНО в границах целевого диапазона 67%) составила 1,8% в год, в то время как в группе ацетилсалициловой кислоты – 3,8% в год, что соответствовало снижению относительного риска (ОР) на 52% ($p=0,003$) [7]. Результат в подгруппах больных 75–79, 80–84 и ≥ 85 лет был аналогичным. При этом статистически значимых различий по частоте внутричерепных и крупных внечерепных кровотечений между группами не было.

При ретроспективном анализе базы данных больных с неклапанной ФП в возрасте ≥ 80 лет (в среднем 83,4 года), последовательно поступивших в Сеульский национальный университетский госпиталь с 2012 по 2016 гг., оказалось, что при среднем сроке наблюдения в 14 месяцев при назначении прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) ($n=403$) отмечался более низкий риск тромбоэмболий, крупных кровотечений, внутричерепных кровотечений, а также смерти от всех причин по сравнению с назначением варфарина ($n=284$) [8]. Ретроспективный анализ более крупной базы данных национальной страховой компании Тайваня за 1996–2015 гг. ($n=15\,756$) показал, что при ФП у больных ≥ 90 лет по сравнению с отсутствием антитромботического лечения назначение варфарина было сопряжено с меньшим риском ишемического инсульта при том, что частота внутричерепных кровотечений не увеличилась [9]. При сравнении с варфарином назначение ПОАК было сопряжено с меньшим риском внутричерепных кровотечений при сопоставимой частоте ишемического инсульта и крупных кровотечений.

Очевидно, что при выборе перорального антикоагулянта у пожилых разумно учитывать не только общие данные об эффективности и безопасности препарата

в этой возрастной группе, но и возможности его применения с учетом других особенностей больных преклонного возраста. Ниже в этом аспекте будет рассмотрено использование ривароксабана.

Доказательства, позволившие рекомендовать ривароксабан к широкому применению при неклапанной ФП, были получены в исследовании ROCKET AF. В это крупное многоцентровое (1178 лечебных учреждений в 45 странах) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование рандомизировано 14 264 больных с наличием ФП [10, 11]. Критерии включения способствовали отбору лиц с наиболее высоким риском инсульта. В итоге были изучена группа больных с высокой частотой сердечно-сосудистых ФР (артериальная гипертензия отмечалась в 91% случаев, ХСН у 63% больных, СД у 40%, ИМ в анамнезе у 17%, периферический атеросклероз у 6%) и инсультом, транзиторной ишемической атакой или системной (артериальной) тромбоэмболией в анамнезе в половине случаев. Соответственно, средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,5; 3 балла и выше по этой шкале имели 87% больных. Медиана возраста больных в исследовании ROCKET AF составила 73 года (межквартильный размах 65–78 лет), 44% были в возрасте ≥ 75 лет. Таким образом, контингент больных, изученных в исследовании ROCKET AF, наиболее близок к современным представлениям о пожилom полиморбидном больном.

Основные критерии не включения в это клиническое испытание – наличие гемодинамически значимого митрального стеноза, механического протеза клапанов сердца, клиренс креатинина < 30 мл/мин, а также потребность в использовании сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела.

Ривароксабан использовали в дозе 20 мг 1 раз в сутки; у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин дозу следовало уменьшить до 15 мг 1 раз в сутки. Медиана длительности наблюдения составила 1,96 года.

При анализе суммы случаев инсульта или артериальных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы во время приема исследуемых препаратов в группе ривароксабана отмечено снижение риска, достаточное, чтобы констатировать превосходство ривароксабана над варфарином (табл. 1). Однако при анализе «по намерению лечить» статистически значимых различий между группами не было и имелись основания говорить только об их эквивалентности. Причина такого несоответствия скорее всего заключается в особенностях проведения данного клинического испытания, которые, как представляется, стали причиной того, что преимущество ривароксабана перед варфарином по эффективности оказалось завуалированным. Так, согласно протоколу исследования ROCKET AF после окончания двойной слепой фазы клинического изучения больных

Таблица 1. Основные результаты исследования ROCKET AF [10]

Событий на 100 человеко-лет	Варфарин	Ривароксабан	ОР	p
Эффективность				
Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: intention-to-treat = у всех включенных больных, наблюдение до окончания исследования	2,4%	2,1%	0,88	<0,001 для эквивалентности; 0,12 для преимущества
Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: анализ per-protocol, on-treatment = у получивших как минимум 1 дозу, наблюдение во время лечения и 2 дня после его прекращения, без крупных отклонений от протокола	2,2%	1,7%	0,79	<0,001 для эквивалентности
Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: анализ safety, on-treatment = у получивших как минимум 1 дозу, наблюдение во время лечения и 2 дня после его прекращения	2,2%	1,7%	0,79	0,01 для преимущества
Инсульт:				
– любой	1,96%	1,65%	0,85	0,09
– геморрагический	0,44%	0,26%	0,59	0,02
– ишемический	1,42%	1,34%	0,94	0,58
– не уточненный	0,10%	0,06%	0,65	0,37
– смертельный	0,59%	0,42%	0,71	0,07
– инвалидизирующий	0,50%	0,39%	0,77	0,19
– не инвалидизирующий	0,77%	0,79%	1,03	0,86
Артериальная тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы	0,19%	0,04%	0,73	0,003
Смертность:				
– общая	2,21%	1,87%	0,85	0,07
– сосудистая	1,71%	1,53%	0,89	0,29
ИМ	1,12%	0,91%	0,81	0,12
Безопасность				
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	14,5%	14,9%	1,03	0,44
Любые крупные	3,4%	3,6%	1,04	0,58
– со снижением гемоглобина >2 г/дл	2,3%	2,8%	1,22	0,02
– требующие переливания крови	1,3%	1,6%	1,25	0,04
– крупные желудочно-кишечные	1,24%	2,0%	1,66	<0,001
– в критические анатомические области (внутричерепные, спинальные, внутриглазные, в перикард, в суставы, в мышцы со сдавливанием, ретроперитонеальные)	1,2%	0,8%	0,69	0,007
– смертельные	0,5%	0,2%	0,50	0,003
Внутричерепные	0,7%	0,5%	0,67	0,02
Клинически значимые некрупные	11,4%	11,8%	1,04	0,35.

ТЭ – тромбоэмболия; ЦНС – центральная нервная система.

следовало перевести на «открытый» прием антагонистов витамина К с целевым МНО 2–3. Соответственно, если в период двойного слепого изучения больной получал варфарин, он продолжил прием этого лекарственного средства в фактически уже подобранной дозе (уже на третьи сутки более 60% подобных больных имели значения МНО 2–3). После прекращения приема ривароксабана подбор дозы антагонистов витамина К был начат заново, и доля больных со значениями МНО как минимум 2 на 15-е сутки составляла менее 40%, а к 30-м суткам – только 48,8% [12]. Соответственно, во многих случаях больные из группы ривароксабана после окончания двойной слепой фазы исследования надолго оставались фактически без адекватной защиты антикоагулянтами, поскольку период полувыведения у ривароксабана составляет около 12 часов. В итоге в ближайший

месяц после окончания двойной слепой фазы частота тромбоэмболических осложнений в группе ривароксабана оказалась существенно выше, чем в группе варфарина (22 против 6; $p=0,004$). Очевидно, выявленная закономерность иллюстрирует опасность прекращения надлежащего применения антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП и высоким риском инсульта даже на сравнительно короткое время. При исключении этого периода из анализа преимущество ривароксабана перед варфарином было продемонстрировано и при анализе «по намерению лечить». Кроме того, в пользу преимущества ривароксабана перед варфарином по эффективности свидетельствует более низкая частота артериальных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы (0,04% против 0,19% в год соответственно; $p=0,003$).

В целом совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений у получавших ривароксабан и варфарин существенно не различалась. Однако при более детальном анализе структуры геморрагических осложнений оказалось, что в группе ривароксабана реже отмечались смертельные кровотечения и кровотечения в критический орган (включая внутричерепные) и чаще – крупные желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения с выраженным снижением уровня гемоглобина в крови, а также кровотечения, требующие переливания крови (табл. 1). Иначе говоря, при использовании ривароксабана ожидается более редкое возникновение кровотечений с фатальными или мало обратимыми клиническими последствиями и более частое – не столь угрожающих и потенциально обратимых геморрагических осложнений. С практической точки зрения важно, что, несмотря на достоверное увеличение риска кровотечений на ривароксабана, в абсолютном выражении это превышение было небольшим (в частности, в отношении крупных желудочно-кишечных кровотечений – 8 дополнительных случаев на каждую 1000 леченных в год). Таким образом, в изученной группе полиморбидных пожилых больных ривароксабан продемонстрировал достаточно благоприятный профиль эффективности и безопасности в сравнении с варфарином.

Ривароксабан и особенности больных пожилого и старческого возраста

В исследовании ROCKET-AF 44% больных были в возрасте ≥ 75 лет. Сопоставление эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина в под-

группе больных ≥ 75 лет представлено в таблице 2 [13]. Статистически значимых различий по эффективности ривароксабана и варфарина между подгруппами больных моложе 75 лет и ≥ 75 лет не было [10, 13]. Аналогичный результат получен при учете частоты и структуры крупных кровотечений. При этом так же, как в исследовании в целом, у пожилых имела тенденция к менее частому возникновению кровотечений в критический орган, проводящих к смерти, внутричерепных и более редкому – со снижением уровня гемоглобина в крови, требующих переливания крови. А поскольку частота неблагоприятных исходов в пожилом возрасте была выше, применение ривароксабана приводило к предотвращению большего числа наиболее тяжелых неблагоприятных исходов, чем варфарин (примерно 7 на каждую 1000 леченных в год при учете суммарной частоты смерти от всех причин, негеморрагического инсульта и угрожающих жизни кровотечений). Таким образом, результаты анализа подгруппы пожилых в исследовании ROCKET AF указывают на пользу от применения ривароксабана вместо варфарина для профилактики инсульта в том числе у полиморбидных больных ≥ 75 лет.

У больных пожилого и старческого возраста часто нарушена функция почек. В исследовании ROCKET AF больные с клиренсом креатинина 30–59 мл/мин вне зависимости от проводимого лечения имели более высокую частоту ишемических осложнений и кровотечений, чем при более высоком клиренсе креатинина [14]. При этом результаты сопоставления эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных с нарушенной и относительно сохранной функцией почек оказались

Таблица 2. Основные результаты исследования ROCKET AF у больных ≥ 75 лет [13]

Событий на 100 человеко-лет	Варфарин	Ривароксабан	ОР	95% ДИ
Эффективность				
Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: intention-to-treat = у всех включенных больных, наблюдение до окончания исследования	2,85%	2,29%	0,80	0,63–1,02
Инсульт:				
– геморрагический	0,49%	0,34%	0,70	0,39–1,25
– ишемический	1,95%	1,71%	0,88	0,67–1,16
– не уточненный	0,16%	0,09%	0,55	0,19–1,65
Безопасность				
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	17,55%	19,83%	1,13	1,02–1,25
Любые крупные	4,40%	4,86%	1,11	0,92–1,34
– со снижением гемоглобина >2 г/дл	2,98%	3,85%	1,29	1,03–1,61
– требующие переливания крови	1,86%	2,28%	1,23	0,93–1,64
– в критические анатомические области (внутричерепные, спинальные, внутриглазные, в перикард, в суставы, в мышцы со вдавлением, ретроперитонеальные)	1,42%	1,07%	0,75	0,52–1,08
– смертельные	0,61%	0,28%	0,45	0,23–0,87
Внутричерепные	0,83%	0,66%	0,80	0,50–1,28
Клинически значимые некрупные	16,2%	16,7%	1,04	0,35

ТЭ – тромбоэмболия; ЦНС – центральная нервная система.

аналогичными и полностью воспроизводили результаты исследования в целом (включая меньшую частоту кровотечений в критический орган и смертельных кровотечений). Сопоставимая с варфарином частота инсультов, крупных и клинически значимых некрупных кровотечений с тенденцией к меньшей частоте геморрагических инсультов и внутримозговых кровотечений отмечалась и при учете дополнительных градаций клиренса креатинина – от 30 до <50 мл/мин, от 50 до <80 мл/мин и ≥80 мл/мин [15]. При учете функции почек как непрерывной величины не было зависимости эффекта вмешательства от клиренса креатинина как для суммы случаев инсульта и системных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы, так и для суммы случаев крупных и клинически значимых некрупных кровотечений. Соответственно, очевидно, что уменьшение дозы ривароксабана у больных с хронической болезнью почек способствовало поддержанию безопасности лечения без потери его эффективности.

Со временем функция почек может ухудшаться. В ряде наблюдательных исследований было показано, что использование ПОАК, в том числе ривароксабана, сопровождалось меньшей частотой нежелательных исходов со стороны почек (снижения скорости клубочковой фильтрации на 20%, удвоения сывороточного креатинина и развития острого почечного повреждения) в сравнении с варфарином [16]. Эта способность ривароксабана отмечена в обновлении рекомендаций Американских Коллегии кардиологов, Ассоциации сердца и Общества сердечного ритма по ведению пациентов с ФП, опубликованном в начале 2019 г. [3]. Комитет экспертов указал, что «с течением времени применение ПОАК (в частности, дабигатрана и ривароксабана) у больных с ФП может ассоциироваться с более низким риском неблагоприятных событий со стороны почек в сравнении с варфарином». В исследовании ROCKET AF у больных с увеличением клиренса креатинина более 20% от исходного ривароксабан оказался эффективнее варфарина (обеспечивал более низкую сумму случаев инсульта и системной тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы), в то время как при отсутствии указанного ухудшения заметных различий между группами ривароксабана и варфарина не было. При дальнейшем анализе продемонстрировано, что при увеличении степени ухудшения функции почек частота инсульта или системных тромбоэмболий нарастала в группе варфарина и не менялась в группе ривароксабана. По сумме случаев крупных и клинически значимых некрупных кровотечений достоверных различий между ривароксабаном и варфарином у больных с ухудшением функции почек и без него не было. Таким образом, применение ривароксабана не сопряжено с какими-либо дополнительными нежела-

тельными эффектами не только при исходно нарушенной функции почек, но и при ее ухудшении в процессе лечения.

С возрастом наряду с ростом распространенности ФП растет распространенность ИБС и заболеваемость ИМ [17]. При этом по некоторым данным сумма баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc сопряжена с риском возникновения ИБС, наличием и тяжестью коронарного атеросклероза, а также прогнозом у больных с ИБС [18–20]. По данным мета-анализа 4-х крупных рандомизированных контролируемых исследований, включавших в совокупности 71683 больных с неклапанной ФП, получавших пероральные антикоагулянты, ведущей причиной смертности оказались не инсульты или кровотечения, а сердечная патология, в том числе внезапная сердечная смерть и ИМ [21]. Соответственно, у больных пожилого и старческого возраста особую роль приобретает способность пероральных антикоагулянтов снижать риск не только кардиоэмболических, но и тромботических осложнений прогрессирующего коронарного атеросклероза.

При анализе суммы случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ и нестабильной стенокардии в исследовании ROCKET AF ОР совокупности указанных событий на ривароксабана оказался ниже на 14% по сравнению с варфарином ($p=0,0509$) без существенных различий в выраженности эффекта у больных с ИМ в анамнезе и без него ($p_{\text{для взаимодействия}}=0,1$) [22]. В мета-анализе 28 рандомизированных контролируемых исследований использования ПОАК по различным показаниям, включавших в совокупности 138948 больных, продемонстрировано, что при использовании ривароксабана наблюдается статистически значимое снижение риска ИМ/ОКС в сравнении с различными препаратами контроля (АСК, низкомолекулярные гепарины, плацебо) [23]. Аналогичные наблюдения были сделаны и в ряде других мета-анализов [24–26]. В настоящее время в сравнении с другими ПОАК ривароксабан имеет наибольшее число свидетельств эффективности в предотвращении коронарного тромбоза, полученных на разных контингентах больных.

Из-за роста частоты сопутствующих заболеваний больные пожилого и старческого возраста часто вынуждены принимать достаточно много лекарственных средств. В исследовании ROCKET AF исходно помимо антикоагулянтов до 4 лекарственных средства получали 36% больных, от 5 до 9–51%, 10 и более – 15% [27]. В целом, увеличение числа принимаемых препаратов, особенно до 10 и более, было сопряжено с более высоким риском кровотечений и смерти, однако результаты сравнения ривароксабана и варфарина по первичным конечным точкам, характеризующим эффективность и без-

опасность, не зависели от числа лекарственных средств, применявшихся в начале лечения. У исходно принимавших до 4 дополнительных лекарственных средств частота крупных кровотечений оказалась достоверно ниже на ривароксабане. Одновременный прием как минимум одного ингибитора изофермента цитохрома P4503A4 и гликопротеина P не сказывался на результатах сравнения ривароксабана и варфарина.

У больных с неклапанной ФП и признаками старческой «хрупкости», в предшествующий год не принимавших пероральных антикоагулянтов, эффективность и безопасность назначения ПОАК и варфарина были сопоставлены при ретроспективном анализе базы данных страховых заявок страховой компании US MarketScan за 2011–2016 гг. [28]. За критерий «хрупкости» было принято значение совокупного индекса (John Hopkins Claims-Based Frailty Indicator), включающего 21 критерий (возраст, пол, расу, наличие ограничения подвижности, наличие когнитивных нарушений, госпитализацию в предшествующие 6 месяцев, различные заболевания). Наличие «хрупкости» констатировали при значениях этого индекса $\geq 0,20$. Были сформированы группы, сопоставимые по известным ФР – 2635 при назначении ривароксабана и 2635 при назначении варфарина. В итоге за период наблюдения вплоть до 2 лет ривароксабан при сравнении с варфарином снижал риск суммы случаев инсульта или системных тромбоэмболий, ишемического инсульта при сопоставимой частоте крупных и внутричерепных кровотечений. При всей ограниченности этих данных они не дают оснований опасаться применения ривароксабана у больных с признаками старческой «хрупкости».

Приверженность к лечению имеет важнейшее значение для обеспечения его эффективности. Это в полной мере относится и к пожилым. Так, по данным мета-анализа исследований у больных ≥ 50 лет существует связь между недостаточной приверженностью к лечению и частотой госпитализаций (отношение шансов (ОШ) 1,17; 95% ДИ: 1,12–1,21), а хорошая приверженность к лечению сопряжена с более низкой смертностью (ОШ 0,79; 95% ДИ: 0,63–0,98) [29]. При ретроспективном анализе приверженности к лечению у больных с ФП, перенесших ишемический инсульт, оказалось, что по сравнению с отсутствием антитромботического лечения адекватная приверженность к приему ПОАК сопряжена с меньшей вероятностью возникновения тяжелого инсульта (ОШ 0,24; $p=0,04$) и большими шансами на хорошее восстановление (ОШ 4,89; $p<0,01$) [30].

Вместе с тем у больных пожилого и старческого возраста можно ожидать заметного снижения приверженности к медикаментозной терапии. Так, в исследовании у 118 больных с ФП в возрасте 45–88 лет нерегулярный

прием лекарственных средств отмечался в 56% случаев в возрасте 60–74 лет и 76% случаев в старшей возрастной группе, причем основной причиной является забывчивость (88 и 97% случаев, соответственно) [31]. Это во многом может быть обусловлено когнитивными расстройствами и деменцией, связанными в том числе с наличием ФП, особенно у больных, не получающих надлежащей антикоагулянтной терапии [32–34].

Есть свидетельства, что соблюдение правильного режима лечения связано с кратностью приема пероральных антикоагулянтов. Так, согласно опросу 226 больных, получающих пероральные антикоагулянты, наиболее часто правильная кратность соблюдалась для препаратов с однократным приемом – 86% для варфарина и 94% для ривароксабана (в остальных случаях больные принимали эти лекарственные средства 2 раза в сутки). Намного реже соблюдался правильный режим использования ПОАК с двукратным приемом – в 73% случаев для дабигатрана и 70% случаев для апиксабана (остальные принимали эти препараты 1 раз в сутки) [35]. Необходимость принимать препарат ≥ 2 раз в сутки оказалась единственным независимым предиктором низкой приверженности к лечению у 378 амбулаторных больных в возрасте 69 ± 12 лет в Японии [36]. Аналогичная закономерность отмечена при мета-анализе 26 исследований при сопоставлении однократного и двукратного приема лекарственных средств у больных с хроническими ССЗ [37]. По данным анализа крупной базы данных страховых заявок в США за 2012–2015 гг., у больных с неклапанной ФП назначение ривароксабана было сопряжено с более высокой долей больных, сохранявших хорошую приверженность к лечению, чем назначение апиксабана, дабигатрана или варфарина [38]. Кроме того, принимавшие ривароксабан достоверно реже прекращали лечение.

Ряд практических особенностей использования ривароксабана может способствовать повышению приверженности к лечению. Помимо однократного приема это наличие календарной упаковки, а также допустимость измельчения таблетки для ее смешивания с водой или пищей (в том числе с последующим введением через зонд), что может быть полезным для больных, нежелающих или неспособных регулярно принимать таблетированные препараты [39].

Заключение

Возраст – известный ФР инсульта при ФП. Больные пожилого и старческого возраста как правило имеют заболевания, дополнительно повышающие риск инсульта при ФП, и в большинстве случаев нуждаются в его медикаментозной профилактике. Несмотря на сложности длительного применения антикоагулянтов в преклонном возрасте, в целом пероральные антикоагулянты

приносят этим больным существенную пользу в снижении частоты ишемических событий, которая превосходит риск геморрагических осложнений. По имеющимся данным у больных старческого возраста с неклапанной ФП прямые пероральные антикоагулянты как минимум не уступают по эффективности антагонистам витамина К и способствуют снижению риска внутримозговых кровотечений. Ривароксабан изучен преимущественно у пожилых полиморбидных больных с неклапанной ФП. Результаты его сравнения с варфарином в старших возрастных группах, а также при сопутствующей патологии, часто встречающейся у пожилых, указывает на благоприятный профиль эффективности и безопасности. Кроме того, при использовании ривароксабана ожидается сни-

жение риска коронарных осложнений. Среди дополнительных преимуществ ривароксабана, способных положительно сказаться на приверженности к лечению у пожилых – однократный прием в течение суток, календарная упаковка и возможность измельчения таблетки для смешения с водой или пищей. При применении пероральных антикоагулянтов в пожилом и старческом возрасте накопленные факты свидетельствуют о целесообразности оценки состояния желудочно-кишечного тракта для поиска и устранения возможных источников кровотечения.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Boriani G, Diemberger I, Martignani C, Biffi M, Branzi A. The epidemiological burden of atrial fibrillation: a challenge for clinicians and health care systems. The opinions expressed in this article are not necessarily those of the Editors of the European Heart Journal or of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2006;27(8):893–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi651
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
- Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age and Ageing*. 2008;38(2):156–62. DOI: 10.1093/ageing/afn293
- Induruwa I, Evans NR, Aziz A, Reddy S, Khadjooi K, Romero-Ortuno R. Clinical frailty is independently associated with non-prescription of anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: Frailty in atrial fibrillation. *Geriatrics & Gerontology International*. 2017;17(11):2178–83. DOI: 10.1111/ggi.13058
- Lefebvre M-CD, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians with Atrial Fibrillation: The FRail-AF Study. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(2):169–76. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.05.012
- Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9586):493–503. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61233-1
- Kim HM, Choi E-K, Park CS, Cha M-J, Lee S-Y, Kwon J-M et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in octogenarian patients with non-valvular atrial fibrillation. *PLOS ONE*. 2019;14(3):e0211766. DOI: 10.1371/journal.pone.0211766
- Chao T-F, Liu C-J, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F et al. Oral Anticoagulation in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2018;138(1):37–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031658
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
- Yavelov I.S. Practical Features of Rivaroxaban Use for Prevention of Cardioembolic Complications in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Difficult patient*. 2014;12(10):16–23. [Russian: Явелов И.С. Практические особенности использования ривароксабана для профилактики кардиоэмболических осложнений при неклапанной фибрилляции предсердий. Трудный пациент. 2014;12(10):16–23]
- Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S et al. Outcomes of Discontinuing Rivaroxaban Compared with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: analysis from the ROCKET AF trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(6):651–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.057
- Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR et al. Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared with Warfarin Among Elderly Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130(2):138–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
- Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal*. 2011;32(19):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
- Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Breithardt G et al. Treatment Consistency Across Levels of Baseline Renal Function With Rivaroxaban or Warfarin: A ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) Analysis. *Circulation*. 2017;135(10):1001–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024666
- Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
- De Torbal A, Boersma E, Kors JA, van Herpen G, Deckers JW, van der Kuip DAM et al. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *European Heart Journal*. 2006;27(6):729–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi707

18. Barkas F, Liberopoulos E, Klouras E, Lontos A, Liamis G, Elisaf M. Correlation between the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc scores and the incidence of cardiovascular disease in individuals without atrial fibrillation and their comparison with hellenic score and ASCVD risk. *Atherosclerosis*. 2017;263:e173. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.553
19. Modi R, Patted SV, Halkati PC, Porwal S, Ambar S, Mr P et al. CHA₂DS₂-VASc-HSF score – New predictor of severity of coronary artery disease in 2976 patients. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:1002–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.093
20. Zhou X, Cao K, Kou S, Qu S, Li H, Yu Y et al. Usefulness of CHADS₂ score for prognostic stratification of patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Cardiology*. 2017;228:906–11. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.114
21. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(23):2508–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.944
22. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, Nessel CC, Goodman SG, Piccini JP et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *European Heart Journal*. 2014;35(4):233–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd428
23. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
24. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
25. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
26. Tornøys A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):483–94. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.001
27. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, Becker RC, Breithardt G, Berkowitz SD et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2016;133(4):352–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018544
28. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(8):e008643. DOI: 10.1161/JAHA.118.008643
29. Walsh CA, Cahir C, Tecklenborg S, Byrne C, Culbertson MA, Bennett KE. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85(11):2464–78. DOI: 10.1111/bcp.14075
30. Yamashiro K, Kurita N, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Hira K et al. Adequate Adherence to Direct Oral Anticoagulant is Associated with Reduced Ischemic Stroke Severity in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(6):1773–80. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.019
31. Kachkovskiy M.A., Krasnoslobodskaya O.V. Adherence to drug therapy in patients with atrial fibrillation. *RUDN journal of Medicine*. 2010;4:229–33. [Russian: Качковский М.А., Краснослободская О.В. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2010;4:229-33]
32. Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, Mosley TH, Soliman EZ, Agarwal SK et al. Association of Atrial Fibrillation with Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(6):e007301. DOI: 10.1161/JAHA.117.007301
33. Cheng W, Liu W, Li B, Li D. Relationship of Anticoagulant Therapy with Cognitive Impairment Among Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2018;71(6):380–7. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000575
34. Diener H-C, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Cognitive Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(5):612–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.077
35. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023
36. Suzuki T, Shiga T, Omori H, Tatsumi F, Nishimura K, Hagiwara N. Adherence to medication and characteristics of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 2017;70(3):238–43. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.11.009
37. Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, Crivera C, Schein JR, Sobieraj DM. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: A meta-regression analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;216:104–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.082
38. McHorney CA, Ashton V, Laliberté F, Germain G, Wynant W, Crivera C et al. Adherence to Rivaroxaban Compared with Other Oral Anticoagulant Agents Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017;23(9):980–8. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.9.980
39. State register medicines. Instructions for use of the drug for medical use Xarelto. Av. at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=00d65fd8-a24c-450c-903c-58bb53e5e69d&t=. [Russian: Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® (АП-001457). Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=00d65fd8-a24c-450c-903c-58bb53e5e69d&t=]

Статья поступила 21.10.19 (Received 21.10.19)

Шапошник И. И., Генкель В. В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭЗЕТИМИБА

Ключевые слова: эзетимиб; Отрио; эндотелиальная функция; воспаление; инсулинорезистентность

Ссылка для цитирования: Шапошник И. И., Генкель В. В. Плейотропные эффекты эзетимиба. Кардиология. 2019;59(12S):12–17

РЕЗЮМЕ

В обзоре подробно рассматривается вопрос о дополнительных позитивных эффектах эзетимиба, помимо прямого гиполипидемического действия. Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований, в которых изучалось влияние эзетимиба на углеводный обмен, воспаление, эндотелиальную функцию и печень. Также обсуждаются результаты клинических исследований, в которых изучалось влияние эзетимиба на атеросклеротическую бляшку.

Shaposhnik I. I., Genkel V. V.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vorovskogo 64, Chelyabinsk 454092

PLEIOTROPIC EFFECTS OF EZETIMIBE

Keywords: ezetimibe; Otrio; endothelial function; inflammation; insulin resistance

For citation: Shaposhnik I. I., Genkel V. V. Pleiotropic effects of ezetimibe. Kardiologia. 2019;59(12S):12–17

SUMMARY

The article discusses in detail the question of the additional positive effects of ezetimibe in addition to direct hypolipidemic action. The data of experimental and clinical studies in which the effect of ezetimibe on carbohydrate metabolism, inflammation, endothelial dysfunction, and liver is studied. The article also discusses the results of clinical studies that examined the effect of ezetimibe on atherosclerotic plaque.

Information about the corresponding author: Shaposhnik I. I., e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Эзетимиб – единственный представитель класса гиполипидемических препаратов, действие которых основано на ингибировании абсорбции ХС в кишечнике. В настоящее время эзетимиб рассматривается как эффективный липидснижающий препарат как в рамках монотерапии, так и в составе комбинированной терапии со статинами [1]. В последние десятилетия статины являются основным классом гиполипидемических препаратов, что не в последнюю очередь связано с их благоприятными эффектами, возникающими независимо от липидснижающего действия [2]. Данные эффекты гиполипидемических препаратов, не связанные напрямую со снижением ХС ЛПНП (ХС ЛНП), обозначают как плейотропные [3]. В более широком смысле под плейотропностью действия препаратов понимают их влияние на несколько мишеней, запускающее различные биохимические процессы, или дивергенцию биохимических и патофизиологических процессов, исходящих от единственной мишени [4]. Вопрос о наличии и характере плейотропных свойств эзетимиба в настоящее время является дискуссионным и продолжает активно изучаться.

Для проведения информационного поиска исследований, в которых изучались потенциальные плейотроп-

ные эффекты эзетимиба, использовалась база данных MEDLINE. Поиск в базе данных проводился среди работ, опубликованных за период с 2006 по 2019 гг., с использованием ключевых слов: «ezetimibe», «pleiotropic», «endothelial dysfunction», «inflammation», «plaque», «glucose», «insulin resistance», «non-alcoholic fatty liver disease».

Механизм действия эзетимиба

Механизм действия эзетимиба связан с локальным избирательным блокированием транспортного белка ХС NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) в мицеллярном аппарате тонкого кишечника, что приводит к снижению абсорбции пищевого и билиарного ХС (а также фитостеролов) приблизительно на 50%. Вместе с тем известно, что у человека и приматов белок NPC1L1 содержится не только в клетках кишечника (как, например, у грызунов), но и на апикальной мембране гепатоцита, где он осуществляет обратный захват ХС и желчи [5]. При этом на канальцевой мембране гепатоцита располагается также транспортер ХС ABCG5/ABCG8 (ATP-binding cassette (ABC) transporters G5 and G8), опосредующий гепатобилиарную экскрецию неэстерифицированного ХС [6].

Предполагается, что NPC1L1, экспрессирующийся в печени, является антагонистом транспортера ABCG5/ABCG8, уравнивающим его функцию и предотвращающим «избыточное» выделение билиарного ХС путем транспортирования экскретированного в желчные каналы ХС обратно в гепатоцит [5]. Блокирование эзетимибом NPC1L1 в печени таким образом увеличивает экскрецию ХС с желчью и является дополнительным механизмом, обеспечивающим, по меньшей мере, гиполипидемическое действие эзетимиба.

Эзетимиб и эндотелиальная дисфункция

Влияние эзетимиба на эндотелиальную функцию являлось предметом изучения в целом ряде клинических исследований. В исследовании S. Sugiyama с соавт. оценивали влияние эзетимиба 10 мг/сут. в сравнении с аторвастатином 5 мг/сут. на эндотелиальную функцию у пациентов с СД. Эндотелиальная функция оценивалась по реактивной гиперемии при периферической артериальной тонометрии исходно и через 6 месяцев терапии [7]. В группе терапии эзетимибом наблюдалось статистически значимое увеличение индекса реактивной гиперемии, в то время как у пациентов, получающих аторвастатин, индекс реактивной гиперемии существенно не изменялся. Так, прирост индекса реактивной гиперемии в группе эзетимиба составлял $63,3 \pm 89,2\%$ против $7,4 \pm 41,2\%$ в группе аторвастатина ($p < 0,05$). В исследовании H. Kurobe с соавт. терапия эзетимибом также значимо улучшала функцию эндотелия, оцениваемую по поток-зависимой вазодилатации, в сравнении с группой контроля [8]. При этом улучшение функции эндотелия не было связано с уровнем ХС ЛНП, однако коррелировало с уровнем малондиальдегид (МДА) – модифицированных ЛНП.

В работе L. Grigore с соавт. отмечалось сопоставимое статистически значимое увеличение поток-зависимой вазодилатации как в группе эзетимиба, так и в группе правастатина в сравнении с контролем [9]. По мнению авторов исследования, это может свидетельствовать о центральной роли снижения ХС ЛНП в улучшении функции эндотелия у пациентов, получающих гиполипидемическую терапию.

В многоцентровом исследовании CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting) комбинация эзетимиба и статина в сравнении с монотерапией статином приводила к снижению частоты эндотелиальной дисфункции, оцениваемой через 6–8 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства в пробе с ацетилхолином [10]. По данным post hoc анализа, было установлено, что улучшение эндотелиальной функции в группе комбинированной терапии было связано как со снижением ХС ЛНП, так и окислительно модифицированных ЛНП.

В свою очередь, снижение содержания окислительно модифицированных ЛНП напрямую детерминировано механизмом действия эзетимиба – снижением абсорбции стеролов в кишечнике и последующим снижением циркулирующих оксистеролов (например, 27-гидроксистерол и 7-кетохолестерол) [10].

Таким образом, улучшение функции эндотелия на фоне приема эзетимиба, вероятно, может происходить как посредством ХС ЛНП зависимых, так и ХС ЛНП независимых механизмов. Среди последних особое значение имеет влияние эзетимиба на окислительный стресс и окислительное модифицирование ЛНП. Это подтверждается результатами исследования J. Qin с соавт., в котором было установлено, что эзетимиб снижает продукцию в эндотелиоците активных форм кислорода и увеличивает активность антиоксидантных ферментов путем воздействия на Akt/GSK-3 β -сигнальный путь [11]. Ранее в работе M. Kostapanosa с соавт. эзетимиб у пациентов с гиперлипидемией также снижал содержание маркеров окислительного стресса после 12 недель терапии. Максимальный эффект наблюдался в группе пациентов, имеющих исходно крайне высокие значения данных маркеров [12].

Эзетимиб и воспаление

Хроническое системное низкоинтенсивное (low-grade) воспаление является одним из ведущих патофизиологических механизмов атерогенеза [13]. В исследованиях на животных было установлено, что прием эзетимиба в течение 28 дней приводил к статистически значимому снижению таких медиаторов воспаления, как моноцитарный хемотаксический протеин 1 (MCP-1) и фактор некроза опухоли α (TNF- α) [14]. В то же время результаты клинических исследований противоречивы. Y Ren с соавт. изучали влияние добавления эзетимиба 10 мг/сут. к розувастатину 10 мг/сут. на маркеры системного воспаления у пациентов, перенесших ИМ в течение 24 часов от рандомизации [15]. В группе эзетимиба и розувастатина отмечалось значимое снижение содержания общего ХС, ХС ЛНП, а также высокочувствительного С-реактивного белка и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 в сравнении с пациентами, получающими розувастатин в режиме монотерапии. При этом степень снижения фосфолипазы A2 прямо коррелировала со степенью снижения уровня ХС ЛНП, что может свидетельствовать об опосредованном влиянии эзетимиба на воспаление путем снижения ХС.

В исследовании E. Guimarães с соавт. добавление эзетимиба к симвастатину в сравнении с монотерапией симвастатином приводило к значимому снижению резистина у пациентов с гиперхолестеринемией без СД [16]. Кроме того, отмечалось снижение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты резистина в мононуклеарах периферической крови.

В 2017 году E. Dolezelova был проведен мета-анализ, направленный на выяснение влияния эзетимиба в дополнение к терапии статином на уровень различных цитокинов и адипокинов [3]. Было установлено, что добавление эзетимиба не оказывало значимого влияния на уровни адипонектина, лептина, ингибитора активатора плазминогена 1 и интерлейкина-6. В то же время на фоне комбинированной терапии наблюдалось статистически значимое снижение уровня TNF- α в сравнении с монотерапией статином. Предполагается, что противовоспалительные эффекты эзетимиба в большей степени связаны со снижением уровня ХС ЛНП [3].

Напротив, F. Crea и G. Niccoli на основании ряда экспериментальных и клинических исследований предполагают, что существенную роль играют такие эффекты эзетимиба как модуляция экспрессии генов, ответственных за регуляцию воспаления и окислительного стресса, ингибирование дифференцировки моноцитов и макрофагов, ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток и другие [17–20].

Эзетимиб и атеросклеротическая бляшка

Стабилизация атеросклеротической бляшки (АСБ) является крайне сложным процессом, реализация которого обеспечивается различными механизмами. Несмотря на то, что снижение уровня ХС ЛНП является, вероятно, одним из ведущих механизмов, влияние гиполипидемического препарата на композицию и объем атеромы традиционно рассматривается в рамках плеiotропных эффектов [21].

В 2015 году были опубликованы результаты исследования PRECISE-IVUS (Plaque Regression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound), в котором сравнивались две схемы терапии – монотерапия аторвастатином и аторвастатин в комбинации с эзетимибом – по их влиянию на объем атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов со стабильной ИБС и ОКС [22]. Доза аторвастатина титровалась до достижения уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л. В ходе выполнения исследования для определения границ просвета сосуда и оценки прогрессирования или регрессирования АСБ использовали внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) исходно и через 9–12 месяцев.

В группе комбинированной терапии через 9–12 месяцев отмечалось статистически значимое ($p=0,001$) уменьшение объема атеромы в абсолютных значениях: $-1,4\%$ (95% доверительный интервал (ДИ): от $-3,4\%$ до $-0,1\%$) против $-0,3\%$ (95% ДИ: от $-1,9\%$ до $-0,9\%$). Авторы предполагают, что в большей степени данный эффект был обусловлен большим снижением уровня ХС ЛНП в группе комбинированной терапии ($63,2 \pm 16,3$ мг/дл против

$73,3 \pm 20,3$ мг/дл; $p < 0,001$). Это соответствует данным других исследований, в которых были установлены взаимосвязи между уровнем ХС ЛНП на терапии и прогрессией/регрессией атеромы. В исследовании OCTIVUS (Optical coherence tomography versus intravascular ultrasound in the evaluation of observer variability and reliability in the assessment of stent deployment) оценивалось влияние эзетимиба в добавлении к аторвастатину 80 мг в сравнении с монотерапией аторвастатином 80 мг на объем и композицию коронарной атеромы у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [23]. Объем АСБ в коронарных артериях оценивался методом ВСУЗИ (в сочетании с оптической когерентной томографией) исходно и через 12 месяцев. Измерялся объем атеромы в артерии, не связанной с инфарктом. Было установлено, что через 12 месяцев статистически значимое уменьшение общего объема атеромы наблюдалось только в группе комбинированной терапии. В обеих группах наблюдалось увеличение толщины покрышки атеромы, снижение содержания липидов и макрофагов в атероме. Однако добавление эзетимиба не приводило к дополнительным изменениям в композиции АСБ.

В 2018 году были опубликованы результаты мета-анализа 6 клинических исследований, включавших 583 пациента, в которых изучалось влияние комбинации статина и эзетимиба в сравнении с монотерапией статином на объем атеросклеротического поражения по данным ВСУЗИ коронарных артерий [24]. В группе комбинированной терапии в сравнении с монотерапией статином наблюдалось статистически значимое уменьшение общего объема атеромы на $3,71$ мм³ (95% ДИ от $-5,98$ до $-1,44$; $p < 0,001$).

Таким образом, по мнению большинства исследователей, влияние эзетимиба на АСБ связано в большей мере с его гиполипидемическим эффектом. Однако до настоящего времени недостаточно данных, чтобы подтвердить или опровергнуть влияние плеiotропных эффектов эзетимиба на атерому [17].

Эзетимиб и углеводный обмен

На сегодняшний день известно, что прием статинов ассоциируется с увеличением относительного риска развития СД (1 случай на 1000 пациентов в год) [25]. Несмотря на то, что польза от применения статинов перевешивает возможные риски, связанные с развитием СД, влияние других гиполипидемических препаратов и их комбинаций на углеводный обмен стало объектом повышенного внимания как со стороны исследователей, так и со стороны специалистов практического здравоохранения.

По данным анализа Р.Р. Toth, включавшем более 4 000 пациентов, добавление эзетимиба к статину не приводило к увеличению уровня глюкозы натощак на протяжении 96 недель терапии [26]. В работе F. Barkas с соавт.

добавление эзетимиба к статину у пациентов с нарушенной гликемией натошак также не приводило к увеличению риска развития СД [27].

Влияние эзетимиба на уровень глюкозы натошак и гликированного гемоглобина анализировалось в метаанализе Н. Wu с соавт., в который были включены 16 клинических исследований [28]. Было установлено, что эзетимиб в сравнении с плацебо, или эзетимиб и статин в сравнении с монотерапией статином не приводили к значимому изменению уровня глюкозы натошак и гликированного гемоглобина. Кроме того, было показано, что комбинация эзетимиба и низкой дозы статина в сравнении с монотерапией статином в высокой дозе, вероятно, может иметь позитивный эффект на уровень гликемии, снижая уровень глюкозы плазмы натошак в среднем на 7,12% (95% ДИ: от -13,8% до -0,38%).

Среди возможных механизмов, посредством которых эзетимиб может оказывать благоприятные эффекты на углеводный обмен, рассматривается влияние на инсулинорезистентность. К. Ohbu-Murayama с соавт. изучали изменения показателей инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HOMA-IR) у пациентов с метаболическим синдромом на фоне терапии эзетимибом в течение 24 недель [29]. Авторами было отмечено значимое снижение HOMA-IR ($p=0,011$), при этом выраженное снижение было зарегистрировано в подгруппе лиц с исходно высокими значениями HOMA-IR. В другом исследовании также было зарегистрировано снижение уровня инсулина после теста с жировой нагрузкой на фоне терапии эзетимибом у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом в сравнении с группой контроля [30].

Обсуждая механизмы положительного влияния эзетимиба на инсулинорезистентность и углеводный обмен, необходимо отметить, что в ряде исследований снижение инсулинорезистентности на фоне терапии эзетимибом не было связано с уровнем снижения ХС ЛНП и наблюдалось только в группе монотерапии эзетимибом, но не в группе эзетимиба и статина [28]. Предполагается, что снижение инсулинорезистентности может быть связано с нормализацией постпрандиальной гиперлипидемии и снижением аккумуляции липидов в висцеральной жировой ткани и печени, а также снижением содержания циркулирующих свободных жирных кислот и последующим улучшением чувствительности к инсулину печени и мышечной ткани [28, 31, 32].

Эзетимиб и печень

Согласно современным представлениям, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) зачастую рассматривается как печеночная форма манифестации метаболического синдрома и тесно связана с традиционны-

ми сердечно-сосудистыми ФР, в т.ч. дислипидемией [33]. Установлено, что наличие НАЖБП является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий в различных категориях пациентов [34]. Помимо этого, принимая во внимание потенциальную гепатотоксичность статинов, печень привлекает особое внимание как мишень действия гиполипидемических препаратов [25].

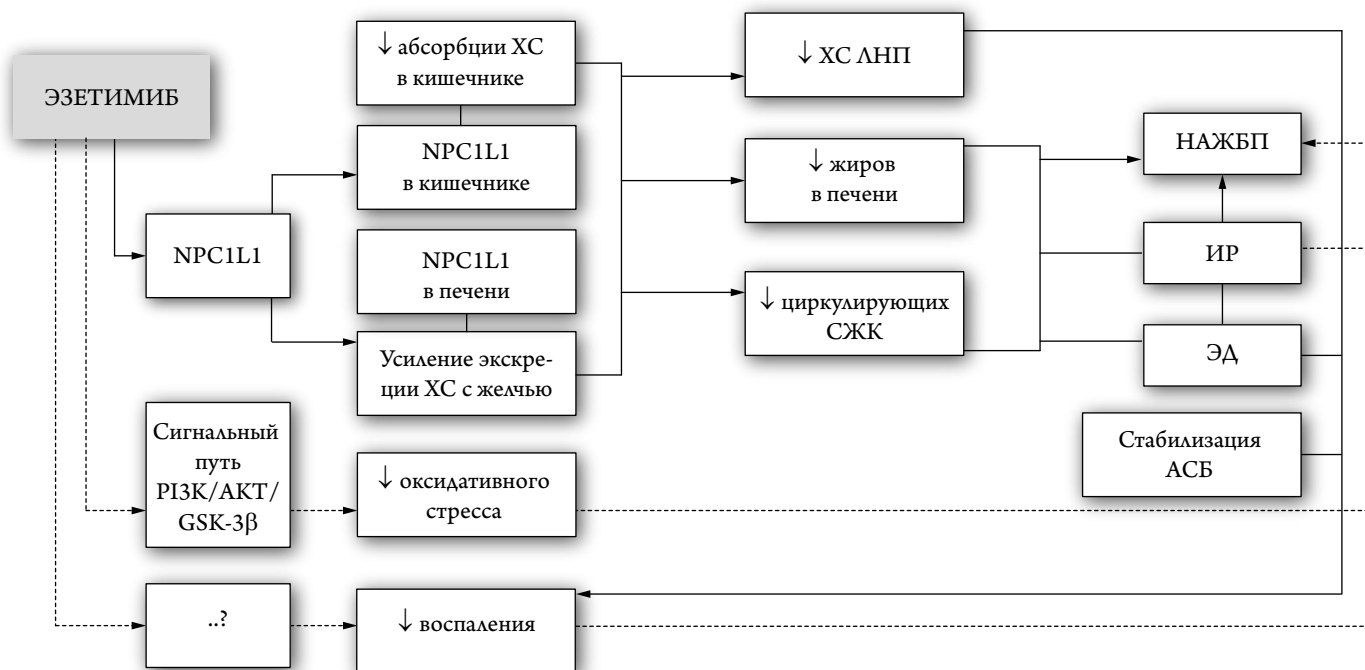
В 2017 году Y. Nakade с соавт. провели мета-анализ 6 клинических исследований, включавших 273 пациента с НАЖБП, в которых изучалось влияние эзетимиба на течение НАЖБП [35]. Применение эзетимиба приводило к статистически значимому снижению уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы. По данным гистологического исследования, эзетимиб приводил к снижению стеатоза печени и баллонирования гепатоцитов. При этом эзетимиб не влиял на фиброз печени и активность локального воспаления. Кроме того, влияние на стеатоз в исследованиях с рандомизацией не было зарегистрировано. В более позднем мета-анализе эзетимиб также значимо не влиял на стеатоз печени у пациентов с НАЖБП [36]. Однако эзетимиб значимо снижал индекс активности НАЖБП в 3-х исследованиях, в которых оценивался данный показатель (Nonalcoholic fatty liver diseases activity score, NAS). Таким образом, в ряде исследований получены обнадеживающие результаты, демонстрирующие потенциальные гепатопротективные эффекты эзетимиба. Данные эффекты могут быть объяснены влиянием эзетимиба на инсулинорезистентность и содержание липидов и свободных жирных кислот в гепатоцитах [5].

Заключение

Необходимо отметить, что данные приведенных выше исследований были получены с использованием оригинального препарата эзетимиба Эзетрола® (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия). Тем не менее полученные результаты могут быть экстраполированы и на генерические препараты эзетимиба, чья биоэквивалентность оригинальному лекарству была доказана в клинических исследованиях. К таковым, безусловно, относится новый препарат эзетимиба Отрио® (АКРИХИН, Россия) [37]. Применение генерического препарата Отрио, эквивалентного оригинальному эзетимибу, должно быть ассоциировано с профилем многочисленных благоприятных эффектов эзетимиба, приведенных выше, а также позволит сделать комбинированную терапию гиперхолестеринемий более доступной и увеличит частоту достижения целевых уровней липидов [38].

Как было сказано в начале статьи, плеiotропность действия препарата можно охарактеризовать как влияние на несколько мишеней, запускаящее различные биохимические процессы, или дивергенцию биохимических

Рисунок 1. Плейотропные эффекты эзетимиба



NPC1L1 – Nieman-Pick C1-Like 1; ХС – холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ИР – инсулинорезистентность; ЭД – эндотелиальная дисфункция; АСБ – атеросклеротическая бляшка; СЖК – свободные жирные кислоты.

и патофизиологических процессов, исходящих от единственной мишени. Из представленных выше данных можно отметить, что, помимо основной мишени действия эзетимиба (NPC1L1), существуют и другие, реализующие влияние препарата на окислительный стресс и воспаление. Тем не менее конкретные механизмы, опосредующие воздействие эзетимиба на воспаление, требуют уточнения [19, 20]. В свою очередь, каждая терапевтическая мишень эзетимиба имеет несколько биологических эффектов (рис. 1).

Таким образом, в настоящее время существуют свидетельства плейотропных эффектов эзетимиба, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях. Тем не менее во многих случаях достаточно трудно однозначно сказать, связаны ли данные эффекты с гипوليлипидемическим действием эзетимиба или возникают независимо от него [39]. Ответ на этот вопрос должны дать дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. В работе над обзором принимало участие АО «АКРИХИН».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3(28):5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–22]
2. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. Circulation Research. 2017;120(1):229–43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
3. Dolezelova E, Stein E, Derosa G, Maffioli P, Nachtigal P, Sahebkar A. Effect of ezetimibe on plasma adipokines: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Clinical Pharmacology. 2017;83(7):1380–96. DOI: 10.1111/bcp.13250
4. Fesenko E.V., Proschaev K.I., Polyakov V.I. Pleiotropic effects of statins therapy and their role in overcoming polymorbidity. Modern problems of science and education. 2012; 2:48. [Russian: Фесенко Э.В., Прошчаев К.И., Поляков В.И. Плейотропные эффекты статиноотерапии и их роль в преодолении проблемы полиморбидности. Современные проблемы науки и образования. 2012; 2:48]
5. Jia L, Betters JL, Yu L. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) Protein in Intestinal and Hepatic Cholesterol Transport. Annual Review of Physiology. 2011;73(1):239–59. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142233
6. Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, Berge KE, Horton JD, Cohen JC et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. Journal of Clinical Investigation. 2002;110(5):671–80. DOI: 10.1172/JCI0216001
7. Sugiyama S, Jinnouchi H, Hieshima K, Kurinami N, Suzuki T, Miyamoto F et al. A pilot study of ezetimibe vs. atorvastatin for improving peripheral microvascular endothelial function in stable patients with type 2 diabetes mellitus. Lipids in Health and Disease. 2015;14(1):37. DOI: 10.1186/s12944-015-0028-z
8. Kurobe H, Aihara K, Higashida M, Hirata Y, Nishiya M, Matsuoka Y et al. Ezetimibe Monotherapy Ameliorates Vascular Function in Patients with Hypercholesterolemia Through Decreasing Oxidative Stress. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2011;18(12):1080–9. DOI: 10.5551/jat.9548
9. Grigore L, Raselli S, Garlaschelli K, Redaelli L, Norata GD, Pirillo A et al. Effect of treatment with pravastatin or ezetimibe on endothelial function in patients with moderate hypercholesterolemia. European Journal of Clinical Pharmacology. 2013;69(3):341–6. DOI: 10.1007/s00228-012-1345-z
10. Takase S, Matoba T, Nakashiro S, Mukai Y, Inoue S, Oi K et al. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction

- in Coronary Arteries After Stenting: The CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting), a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(2):350–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308388
11. Qin J, Wang L, Liu Z, Zou Y, Fei Y, Liu Z. Ezetimibe Protects Endothelial Cells against Oxidative Stress through Akt/GSK-3 β Pathway. *Current Medical Science*. 2018;38(3):398–404. DOI: 10.1007/s11596-018-1892-3
12. Kostapanos MS, Spyrou AT, Tellis CC, Gazi IF, Tselepis AD, Elisaf M et al. Ezetimibe Treatment Lowers Indicators of Oxidative Stress in Hypercholesterolemic Subjects with High Oxidative Stress. *Lipids*. 2011;46(4):341–8. DOI: 10.1007/s11745-011-3539-z
13. Zimmer S, Grebe A, Latz E. Danger Signaling in Atherosclerosis. *Circulation Research*. 2015;116(2):323–40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.301135
14. Tie C, Gao K, Zhang N, Zhang S, Shen J, Xie X et al. Ezetimibe Attenuates Atherosclerosis Associated with Lipid Reduction and Inflammation Inhibition. *PLOS ONE*. 2015;10(11): e0142430. DOI: 10.1371/journal.pone.0142430
15. Ren Y, Zhu H, Fan Z, Gao Y, Tian N. Comparison of the effect of rosuvastatin versus rosuvastatin/ezetimibe on markers of inflammation in patients with acute myocardial infarction. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;14(5):4942–50. DOI: 10.3892/etm.2017.5175
16. Guimarães ES, Cerda A, Dorea EL, Bernik MMS, Gusakuma MC, Pinto GA et al. Effects of short-term add-on ezetimibe to statin treatment on expression of adipokines and inflammatory markers in diabetic and dyslipidemic patients. *Cardiovascular Therapeutics*. 2017;35(6): e12307. DOI: 10.1111/1755-5922.12307
17. Crea F, Niccoli G. Ezetimibe and Plaque Regression: Cholesterol Lowering or Pleiotropic Effects? *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):508–10. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.064
18. Sternberg Z, Chichelli T, Sternberg D, Hojnacki D, Drake A, Liu S et al. Quantitative and qualitative pleiotropic differences between Simvastatin single and Vytorin combination therapy in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):411–20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.031
19. Muñoz-Pacheco P, Ortega-Hernández A, Miana M, Cachofeiro V, Fernández-Cruz A, Gómez-Garre D. Ezetimibe inhibits PMA-induced monocyte/macrophage differentiation by altering microRNA expression: A novel anti-atherosclerotic mechanism. *Pharmacological Research*. 2012;66(6):536–43. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.005
20. Qin L, Yang Y-B, Yang Y-X, Gong Y-Z, Li X-L, Li G-Y et al. Inhibition of Smooth Muscle Cell Proliferation by Ezetimibe via the Cyclin D1-MAPK Pathway. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2014;125(3):283–91. DOI: 10.1254/jphs.13239FP
21. Akdim F, van Leuven S, P. Kastelein J, G. Stroes E. Pleiotropic Effects of Statins: Stabilization of the Vulnerable Atherosclerotic Plaque? *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13(10):1003–12. DOI: 10.2174/138161207780487548
22. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy with Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients with Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):495–507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065
23. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Antonsen L, Junker A, Veien K et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: Intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2017;18(2):110–7. DOI: 10.1016/j.carrev.2016.11.010
24. Mirzaee S, Thein PM, Nogić J, Nerlekar N, Nasis A, Brown AJ. The effect of combined ezetimibe and statin therapy versus statin therapy alone on coronary plaque volume assessed by intravascular ultrasound: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology*. 2018;12(5):1133–1140.e15. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.06.001
25. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182
26. Toth PP, Catapano AL, Farnier M, Foody J, Tomassini JE, Jensen E et al. Effect on Fasting Serum Glucose Levels of Adding Ezetimibe to Statins in Patients with Nondiabetic Hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(12):1812–20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.08.071
27. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Kfouras E, Liamis G, Rizos EC. Statin therapy with or without ezetimibe and the progression to diabetes. *Journal of Clinical Lipidology*. 2016;10(2):306–13. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.11.015
28. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2018;60(2):229–39. DOI: 10.1007/s12020-018-1541-4
29. Ohbu-Murayama K, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Obuchi A et al. Ezetimibe combined with standard diet and exercise therapy improves insulin resistance and atherosclerotic markers in patients with metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*. 2015;6(3):325–33. DOI: 10.1111/jdi.12298
30. Nakamura A, Sato K, Kanazawa M, Kondo M, Endo H, Takahashi T et al. Impact of decreased insulin resistance by ezetimibe on postprandial lipid profiles and endothelial functions in obese, non-diabetic-metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Heart and Vessels*. 2019;34(6):916–25. DOI: 10.1007/s00380-018-1319-x
31. Yagi S, Akaike M, Aihara K, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S et al. Ezetimibe Ameliorates Metabolic Disorders and Microalbuminuria in Patients with Hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2010;17(2):173–80. DOI: 10.5551/jat.2378
32. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in Health and Disease*. 2015;14(1):121. DOI: 10.1186/s12944-015-0123-1
33. Kim D, Toulos A, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Clinics in Liver Disease*. 2018;22(1):133–40. DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.010
34. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stål P, Askling J et al. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2019;39(1):197–204. DOI: 10.1111/liv.13973
35. Nakade Y, Murotani K, Inoue T, Kobayashi Y, Yamamoto T, Ishii N et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology Research*. 2017;47(13):1417–28. DOI: 10.1111/hepr.12887
36. Lee HY, Jun DW, Kim HJ, Oh H, Saeed WK, Ahn H et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019;34(2):296–304. DOI: 10.3904/kjim.2017.194
37. Tolkacheva VV, Malaya LP, Bagmanova N.Kh., Kobalava Zh.D. Study of bioequivalence of ezetimibe drugs in healthy volunteers after a single fasting. *Consilium Medicum*. 2019;21 (1):87–91. [Russian: Толкачева В.В., Малая Л.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):87–91]. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205
38. Kobalava Zh.D., Gurevich V.S., Galyavich A.S., Kaminnyi A.I., Kashtalap V.V., Mareev V.Yu. et al. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (JSC “AKRIKHIN”, Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts. *Kardiologiya*. 2019;59 (SS): 47–57. [Russian: Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., Галевич А.С., Каминный А.И., Кашталап В.В., Мареев В.Ю. и др. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «Акрихин», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. заключение совета экспертов. *Кардиология*. 2019;59(SS):47–57]. DOI: 10.18087/cardio.581
39. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimibe: Do they really exist? *European Journal of Pharmacology*. 2010;633 (1–3):62–70. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.02.003

Статья поступила 04.10.19 (Received 04.10.2019)

Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А.

Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН,
Тюменский кардиологический научный центр 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Тип личности D у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование: проспективное исследование

Ключевые слова: тип личности D; коронарное стентирование; ишемическая болезнь сердца; психосоциальные факторы риска

Ссылка для цитирования: Пушкарев Г. С., Кузнецов В. А., Фишер Я. А. Тип личности D у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование: проспективное исследование. Кардиология. 2019;59(12S):18–24

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка взаимосвязи типа личности D и клинико-инструментальных показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное стентирование (КС), а также определить влияние типа личности D на прогноз у этих пациентов в течение одного года после КС. **Материалы и методы.** В исследование было включено 977 пациентов (237 женщин и 740 мужчин) в возрасте от 33 до 86 лет (средний возраст $58,7 \pm 9,4$ лет), которым было проведено КС. Регрессионная модель Кокса использовалась для расчета относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). В качестве конечных точек в исследовании принимали смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инфаркт миокарда (ИМ) (фатальный + нефатальный), нефатальный ИМ, нестабильную стенокардию и инсульт. **Результаты.** Тип личности D регистрировали у 31,8% пациентов. Пациенты, имеющие тип личности D, не отличались от остальных пациентов по полу, возрасту, основным факторам риска ССЗ. У пациентов, которые имели тип личности D, чаще в анамнезе определяли 2 и более перенесенных ИМ (9% против 4,5%, $p=0,006$). Не было выявлено различий между группами по данным эхокардиографии и по непосредственным результатам КС. За период проспективного наблюдения, который составил $12 \pm 1,8$ месяцев, от всех причин умерли 24 (2,4%) пациента, от ССЗ – 21 (2,1%) пациент. ИМ развился у 47 (4,8%) пациентов, из них 23 (2,4%) пациента перенесли нефатальный ИМ. У 50 (5,1%) пациентов течение ИБС в проспективном периоде осложнилось нестабильной стенокардией. У 8 (0,8%) пациентов развился инсульт. Не было выявлено влияния типа личности D на прогноз у пациентов с ИБС, перенесших КС, в течение 1 года после операции. **Выводы.** Среди пациентов с ИБС, перенесших КС, тип личности D наблюдался у 31,8% больных. Связи между наличием типа личности D и тяжестью клинического проявления ИБС, а также непосредственным и отдаленным результатами КС обнаружено не было.

Pushkarev G. S., Kuznetsov V. A., Fisher Ya. A.

Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tyumen Cardiology Research Center, Melnikaite st. 111, Tyumen 625026

TYPE D PERSONALITY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE UNDERWENT CORONARY STENTING: A PROSPECTIVE STUDY

Keywords: type D personality, coronary stenting, ischemic heart disease, psychosocial risk factors

For citation: Pushkarev G. S., Kuznetsov V. A., Fisher Ya. A. Type D personality in patients with coronary heart disease underwent coronary stenting: a prospective study. Kardiologiia. 2019;59(12S):18–24

SUMMARY

Aim. To evaluate the type D personality relation with clinical and instrumental parameters in patients with coronary heart disease (CHD) underwent coronary stenting (CS) and to determine the influence of the personality type D on the prognosis in these patients within one year after CS. **Material and methods.** Into prospective study we included 977 patients (740 men and 237 women) aged 33 to 86 years (mean age 58.7 ± 9.4) who underwent CS. The Cox proportional hazard regression model was used to estimate the relative risk (RR) with a 95% confidence interval (CI) of the end point. The end points included death from all causes, death from cardiovascular disease (CVD), myocardial infarction (fatal + non-fatal) (MI), non-fatal myocardial infarction (non-fatal MI), unstable angina (UA), and stroke. **Results.** Type D personality was found in 31.8% patients. These did not differ from the others in terms of age, gender, main cardiovascular risk factors. Patients of D-type had tendency to the increase of diabetes diagnosed – 25.1% vs 20.3% ($p=0.09$). At the same time D-type patients had more prevalent ≥ 2 myocardial infarction in anamnesis – 9.0% vs 4.5% ($p=0,006$) among those with post infarction atherosclerosis. There was no difference between the groups according to echocardiography and the short-term outcomes of CS. During the prospective study period (12 ± 1.8 months) 24 patients (2.4%) died from all causes, 21 patients (2.1%) died from CVD. MI developed in 47 patients (4.8%) of whom, 23 patients (2.4%) underwent non-fatal MI. In 50 patients (5.1%) ischemic heart disease in a prospective period complicated UA. In 8 patients (0.8%) developed a stroke. There was no effect of per-

sonality type D on the prognosis in patients with CHD who underwent CS for 1 year after surgery. *Conclusion.* Among CHD patients underwent CS, type D personality was found in 31.8%. There is no link for type D personality and severity of CHD clinically as well as the short-term and long-term outcomes of CS.

Information about the corresponding author: Pushkarev G.S., e-mail: pushkarev@infarkta.net

Исследования последних лет показывают, что психосоциальные ФР, включая депрессию, низкую социальную поддержку, психоэмоциональный стресс, оказывают существенное влияние на возникновение и прогрессирование ССЗ [1–3]. Также значительное внимание уделяется новой психосоциальной детерминанте, способной влиять на прогноз у пациентов с ССЗ, – типу личности D. Пациенты с типом личности D отличаются склонностью чаще испытывать отрицательные эмоции, такие как беспокойство, плохое настроение, тревогу, несчастье, гнев, и при этом подавляют их выражение при социальном взаимодействии, что негативно сказывается на эмоциональном и физическом здоровье [4]. В проведенных мета-анализах было показано, что тип личности D приблизительно в два раза увеличивает риск неблагоприятных событий у пациентов с ССЗ [5, 6]. В частности, у пациентов с облитерирующим атеросклерозом, ИБС и ХСН тип личности D может увеличивать риск смерти в 7 раз [5, 7]. В недавнем исследовании, проведенном в России, было показано, что тип личности D был ассоциирован со снижением как физического, так и психического компонентов качества жизни у больных через год после операции коронарного шунтирования [8]. В другом исследовании тип личности D был независимо связан с более чем 3-х кратным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после коронарного шунтирования при обследовании 683 российских пациентов с ИБС [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что тип личности D, возможно, ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в российской популяции. Также было установлено, что у российских пациентов с ССЗ тип личности D связан с более высокой распространенностью ФР, включая гипертонию, СД, избыточную массу тела, отсутствие физической активности и курение [10].

Таким образом, исследование по оценке прогностической роли типа личности D у пациентов с ССЗ представляется весьма актуальным.

Цель исследования – оценка взаимосвязи типа личности D и клинико-инструментальных показателей у пациентов с ИБС, перенесших коронарное стентирование (КС), а также определить влияние типа личности D на прогноз у этих пациентов в течение одного года после КС.

Материалы и методы

В исследование включались последовательно все пациенты, которые подверглись КС по поводу гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий в Тюменском кардиологическом научном центре и которые полностью

заполнили опросник DS-14 на предмет выявления типа личности D. Всего было обследовано 977 пациентов (237 женщин и 740 мужчин) в возрасте от 33 до 86 лет (средний возраст $58,7 \pm 9,4$ лет). В исследование включались пациенты как с ОКС – 333 (34,1%) пациента, так и с хроническими формами ИБС – 644 (65,9%) пациента.

Методику проведения комплексного клинико-инструментального обследования мы описывали ранее [11]. Проводили клиническое обследование, включая сбор жалоб, анамнеза, определение значений офисного АД, ИМТ, окружности талии. Всем пациентам проводили электрокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, а также биохимическое исследование, в том числе определение липидного состава крови.

Всем пациентам выполняли трансторакальную ЭхоКГ с использованием ультразвуковых сканеров Philips iE 33 и General Electric Vivid E9. Все ЭхоКГ измерения были выполнены в соответствии с рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [12].

Все коронароангиографии и процедуры КС выполнялись с использованием ангиографического комплекса Philips Integris Allura (Голландия). С помощью данных коронароангиографии определяли тип коронарного кровообращения, степень тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX, количество пораженных коронарных артерий. По результатам проведенного КС определяли количество имплантируемых стентов, оценивали достижение непосредственного ангиографического успеха и наличие осложнений после процедуры.

Для определения типа личности D использовали русскоязычный опросник Type D Scale (DS14) [13], включающий в себя 7 вопросов измерения негативной аффективности (negative affectivity, NA) и 7 вопросов измерения социального ингибирования (social inhibition, SI). Каждый вопрос оценивался по 5-балльной шкале Лайкерта (от 0 до 4 баллов), таким образом, для каждой из субшкал можно было набрать от 0 до 28 баллов. Если пациент набирал 10 баллов и более по каждой из субшкал, то у него определяли тип личности D. Шкала NA ассоциируется с разнообразными отрицательными эмоциями, включающими в себя плохое настроение, тревогу, беспокойство, несчастье, гнев, общую неудовлетворенность жизнью. Шкала SI проявляется в подавлении этих отрицательных эмоций при общении с людьми из-за страха неодобрения, непонимания [13]. Было установлено, что пациенты, имеющие тип личности D, часто более тревожны, склонны иметь более мрачное представление о жизни, они чаще испытывают более сильное эмоциональное

напряжение и, соответственно, чувствуют себя более несчастными, чем пациенты без типа личности D. При наличии типа личности D пациенты более легко раздражаются, чаще испытывают отрицательные эмоции и, соответственно, реже положительные эмоции. В то же самое время они менее склонны разделять отрицательные эмоции с другими людьми из страха отвержения и неодобрения. Пациенты типа личности D также имеют более низкий уровень социальной поддержки, склонны к социальной изоляции, так как испытывают дискомфорт при общении с людьми [13].

Средняя продолжительность проспективной части исследования составила $12 \pm 1,8$ месяцев. За этот период регистрировали конечные точки исследования, в качестве которых принимали смерть от всех причин, смерть от ССЗ, ИМ (фатальный + нефатальный), нефатальный ИМ, нестабильную стенокардию и инсульт.

Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом, пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи статистической программы SPSS (фирма SPSS Inc., версия 21.0). Распределение переменных определяли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Показатели были представлены в виде $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение) в случае нормального распределения. При распределении, отличным от нормального, показатели описывали в виде Me (25%; 75%) (медиана и интерквартильный размах). Для сравнения количественных переменных при их нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при распределении, не являющимся нормальным – непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При оценке достоверности различий между выборочными долями совокупности использовали критерий χ^2 Пирсона. Регрессионная модель Кокса использовалась для расчета относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Расчет ОР с 95% ДИ проводился с учетом сопутствующих ФР, к которым относили: пол, возраст, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамию, величину систолического и ДАД, ИМТ, содержание общего ХС в крови, ФВ ЛЖ, ФК ХСН (НУНА), а также наличие ОКС при поступлении и тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX. В категориальных переменных ОР вычислялся относительно выбранных референтных групп, риск в которых принимался равным 1,0. Значение $p < 0,05$ (двусторонняя) оценивалось как статистически значимое [14].

Результаты

Медианное количество баллов, набираемых по субшкале НА было 10 (6; 14), по шкале SI – 9 (5; 13). Тип личности D наблюдался у 311 (31,8%) пациентов. Сравнительная характеристика клинко-функциональных и лабораторных показателей в группах представлена в таблице 1.

Острый коронарный синдром при поступлении в группах выявляли приблизительно с равной частотой. Также группы не различались по демографическим показателям, данным анамнеза, основным поведенческим ФР (злоупотребление алкоголем, распространенности курения), а также по распространенности АГ, гиперхолестеринемии, ожирения, фибрилляции предсердий. Выявили тенденцию к увеличению частоты СД у пациентов с типом личности D. Не было выявлено статистически значимых различий между пациентами по величине офисного АД, ИМТ, показателям липидного спектра крови, а также по ФК ХСН, с равной частотой встречался ИМ в анамнезе. В то же время было установлено, что у пациентов с типом личности D чаще встречаются 2 и более перенесенных ИМ в анамнезе.

Не выявлено статистически значимых различий между группами по основным ЭхоКГ показателям (табл. 2).

У пациентов с типом личности D чаще наблюдались поражения правой коронарной артерии и реже поражения перед-

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинко-функциональных и лабораторных показателей в группах

Показатели	Тип личности D (n=311)	Тип личности не D (n=666)	p
Мужской пол, n (%)	234 (75,2)	506 (76,0)	0,80
Возраст, лет	$58,8 \pm 9,0$	$58,6 \pm 9,6$	0,46
Гиподинамия, n (%)	142 (45,8)	308 (46,2)	0,89
Злоупотребление алкоголем, n (%)	27 (8,7)	55 (8,3)	0,81
Курение, n (%)	138 (44,5)	281 (42,2)	0,49
ИМ в анамнезе, n (%)	128 (41,2)	301 (45,2)	0,24
2 и более ИМ в анамнезе, n (%)	28 (9,0)	30 (4,5)	0,006
ИМТ, кг/м ²	$30,5 \pm 5,5$	$30,5 \pm 5,0$	0,67
Ожирение, n (%)	160 (51,4)	360 (54,1)	0,45
АГ, n (%)	284 (91,3)	591 (88,7)	0,22
САД, мм рт. ст.	$134,0 \pm 21,0$	$135,5 \pm 20,4$	0,49
ДАД, мм рт. ст.	$82,3 \pm 12,4$	$83,7 \pm 11,3$	0,15
Гиперхолестеринемия, n (%)	145 (46,8)	309 (46,7)	0,98
Общий ХС, ммоль/л	$4,9 \pm 1,2$	$5,0 \pm 1,3$	0,66
ЛПНП, ммоль/л	$3,2 \pm 1,0$	$3,2 \pm 1,2$	0,65
ЛПВП, ммоль/л	$1,13 \pm 0,33$	$1,17 \pm 0,36$	0,16
ТГ, ммоль/л	$1,8 \pm 1,1$	$1,7 \pm 1,1$	0,35
ФК НУНА, n (%)	I–II	234 (75,2)	0,53
	III–IV	77 (24,8)	
СД, n (%)	78 (25,1)	135 (20,3)	0,09
Фибрилляция предсердий, n (%)	30 (9,7)	64 (9,7)	0,99
ОКС при поступлении, n (%)	110 (35,4)	223 (33,5)	0,56

$M \pm SD$ – среднее $\pm$ стандартное отклонение;

НУНА – Нью-Йоркская Ассоциация сердца. Под гиподинамией понимали уровень физической активности, при которой пациент проводит 5 ч. и более в сидячем положении в течение дня.

ней межжелудочковой артерии (табл. 3). По другим ангиографическим показателям, а также непосредственным результатам КС, статистически значимых различий между группами не было (табл. 3).

За период проспективного наблюдения от всех причин умерли 24 (2,5%) пациента, от ССЗ – 21 (2,2%) пациент. ИМ в течение проспективного наблюдения развился у 47 (4,8%) пациентов, из них 23 (2,4%) пациента перенесли нефатальный ИМ. У 50 (5,1%) пациентов течение ИБС в проспективном периоде осложнилось нестабильной стенокардией. У 8 (0,8%) пациентов развился инсульт. Не было выявлено влияния типа личности D, а также его компонентов на прогноз у пациентов с ИБС, перенесших КС, в течение 1 года после операции (табл. 4).

Обсуждение

Распространенность типа личности D по результатам нашего исследования составила 31,8%. По данным зарубежных исследований, распространенность типа личности D колеблется от 23% до 53% при различных ССЗ, включая АГ, ИБС, ХСН и заболевания периферических артерий [15]. В исследовании Staniute M. С с соавт. распространенность типа личности D у пациентов с ИБС составила 33,5% [16]. По данным российских авторов, у больных с атеросклерозом различной локализации распространенность типа личности D составила 19,3% [7].

В нашем исследовании у пациентов с типом личности D была обнаружена тенденция к увеличению частоты выявления СД. Mommersteeg P.M. с соавт. опубликовали исследование, изучающее связь между типом личности D и распространенностью метаболического синдрома среди здоровых лиц. Авторы обнаружили, что у людей с личностью типа D в два раза выше распространенность метаболического синдрома (13% против 6%) [17]. В ряде работ было показано, что стресс и негативные эмоции, которые склонны испытывать пациенты с типом личности D, приводят к гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [2] и, как результат, к повышению секреции кортизола [18]. В свою очередь, гиперкортизолемию ведет к развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, и, как следствие, к инсулинорезистентности, гиперинсулинизму и возникновению нарушений углеводного обмена, в том числе и СД 2 типа [19].

По основным клинико-инструментальным показателям, различий между группами в нашей работе найдено не было. В ряде опубликованных ранее работ также не было отмечено взаимосвязи между соматическими проявлениями заболеваний и наличием типа личности D [20]. Так, в исследовании, проведенном в Кемерово, не было отмечено связи типа личности D с ФР, тяжестью клинических проявлений заболевания, данными ЭхоКГ и коронароангиографии [7]. В то же время по нашим данным у пациентов с типом личности D чаще обнаруживались стенозы правой коронарной артерии и

Таблица 2. Сравнительная характеристика ЭхоКГ показателей в группах

Показатели		Тип личности D (n=311)	Тип личности не D (n=666)	p
ЛП	мм	40,4±4,7	40,3±4,7	0,69
	мм/м ² *	20,4±2,3	20,3±2,5	0,17
КДР	мм	49,4±4,4	49,6±4,9	0,98
	мм/м ² *	25,0±2,7	25,0±2,9	0,36
КСР	мм	34,6±5,1	35,0±5,6	0,72
	мм/м ² *	17,5±2,8	17,6±3,0	0,60
МЖП	мм	12,0±1,7	12,0±1,7	0,89
ЗСАЖ	мм	10,8±1,2	10,8±1,1	0,37
ММ	г	220,5±53,7	218,9±49,0	0,99
	г/м ² *	110,6±23,0	109,7±22,5	0,61
ФВ ЛЖ	%	53,9±8,0	53,3±9,0	0,72

* – индексированные значения к площади поверхности тела. М±SD – среднее ± стандартное отклонение; ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСАЖ – задняя стенка ЛЖ; ММ – масса миокарда.

Таблица 3. Сравнительная характеристика ангиографических показателей и результатов КС в группах

Показатели	Тип личности D (n=311)	Тип личности не D (n=666)	p
Поражение ствола ЛКА, n (%)	3 (1,0)	12 (1,8)	0,39
Поражение ПМЖА, n (%)	171 (55,0)	410 (61,6)	0,05
Поражение ОА, n (%)	88 (28,4)	173 (26,1)	0,46
Поражение ПКА, n (%)	152 (48,9)	280 (42,0)	0,05
Однососудистое поражение, n (%)	183 (58,8)	399 (59,9)	0,32
Двусосудистое поражение, n (%)	87 (28,0)	161 (24,2)	
Многососудистые поражения, n (%)	41 (13,2)	106 (15,9)	
Количество баллов SYNTAX, ед	8 (4; 14,5)	8 (5; 15)	0,91
Количество имплантированных стентов, шт	1 (1; 2)	1 (1; 2)	0,73
Оптимальный результат КС, n (%)	303 (98,4)	645 (97,9)	0,72
Острый тромбоз стента, n (%)	3 (1,0)	7 (1,1)	0,89
Диссекция артерии, n (%)	10 (3,2)	14 (2,1)	0,30

Количественные данные представлены как Ме (25%; 75%); КС – коронарное стентирование; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; SYNTAX – SYnergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery.

реже – стенозы передней межжелудочковой ветви. В исследовании Wang Y с соавт. была обнаружена схожая ассоциация, однако эти различия не достигали критериев статистической значимости из-за небольшого количества обследованных пациентов (n=109) [21]. Сложно сказать, влияет ли тип личности D на топику поражения коронарных артерий непосредственно или через какие-то другие факторы. На наш взгляд, данный вопрос требует дальнейшего уточнения.

Таким образом, наши результаты подтверждают данные о том, что тип личности D не является индикатором тяжести ИБС, а рассматривается обычно как общая предрасположенность к психологическому дистрессу, что ухудшает качество жизни больных и, возможно, прогноз, но не влияет на клинические особенности [7]. Косвенно на более плохой прогноз у пациентов с типом личности D в нашем исследовании указывает то, что эти пациенты чаще имели 2 и более перенесенных ИМ в анамнезе. Однако мы не получили убедительных данных о влиянии типа личности D на прогноз у пациентов после КС в течение одного года после операции. В то же время последние проспективные исследования показали, что тип личности D увеличивает риск смерти, в том числе и у пациентов, перенесших КС [22]. Одной из возможных причин, объясняющей полученные нами данные, служит тот факт, что опросник DS14 был разработан в Нидерландах для пациентов с западным стилем общения. В то время как при попытке адаптации опросника DS14 в некоторых не западных странах, авторы отмечают возникновение определенных трудностей, связанных с наличием культурологических особенностей в стилях общения [23, 24]. В частности, респонденты отвечая на вопрос 3 шкалы DS14 «I often talk to strangers» («Я часто разговариваю с незнакомцами»), крайне редко выбирают положительный ответ, что приводит к нарушению внутренней согласованности опросника и переоценке степени социального ингибирования [25]. В нашем предыдущем исследовании мы столкнулись с такой же проблемой, что, по всей видимости, означает, что наши соотечественники не привыкли разговаривать с незнакомыми людьми на улице [26]. Таким образом, при использовании стандартного опросника DS14 повышается вероятность ложноположительного результата при определении типа личности D, что может сказаться на точности оценки прогноза.

Следует отметить, что в последних исследованиях также было отмечено отсутствие влияния типа личности D на риск смерти от всех причин у кардиологических пациентов [27]. Возможно, это связано с тем, что тревожные пациенты, которые, как правило, имеют высокий показатель по шкале

Таблица 4. Относительный риск и 95% ДИ наступления конечной точки в зависимости от типа личности D и его компонентов*

Конечные точки	Тип личности D	Негативная аффективность	Социальное ингибирование
Смерть от всех причин	0,56 (0,21–1,54)	0,97 (0,91–1,04)	1,00 (0,93–1,08)
Смерть от ССЗ	0,62 (0,22–1,76)	0,98 (0,91–1,06)	1,01 (0,93–1,09)
ИМ	0,91 (0,48–1,70)	0,97 (0,92–1,02)	0,99 (0,95–1,05)
Нефатальный ИМ	1,33 (0,57–3,12)	0,97 (0,90–1,05)	0,98 (0,91–1,06)
Нестабильная стенокардия	1,27 (0,71–2,26)	1,01 (0,96–1,07)	1,01 (0,96–1,06)
Инсульт	2,24 (0,51–9,84)	1,12 (0,97–1,29)	1,01 (0,88–1,16)

* – мультивариантная модель.

NA опросника DS14, склонны чаще обращаться за медицинской помощью и соответственно более тщательно следовать врачебным рекомендациям [28]. Существует точка зрения в литературе, согласно которой тип личности D является недостаточным прогностическим фактором в отношении риска смерти от всех причин, в то время как в отношении риска возникновения смертельных и не смертельных сердечно-сосудистых осложнений сохраняет свое прогностическое значение [29]. Есть исследования, в которых показана высокая прогностическая роль типа личности D только в молодом возрасте [30], в то время как в старшем возрасте тип личности D утрачивает свое прогностическое значение [29]. В настоящее время также остается открытым вопрос о влиянии типа личности D на прогноз пациентов в зависимости от культурологических норм поведения и типах эмоционального реагирования в различных национальных и этнических группах.

Выводы

Среди пациентов с ИБС, перенесших КС, тип личности D наблюдался у 31,8% больных. Связи между наличием типа личности D и тяжестью клинического проявления ИБС, а также непосредственными и отдаленными результатами КС обнаружено не было.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ogilvie RP, Everson-Rose SA, Longstreth WT, Rodriguez CJ, Diez-Roux AV, Lutsey PL. Psychosocial Factors and Risk of Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation: Heart Failure*. 2016; 9(1): e002243. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002243
- Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(5):637–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.005



 **Репата**
(эволокумаб)

СПАСИТЕЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ, КОГДА РИСК ОЧЕНЬ ВЫСОК

Применение препарата Репата снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20% (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сохраняющимся высоким уровнем ХС-ЛПНП на терапии статинами*

*Пациенты после ИМ, инсульта и с атеросклеротическими заболеваниями сосудов нижних конечностей исходно получали максимально переносимую дозу статинов ± эзетимиб. ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности

Sabatine et al. 2017

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ РЕПАТА (ЭВОЛОКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволокумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), который избирательно соединяется с пропротеин конвертазой субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), предотвращая PCSK9-опосредованный распад рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и приводит к снижению сывороточной концентрации холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП). Было показано, что у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией эволокумаб снижал ХС-ЛПНП до 75%, а также общий холестерин (ОХ), аполипротеин В (АпоВ), холестерин липопротеинов невысокой плотности, холестерин липопротеинов очень низкой плотности, триглицериды и липопротеин (а), одновременно повышал холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипротеин А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП и АпоВ/АпоА1. Регресс коронарного атеросклероза отмечался у 64% пациентов, получавших препарат Репата. Кроме этого, было показано, что Репата значительно снижала риск сердечно-сосудистых событий (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ, инсульт, необходимость проведения процедуры коронарной реваскуляризации или госпитализации по причине нестабильной стенокардии) у взрослых с диагностированными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Относительный риск МАСЕ (смерть по сердечно-сосудистой причине, ИМ или инсульт) был достоверно снижен на 20%.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: 1) Диагностированные сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей) Репата назначается взрослым с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений посредством

снижения концентрации ХС-ЛПНП, в дополнение к коррекции других факторов риска (в комбинации с максимально переносимой дозой статина, или в комбинации с максимально переносимой дозой статина и другой гиполипидемической терапией, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов или имеющих противопоказания к их применению); 2) Гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия Репата назначается взрослым с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной семейной и несемейной) или со смешанной дислипидемией в качестве дополнения к диете (в комбинации со статином и другой гиполипидемической терапией у пациентов, не достигших целевых уровней ХС-ЛПНП при максимально переносимой дозе статина, а также в монотерапии или в комбинации с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или имеющих противопоказания к их применению); 3) Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС) Репата назначается взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией в комбинации с другой гиполипидемической терапией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; детский возраст до 18 лет при первичной гиперхолестеринемии и при смешанной дислипидемии (эффективность и безопасность не установлены); детский возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (эффективность и безопасность не установлены).

ОСТОРОЖНОСТЬЮ: тяжелые почечная и печеночная (класс С по классификации Чайлд-Пью) недостаточность; беременность и период грудного вскармливания (неизвестно, выделяется ли эволокумаб с грудным молоком).

ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ

ПРИВЕДЕННЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.

Диагностированное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза или первичная гиперхолестеринемия и смешанная дислипидемия у взрослых: рекомендуемая доза составляет 140 мг каждые 2 недели или 420 мг раз в месяц подкожно, обе дозы являются клинически эквивалентными. **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия** взрослым и подросткам в возрасте от 12 лет: первоначальная доза составляет 420 мг раз в месяц подкожно. После 12 недель лечения частота дозирования может быть увеличена до 420 мг раз в 2 недели, если клинического ответа не наблюдается. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ: К наиболее частым нежелательным реакциям в регистрационных исследованиях относились: назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, боль в спине, артралгия, грипп и реакции в месте инъекции. Профиль безопасности в популяции Го-СГХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: не требуется коррекции доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, нефротический синдром и гипотиреоз) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «С ОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:

ООО «Амджен»:
Россия, 123317, Москва,
Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.
Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

RU-P-145-0819-077095

AMGEN

Cardiovascular

3. Von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk – current opinion. *Swiss Medical Weekly*. 2012; DOI: 10.4414/sm.w.2012.13502
4. Medvedev V.E. Personality of a patient as a morbidity factor for coronary heart disease. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2010;3(5):18–23. [Russian: Медведев В.Э. Личность пациента как фактор заболеваемости ишемической болезнью сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010;3(5):18–23]
5. Grande G, Romppel M, Barth J. Association Between Type D Personality and Prognosis in Patients with Cardiovascular Diseases: a Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine*. 2012;43(3):299–310. DOI: 10.1007/s12160-011-9339-0
6. O'Dell KR, Masters KS, Spielman GL, Maisto SA. Does type-D personality predict outcomes among patients with cardiovascular disease? A meta-analytic review. *Journal of Psychosomatic Research*. 2011;71(4):199–206. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2011.01.009
7. Sumin A.N., Raikh O.I., Karpovich A.V., Korok E.V., Bezdenezhnykh A.V., Bokhan I.E. et al. Personality types in patients with atherosclerosis of different localization: prevalence and clinical features. *Clinical Medicine*. 2012;90 (4):43–9. [Russian: Сумин А.Н., Райх О.И., Карпович А.В., Корок Е.В., Безденежных А.В., Бохан Я.Е. и др. Тип личности у больных атеросклерозом разной локализации: распространенность и клинические особенности. *Клиническая медицина*. 2012;90(4):43–9. PMID: 22896980]
8. Sumin A.N., Gaifulin R.A., Moskin M.G., Korok E.V., Shceglova A.V., Raikh O.I. et al. Quality of Life of Patients After Coronary Bypass Surgery: Effect of Age and Personality Type D. *Kardiologia*. 2013;53 (9):68–76. [Russian: Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Москин М.Г., Корок Е.В., Щеголова А.В., Райх О.И. и др. Качество жизни больных после коронарного шунтирования: влияние возраста и типа личности D. *Кардиология*. 2013;53(9):68–76]
9. Sumin A. N., Raikh O.I., Gaifulin R.A., Korok E.V., Bezdenezhnykh A.V., Ivanov S.V. et al. Predisposition to Psychological Distress in Patients After Coronary Bypass Surgery: Relation to One Year Prognosis. *Kardiologia*. 2015;55 (10):76–82. [Russian: Сумин А.Н., Райх О.И., Гайфулин Р.А., Корок Е.В., Безденежных А.В., Иванов С.В. и др. Предрасположенность к психологическому дистрессу у больных после коронарного шунтирования: взаимосвязь с годовым прогнозом. *Кардиология*. 2015;55(10):76–82]
10. Sumin A.N., Raikh O.I., Indukaeva E.V., Artamonova G.V. Prevalence of type D personality and its association with cardiovascular diseases and their risk factors according to the ESSE study conducted in Kemerovo region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11 (3):261–6. [Russian: Сумин А.Н., Райх О.И., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Распространенность типа личности D и связь с наличием и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний по данным исследования ЭССЕ в Кемеровской области. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):261–6]
11. Pushkarev G.S., Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Bessonov I.S., Pushkarev GS, Kuznetsov VA et al. Functional social support for patients with ischemic heart disease after coronary stenting. *Russian Heart Journal*. 2017;16 (1):66–72. [Russian: Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Бессонов И.С. Функциональная социальная поддержка у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(1):66–72]. DOI: 10.18087/rhj.2017.1.2274
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.jecho.2014.10.003
13. Denollet J. DS14: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition, and Type D Personality. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67(1):89–97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
14. Medik V.A., Tokmachev M.S. Mathematical statistics in medicine. – M.: Finance and statistics; 2007. – 798 p. [Russian: Медик В.А., Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине. – М.: Финансы и статистика; 2007. – 798с]. ISBN 978-5-279-03195-5
15. Sumin A.N. Behavioral Type D Personality (Distressor) in Cardiovascular Diseases. *Kardiologia*. 2010;50 (10): 66–73. [Russian: Сумин А.Н. Поведенческий тип личности D (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2010;50(10):66–73]
16. Staniute M, Brozaitiene J, Burkauskas J, Kazukauskienė N, Mickuviene N, Bunevicius R. Type D personality, mental distress, social support and health-related quality of life in coronary artery disease patients with heart failure: a longitudinal observational study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2015;13(1):1. DOI: 10.1186/s12955-014-0204-2
17. Mommersteeg PM, Kupper N, Denollet J. Type D personality is associated with increased metabolic syndrome prevalence and an unhealthy lifestyle in a cross-sectional Dutch community sample. *BMC Public Health*. 2010;10(1):714. DOI: 10.1186/1471-2458-10-714
18. Molloy GJ, Perkins-Porras L, Strike PC, Steptoe A. Type-D Personality and Cortisol in Survivors of Acute Coronary Syndrome. *Psychosomatic Medicine*. 2008;70(8):863–8. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181842e0c
19. Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman ATF, Penninx BWJH. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular Psychiatry*. 2013;18(6):692–9. DOI: 10.1038/mp.2012.144
20. Yu X, Chen Z, Zhang J, Liu X. Coping Mediates the Association Between Type D Personality and Perceived Health in Chinese Patients with Coronary Heart Disease. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2011;18(3):277–84. DOI: 10.1007/s12529-010-9120-y
21. Wang Y, Zhao Z, Gao X, Li L, Liu G, Chen W et al. Type D Personality and Coronary Plaque Vulnerability in Patients with Coronary Artery Disease: An Optical Coherence Tomography Study. *Psychosomatic Medicine*. 2016;78(5):583–92. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000307
22. Pedersen SS, Lemos PA, van Vooren PR, Liu TTK, Daemen J, Erdman RAM et al. Type D personality predicts death or myocardial infarction after bare metal stent or sirolimus-eluting stent implantation: a Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(5):997–1001. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.064
23. Weng C-Y, Denollet J, Lin C-L, Lin T-K, Wang W-C, Lin J-J et al. The validity of the Type D construct and its assessment in Taiwan. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):46. DOI: 10.1186/1471-244X-13-46
24. Lim HE, Lee M-S, Ko Y-H, Park Y-M, Joe S-H, Kim Y-K et al. Assessment of the Type D Personality Construct in the Korean Population: A Validation Study of the Korean DS14. *Journal of Korean Medical Science*. 2011;26(1):116. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.1.116
25. Bai JY, Zhao XR, Xu XF. Reliability and validity of the Type D personality scale in Chinese. *Chinese Mental Health Journal*. 2007;21(5):329–332
26. Pushkarev G.S., Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I., Bessonov I.S. Reliability and validity of Russian version of DS14 score for ischemic heart disease patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;134(6):50–4. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-50-54
27. Coyne JC, Jaarsma T, Luttik M-L, van Sonderen E, van Veldhuisen DJ, Sanderman R. Lack of Prognostic Value of Type D Personality for Mortality in a Large Sample of Heart Failure Patients. *Psychosomatic Medicine*. 2011;73(7):557–62. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318227ac75
28. Grande G, Romppel M, Vesper J-M, Schubmann R, Glaesmer H, Herrmann-Lingen C. Type D Personality and All-Cause Mortality in Cardiac Patients-Data from a German Cohort Study. *Psychosomatic Medicine*. 2011;73(7):548–56. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318227a9bc
29. Kupper N, Denollet J. Explaining heterogeneity in the predictive value of Type D personality for cardiac events and mortality. *International Journal of Cardiology*. 2016; 224:119–24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.006
30. Denollet J, Tekle FB, van der Voort PH, Alings M, van den Broek KC. Age-Related Differences in the Effect of Psychological Distress on Mortality: Type D Personality in Younger versus Older Patients with Cardiac Arrhythmias. *BioMed Research International*. 2013; 2013: 246035. DOI: 10.1155/2013/246035

Статья поступила 11.12.18 (Received 11.12.18)

Ларина В. Н.¹, Барт Б. Я.¹, Карпенко Д. Г.¹,
Старостин И. В.², Ларин В. Г.¹, Кульбачинская О. М.^{1,3}

¹ – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский

Университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² – ООО «Клиника Три поколения», 129164, Москва, ул. Ярославская, 4, корп. 2

³ – ГБУЗ «Диагностический Клинический Центр № 1»

Департамента Здравоохранения г. Москвы», 117485, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 29/2

ПОЛИМОРБИДНОСТЬ И ЕЕ СВЯЗЬ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ В ВОЗРАСТЕ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; коморбидность; летальный исход; пожилые пациенты

Ссылка для цитирования: Ларина В. Н., Барт Б. Я., Карпенко Д. Г., Старостин И. В., Ларин В. Г., Кульбачинская О. М.

Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности
у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше. Кардиология. 2019;59(12S):25–36

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка полиморбидности с учетом гериатрических синдромов и их связь с течением хронической сердечной недостаточности (ХСН) у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше. **Материалы и методы.** Открытое, проспективное, нерандомизированное исследование. В основную группу вошли 80 больных с ХСН, в группу сравнения – 40 больных без ХСН. Проводилось общеклиническое обследование, электрокардиография, эхокардиография, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия. Применялись шкала оценки клинического состояния (ШОКС), индекс коморбидности (по Charlson). Критериями старческой астении считались наличие хотя бы 3-х признаков по шкале FRAIL. Период наблюдения составил 24,1±13,0 мес. (медиана 24 (12–48) мес.). **Результаты.** Сопутствующую патологию имели все больные с ХСН и 92,5% – группы сравнения. При ХСН чаще встречалась комбинация из 3-х и более любых заболеваний ($p=0,008$), а хроническая болезнь почек (ХБП) (66%) и ожирение (35%) оказались наиболее частой патологией. Комбинации остеопороза и ХБП (28%), ожирения и ХБП (23%) оказались наиболее частыми в группе больных с ХСН, сочетание ожирения и ХБП (28%), ожирения и сахарного диабета (18%) – в группе сравнения. У больных с ХСН и разной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) наблюдалась сопоставимая встречаемость остеопороза ($p=0,768$), падений ($p=0,980$), переломов ($p=0,549$) и старческой астении ($p=0,828$), однако отмечено преобладание старческой астении в возрасте 75 лет и старше. За период наблюдения умерли 19 из 80 (24%) больных с ХСН и 2 из 40 (5%) – из группы сравнения, $p=0,022$. Отмечена худшая выживаемость больных при наличии ишемического генеза ХСН и остеопороза. Факторами, ассоциируемыми с повышенным риском летального исхода у больных с ХСН в возрасте 60 лет и старше, оказались ишемическая этиология ХСН (относительный риск (ОР) 8,33; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,11–62,4; $p=0,039$), мужской пол (ОР 7,91; 95% ДИ: 2,3–27,2; $p=0,001$), ФВ ЛЖ < 45% (ОР 2,52; 95% ДИ: 1,01–6,27; $p=0,047$), низкая (менее 0,808 г/см²) минеральная плотность кости (МПК) в области шейки бедра (ШБК) (ОР 4,3; 95% ДИ: 1,3–17,2, $p=0,016$), 3 и более баллов по шкале коморбидности (ОР 1,19; 95% ДИ: 1,04–1,37; $p=0,012$), 4 и более баллов по шкале ШОКС (ОР 1,13; 95% ДИ: 1,03–1,24; $p=0,008$). **Заключение.** Сопутствующую патологию имели все больные в возрасте 60 лет и старше с ХСН, ХБП и ожирение оказались наиболее распространенной патологией. Ишемическая этиология ХСН, наряду с мужским полом, низкой МПК менее 0,808 г/см² в области ШБК, ФВ ЛЖ менее 45%, тяжелым клиническим состоянием по ШОКС (4 балла и более) и высоким (3 и более) баллом по шкале коморбидности, оказались факторами риска летального исхода у больных с ХСН в возрасте 60 лет и старше.

Larina V. N.¹, Bart B. Ya.¹, Karpenko D. G.¹, Starostin I. V.², Larin V. G.¹, Kulbachinskaya O. M.^{1,3}

¹ – The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Ostrovityanova st. 1, Moscow 117997

² – LLC “Three Generations Clinic”, Yaroslavskaya 4 bldg. 2, Moscow 129164

³ – Diagnostic Clinical Center #1, Department of Health of Moscow, Miklucho-Maklaya st. 29/2, Moscow 117485

POLYMORBIDITY AND ITS ASSOCIATION WITH THE UNFAVORABLE COURSE OF CHRONIC HEART FAILURE IN OUTPATIENTS AGED 60 YEARS AND OLDER

Keywords: chronic heart failure; comorbidity; fatal outcome; elderly patients

For citation: Larina V. N., Bart B. Ya., Karpenko D. G., Starostin I. V., Larin V. G., Kulbachinskaya O. M.

Polymorbidity and its association with the unfavorable course of chronic heart failure
in outpatients aged 60 years and older. Kardiologiia. 2019;59(12S):25–36

SUMMARY

Aim. This study was carried out to evaluate polymorbidity taking into account geriatric syndromes and their relationship with the course of chronic heart failure (CHF) in outpatients aged 60 years and older. **Methods.** We conducted an open, prospective, non-randomized study. The main group included 80 patients with CHF, the comparison group – 40 patients without CHF. Conducted clinical examination, ECG, echocardiography, two-photon X-ray absorptiometry. The scale of assessment of clinical status in CHF, Charlson comorbidity index were used. The criteria for frailty were the presence of at least 3 signs due FRAIL scale. Mean follow-up was 24.1 ± 13.0 months. **Results.** All patients with CHF (100%) and 92.5% of the comparison group had a concomitant pathology. A combination of 3 or more of any diseases was more common in CHF compared to control group ($p=0.008$), CKD (66%) and obesity (35%) were the most common pathology. Combinations of osteoporosis and CKD (28%), obesity and CKD (23%) were the most frequent in the CHF patients, a combination of obesity and CKD (28%), obesity and diabetes (18%) – without CHF patients. The same incidence of osteoporosis ($p=0.768$), falls ($p=0.980$), fractures ($p=0.549$) and frailty ($p=0.828$) was observed in CHF patients and different EFLV, but prevalence of frailty was observed at the age of 75 years and older. During the observation period, 24% CHF patients and 5% patients without CHF ($p=0.022$) died. The worst survival of patients with ischemic genesis of CHF and osteoporosis was noted. The factors associated with an increased risk of death in CHF patients were the ischemic etiology of CHF (OR 8.33; 95% CI 1.11–62.4; $p=0.039$), male gender (OR 7.91; 95% CI 2.3–27.2; $p=0.001$), LV EF <45% (OR 2.52; 95% CI 1.01–6.27; $p=0.047$), low bone mineral density in femoral neck region ($p=0.016$, OR 4.3, 95% CI 1.3–17.2), comorbidity score (OR 1.19; 95% CI 1.04–1.37; $p=0.012$), a total score on the scale of assessment of clinical status in CHF (OR 1.13; 95% CI 1.03–1.24; $p=0.008$). **Conclusion.** All CHF patients had concomitant diseases, CKD and obesity were the most common pathologies. The ischemic etiology of CHF, along with the male gender, LV EF less than 45%, severe clinical status and high score on the Charlson comorbidity index turned out to be risk factors for death in outpatients aged 60 years and older with CHF.

Information about the corresponding author: Larina V. N., e-mail: larinav@mail.ru

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению как количества пациентов с ХСН, так и их возраста, что, в первую очередь, связано со старением населения [1]. ХСН встречается у 10–20% лиц в возрасте 70–80 лет и у 70% – в возрасте старше 90 лет. В Российской Федерации на долю лиц в возрасте от 60 до 79 лет приходится 65,5% случаев ХСН, при этом у 68,1% – имеется ХСН III–IV ФК [2, 3].

Люди пожилого и особенно старческого возраста практически не включались в большинство крупных исследований конца прошлого столетия, в которых изучались эффекты медикаментозной терапии или особенности течения ХСН. При этом лишь небольшая часть больных имела, как правило, одно или два сопутствующих заболевания, что было обусловлено требованиями исследования. В связи с этим в настоящее время в клинической практике существует ряд неопределенностей в ведении больных с ХСН старшей возрастной группы, особенно на догоспитальном этапе.

В пожилом возрасте, в отличие от более молодого возраста, ХСН редко встречается в виде изолированного заболевания. Старение организма неизбежно связано с формированием полиморбидности и гериатрических синдромов, которые затрудняют своевременную диагностику СН, ухудшают ее течение и качество жизни больных. С другой стороны, СН также провоцирует развитие и прогрессирование многих заболеваний и гериатрических состояний [3–7].

Большинство работ в отечественной и зарубежной литературе посвящены изучению влияния какого-либо одного заболевания на течение ХСН. Однако число работ, изучаю-

щих особенности течения СН на фоне нескольких сопутствующих заболеваний с учетом гериатрических состояний у лиц старшего возраста, наблюдающихся на поликлиническом этапе, на сегодняшний день ограничено.

Цель исследования

Проанализировать структуру полиморбидности с учетом гериатрических синдромов и их связь с неблагоприятным течением ХСН у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше.

Методы исследования

В открытое сравнительное нерандомизированное проспективное исследование было скринировано 310 больных с сердечно-сосудистой патологией. 80 больных в соответствии с критериями включения вошли в группу ХСН, 40 больных без ХСН – в группу сравнения. Критерии включения:

1. амбулаторные пациенты (мужчины и женщины) в возрасте 60 лет и старше;
2. ХСН II–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, развившаяся вследствие ИБС и/или АГ, диагностированная не менее 3 месяцев перед включением в исследование; отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в течение предшествующих 3 месяцев;
3. оптимальная визуализация сердца при ЭхоКГ исследовании, позволяющая провести расчет ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ).

Критерии исключения:

- хронические заболевания, воздействующие на костный метаболизм;

- гиперфункция щитовидной железы, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, ревматоидный артрит и другие заболевания, требующие назначения системных или ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов;
- уровень креатинина в сыворотке крови >221 мкмоль/л, гемодиализ, повышение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в три и более раз выше нормы, сопутствующая или в прошлом терапия бисфосфонатами, кальцитонином, эстрогенами, глюкокортикостероидами, препаратами витамина D или кальция;
- ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 месяцев перед исследованием;
- гемодинамически значимые пороки клапанов сердца, гипертрофическая кардиомиопатия; инфекционный эндокардит.

От каждого больного было получено письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании. Исследование было принято к сведению Этическим комитетом при РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Диагноз ХСН подтверждался симптомами и/или клиническими признаками (в покое или при физической нагрузке), объективными признаками дисфункции сердца (в покое), положительным ответом на терапию [2]. Функциональный статус больных оценивался с помощью классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Причина летального исхода устанавливалась на основании патологоанатомических результатов или заключения в медицинской карте амбулаторного пациента.

Включение пациентов в исследование проводилось в период с сентября 2014 года по декабрь 2017 года в ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1 ДЗМ». Продолжительность наблюдения за больными составила $24,1 \pm 13,0$ месяцев [медиана 24 (12; 48) мес].

Ожирение определяли в соответствии с классификацией ИМТ по ВОЗ: ИМТ $25-29,9$ кг/м² характеризовал избыточную массу тела, 30 кг/м² и более – ожирение [8].

Для оценки выраженности проявлений заболевания использовали «Шкалу оценки клинического состояния» (ШОКС) [9], сопутствующей патологии – индекс коморбидности, предложенный Mary Charlson [10].

Среди гериатрических синдромов оценивали встречаемость остеопороза, локомоторных падений, переломов, старческой астении. Критериями последней считались наличие хотя бы 3 признаков согласно шкале Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight (FRAIL) (табл.1) [11].

Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus 5800 («JP, Olympus Corporation», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ Москвы

«ДКЦ №1 ДЗМ». Концентрация N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определялась с помощью электрохемилюминесцентного анализа с использованием специализированной тест-системы Roche (Германия) pro-BNP II Elecsys «Cobase E».

Функциональное состояние почек оценивалось по уровням креатинина, мочевины, микроальбуминурии. Критерием анемии считали снижение уровня гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л – у женщин [12]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI [13].

Хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали согласно рекомендациям KDIGO 2012 при уровне СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², которая сохранялась на протяжении 3 месяцев и более, даже при отсутствии других маркеров повреждения почек [13].

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили в двухмерном (В-режиме) и доплеровских режимах (импульсно-волновом и постоянно-волновом) на аппарате Vivid-3 (General Electric, США). При ЭхоКГ исследовании придерживались рекомендаций, предложенных Американской ассоциацией ЭхоКГ [14, 15]. Сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ определялась при значении ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, с сохраненной – при значении ФВ ЛЖ $>45\%$ [2].

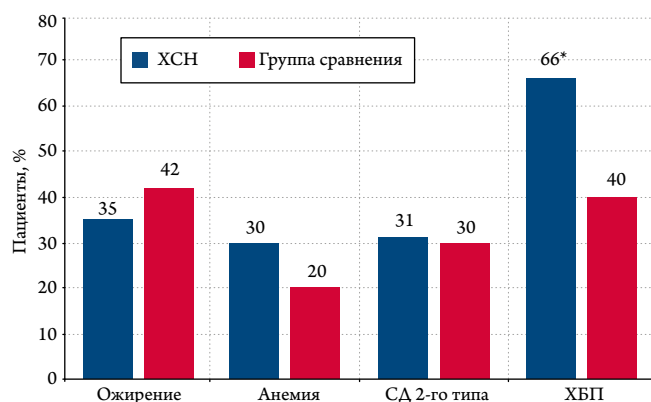
Денситометрическое исследование проводилось методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на аппарате Lunar Prodigy (General Electric, США). Исследовали минеральную плотность кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника (L2-L4) и шейке бедренной кости. Костную массу оценивали по содержанию минералов на единицу площади костной ткани (г/см²), а также от среднего показателя пиковой костной массы молодых женщин (Т-критерий) в стандартных отклонениях (СО). Т-критерий $-2,5$ и ниже расценивали как остеопороз [16]. При постановке диагноза остеопороза учитывались анамнестические данные и сопутствующие заболевания, способные влиять на показатели МПК.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов программ SPSS 21.0 и Stata 15. Описательная статистика качественных переменных представлена в виде частот и процентов, непрерывных количественных данных: при нормальном распределении в виде среднего значения (М) $\pm$ стандартное отклонение (SD), при ненормальном распределении – в виде медианы (Me) и 25-й и 75-й перцентилей распределения значений показателя (межквартильный размах). Нормальным принимали распределение, у которого критерий отличия Шапиро–Уилка от теоретически нормального распределения Гаусса по зна-

Таблица 1. Шкала FRAIL

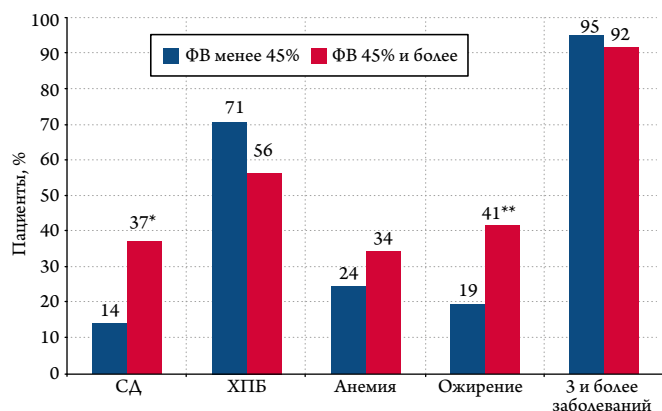
F atigue	Усталость (ощущение усталости большую часть времени в течение последних 4 недель)
R esistance	Соппротивление (затруднение или неспособность пройти лестничный пролет)
A erobic	Аэробный (затруднение или неспособность пройти квартал)
I llness	Болезни (имеется более 5 заболеваний)
L oss	Потеря массы тела (потеря более 5% от прежней массы в течение последних 6 месяцев)

Рисунок 1. Сопутствующие заболевания у пациентов с ХСН и группы сравнения



* – $p < 0,001$ – достоверность различий между группами.

Рисунок 2. Сопутствующие заболевания у больных с ХСН, в зависимости от ФВ ЛЖ



* – $p = 0,094$, ** – $p = 0,002$ – достоверность различий между группами.

чимости был более 0,05. Сравнение количественных признаков проводили по ранговому U-критерию Манна–Уитни, сравнение качественных – с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для оценки влияния признака применялся логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ выживаемости проведен с помощью логарифмического рангового критерия для категориальных переменных и однофакторной регрессии Кокса для непрерывных переменных. По результатам однофакторного анализа разработана модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Результаты представлены в виде

отношений рисков (ОР; отношение моментных рисков). Визуализация модели проведена с использованием кривых выживаемости. Для поиска порогового значения диагностического показателя использовался метод предложенный LiuX. [17]. Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографические и гемодинамические показатели больных ХСН и группы сравнения представлены в таблице 2.

Больные двух групп были сопоставимы по возрасту, полу, уровню образования, семейному положению. Причиной ХСН у 79% пациентов была ИБС, у 21% – АГ без клинико-электрокардиографических признаков ИБС. II ФК имели 56,3%, III ФК – 42,5%, IV ФК – 1,2% пациентов. Балл по ШОКС в группе пациентов с ХСН составил 4,0 (3,0; 6,0), длительность ХСН – 2 (1; 4) года.

При физикальном осмотре у 6 (7,5%) пациентов с ХСН имелись отеки, у 31 (38%) – пастозность голеней, у 10 (12,5%) – увеличение печени. Одышка в покое наблюдалась у 8 (10%), при нагрузке – у 16 (20%) пациентов. При аускультации мелкопузырчатые хрипы в легких выявлены у 7 (9%), набухание шейных вен – у 2 (2,5%) пациентов. АД ниже 100 мм рт. ст. отмечалась у 4 (5%), перебои в работе сердца – у 29 (36%) пациентов.

Сопутствующую патологию имели все 80 больных с ХСН: 5 (6,2%) – 2 и более; 74 (92,5%) – 3 и более заболеваний. В группе сравнения 92,5% больных имели сопутствующую патологию: 4 (10%) – 2 и более; 30 (75%) – 3 и более заболеваний.

При ХСН чаще встречалась комбинация из 3 и более любых заболеваний ($p = 0,008$), а ХБП (66%) и ожирение (35%) оказались наиболее частой патологией (рис. 1).

Комбинация 3 и более заболеваний при ХСН встречалась практически с одинаковой частотой, как при низкой, так и сохраненной ФВ ЛЖ. При ФВ ЛЖ 45% и более чаще встречалось ожирение ($p = 0,002$) (рис. 2).

Встречаемость сопутствующих заболеваний у лиц с ХСН пожилого и старческого возраста оказалась сопоставимой (табл. 3).

Встречаемость гериатрических синдромов у пациентов с ХСН и группы сравнения представлена на рисунке 3.

Таблица 2. Клинико-демографические, гемодинамические, ЭхоКГ и лабораторные показатели больных ХСН и группы сравнения

Показатель	Группа ХСН (n=80)	Группа сравнения (n=40)	p
Пол (муж/жен), %	(44/56)	(45/55)	0,896
Возраст, годы	75,0 (70,5; 79,0)	72,0 (69,0; 76,0)	0,093
Высшее образование, n (%)	44 (55)	27 (67)	0,191
Проживание с семьей, n (%)	69 (86)	39 (97)	0,086
Курение, n (%)	12 (15)	2 (5)	0,126
ИМТ, кг/м ²	28,3 (24,4; 31,4)	28,3 (26,0; 32,8)	0,236
АГ, n (%)	76 (95)	27 (67)	<0,001
ФП, n (%)	31 (39)	4 (10)	0,001
ФВ ЛЖ, %	57 (44; 60)	62 (55; 65)	0,001
КДР ЛЖ, см	5,0 (4,7; 5,6)	4,8 (4,6; 5,0)	0,106
КСР ЛЖ, см	3,7 (3,4; 3,9)	3,3 (2,8; 3,6)	0,004
ЛП, см	4,2 (4,0; 4,5)	3,9 (3,7; 4,0)	<0,001
КДО ЛЖ, мл	105 (85; 129)	100 (83; 116)	0,388
КСО ЛЖ, мл	44 (35; 68)	40 (29; 44)	0,032
МЖП, см	1,2 (1,1; 1,3)	1,1 (1,0; 1,2)	0,077
Р _{сист.} ЛА, мм рт. ст.	32 (29; 35)	28 (26; 30)	0,007
Гемоглобин г/л	130 (122; 140)	135 (128; 144)	0,178
Калий, ммоль/л	4,7 (4,4; 5,0)	4,4 (4,0; 4,8)	0,018
Натрий, ммоль/л	143 (140; 144)	143 (140; 144)	0,340
Мочевая кислота, ммоль/л	395 (313; 470)	335 (262; 396)	0,041
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,0; 6,5)	5,6 (5,0; 6,3)	0,479
ЛПНП, ммоль/л	2,6 (2,0; 3,5)	3,1 (2,2; 3,6)	0,498
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,0; 2,2)	1,5 (1,2; 2,1)	0,380
Креатинин, ммоль/л	105,0 (86,0; 120,7)	97,0 (88,0; 104,0)	0,458
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	50 (44; 62)	58 (51; 64)	0,189
NT-proBNP, пг/мл	672 (217; 2000)	116 (102; 178)	0,045
Кальций общий, ммоль/л	2,4 (2,3; 2,5)	2,4 (2,3; 2,5)	0,408
Фосфор, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	0,259
Микроальбуминурия, мг/л	32,2 (22,6; 50,0)	29,0 (19,2; 38,4)	0,419
Т-критерий, бедро	-2,1 (-2,9; -1,3)	-1,4 (-2,1; -0,9)	0,064
Т-критерий, позвоночник	-0,9 (-1,9; -0,2)	-1,0 (-1,8; -0,0)	0,653
МПК бедро, г/см ²	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,052
МПК позвоночник, г/см ²	1,0 (0,8; 1,2)	1,1 (0,8; 1,3)	0,297

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; p – для различий при сравнении групп больных.

АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ЛП – левое предсердие, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, МЖП – межжелудочковая перегородка, Р_{сист.} ЛА – систолическое давление в легочной артерии, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического фермента, МПК – минеральная плотность кости.

Таблица 3. Сопутствующая патология у больных с ХСН в зависимости от возраста

Показатель	Возраст до 75 лет (n=35)	Возраст 75 лет и старше (n=45)	p
Три и более заболеваний, n (%)	33 (94)	41 (91)	0,595
Сахарный диабет n (%)	12 (34)	13 (29)	0,605
Анемия, n (%)	9 (26)	16 (35)	0,347
Хроническая болезнь почек, n (%)	17 (48)	31 (69)	0,068
Ожирение, n (%)	14 (40)	14 (31)	0,555

Таблица 4. Наиболее частые комбинации сопутствующих заболеваний у пациентов с ХСН в пожилом и старческом возрасте

Заболевания	До 75 лет, n=35	75 лет и старше, n=45	p
СД + хроническая болезнь почек, n (%)	5 (14)	10 (22)	0,540
Ожирение + хроническая болезнь почек, n (%)	6 (17)	12 (27)	0,459
Остеопороз + хроническая болезнь почек, n (%)	7 (20)	15 (33)	0,284
Анемия + СД, n (%)	4 (11)	6 (13)	0,933
Ожирение + СД, n (%)	8 (23)	6 (13)	0,415

Рисунок 3. Гериатрические синдромы у лиц с ХСН и группы сравнения

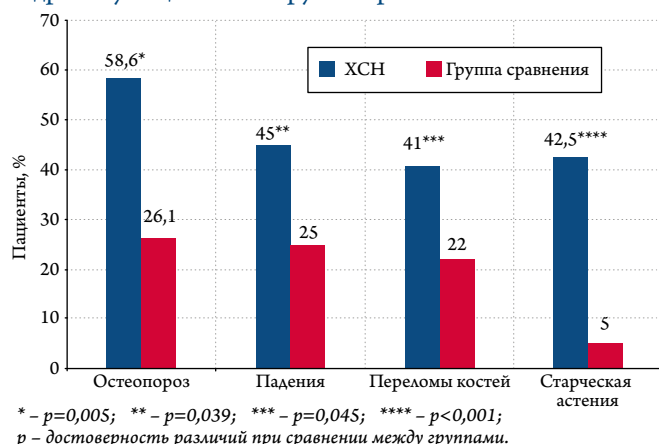
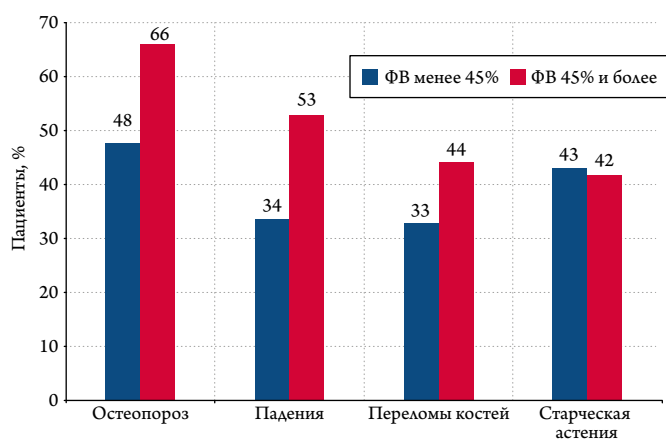


Рисунок 4. Гериатрические синдромы у лиц с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ



У больных с ХСН и разной ФВ ЛЖ наблюдалась сопоставимая встречаемость остеопороза ($p=0,768$), падений ($p=0,980$), переломов ($p=0,549$) и старческой астении ($p=0,828$) (рис. 4), однако при сравнении больных разного возраста отмечено преобладание старческой астении в возрасте 75 лет и старше (рис. 5).

Возраст 75 лет и старше (ОШ 6,0; 95% ДИ: 2,1–17,5; $p=0,001$), ХБП (ОШ 18,9; 95% ДИ: 5,2–20,2; $p<0,001$), остеопороз (ОШ 4,5; 95% ДИ: 1,3–15,8; $p=0,019$), ИМ в анамнезе (ОШ 6,8; 95% ДИ: 2,2–20,8; $p=0,001$) ассоциировались с синдромом старческой астении.

Комбинации остеопороза и ХБП (28%), ожирения и ХБП (23%) оказались наиболее частыми в группе амбулаторных больных с ХСН, сочетание ожирения и ХБП (28%), а также ожирения и СД (18%) – в группе сравнения.

Сочетание остеопороза и ХБП чаще встречалось при ХСН ($p=0,044$) и наблюдалась тенденция к большей частоте комбинации ожирения и ХБП в группе сравнения ($p=0,069$).

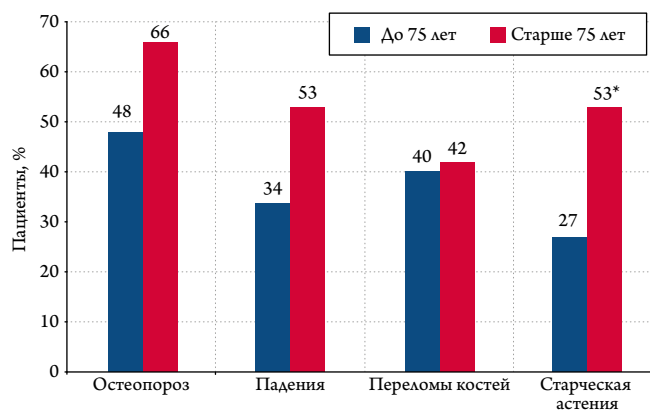
Комбинация остеопороза и ХБП ($p<0,001$) оказалась наиболее частой в группе лиц с ХСН и низкой ФВ ЛЖ,

Таблица 5. Факторы, ассоциируемые с повышенным риском летального исхода у больных с ХСН в возрасте 60 лет и старше

Показатель	ОР	95% ДИ	p
Ишемическая этиология ХСН	8,33	1,11–62,4	0,039
Мужской пол	7,91	2,3–27,2	0,001
МПК шейки бедренной кости менее 0,808 г/см ²	4,27	1,33–17,2	0,016
ФВ ЛЖ < 45%	2,52	1,01–6,27	0,047
Коморбидность, 3 балла и выше	1,19	1,04–1,37	0,012
ШОКС, 4 балла и выше	1,13	1,03–1,24	0,008

ОР – относительный риск, МПК – минеральная плотность кости, ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Рисунок 5. Гериатрические синдромы у лиц с ХСН в зависимости от возраста



* – $p=0,047$ – достоверность различий между группами.

ожирения и СД ($p=0,034$) – в группе с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ. У лиц с ХСН пожилого и старческого возраста различий во встречаемости комбинации заболеваний установлено не было (табл. 4).

В целом по группе за период наблюдения умерло 19 из 80 (24%) больных с ХСН и 2 из 40 (5%) – из группы сравнения, $p=0,022$. Отмечена худшая выживаемость больных при наличии ишемического генеза ХСН (рис. 6) и остеопороза (рис. 7).

Факторы, независимо ассоциируемые с повышенным риском летального исхода у больных с ХСН в возрасте 60 лет и старше, представлены в таблице 5.

Эмпирические оптимальные значения (точка отсечения) для МПК бедра составили 0,808 г/см², для коморбидности – 3 балла, для ШОКС – 4 балла.

Обсуждение

В последние годы проводится большое количество исследований, изучающих клинические особенности течения ХСН, с целью прояснения аспектов, направленных на предотвращение развития декомпенсации клинического состояния и улучшение прогноза жизни.

Количество многоцентровых клинических исследований с участием мультиморбидных пациентов с ХСН на сегодняшний день ограничено, хотя показано, что сопутствующее нарушение функций других органов нередко оказывает больше негативного влияния на прогноз, чем изолированное тяжелое течение одного заболевания [6].

Н. Ni и J. Хи свидетельствуют о возрастающей роли полиморбидности в неблагоприятном течении ХСН в последние годы. Так, если в 2000 году вклад заболеваний не сердечного-сосудистого происхождения в летальность больных с ХСН составил 29%, то в 2014 году – уже 34% [18].

В проведенном нами исследовании приняли участие 80 амбулаторных пациентов с ХСН в возрасте от 60 до 89 лет. Ишемическая этиология ХСН была у 79% больных, тяжесть ХСН соответствовала II ФК (у 56,3%) и III ФК (у 42,5%). Более половины больных имели высшее образование (55%), 86% – жили с семьей, 38% – имели избыточную массу тела, 44% – дислипидемию, 16% – курили. У всех больных с ХСН выявлена сопутствующая патология, у 92,5% – 3 и более заболеваний.

Наиболее часто при ХСН встречались ХБП (у 66%) и ожирение (у 35%), а также сочетание остеопороза и ХБП (28%), ожирения и ХБП (23%). При низкой ФВ ЛЖ отмечена высокая частота сочетания остеопороза и ХБП (33%), при сохраненной ФВ ЛЖ – ожирения и СД (24%). По сравнению с группой сравнения при ХСН преобладала комбинация остеопороза и ХБП ($p=0,044$).

Наши результаты согласуются с данными других исследователей, согласно которым встречаемость комплексной сопутствующей патологии при ХСН достаточно высокая и нарастает в последние годы [19]. Согласно данным G. Laux и соавт., наибольшая доля сопутствующих заболеваний зарегистрирована при ХСН – 92%, в том числе около четверти больных имели одно, 23% – два, 21% – три и 22% четыре или более дополнительных хронических заболеваний [20].

По данным многоцентрового проспективного исследования The Heart Failure Pilot Survey of the EURObservational Research Programme (EORP), у 74% амбулаторных больных с ХСН имелось не менее одного сопутствующего заболевания, а в возрасте старше 60 лет отмечалась множественная патология и ее связь с тяжестью клинических проявлений СН у всех больных [21].

К сопутствующим заболеваниям, неблагоприятно влияющим на прогноз больных с ХСН, особенно в пожилом возрасте, относится ХБП, которая встречается у 50% больных, а с возрастом ее частота неуклонно нарастает, что мы и наблюдали у больных, включенных

Рисунок 6. Кумулятивное дожитие больных с ХСН в возрасте 60 лет и старше в зависимости от наличия или отсутствия ишемической этиологии ХСН

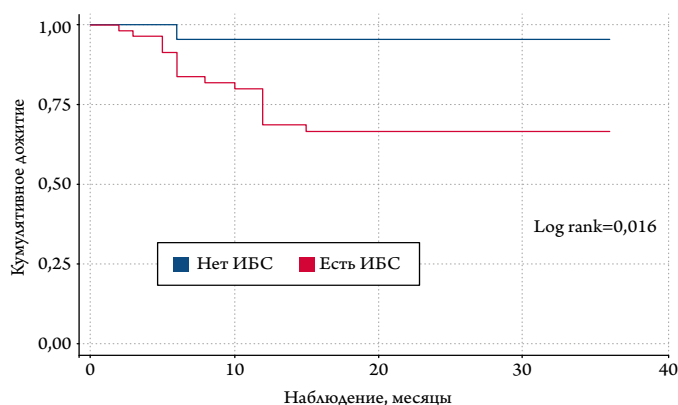
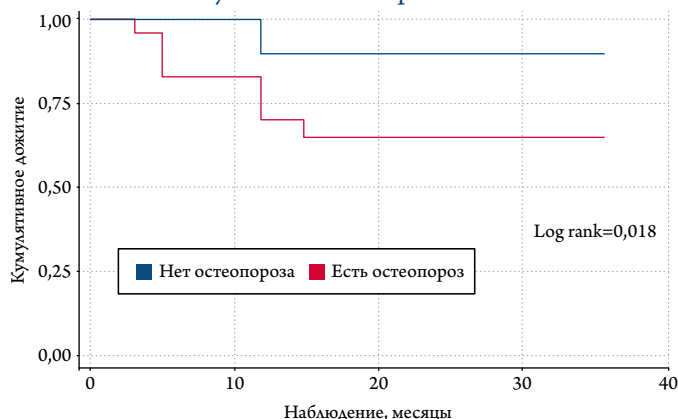


Рисунок 7. Кумулятивное дожитие больных с ХСН в возрасте 60 лет и старше в зависимости от наличия или отсутствия остеопороза



в наше исследование [22, 23]. Достижения последних лет свидетельствуют об общности механизмов развития и прогрессирования ХСН и ХБП. Следует учитывать, что основную массу больных с патологией почек при ХСН составляют лица пожилого возраста, у которых по мере старения не только снижается функциональное состояние почек, но и на органы-мишени влияют сопутствующие заболевания, такие как СД, дислипидемия, АГ, усугубляя течение основного заболевания [24].

Ожирение оказалось второй по частоте патологией у лиц в возрасте 60 лет и старше с ХСН (у 35% больных), что также соответствует современным данным [22].

В нашем исследовании остеопороз был выявлен у 58,6% больных с ХСН. ХСН и остеопороз – хронические заболевания с высокой распространенностью и развитием осложнений в виде декомпенсации при ХСН и переломов костей при остеопорозе, а старший возраст, курение, хроническое воспаление, неконтролируемая артериальная гипертензия, СД, ХБП и другие состояния объединяют эти заболевания [25].

Показана более высокая вероятность развития ХСН у лиц с наличием остеопороза, чем без этого заболевания. Так, при наблюдении в течение $7,1 \pm 3,5$ лет совокупная заболеваемость ХСН при остеопорозе была на 2,24% выше, чем без остеопороза ($p < 0,001$). Общая частота ХСН составила 10,3% на 1000 человеко-лет в группе пациентов с остеопорозом в отличие от группы контроля (7,62 на 1000 человеко-лет), ОШ 1,13 (95% ДИ: 1,06–1,21) [26].

Существующие данные свидетельствуют о значении уменьшения не только костной массы, но и ее прочности из-за предшествующих переломов, что рассматривается как ФР возникновения переломов в будущем [27]. Согласно полученным нами данным за период наблюдения переломы разных отделов скелета при наличии сопутствующего остеопороза возникли у 17,6% больных с ХСН и ни у одного – без остеопороза.

По мере старения организма снижается прочность и плотность кости, истончаются трабекулы и разрушается трабекулярная сеть, изменяются процессы костного ремоделирования, анатомические особенности кости, толщина кортикального слоя, архитектура трабекул и другие параметры. Выраженность нейромышечной недостаточности находится в прямой связи с минерализацией кости, в связи с чем параллельно с уменьшением плотности кости происходит снижение мышечной силы, дегенерация миофибрилл, нарушение баланса тела и походки. В сочетании с замедленной возрастной реакцией эти нарушения ведут к локомоторным падениям и нарастанию риска переломов [28].

Существующие у пациента сопутствующие заболевания, а также дополнительное наличие гериатрических состояний находятся в сложных патогенетических взаимоотношениях, способствуя ухудшению клинического состояния и неблагоприятному прогнозу. В настоящее время гериатрическим синдромам не уделяется должного внимания в терапевтической практике, особенно на догоспитальном этапе, что, возможно, объясняется недостаточной осведомленностью врачей об их наличии и последствиях.

Синдром старческой астении рассматривается в качестве крайнего проявления возрастных изменений, приводящих к накоплению разных заболеваний, и является характеристикой состояния здоровья лиц старшего возраста [29, 30]. Для предварительного выявления синдрома старческой астении в мировой гериатрической практике было предложено несколько десятков шкал и опросников, среди которых шкала FRAIL. Ни один из опросников, включая FRAIL, не был валидирован в нашей стране, что, безусловно, ограничивает возможность их использования. Шкала FRAIL является

достаточно простой, скрининговой и валидированной для выявления старческой астении в широкой клинической практике, что и явилось основанием для ее использования в нашей работе. Тем более, что в России для скрининга старческой астении в повседневной клинической практике опросник «Возраст не помеха» был разработан и валидирован позже [31], чем период проведения исследования. Согласно нашим данным критериям старческой астении по шкале FRAIL соответствовали 42,5% больных с ХСН и 5% – группы сравнения в возрасте 60 лет и старше. В возрасте от 60 до 75 лет старческая астения была выявлена у 27%, 75 лет и старше – у 53% больных ($p = 0,047$).

На сегодняшний день данных по распространенности старческой астении при ХСН недостаточно. В единичных работах представлены данные, свидетельствующие о наличии этого синдрома у 25% пациентов ХСН и у 70% – среди лиц старше 80 лет [21].

ХСН и старческая астения сосуществуют довольно часто, имеют общие патогенетические механизмы и клинические проявления, а их встречаемость увеличивается с возрастом. Хроническое воспаление, активация провоспалительных цитокинов, иммунных механизмов, ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, эндотелина и других факторов объединяют эти два состояния [32]. А такие клинические проявления, как слабость, утомляемость, непреднамеренная потеря массы тела, снижение мобильности характерны как для ХСН, так и старческой астении (перекрестные симптомы), что следует принимать во внимание при осмотре пациента.

Объяснением высокой частоты старческой астении у пациентов с ХСН, находившихся под нашим наблюдением, может быть наличие у многих из них остеопороза, ФР (дислипидемия, малоподвижный образ жизни) и сопутствующих заболеваний. Факторами, независимо связанными с синдромом старческой астении, оказались возраст старше 74 лет (ОШ 2,9) и падения в анамнезе (ОШ 3,3), что согласуется с данными, рассматривающими склонность к падениям в качестве одного из компонентов старческой астении [33, 34].

В процессе старения нарастает адренергическая дисрегуляция, снижается интенсивность метаболических процессов и формируется возраст-зависимая саркопения – фактор снижения мышечной силы, мобильности, изменения осанки и нарушения баланса с синдромом падений [29]. Согласно систематическому анализу публикаций за период с 1973 по июнь 2013 года падения были зафиксированы у 43% пациентов пожилого возраста с ХСН, что превышало частоту последних в общей популяции лиц аналогичного возраста [35]. Согласно данным С. В. Тополянской с соавт. у больных

Моксонитекс

МОКСОНИДИН

селективный агонист
11-имидазолиновых рецепторов¹



Гипотензивное средство центрального действия, рекомендованное как для экстренного снижения АД, так и для длительного применения.^{2,3}



**ОБЕСПЕЧИВАЕТ
РЕФЛЕКТОРНЫЙ
КОНТРОЛЬ**
над симпатической
нервной системой¹



**УМЕНЬШАЕТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ НА 21%**
у пациентов с ожирением
и инсулинорезистентных
пациентов с умеренной
степенью тяжести АГ¹

Моксонитекс
МОКСОНИДИН

ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ АД
в комбинированной терапии АГ
у пациентов **С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**⁴

КОНТРОЛИРУЕТ АД,
значительно улучшая
качество жизни пациенток
В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ⁵



Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Моксонитекс. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: моксонидин. Регистрационный номер: ЛСР-000084/10. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,2 мг, 0,4 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к моксонидину или любому другому компоненту препарата; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения ритма сердца (выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин в покое), синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль/л) и проведение гемодиализа; одновременное применение с трициклическими антидепрессантами; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: достоверных исследований применения моксонидина у беременных не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический эффект. Клинических данных о негативном влиянии на течение беременности нет. Однако следует применять препарат Моксонитекс беременным только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Моксонидин проникает в грудное молоко; женщинам в период лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание или отменить препарат. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: моксонитекс принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Режим дозы подбирается индивидуально. При отсутствии иных предписаний Моксонитекс следует назначать в следующих дозах: в качестве начальной дозы – 0,2 мг препарата утром. При недостаточном терапевтическом эффекте дозу через 3 недели увеличивают до 0,4 мг/сут однократно или в 2 приема. Максимальная суточная доза – 0,6 мг, максимальная однократная доза – 0,4 мг. У пациентов с умеренно выраженными поражениями функции почек (КК 30–60 мл/мин) однократная доза не должна превышать 0,2 мг, а максимальная суточная доза – 0,4 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: головокружение (вертиго), головная боль, сонливость, бессонница, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожный зуд, кожная сыпь, боль в спине, астения. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во время лечения необходим регулярный контроль АД, ЧСС и выполнение ЭКГ. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Моксонитекс первыми отменяют бета-адреноблокаторы, и лишь спустя несколько дней – препарат Моксонитекс. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ: влияние препарата Моксонитекс на способность к вождению транспортных средств или управлению техникой изучено не было. Однако принимая во внимание возможность возникновения головокружения и сонливости, больным следует соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс[®] в сравнении с плацебо. 2. Руксин В. В. и др. «Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи.» Скорая медицинская помощь. 10,2 (2009); 11–21. 3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва, 2013. – 63 с. 4. Abellán, José, et al. «Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients.» Kidney International 67 (2005): S20–S24. Описание исследования: открытое, мультицентровое наблюдательное исследование, 112 пациентов (61 мужчина, 51 женщина) с артериальной гипертензией и избыточной массой тела; возраст 61,2 ± 10,6 года, окружность талии 111,7 ± 14,1 см; 0,4 мг моксонидина добавляли к предшествующей антигипертензивной терапии. Продолжительность лечения 6 месяцев. Снижение САД было на 23 мм рт. ст., ДАД – 12,9 мм рт. ст. (p < 0,05).

5. Подзолков В. И., Брагина А. Е. и Маколкин В. И. «Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе.» Кардиология 11 (2002): 32–35.

RU1901952422

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis
Division

старческого возраста с ХСН ($86,9 \pm 4,6$ лет) в 40,5% случаев регистрировались переломы (в большинстве случаев, дистального отдела предплечья) и в 51,4% – падения [36].

Мы наблюдали падения в течение предшествующего года до включения в исследование у 45%, переломы костей скелета – у 41% пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения факторов, ассоциируемых с падениями и последующими повреждениями, для разработки мер по их профилактике.

Выживаемость больных с ХСН остается крайне низкой, составляя около 50% и 10% в течение 5 и 10 лет, соответственно [37]. В Российской Федерации смертность больных в течение года достигает 12%, а после выписки из стационара в связи с декомпенсацией ХСН в течение года умирает каждый четвертый пациент [38].

Согласно данным Koudstaal S. и соавт. [39] медиана возраста больных, у которых возникла ХСН, в амбулаторной практике составила 78,8 лет, у госпитализированных – 80,4 лет, у амбулаторных и госпитализированных – 79,8 лет. У всех больных имелась сопутствующая патология. За период наблюдения 1,7 ($0,22$; $4,43$) лет было зарегистрировано 51903 смертей, из которых 33,1% случились в течение первых 3 месяцев. После поправки на пол и возраст ХСН тесно ассоциировалась с летальным исходом, а многофакторный анализ подтвердил, что старший возраст является предиктором летального исхода. В исследовании Е. В. Фроловой [40] на протяжении периода наблюдения за пациентами в течение 18 месяцев показан вклад снижения функциональных возможностей в смертность лиц старческого возраста с ХСН, что свидетельствует о необходимости оценки гериатрических синдромов уже на догоспитальном этапе.

Недавний ретроспективный анализ выживаемости пациентов с ХСН или с онкологическими заболеваниями, который проводился спустя 15 лет после первого сравнения этих пациентов в Шотландии в 1991 году, подтвердил «злокачественность» СН. В исследование были включены 56 658 амбулаторных пациентов в возрасте $69,16 \pm 12,76$ лет с впервые установленным диагнозом ХСН и с наиболее значимыми онкологическими заболеваниями, которые наблюдались на протяжении 10 (медиана – 2,04) лет. У мужчин с ХСН 5-летняя выживаемость составила 55,8% и была хуже, чем у мужчин с раком предстательной железы или мочевого пузыря, но лучше, чем с колоректальным раком и раком легких. У женщин с ХСН 5-летняя выживаемость составила 49,5% и была ниже, чем у женщин при раке молоч-

ной железы, но выше, чем при раке яичников, легких и колоректальном раке [4].

Согласно данным, полученным в нашем исследовании, за период наблюдения $26,6 \pm 13,0$ месяцев (медиана 24 (12; 48) мес.) умерло 24% больных с ХСН и 5% – из группы сравнения, $p=0,022$. Риск наступления смерти при ХСН был выше у больных с ИБС (ОР 8,33, $p=0,039$) и перенесенным ИМ (ОР 3,48, $p=0,027$), у мужчин (ОР 7,91, $p=0,001$), у больных с низкой МПК в области шейки бедра (ОР 4,27, $p=0,016$) и высоким (3 и более) баллом по шкале коморбидности Charlson (ОР 1,19, $p=0,012$).

Наши данные согласуются с результатами Boriani G. и соавт., согласно которым выживаемость больных с ХСН в течение 5 лет наблюдения составила 62–64%. Исследователи выделили ряд предикторов неблагоприятного течения заболевания (смертность, госпитализация, пересадка сердца), среди которых оказался старший возраст и сочетанная сопутствующая патология, оцененная по индексу коморбидности Charlson [41].

Закключение

Сопутствующую патологию имели все больные в возрасте 60 лет и старше с ХСН, включенные в исследование. ХБП и ожирение оказались наиболее распространенной патологией. Сочетание трех и более заболеваний встречалось с одинаковой частотой у пациентов как с низкой, так и с сохраненной ФВ ЛЖ.

Локомоторные падения, переломы костей скелета, остеопороз, старческая астения встречались чаще при ХСН, чем в группе сравнения. Старческая астения чаще имела у лиц в возрасте 75 лет и старше, чем у лиц в возрасте от 60 до 74 лет. Комбинации остеопороза и ХБП, ожирения и ХБП оказались наиболее частыми у больных с ХСН

Факторами, независимо связанными с синдромом старческой астении, оказались ХБП, остеопороз и ИМв анамнезе.

За период наблюдения умерло 24% больных с ХСН. Ишемическая этиология ХСН наряду с мужским полом, низкой МПК в области шейки бедренной кости (менее $0,808$ г/см²), ФВ ЛЖ менее 45%, выраженным клиническим состоянием по ШОКС (4 балла и более) и высоким баллом по шкале коморбидности (3 балла и более) оказались ФР летального исхода у больных с ХСН в возрасте 60 лет и старше.

Ограничения исследования

В данном исследовании принимали участие пациенты, наблюдающиеся на догоспитальном этапе, что необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов.

Выбор ФВ ЛЖ в значении 45% был обусловлен тем, что на момент начала исследования мы руководствовались рекомендациями ОССН 2013 года, в которых представлена информация, что «...значительная часть больных СН имеет нормальную или почти нормальную ФВ ЛЖ (>45–50%) ...». Среди пациентов, включенных в наше исследование, случайным образом не оказалось лиц с ФВ ЛЖ от 46 до 49%, в связи с этим пациенты, отнесенные к группе с сохраненной ФВ ЛЖ, действительно имели ФВ ЛЖ 50% и более.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S et al. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study. JACC: Cardiovascular Imaging. 2018;11(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.08.007
2. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteyev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (7):379–472. [Russian: Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареєв Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379–472.]
3. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58 (6S): 8–164. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
4. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland: Outcomes in heart failure and cancer. European Journal of Heart Failure. 2017;19(9):1095–104. DOI: 10.1002/ehf.822
5. Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P., Kotovskaya Yu.V., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. Kardiologiia. 2018;58 (12S): 42–72. [Russian: Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Лопатин Ю.М., Мареєв В.Ю. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов общества специалистов по сердечной недостаточности, российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;58(12S):42–72]. DOI: 10.18087/cardio.2560
6. Boriani G, Malavasi VL. Patient outcome after implant of a cardioverter defibrillator in the ‘real world’: the key role of co-morbidities. European Journal of Heart Failure. 2017;19(3):387–90. DOI: 10.1002/ehf.743
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
8. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. National clinical guidelines for obesity: concept and perspectives. Journal of Volgograd State Medical University. 2017;1(61):134–40. [Russian: Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2017;1(61):134–40]
9. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. Principles of rational treatment of chronic heart failure. -M.: Media Medika;2000. – 266 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Мареєв В.Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. – М.: Медиа Медика; 2000. – 266с]
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. Journal of Chronic Diseases. 1987;40(5):373–83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
11. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. The journal of nutrition, health & aging. 2012;16(7):601–8. DOI: 10.1007/s12603-012-0084-2
12. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. [Internet] Available at: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>
13. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International supplements. 2013;3(1):1–150. [Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf]
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
15. Schiller N., Osipov M.A. Clinical echocardiography. 2nd edition. – M.: Praktika;2005. – 344 p. [Russian: Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. – М.: Практика, 2005. – 344с]. ISBN 5-89816-049-3
16. Mel'nichenko G.A., Belaya J.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of Endocrinology. 2018;63 (6):392–426. [Russian: Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические

На момент начала исследования в нашей стране отсутствовали конкретные унифицированные рекомендации для оценки синдрома старческой астении у пациентов старшей возрастной группы. Мы использовали обобщенные критерии данного синдрома, в связи с чем полученные нами результаты не могут распространяться на всю популяцию пациентов в возрасте 60 лет и старше.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017;63(6):392-426. DOI: 10.14341/probl2017636392-426
17. Liu X. Classification accuracy and cut point selection. *Statistics in Medicine*. 2012;31(23):2676–86. DOI: 10.1002/sim.4509
18. Ni H, Xu J. Recent Trends in Heart Failure-related Mortality: United States, 2000-2014. *NCHS data brief*. 2015;231:1–8. PMID: 26727546
19. Steinmann E, Brunner-La Rocca H-P, Maeder MT, Kaufmann BA, Pfisterer M, Rickenbacher P. Is the clinical presentation of chronic heart failure different in elderly versus younger patients and those with preserved versus reduced ejection fraction? *European Journal of Internal Medicine*. 2018;57:61–9. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.06.005
20. Laux G, Kuehlein T, Rosemann T, Szecsenyi J. Co- and multimorbidity patterns in primary care based on episodes of care: results from the German CONTENT project. *BMC Health Services Research*. 2008;8(1):14. DOI: 10.1186/1472-6963-8-14
21. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey: Co-morbidities in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(1):103–11. DOI: 10.1002/ehf.30
22. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*. 2018;271:132–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001
23. Sitnikova M.Yu., Lyasnikova E.A., Yurchenko A.V., Trukshina M.A., Kuular A.A., Galenko V.L. et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN hoSPital Heart Failure Registry – RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2018;58(10S):9–19. [Russian: Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А., Юрченко А. В., Трукшина М. А., Куулар А. А., Галенко В. Л. и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSPital Heart Failure Registry – RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(10S):9-19]. DOI: 10.18087/cardio.2483
24. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*. 2017;103(23):1848–53. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310794
25. Xing W, Lv X, Gao W, Wang J, Yang Z, Wang S et al. Bone mineral density in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:343–53. DOI: 10.2147/CIA.S154356
26. Chiu C-Z, Yeh J-H, Shyu K-G, Hou S-M, Lin C-L, Liang J-A. Can osteoporosis increase the incidence of heart failure in adults? *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33(6):1119–25. DOI: 10.1080/03007995.2017.1308343
27. Gerber Y, Melton LJ, Weston SA, Roger VL. Osteoporotic Fractures and Heart Failure in the Community. *The American Journal of Medicine*. 2011;124(5):418–25. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.11.029
28. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, Solmi M, Cooper C, Harvey NC et al. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(5):1126–35. DOI: 10.1002/jbmr.3089
29. Morley JE. Frailty and Sarcopenia: The New Geriatric Giants. *Revista De Investigacion Clinica*. 2016;68(2):59–67. PMID: 27103041
30. Tkacheva O. N., Runikhina N. K., Ostapenko V. S., Sharashkina N. V. Seven questions for elderly in the practice of primary care physicians. *Advances in gerontology*. 2017;30(2):231–5. [Russian: Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Остапенко В. С., Шарашкина Н. В. Семь вопросов для пожилых в практике врача первичного звена. *Успехи геронтологии*. 2017;30(2):231-5]
31. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitarjan E.A., Onuchina Yu.S. et al. Validation of the questionnaire for screening frailty. *Advances in gerontology*. 2017;30(2):236–42. [Russian: Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян Э.А., Онучина Ю.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии*. 2017;30(2):236-42]
32. Leng S, Chen X, Mao G. Frailty syndrome: an overview. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;9:433–41. DOI: 10.2147/CIA.S45300
33. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2004;59(3):M255–63. DOI: 10.1093/gerona/59.3.M255
34. Kotovskaya Yu.V., Rozanov A.V., Kurashev D.Kh., Runikhina N.K., Schedrina A.Yu., Tkacheva O.N. et al. Problems of management of heart failure patients of older age groups. *RMJ. Medical review*. 2018;2(8–1):24–6. [Russian: Котовская Ю. В., Розанов А. В., Курашев Д. Х., Рунихина Н. К., Щедрина А. Ю., Ткачева О. Н. и др. Проблемы ведения сердечной недостаточности у пациентов старших возрастных групп. *Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение*. 2018;2(8-1):24-6]
35. Lee K, Pressler SJ, Titler M. Falls in Patients With Heart Failure: A Systematic Review. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2016;31(6):555–61. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000292
36. Topolyanskaya S.V., Osipovskaya I.A., Lifanova L.S., Eliseeva T.A., Vakulenko O.N. Mineral density and metabolism of bone tissue in patients with chronic heart failure insufficiency of senior age. *Archive of internal medicine*. 2017;7(3):205–11. [Russian: Тополянская С. В., Осиповская И. А., Лифанова Л. С., Елисева Т. А., Вакуленко О. Н. Минеральная плотность и метаболизм костной ткани у больных хронической сердечной недостаточностью старческого возраста. *Архивъ внутренней медицины*. 2017;7(3):205-11]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-3-205-211
37. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide: Addressing heart failure. *ESC Heart Failure*. 2014;1(1):4–25. DOI: 10.1002/ehf2.12005
38. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Краием Н., Бадин Ю. В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
39. Koudstaal S, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Gho JM, Shah AD, Yu N et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people: Prognosis of HF recorded in primary care, acute HF admissions, or both. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(9):1119–27. DOI: 10.1002/ehf.709
40. Frolova E.V. The clinical features of heart failure in elderly and old age. *Kardiologiya*. 2018;58(8S):4–11. [Russian: Фролова Е. В. особенности клинической картины сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте. *Кардиология*. 2018;58(8S):4-11]. DOI: 10.18087/cardio.2487
41. Boriani G, Berti E, Belotti LMB, Biffi M, De Palma R, Malavasi VL et al. Cardiac device therapy in patients with left ventricular dysfunction and heart failure: ‘real-world’ data on long-term outcomes (mortality, hospitalizations, days alive and out of hospital). *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(6):693–702. DOI: 10.1002/ehf.509

Статья поступила 27.01.19 (Received 27.01.19)

Мареев Ю. В.¹, Гарганеева А. А.², Тукиш О. В.², Реброва Т. Ю.², Аникина Д. В.², Мареев В. Ю.³

¹ – ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, Москва, 101000, Петроверигский пер., 10

² – Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Томск, Киевская, 111 а

³ – «МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова», 119192, Москва, Ломоносовский пр-кт, 27, к. 10

СЛОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДИССОНАНС МЕЖДУ КЛИНИКОЙ, ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ, ВЕЛИЧИНОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ И ШКАЛОЙ H2FPEF

Ключевые слова: ХСН; СНсФВ; шкала H2FPEF; МНУП

Ссылка для цитирования: Мареев Ю. В., Гарганеева А. А., Тукиш О. В., Реброва Т. Ю., Аникина Д. В., Мареев В. Ю.

Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF. Кардиология. 2019;59(12S):37–45

РЕЗЮМЕ

Цель данной пилотной работы – оценить, у какого количества пациентов, выписанных из стационара с диагнозом хронической сердечной недостаточности (ХСН) и имеющих фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$, наличие СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) подтверждается в соответствии с критериями ESC 2016, российских рекомендаций 2017 года, уровнями мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и шкалой H2FPEF. *Материалы и методы.* В исследование было включено 42 пациента (24 мужчины, 18 женщин). Критериями исключения были: острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочных артерий, врожденные и приобретенные пороки сердца. *Результаты.* Работа показала, что у 20% пациентов с выставленным диагнозом ХСН и ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ диагноз СНсФВ не соответствует критериям ОССН/РКО/РМНОТ в связи с отсутствием симптомов и/или структурных изменений в сердце. При использовании критериев ESC 2016, включающих обязательное повышение МНУП/нМНУП, диагноз СНсФВ подтверждается только у 37%, в первую очередь из-за нормального уровня МНУП/нМНУП у большинства (54,8%) пациентов. При этом шкала H2FPEF показывает, что у пациентов с диагнозом СНсФВ по данным истории болезни, наличием одышки и повышенным уровнем предшественника МНУП вероятность ХСН составила 93%, при этом, если у пациента нет повышения уровня предшественника МНУП, вероятность ХСН составляет около 68% ($p=0,054$). У пациентов с подтвержденным диагнозом СНсФВ по российским рекомендациям также отмечается высокая (84,4%) вероятность наличия ХСН по данным шкалы H2FPEF.

Mareev Yu. V.¹, Garganeeva A. A.², Turkish O. V.², Rebrova T. Yu.², Anikina D. V.², Mareev V. Yu.³

¹ – National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10 Petroverigskiy lane, Moscow, Russia, 101000

² – Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Kievskaya, 111a, Tomsk 634012

³ – Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, Lomonosovskii prospect 27–10, Moscow 119192

DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS OF HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION IN CLINICAL PRACTICE: DISSONANCE BETWEEN ECHOCARDIOGRAPHY, NTproBNP AND H2HFPEF SCORE

Keywords: heart failure; HFpEF; H2FPEF Score; BNP

For citation: Mareev Yu. V., Garganeeva A. A., Turkish O. V., Rebrova T. Yu., Anikina D. V., Mareev V. Yu.

Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2HFPEF score. Kardiologiya. 2019;59(12S):37–45

SUMMARY

This pilot study was aimed to assess the percentage of patients admitted to a Russian hospital and diagnosed with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) maintaining this diagnosis when evaluated against the ESC 2016 and Russian 2017 heart failure guidelines. In addition, we reviewed the probability of an HFpEF diagnosis when patients were assessed against the H2FPEF

score. Forty-two patients (mean age $68 \pm 7,5$) diagnosed with HFpEF on their discharge record, admitted between March 2018 and May 2018, were included. Twenty percent of patients did not meet Russian guideline criteria for HFpEF due to either the absence of symptoms and/or echocardiographic evidence of structural/functional abnormalities. Using the ESC 2016 guidelines (which required an elevation in NT Pro BNP) the diagnosis was confirmed in only 37% of patients, mostly due to the normal level of NT-proBNP in 54.8% of those investigated. The probability of HFpEF by H2FPEF score in patients with dyspnea and HFpEF by ESC 2016 criteria was 93% and without HFpEF by ESC 2016 criteria 68% ($p = 0.054$). In contrast, the probability of HFpEF by H2FPEF score in patients with dyspnea and HFpEF by Russian criteria was 84.4%.

Information about the corresponding author: Mareev Yu V., e-mail: mareev84@gmail.com

Хроническая СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) представляет собой одну из форм синдрома в структуре больных СН и составляет по литературным данным от 22% до 74%, при этом общая численность пациентов с данной патологией продолжает неуклонно расти [1, 2].

До 2016 года не была определена точная граница, разделяющая пациентов с СН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) и СНсФВ, в связи с чем в части исследовательских проектов к СНсФВ относили пациентов с ФВ ЛЖ $>40-45\%$ [3, 4]. В 2016 году европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) ввело новую классификацию ХСН, в которой пациентов с ФВ ЛЖ $40-49\%$ было рекомендовано относить к пациентам с СН с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) и считать СНсФВ только при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ [5]. Также для постановки диагноза СНсФВ и СНпФВ сделали обязательным наличие симптомов, повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) ≥ 35 пг/мл или предшественника МНУП ≥ 125 пг/мл (п-МНУП) и наличие определенных структурных и/или функциональных изменений в сердце (табл. 1). В российских рекомендациях по ХСН 2017 года были приняты такие же критерии диагноза СНсФВ, за исключением отсутствия повышения МНУП/п-МНУП как обязательного критерия для постановки диагноза [6].

Следует отметить, что в настоящее время идет дискуссия о необходимости наличия повышения уровня МНУП/п-МНУП для постановки диагноза СНсФВ. С одной стороны, МНУП/п-МНУП повышается в ответ на перегрузку желудочков, поэтому имеет высокую чувствительность в выявлении ХСН. При этом МНУП/п-МНУП эффективен как для выявления систолической, так и выраженной диастолической дисфункции, характерной для СНсФВ [7]. С другой стороны, следует отметить, что у части пациентов с доказанной путем катетеризации сердца СНсФВ и наличием симптомов и признаков ХСН может быть низкий уровень МНУП/п-МНУП. Так, в работе V. Anjan с соавт. было выявлено, что у 29% пациентов с симптомной СНсФВ, подтвержденной фактом повышения преднагрузки (давления заклинивания легочной артерии), уровень МНУП был <100 пг/мл, при этом у половины этих пациентов величина МНУП оказалась ниже или равной «пороговой» ≤ 37 пг/мл [8].

В клинике Мейо был сделан анализ способности критериев ESC 2016 года отделить пациентов с СНсФВ от пациентов с одышкой другой этиологии. Для подтверждения наличия СНсФВ пациентам проводилась катетеризация сердца с определением давления в левом предсердии и нагрузочный тест во время катетеризации для выявления повышения давления в левом предсердии при нагрузке. Работа показала, что критерии ESC 2016 имеют только 60% чувствительность в определении наличия СНсФВ [9]. Позже эта же исследовательская группа предложила собственную шкалу H2FPEF для определения СНсФВ, в которую не был включен МНУП/п-МНУП, а включены – возраст, ИМТ, величина E/e' (отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана), СДЛА (систолическое давление в легочной артерии) и наличие или отсутствие фибрилляции предсердий (ФП) [10].

Цель данной пилотной работы – оценить, у какого количества пациентов, выписанных из стационара с диагнозом ХСН и имеющих ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, наличие СНсФВ подтверждается по критериям ESC 2016, российских рекомендаций 2017 года, величине п-МНУП и шкале H2FPEF.

Материалы и методы

В исследование включено 42 пациента (24 мужчины, 18 женщин) с СНсФВ I–III ФК по NYHA. Диагноз ХСН выставлялся лечащими врачами. Средний возраст пациентов составил $68 \pm 7,5$ лет. Критерием включения в исследование явилось наличие диагноза ХСН в выписном эпикризе пациентов, имеющих ФВ ЛЖ $\geq 50\%$. Критериями исключения были: ОКС, тромбоэмболия легочных артерий, врожденные и приобретенные пороки сердца (кроме митральной недостаточности 1-й степени и аортального стеноза 1-й степени по рекомендациям ESC). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании, взятие крови и обработку персональных данных.

Наличие СНсФВ с использованием критериев ESC 2016 подтверждалось по наличию симптомов и призна-

Таблица 1. Критерии диагноза ХСН по рекомендациям ESC 2016 и ОССН/РКО/РНМОТ 2017

Параметр	Рекомендации ESC 2016	Рекомендации ОССН/РКО/РНМОТ 2017
Симптомы и признаки ХСН	Да	Да
ФВ ЛЖ	$\geq 50\%$	$\geq 50\%$
Повышение МНУП/пМНУП	Да	Нет
Структурные и функциональные изменения	Да*	Да

* – индекс объема левого предсердия (ИОЛП) $> 34 \text{ мл/м}^2$ или повышенный индекс массы миокарда (у мужчин $\geq 115 \text{ г/м}^2$, у женщин $\geq 95 \text{ г/м}^2$) или $E/e' \geq 13$ или $e' < 9 \text{ см/с}$. E/e' – отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (ср.). Показатель отражает повышение давления в левом предсердии – чем выше значение, тем выше показатель, e' – скорость движения кольца митрального клапана (ср.). Значение e' отражает позднее давление заполнения ЛЖ – чем ниже показатель, тем выше давление заполнения.

ков ХСН, повышению МНУП/пМНУП и присутствию структурных и функциональных изменений в сердце (табл. 1). СНсФВ по критериям ОССН/РКО/РНМОТ 2017 подтверждалась при наличии структурных и функциональных изменений в сердце, в сочетании с типичными симптомами и признаками ХСН (табл. 1). Наличие симптомов и признаков ХСН определялось присутствием как минимум одного из следующих признаков: одышки, отеков, ритма галопа, ортопноэ, увеличения печени, наличия хрипов в легких, расширении яремных вен, необходимости регулярного приема петлевых диуретиков.

Из двух версий шкалы H2FPEF была выбрана та, в которой все переменные, кроме наличия ФП (возраст, величина СДЛА, ИМТ, E/e') рассматривались не как бинарные, а как непрерывные переменные (табл. 2) [10]. В приложении к статье о H2FPEF есть excel таблица, позволяющая делать расчеты при помощи данной версии шкалы. Также онлайн версия этой шкалы есть на сайте medcalc.com [11]. Данная версия была выбрана в связи с тем, что по данным разработчиков H2FPEF эта версия имеет большую диагностическую способность в сравнении с балльной шкалой в разделении одышки, связанной с СНсФВ и другими причинами.

Для анализа шкалы H2FPEF из 42 пациентов, включенных в работу, были отобраны те, у кого присутство-

вали жалобы на одышку и/или ортопноэ, так как шкала была разработана именно для пациентов с одышкой.

Статистическая обработка выполнялась с использованием программы Statistica V10.0 («StatSoft Inc.») и языка программирования R [12]. Проверка распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные описывали при помощи медианы и интерквартильного размаха (Me [Q25; Q75]). Качественные значения выражались в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Определение статистической значимости различий качественных признаков проводилось с применением точного критерия Фишера. Сравнение характеристик в двух группах проводилось при помощи критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считались при $p \leq 0,05$.

Результаты

Гипертоническая болезнь и ИБС были зарегистрированы у всех пациентов, перенесенный в прошлом ИМ имел место почти у четверти пациентов (24%). Сахарным диабетом страдали 26% (n=11) пациентов, ожирением 57% (n=24), хронической болезнью почек 24% (n=10), анемия была выявлена у 10% пациентов (табл. 3 – первая колонка).

При использовании критериев ОССН/РКО/РНМОТ 2017 года верификация диагноза СНсФВ оказалась

Таблица 2. Шкала H2FPEF

Параметры	Формула и комментарий
Возраст (годы)	1. По приведенной формуле рассчитывается натуральный логарифм отношения шансов. Логарифм отношения шансов = $-9,19174463966566 + 0,0451129471272832 \times \text{Возраст} + 0,130730156015681 \times \text{ИМТ} + 0,0858634402456586 \times E/e' + 0,051963758732548 \times \text{СДЛА} + 1,69968057294513 \times \text{ФП}$. В случае наличия ФП вместо ФП ставится 1 и при ее отсутствии 0.
СДЛА (мм рт. ст.)	
ИМТ (кг/м ²)	2. Из логарифма отношения шансов рассчитывается само отношение шансов. Отношение шансов = $2,71828182845904^{**} \times \text{Логарифм отношения шансов}$.
E/e' (ед)	
ФП (есть или нет)	3. По приведенной формуле рассчитывается вероятность СНсФВ. Вероятность СНсФВ = $\text{отношение шансов} / (1 + \text{отношение шансов}) \times 100$.

Число e (основание натурального логарифма) Расчеты не обязательно делать вручную, так как есть онлайн калькулятор и excel таблица для расчета (см. текст). E/e' – отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии. ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица 3. Характеристика всех включенных пациентов и групп пациентов с повышенным или нормальным уровнем пМНУП

Показатель	Все пациенты (n = 42)	пМНУП ≤125 пг/мл (n=23)	пМНУП >125 пг/мл (n=19)	P между пациентами с высоким и низким уровнем пМНУП
Мужчины/ Женщины	24 (57,1)/ 18 (42,9)	17 (73,9)/ 6 (26,1)	7 (36,8)/ 12 (63,2)	0,027
Возраст пациентов, Ме [Q25; Q75], годы	69 [64; 73]	69 [63–75]	70 [65–73]	0,773
ИМТ, кг/м ²	30 [28; 34]	30,1 [28; 32]	30,5 [28; 35]	0,565
ИБС, n (%)	42 (100)	23 (100)	19 (100)	1,0
ИМ в анамнезе, n (%)	10 (24)	8 (35)	2 (11)	0,075
АКШ и/или ЧКВ в анамнезе, n (%)	19 (46)	13 (57)	6 (32)	0,118
Гипертоническая болезнь, n (%)	42 (100)	23 (100)	19 (100)	1,0
САД, Ме [Q25; Q75], мм рт. ст.	130 [120; 160]	130 [120;160]	130 [120;144]	0,634
ДАД, Ме [Q25; Q75], мм рт. ст.	80 [79; 90]	80 [80; 95]	80 [75; 80]	0,0653
ЧСС, Ме [Q25; Q75], уд./мин.	71 [66; 76]	71 [64; 76]	68 [66; 75]	0,694
ХСН, n (%)				
I стадии, n (%)	36 (86)	20 (87)	16 (84)	0,948
IIA стадии, n (%)	6 (14)	3 (13)	3 (16)	0,976
ТШХ, Ме [Q25; Q75], м	400 [330; 450]	400 [350; 425]	350 [300; 450]	0,593
СД 2 типа, n (%)	11 (26)	6 (26)	5 (26)	1,0
Хроническая обструктивная болезнь легких или астма, n (%)	6 (14%)	1 (4)	5 (26)	0,079
Скорость клубочковой фильтрации, Ме [Q25; Q75], мл/мин/1,73 м ²	69 [59; 75]	69 [59; 82]	67 [57; 72]	0,249
Фибрилляция предсердий, n (%)	19 (45)	7 (30)	12 (63)	0,063
Гемоглобин, Ме [Q25; Q75], г/л	145 [136; 153]	145 [140;154]	143 [128; 150]	0,171
Симптомы и признаки*				
Одышка и/или ортопноэ, n (%)	33 (79)	17 (81)	16 (84)	1,0
Отеки, n (%)	10 (25)	6 (29)	4 (21)	0,721
Наличие симптомов и признаков ХСН** или приеме петлевых диуретиков	34 (87)	17 (85)	17 (89)	1,0

* – данных о наличии симптомов не было у 3 пациентов, ** – наличие симптомов и признаков ХСН определялось по наличию как минимум одного из следующего: одышки, отеков, ритма галопа, ортопноэ, увеличения печени, хрипов в легких, расширенных яремных вен. Ме – медиана, [Q25 – Q75] 25-й и 75-й процентиля, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, САД – САД, ДАД – ДАД, ЧСС – ЧСС, ТШХ – тест 6 минутной ходьбы.

невозможной у 7 (17%) пациентов из-за отсутствия данных о наличии симптомов и признаков ХСН (у 3 больных) или неполного протокола ЭхоКГ (у 4 пациентов), не позволяющего определить наличие структурных и функциональных изменений в сердце. У оставшихся 35 пациентов диагноз ХСН был подтвержден в 28 (80%) случаях (табл. 4). Из семи больных, у которых диагноз ХСН по критериям ОССН/РКО/РНМОТ был исключен: в трех случаях не было структурных или функциональных изменений в сердце и в пяти – симптомов ХСН.

Дополнительный анализ уровня пМНУП (не входящего в критерии СНсФВ по российским рекомендациям) показал, что у 5 больных он был не повышенным, а у 2 отмечалось пограничное повышение – 141 и 184 пг/мл.

При использовании критериев ESC 2016 лишь у 2 (5%) пациентов невозможно было верифицировать диагноз ХСН (отсутствие данных о наличии структурных изменений в сердце). Из оставшихся больных наличие СНсФВ было подтверждено лишь у 15 (38%) пациентов (табл. 4). Меньшее количество пациентов, у которых невозможно

Таблица 4. Количество пациентов с выставленным диагнозом ХСН, имеющих симптомы, структурные изменения по данным ЭхоКГ, повышение уровня пМНУП и диагноз ХСН по российским и европейским рекомендациям по ХСН*

Критерий	Симптомы	Изменения при ЭхоКГ	ХСН по критериям ОССН/РКО/РНМОТ	Повышение пМНУП	ХСН по критериям ESC 2016
Количество пациентов, n (%)	34 (87%)	35 (92%)	28 (80%)	19 (45%)	15 (38%)

* – анализ проводился у пациентов, у которых можно было проанализировать параметр. Так, данных о наличии симптомов не было у 3 пациентов, данных о наличии изменений по ЭхоКГ не было у 4 пациентов, оценить наличие ХСН по критериям ОССН/РКО/РНМОТ не было возможно у 7 пациентов и по критериям ESC – у 2.

было верифицировать диагноз ХСН при использовании критериев ESC 2016, связано с тем, что по этим критериям диагноз ХСН сразу исключался при отсутствии повышения уровня пМНУП.

Из 25 пациентов с отсутствием диагноза ХСН по критериям ESC 2016 у 23 не было повышения пМНУП, а у 2 было пограничное повышение (141 и 184 пг/мл), у трех не было структурных и функциональных изменений в сердце и у пяти не было симптомов и признаков ХСН.

Таким образом, низкий уровень пМНУП был основной причиной исключения диагноза СНсФВ при использовании критериев ESC 2016. Аналогично, нормальный уровень пМНУП отмечался почти у всех пациентов, у которых не был выставлен диагноз ХСН по критериям ОССН/РКО/РНМОТ.

Поэтому был проведен дополнительный анализ пациентов в зависимости от наличия у них повышения пМНУП (табл. 3 – колонки 2 и 3). Было выявлено, что повышение его уровня имело место лишь у 45% (n=19) пациентов, у оставшейся части больных (n=23) показатели находились в пределах референтных значений. Для более подробного анализа пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня пороговой величины пМНУП: ≤ 125 пг/мл (1-я группа) и > 125 пг/мл (2-я группа). Медиана уровня этого маркера в первой группе составила 32 [22;103] пг/мл, во второй 260 [181;

718] пг/мл, при этом отличие было статистически значимым ($p < 0,001$).

В группе пациентов с повышенным уровнем пМНУП преобладали женщины ($p = 0,027$). При этом была тенденция к большим значениям биомаркера у женщин в сравнении с мужчинами (174 [108; 298] пг/мл против 77,9 [28,5; 173] пг/мл, $p = 0,065$).

В то же время по выраженности ХСН, симптомам декомпенсации, возрасту и ИМТ, этиологическим факторам и сопутствующим заболеваниям, величине ЧСС и АД группы пациентов не различались.

У пациентов с повышенными уровнями пМНУП была тенденция к более высокой встречаемости ФП ($p = 0,063$), причем уровни пМНУП у этих пациентов были статистически значимо выше (184,2 [109,4; 707,3] пг/мл по сравнению с 50,9 [24,99; 154,9] пг/мл у пациентов без ФП, $p = 0,01$).

При анализе результатов ЭхоКГ (табл. 5): в группе пациентов с повышенными уровнями пМНУП у 17 (90%) из 19 пациентов отмечались структурные или функциональные изменения, а у двух определение изменений было невозможно из-за неполного протокола ЭхоКГ. Таким образом, изменения были выявлены у подавляющего числа больных СНсФВ с повышенным уровнем пМНУП и у всех пациентов, у которых был возможен полный анализ результатов ЭхоКГ.

Таблица 5. Данные ЭхоКГ у пациентов с повышенным и нормальным уровнем пМНУП

Показатели	Все пациенты	пМНУП $\leq$ 125 пг/мл	пМНУП $>$ 125 пг/мл	Р между пациентами с высоким и низким пМНУП
ФВ ЛЖ, Ме [Q25; Q75], %	64 [61; 65]	64 [62;66]	63 [57;64]	0,100
Конечно-диастолический объем, Ме [Q25; Q75], мл	106 [101; 119]	106 [100; 118]	110 [102; 122]	0,714
Конечно-систолический объем, Ме [Q25; Q75], мл	40 [35; 45]	39 [35; 44]	42 [36; 47]	0,349
Индекс объема левого предсердия, мл	44,9 [36,0; 49,8]	44,9 [34,0; 48,9]	47,2 [42,8; 52,5]	0,119
Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ)	95 [88,3; 104,0]	92 [87,5; 100,0]	100 [89; 111,0]	0,206
СДЛА, Ме [Q25; Q75], мм рт.ст,	32 [28; 35]	30 [28,0; 33,5]	33 [29,0; 42,0]	0,177
е', Ме [Q25; Q75]	8 [7; 9]	8,0 [7,0; 9,2]	8,0 [7,0; 8,0]	0,191
Е/е', Ме [Q25; Q75]	8,9 [7,8; 11,0]	8,7 [7,7; 9,1]	10,7 [8,0; 14,7]	0,086
Показатели, наличие которых определяет структурные изменения по данным рекомендации ESC и РКО/ОССН/РНМОТ*				
Индекс объема левого предсердия (> 34 мл/м ²), n (%)	21 (50)	11 (65)	10 (100,0)	0,057
ИММ ЛЖ ≥ 115 г/м ² для мужчин и ≥ 95 г/м ² для женщин, n (%)	15 (36)	4 (17)	11 (58)	0,010
Е/е' ≥ 13 , n (%)	5 (12)	1 (5,0)	4 (29)	0,135
е' < 9 см/с, n (%)	23 (55)	11 (55)	12 (86)	0,076
Какие-либо типичные изменения по данным ЭхоКГ ** (%)	35 (83)	18 (86%)	17 (100%)	0,238
Медиана типичных изменений по данным ЭхоКГ**	2 [1; 3]	1 [1; 2]	3 [3; 3]	$> 0,001$

* – расчет проводился у пациентов, у которых были данные для расчета параметров. Данные индекса ЛП не были известны у 15 пациентов, Е/е' и е' у 8 пациентов, анализ наличия структурных изменений был не возможен у 4 пациентов. ** – типичными изменениями по ЭхоКГ считались: ИММ ЛЖ ≥ 115 г/м² для мужчин и ≥ 95 г/м² для женщин, Е/е' ≥ 13 , е' < 9 см/с, Индекс объема левого предсердия > 34 мл/м².

У пациентов с нормальными значениями пМНУП те или иные структурные и/или функциональные изменения также наблюдались в большинстве случаев – у 18 (78%) из 23 больных и еще в двух случаях определение изменений было невозможно. В результате изменения структуры и функции сердца были выявлены у 86% пациентов с СНсФВ, у которых был возможен полный анализ данных ЭхоКГ.

Статистически значимо большее число больных (58% против 17%, $p=0,01$) имело критерии гипертрофии ЛЖ (увеличение индекса массы миокарда ЛЖ) в группе с повышением пМНУП. По результатам доплеро-вского исследования в группе с повышенным уровнем пМНУП имела тенденция к большему числу больных со сниженной величиной показателя e' ($p=0,076$), отражающего наличие функциональных изменений в сердце. Кроме того, была обнаружена слабая положительная корреляция между индексом объема левого предсердия (ИОЛП) и величиной пМНУП ($r=0,482$, $p=0,011$). У пациентов с увеличением размеров левого предсердия (ИОЛП ≥ 34 мл/м²) уровни пМНУП были значимо выше (130,9 [40,2; 389,1] пг/мл против 21,1 [16,8; 50,04] пг/мл), по сравнению с пациентами с нормальными размерами левого предсердия по данным ЭхоКГ ($p=0,02$).

При анализе медикаментозного лечения (табл. 6) статистически значимых различий в объеме терапии выявлено не было в отношении большинства препаратов. Однако в группе пациентов с более высокими значениями пМНУП чаще назначались оральные антикоагулянты ($p=0,024$), что обусловлено более частым наличием в данной группе пациентов с ФП. При этом в первой группе с нормальными значениями биомаркера варфарин не назначался никому, и использовались прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), в то время как у пациентов второй группы использовался как варфарин, так и ПОАК.

Интересные данные были получены при анализе вероятности наличия СНсФВ по шкале H2FPEF. Анализ проводился только среди пациентов, имеющих одышку ($n=33$), так как именно для таких пациентов разработана шкала. В окончательный анализ включено 18 пациентов с одышкой, у кого были все данные для расчета показателей шкалы H2FPEF. По данным оценки, медиана вероятности СНсФВ составила 93% [85; 96] у пациентов с повышенным уровнем пМНУП и 68% [42; 86] – у больных без повышения уровня этого маркера ($p=0,055$).

Следует отметить, что все изученные пациенты с одышкой и повышением пМНУП имели одновременно структурные или функциональные изменения в сердце, а значит имели критерии диагноза ХСН по рекомендациям ESC 2016. У 17 (94%) из 18 этих пациентов наличие СНсФВ соответствовало критериями

Таблица 6. Лечение пациентов с повышенным и нормальным уровнем пМНУП*

Препараты	пМНУП $\leq$ 125 пг/мл	пМНУП $>$ 125 пг/мл	p
Ингибиторы РААС, n (%)	18 (86)	15 (79)	0,689
Бет-адреноблокаторы, n (%)	13 (62)	13 (68)	0,747
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	0 (0)	2 (10)	0,219
Любые диуретики, n (%)	7 (33)	9 (47)	0,520
Петлевые диуретики, n (%)	3 (14)	5 (26)	0,442
Нитраты, n (%)	1 (5)	5 (26)	0,085
Дигидропиридиновые БМКК, n (%)	10 (48)	10 (53)	1,00
Недигидропиридиновые БМКК, n (%)	2 (10)	0 (0)	0,489
Антиаритмики, n (%)	6 (29)	8 (42)	0,510
Антиагреганты, n (%)	21 (100)	15 (79)	0,042
Оральные антикоагулянты, n (%)	5 (24)	12 (63)	0,024
Варфарин, n (%)	0 (0)	6 (32)	0,007
ПОАК, n (%)	5 (24)	6 (32)	0,727
Пациенты с ФП, получающие антикоагулянты, n (%)	5 (71)	11 (92)	0,523
Антикоагулянты и/или антиагреганты, n (%)	21 (100)	19 (100)	1,00
Статины, n (%)	20 (95)	18 (95)	1,00

* – данные по терапии были известны у 40 пациентов из 42 пациентов. ФП – фибрилляция предсердий, ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты, ингибиторы РААС – ингибиторы ангиотензин-альдостероновой системы.

ОССН/РКО/РНМОТ, при этом вероятность наличия ХСН по шкале H2FPEF подтверждалась у 84% [51; 93] больных.

Обсуждение

Результаты нашей работы показали, что только $4/5$ (80%) пациентов с выставленным диагнозом СНсФВ полностью соответствуют критериям диагноза по российским рекомендациям. Интересно, что чаще причиной несогласованности является отсутствие симптомов и признаков ХСН, а не структурных и функциональных изменений по данным ЭхоКГ. Последнее соответствует более ранним российским работам, показывающим что нередко диагноз ХСН ставится у пациентов, не имеющих симптомов и признаков ХСН и не нуждающихся в постоянной диуретической терапии [13].

Использование рекомендаций ESC 2016 позволяет подтвердить выставленный диагноз только у 38% пациентов с СНсФВ. Последнее связано во многом с тем, что у большого количества пациентов уровень пМНУП оказывается ниже порогового значения. Так, среди нашей когорты пациентов повышение пМНУП имело место лишь в 45% случаев. При этом шкала H2FPEF показывает, что у пациента с диагнозом СНсФВ по данным исто-

рии болезни, наличием одышки и повышенным пМНУП вероятность ХСН более 90%, при этом, если у пациента нет повышения пМНУП, вероятность ХСН составляет около 68% ($p=0,054$). У пациента с подтвержденным диагнозом СНсФВ по российским рекомендациям также отмечается высокая (84%) вероятность наличия ХСН по данным шкалы H2FPEF.

Как следует из таблицы 4, наименьшее подтверждение диагноза СНсФВ в нашей когорте пациентов имеет место по повышению уровня пМНУП и основанных на этом параметре рекомендациях ESC 2016. Возможно два варианта объяснения этих результатов:

- не у всех пациентов с СНсФВ имеет место повышение пМНУП;
- в клинической практике в Российской Федерации имеет место серьезная гипердиагностика СНсФВ.

Первое предположение обсуждается в ряде иностранных исследований [8, 9] и о чем мы писали во вступлении.

Гипердиагностика СНсФВ в клинической практике в России опирается на недостаточно тщательный и критический анализ симптомов и признаков декомпенсации и переоценку данных ультразвукового исследования сердца, особенно не всегда полных результатов доплеровского исследования. Примеры гипердиагностики СНсФВ имеются и в ряде других российских исследований. В этих случаях помощь может оказать использование шкалы H2FPEF.

Так, в работе Кириловой В.В. с соавт. было показано, что у 67% обследованных пациентов с ранее выставленным диагнозом СНсФВ отмечалось нормальное значение уровня пМНУП. Учитывая средний возраст пациентов (65 лет), среднее значение E/e' (13,7) и величину СДЛА (27,6 мм рт. ст.), вероятность истинной СНсФВ по H2FPEF у пациентов без ФП (84% обследованных) составит около 57%, с ФП (16% обследованных) около 88% [14]. Стоит правда учитывать, что в работе нет данных по ИМТ и для расчета взято значение 30 кг/м^2 . Вероятность ХСН по шкале H2FPEF будет выше при более высоком ИМТ и ниже – при более низком. Отсутствие необходимости в приеме петлевых диуретиков у большинства (82%) пациентов и нормальный размер левого предсердия у значимой части пациентов позволяет предположить корректность проведенного расчета.

Еще одним подтверждением возможной гипердиагностики СНсФВ в России являются данные регионального анализа исследования ТОРСАТ, показавшего, что у включенных пациентов с диагнозом СНсФВ в России и Грузии отмечался гораздо меньший риск смерти и госпитализации из-за ХСН в сравнении с пациентами СНсФВ, включенными в Новом Свете [15]. В российской когорте пациентов показатели смертности соответство-

КАПОТЕН 

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



П N 013055/01

На правах рекламы

- 1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹
- 2 Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут¹
- 3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область. Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон / факс (495) 702-95-03 www.akrikhin.ru

¹Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плаунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.

²Приказ Минздрава России от 05.07.2016 N 470н "Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при гипертензии" (Зарегистрировано в Минюсте России 18.07.2016 N 42897)

вали риску пациентов с гипертонией и высоким риском осложнений и ИБС, а не СНсФВ. Следует отметить, что, согласно протоколу, включение пациентов возможно было как по повышению уровня МНУП/пМНУП, так и по наличию в предыдущие 12 месяцев госпитализации из-за обострения ХСН. Выборочный анализ включенных в России пациентов показал, что у них был низкий уровень пМНУП (медиана 233 пг/мл), и причиной постановки диагноза СНсФВ и включения в исследование была предшествующая госпитализация. Однако у большинства пациентов причиной госпитализации было обострение ИБС и/или гипертонической болезни, а не обострение ХСН [16].

В последовавших после TOPCAT работах по изучению СНсФВ в обязательные критерии включения стали вводить уровень МНУП/пМНУП, при этом его значения устанавливали выше пороговых 35/125 пг/мл. С одной стороны, такая тактика снижает риск включения пациентов без СНсФВ, а также позволяет включить пациентов с более высоким риском сердечно-сосудистых событий, так как уровень МНУП/пМНУП положительно коррелирует с риском смерти и госпитализации из-за ХСН [17]. С другой стороны, подобный подход может привести к недостаточной представленности некоторых групп пациентов с СНсФВ в клинических исследованиях [17].

К примеру, по данным ряда исследований было показано, что высокая масса тела ассоциирована с меньшими значениями уровня МНУП/пМНУП у пациентов с ХСН [18, 19]. Так, в работе V. Anjan с соавт. [8] в 85% случаев СНсФВ, подтвержденных катетеризацией сердца с прямым измерением конечно – диастолического давления, и уровнем МНУП <100 пг/мл имело место повышение ИМТ (≥ 25 кг/м²). Сейчас идет дискуссия о необходимости использования поправки значения МНУП/пМНУП на ИМТ. С другой стороны, у пациентов, страдающих ФП, уровни МНУП/пМНУП существенно выше, чем у пациентов без ФП, что было показано как в нашей, так и в других работах [20–22]. Это также требует коррекции. Поэтому, если в современных клинических исследованиях больных с ХСН в качестве критерия используется уровень МНУП/пМНУП, то его величины для пациентов с сопутствующей ФП существенно выше, чем при синусовом ритме. Хотя единого подхода и здесь до сих пор нет.

Наше исследование также показало, что в протоколах ЭхоКГ не всегда есть все необходимые параметры для определения наличия структурных изменений в сердце. Так, данных E/e' не было у 8 (19%) пациентов и ИОЛП – у 36% пациентов. Подобная проблема характерна для многих работ. К примеру, в регистре ХСН, в котором проводилась оценка ведения пациентов ХСН в ряде стационаров и поликлиник в России, ЭхоКГ выполнялась лишь у 52% больных, при этом не всем этим

пациентам было проведено измерение даже ключевого параметра – ФВ ЛЖ [23].

Но это проблема не только отечественных исследований. В международном исследовании TOPCAT данные ЭхоКГ были доступны у 935 пациентов из 3445 (27%). При этом у 347 (37%) пациентов с выполненным ЭхоКГ исследованием отсутствовали результаты E/e' и у 52% не было данных о СДЛА, являющихся ключевыми ультразвуковыми параметрами подтверждения СНсФВ. Необходимые параметры для расчета шкалы H2FPEF были доступны только у 360 (10%) пациентов. В европейском регистре ХСН (ESC-HF Long-Term Registry), в котором обследовались пациенты и с СНсФВ, ИОЛП рассчитывался лишь у 13% пациентов с СНсФВ, а E/e' не анализировался вовсе [24].

Заключение

1. У 20% пациентов с выставленным диагнозом ХСН и с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ диагноз СНсФВ не соответствует критериям ОССН/РКО/РМНОТ в связи с отсутствием симптомов и/или структурных изменений в сердце.
2. При использовании критериев ESC 2016, включающих обязательное повышение уровня МНУП/пМНУП, диагноз СНсФВ подтверждается только у 38%, в первую очередь, из-за нормального уровня МНУП/пМНУП у большинства (55%) пациентов.
3. Показатель МНУП/пМНУП не является идеальным критерием подтверждения СНсФВ, не всегда соответствует изменениям диастолической функции сердца и зависит от многих дополнительных факторов (ИМТ, ФП, обострение ХСН).

Ограничения

В этой работе мы использовали одинаковые критерии функциональных нарушений по данным ЭхоКГ для анализа наличия СНсФВ по рекомендациям ОССН/РКО/РМНОТ и ESC. Вместе с тем, в рекомендациях ОССН/РКО/РМНОТ дополнительно описан способ определения функциональных нарушений по рекомендациям 2016 года европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging – EACVI) и американской ассоциации ЭхоКГ (American Society of Echocardiography – ASE) [25]. Использование последнего могло бы несколько изменить количество пациентов с СНсФВ, определенных по Российским рекомендациям. Также следует учитывать небольшое количество включенных пациентов и тот факт, что в ряде случаев в протоколах ЭхоКГ отсутствовали данные для полноценной оценки структурных и функциональных изменений сердца и подсчета вероятности ХСН по шкале H2FPEF.

Авторы заявляют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017; 14(10): 591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
- Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):20–30. [Russian: Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Характеристики и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология*. 2017;57(4S):20–30]. DOI: 10.18087/cardio.2433
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2016;37(5):455–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv464
- Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(8):1230–9. DOI: 10.1002/ehf.1149
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S): 8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – ПКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
- Parekh N, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function and diastolic heart failure. *Current Opinion in Cardiology*. 2009;24(2):155–60. DOI: 10.1097/HCO.0b013e328320d82a
- Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghiade M et al. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated with Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2012;110(6):870–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.014
- Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation*. 2017;135(9):825–38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822
- 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
- H2FPEF Score for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. [Internet] Available at: <https://www.mdcalc.com/h2fpef-score-heart-failure-preserved-ejection-fraction>
- R: The R Project for Statistical Computing. [Internet] Available at: <https://www.r-project.org/>
- Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A., Ryabov V.V., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya*. 2018;58(12S): 18–26. [Russian: Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А., Рябов В.В., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология*. 2018;58(12S):18–26]. DOI: 10.18087/cardio.2605
- Kirillova V.V., Sokolova L.A., Meshchaninov V.N., Pershanova V.I. The level of NT-proBNP in ambulatory patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction of the left ventricle. *Therapeutic Archive*. 2018;90(9):68–72. [Russian: Кириллова В.В., Соколова Л.А., Мещанинов В.Н., Першанова В.И. Уровень NT-proBNP у амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Терапевтический Архив*. 2018;90(9):68–72]. DOI: 10.26442/terarkh201890968-72
- Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255
- Bristow MR, Silva Enciso J, Gersh BJ, Grady C, Rice MM, Singh S et al. Detection and Management of Geographic Disparities in the TOPCAT Trial. *JACC: Basic to Translational Science*. 2016;1(3):180–9. DOI: 10.1016/j.jacbs.2016.03.001
- Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Anand IS, Sweitzer NK, Fang JC et al. Association of Natriuretic Peptides with Cardiovascular Prognosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the TOPCAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2018;3(10):1000. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2568
- Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2014;176(3):611–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007
- Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Failure Reviews*. 2012;17(1):81–96. DOI: 10.1007/s10741-011-9249-z
- Rubanenko O.A. Nt-proBNP and C-reactive protein as predictors of atrial fibrillation in coronary bypass surgery. *Russian Heart Journal*. 2016;15(2):88–92. [Russian: Рубаненко О.А. Nt-proBNP и С-реактивный белок как предикторы возникновения фибрилляции предсердий при операции коронарного шунтирования. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(2):88–92]. DOI: 10.18087/rhj.2016.2.2164
- Snezhitskiy V.A., Bubeshka D.A., Hryb S.N., Madekina G.A. Correlation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide level and recurrences of non-valvular atrial fibrillation. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;15(2):198–204. [Russian: Снежицкий В.А., Бубешко Д.А., Гриб С.Н., Мадекина Г.А. Взаимосвязь уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и рецидивов неклапанной фибрилляции предсердий. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017;15(2):198–204]
- Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Risk Assessment in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(22):2274–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.082
- Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Satlykova D.F., Tereshchenko S.N. The first results of the Russian register of chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2015;55(5):22–8. [Russian: Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2015;55(5):22–8]
- Kaplon Cieslicka A, Laroche C, Andarala M, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Anker SD et al. Is heart failure misdiagnosed in hospitalized patients with preserved ejection fraction? From the ESC-HF Long-Term Registry. *European Heart Journal*. 2018;39(suppl_1):472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.2457
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.jecho.2016.01.011

Статья поступила 17.06.19 (Received 17.06.19)

Авдошина С. В., Ефремовцева М. А., Виллевальде С. В., Кобалава Ж. Д.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Медицинский институт, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ БЕЗ ИНВАЗИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности; острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; хроническая болезнь почек; острое почечное повреждение; острый кардиоренальный синдром

Ссылка для цитирования: Авдошина С. В., Ефремовцева М. А., Виллевальде С. В., Кобалава Ж. Д.

Оценка риска развития острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией без инвазивного вмешательства. Кардиология. 2019;59(12S):46–56

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить распространенность, выявить варианты и детерминанты развития, прогностическую значимость кардиоренальных взаимодействий у больных с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также разработать алгоритм стратификации этих больных по риску развития острого повреждения почек (ОПП). **Материалы и методы.** В исследование включены 566 пациентов: 278 – с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОД СН) и 288 – с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) с консервативной тактикой ведения. Определены уровни электролитов, глюкозы, мочевины, креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, выполнены рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография при поступлении и в динамике, эхокардиография при поступлении с оценкой систолической и диастолической функций миокарда. Хроническую болезнь почек (ХБП), ОПП, ОД СН, ОКСбпST диагностировали на основании российских и международных рекомендаций. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. **Результаты.** Различные варианты кардиоренальных взаимодействий выявлены у 366 (64,7%) пациентов. ХБП присутствовала у 259 (45,8%) человек, при этом более чем в половине случаев (61%) она была впервые диагностирована при данной госпитализации, у 62 (11%) больных имелись признаки повреждения почек неизвестной давности (что не позволяло диагностировать ХБП). ОПП развилось у 228 (40,3%) больных, несколько чаще оно встречалось при ОД СН, чем при ОКСбпST (43,5 и 37,2%). Во всех группах преобладала 1-я стадия ОПП. Внутрибольничная летальность у пациентов с острыми ССЗ была значительно выше при развитии ОПП (14,9 и 3,6%, $p < 0,001$). Определены предикторы развития ОПП. Риск развития ОПП определялся функциональным состоянием почек и уровнем артериального давления (АД) при поступлении, сопутствующей патологией. **Заключение.** Распространенность кардиоренальных взаимодействий у пациентов с острыми ССЗ (ОД СН и ОКСбпST с консервативной тактикой ведения) составила 64,7%, развитие ОПП значительно ухудшало прогноз больных в обеих группах. С наибольшим риском развития ОПП ассоциированы уровень АД и функциональное состояние почек при поступлении.

Avdoshina S. V., Efremovtseva M. A., Villevalde S. V., Kobalava Zh. D.

Federal state autonomous educational institution of higher education

“Peoples’ friendship University of Russia”, Medical Institute, Miklukho-Maklay st., 8, Moscow 117198

RISK ASSESSMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE CARDIOVASCULAR DISEASE WITHOUT INVASIVE INTERVENTION

Keywords: acute decompensated heart failure; non-ST-elevation acute coronary syndrome; chronic kidney disease; acute kidney injury; acute cardiorenal syndrome

For citation: Avdoshina S. V., Efremovtseva M. A., Villevalde S. V., Kobalava Zh. D. Risk assessment of acute kidney injury in patients with acute cardiovascular disease without invasive intervention. Kardiologiia. 2019;59(12S):46–56

SUMMARY

Objective. To evaluate the prevalence, predictors, prognostic value of cardiorenal interrelations in patients with acute cardiovascular disease (CVD), and to develop an algorithm for stratification these patients at risk of acute kidney injury (AKI). **Materials and methods.** 566 patients (pts) were examined: 278 with acute decompensated heart failure (ADHF) and 288 with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). The levels of electrolytes, glucose, urea, creatinine were evaluated, glomerular filtration rate (GFR) was determined according to the formula CKD-EPI. Chest x-ray, electrocardiography at admission and in dynamics, echocardiography at admission with assessment of systolic and diastolic myocardial functions were performed. Chronic kidney disease (CKD),

AKI, ADHF, NSTEMI-ACS were diagnosed according to Russian and international Guidelines. Mann-Whitney test and multivariate logistic regression analysis were considered significant if $p < 0.05$. *Results.* Different variants of cardiorenal interrelations were revealed in 366 (64.7%) pts. CKD was diagnosed in 259 (45.8%), with more than half of the cases (61%) diagnosed for the first time at this hospitalization, 62 (11%) pts had signs of kidney damage of unknown duration (which did not allow to diagnose CKD). AKI occurred in 228 (40.3%) pts, more frequently in patients with ADHF vs with NSTEMI-ACS (43.5 and 37.2%). In all groups stage 1 of AKI was prevalent. In-hospital mortality was significantly higher in pts with AKI vs without AKI (14.9 vs 3.6%, $p < 0.001$). The risk of AKI was determined by kidney function and blood pressure levels at admission, and comorbidities. *Conclusion.* Prevalence of cardiorenal interactions in patients with acute CVD (ADHF and NSTEMI-ACS) was 64.7%. Development of AKI was associated with poor prognosis in both groups. Renal function and blood pressure levels on admission are the main predictors of AKI.

Information about the corresponding author: Avdoshina S. V., e-mail: savdoshina@gmail.com

Острое повреждение почек (ОПП) – синдром, характеризующийся быстрым ухудшением функции почек, который часто осложняет течение острых и тяжелых хронических заболеваний.

Применение принятой в 2012 г. классификации ОПП [1] в клинической практике показало высокую распространенность этой патологии: 20–200 случаев на 1 млн в общей популяции. 7–18% пациентов стационаров и не менее 50% больных в отделениях интенсивной терапии и реанимации соответствовали диагностическим критериям ОПП [2, 3]. В недавнем исследовании было продемонстрировано драматическое увеличение частоты острого ухудшения функции почек за период с 1998 до 2013 г. с 15,9 до 11164 случаев на 1 млн населения и госпитальной летальности с 30,3 до 41,1% [4]. Кроме того, было показано, что острое ухудшение функции почек ассоциируется с удлинением сроков госпитализации и увеличением риска развития ССЗ, хронической болезни почек (ХБП) и смерти [3–7]. В то же время ряд авторов считает, что имеющиеся данные о распространенности ОПП представляют собой лишь «верхушку айсберга», а значительная часть эпизодов ухудшения функции почек остается не диагностированной [8–10].

Клиническая ситуация, когда у больных с острыми ССЗ развивается ОПП, расценивается как острый кардиоренальный синдром (ОКРС) I типа [11], который характеризуется быстрым внезапным ухудшением сердечной деятельности, приводящим к развитию острой дисфункции почек. Данные о частоте развития ОКРС значительно различаются, что можно, вероятно, объяснить отсутствием единых диагностических критериев до недавнего времени. ОПП развивается при ОКС у 9–54% пациентов [12, 13], при острой декомпенсации СН (ОДСН) – в 27–45% случаев, а если течение осложняется синдромом низкого выброса, частота ОПП увеличивается до 70% и более [14, 15].

Распространенность острой дисфункции почек в российской популяции не изучалась в крупномасштабных исследованиях, однако в работах российских ученых также были выявлены статистически значимые обратные связи между функциональным состоянием почек и кра-

тко- и долгосрочной летальностью при ОДСН и ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [16–18].

Целью нашего исследования было оценить распространенность, выявить варианты и детерминанты развития, прогностическую значимость кардиоренальных взаимодействий у больных с острыми ССЗ, а также разработать алгоритм стратификации этих больных по риску развития ОПП.

Материалы и методы

В исследование были включены 566 пациентов: 278 – с ОДСН и 288 – с ОКСбпST с консервативной тактикой ведения, госпитализированных в кардиологическое, терапевтическое и кардиореанимационное отделения городской клинической больницы. Москвы.

В исследование не включались больные с тяжелыми нарушениями функции печени, нефротическим синдромом, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, терминальной ХПН, находящиеся на заместительной почечной терапии (табл. 1).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Медицинского института РУДН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, которое включало сбор анамнеза, антропометрическое и физическое исследование, измерение АД, подсчет ЧСС, проведение общего и биохимического анализов крови с определением уровня электролитов, глюкозы, мочевины, креатинина сыворотки (СКр), расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI [19], рентгенографию органов грудной клетки. Электрокардиографическое (ЭКГ) исследование проводилось по стандартной методике с регистрацией 12 стандартных отведений при поступлении и в динамике. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась на ультразвуковом аппарате VIVID-7 (General Electric, США) всем пациентам при поступлении с оценкой систолической и диастолической функций миокарда по стандартной методике.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Острая сердечно-сосудистая патология	
	ОДСН (n=278)	ОКСбпСТ (n=288)
Пол (мужчины/женщины), n (%)	154 (55,4)/124 (44,6)	105 (36,5)/183 (63,5) ***
Возраст, лет	69,7±10,2	72±12,1 **
Курение, n (%)	133 (47,8)	23 (8) ***
Злоупотребление алкоголем, n (%)	85 (30,6)	16 (5,6) ***
III–IV ФК ХСН по NYHA, n (%)	237 (85,3)	102 (35,4) ***
Госпитализации с ОДСН за последние 12 месяцев, n (%)	195 (70)	102 (35,4) ***
ИМ в анамнезе, n (%)	131 (47,1)	122 (42,4)
Стенокардия напряжения, n (%)	121 (43,5)	92 (31,9) **
Инсульт в анамнезе, n (%)	36 (12,9)	41 (14,2)
Заболевания периферических артерий, n (%)	15 (5,4)	23 (8)
АГ, n (%)	251 (90,3)	266 (92,4)
ХБП, n (%)	125 (45)	134 (46,5)
Первичное заболевание почек, n (%)	61 (21,9)	48 (16,7)
Фибрилляция предсердий, n (%)	128 (46)	69 (24) ***
СД 2 типа, n (%)	92 (33,1)	67 (23,3) **
ХОБЛ, n (%)	97 (34,9)	76 (26,4) *
Анемия, n (%)	113 (40,6)	73 (25,3) ***
САД, мм рт. ст.	142,1±29,8	143,2±31,1
ДАД, мм рт. ст.	84,2±6,8	81,2±15,1
ЧСС, уд./мин	89±20	85±25 ***

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверность различий между группами ОДСН и ОКСбпСТ. ОДСН – острая декомпенсация СН, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек.

Диагностика ХСН проводилась согласно национальным рекомендациям, а оценка тяжести – по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). ОДСН диагностировали на основании общепринятых критериев: быстрое внезапное нарастание симптомов СН у пациентов с ранее диагностированной ХСН при наличии объективных признаков поражения сердца (систолическая и/или диастолическая дисфункция по данным ЭхоКГ [20, 21].

Диагноз ОКСбпСТ ставился на основании клинической картины и изменений на ЭКГ, свидетельствовавших об острой ишемии миокарда без подъема сегмента ST. В исследование включались пациенты, которым не проводилось чрескожное коронарное вмешательство по раз-

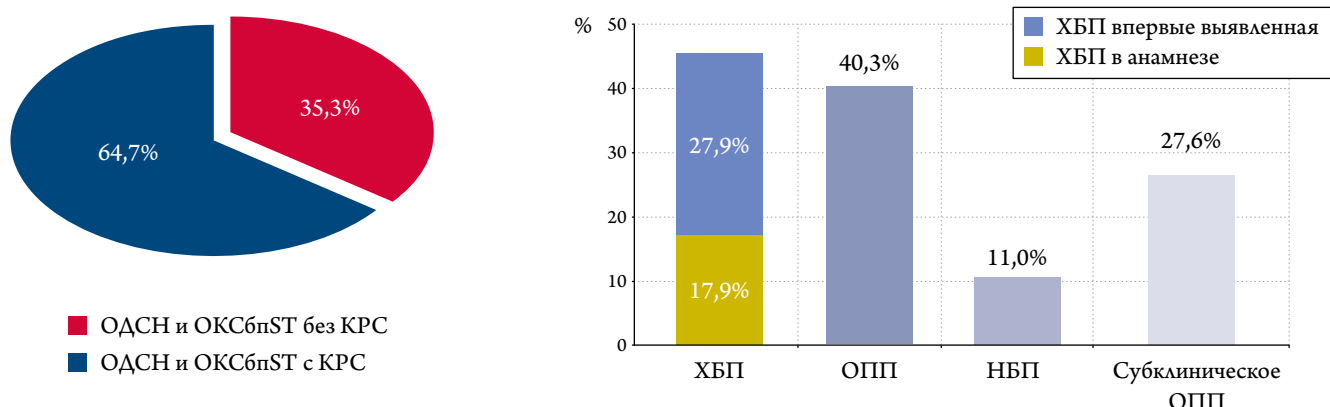
личным причинам: позднее поступление в стационар, отказ от вмешательства. При повышении уровня кардиоспецифических ферментов (МВ-креатинфосфокиназы, тропонина I) диагностировали ИМ; если уровни кардиоспецифических ферментов оставались в пределах нормальных значений – нестабильную стенокардию [22].

Согласно российским и международным рекомендациям ХБП диагностировали, если признаки повреждения почек и/или снижение СКФ у пациента сохранялись не менее 3 месяцев. Использовалась классификация ХБП по уровню СКФ. ОПП диагностировалось на основании повышения уровня СКр хотя бы на $>0,3$ мг/дл ($26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов, либо в 1,5 раза в течение предшествующих 7 дней, стадия ОПП устанавливалась с учетом тяжести нарушения функции почек [23–25].

За исходный уровень СКр, если отсутствовали амбулаторные данные, принимали его значение при поступлении в стационар. В случае снижения СКр за время госпитализации относительно дня поступления диагностировали внебольничное ОПП, а ОПП, развившееся в стационаре, расценивали как госпитальное. ОПП считали транзитным при снижении уровня СКр до исходных значений ($\pm 10\%$) к моменту выписки из стационара, в противном случае его рассматривали как персистирующее. ОПП у больных без ХБП расценивали как ОПП de novo, а при сочетании острой и хронической патологии почек – как ОПП на фоне ХБП [25–28]. Развитие ОПП у больных с ОДСН или ОКСбпСТ рассматривали как ОКРС. Изменение уровня СКр за период госпитализации более, чем на 10%, но не отвечающее критериям ОПП, рассматривалось как субклиническое ОПП.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 10 и SPSS 22 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее с указанием стандартного отклонения, для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану и межквартильный размах – 25-й и 75-й проценты. Сравнение количественных признаков проводили по критерию Манна-Уитни, сравнение качественных – с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 -квадрат Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовали процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа. Шкала прогнозирования развития ОПП у больных с острыми ССЗ разработана с помощью бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Рисунок 1. Распространенность и типы кардиоренальных взаимодействий у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией (ОДСН и ОКСбпСТ), n=566



КРС – кардиоренальный синдром, ХБП – хроническая болезнь почек, НБП – болезнь почек неизвестной давности, ОПП – острое повреждение почек.

Результаты

Распространенность и варианты кардиоренальных взаимодействий в популяции больных с острой сердечно-сосудистой патологией

Различные варианты кардиоренальных взаимодействий были выявлены у большинства (n=366, 64,7%) госпитализированных пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией. ХБП присутствовала у 259 (45,8%) больных, при этом более, чем в половине случаев (61%) она была впервые диагностирована при данной госпитализации, у 62 (11%) больных имелись признаки повреждения почек неизвестной давности (что не позволяло диагностировать ХБП). ОПП развилось у 228 (40,3%) больных. У 156 (27,6%) пациентов за период госпитализации отмечалась динамика уровней СКр в пределах 10–50%, которая, однако, не отвечала диагностическим критериям ОПП (рис. 1).

Распространенность и прогностическая значимость ОПП у больных с острой сердечно-сосудистой патологией

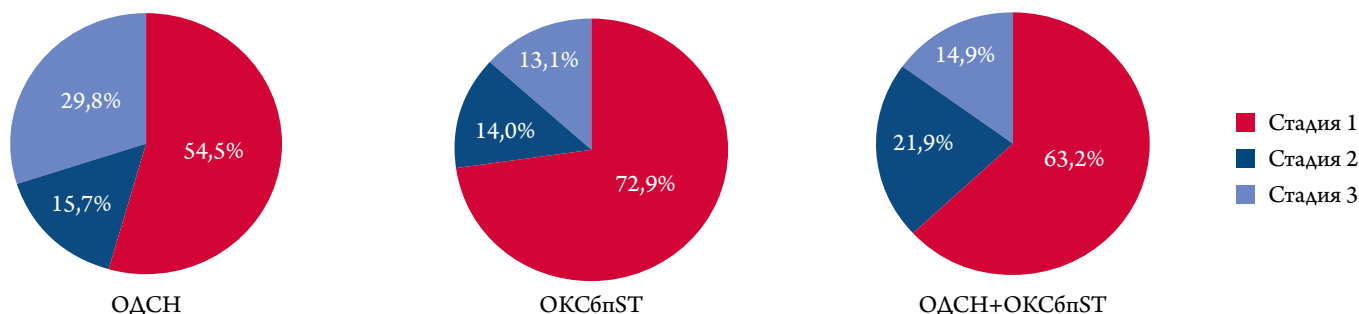
ОПП было выявлено у 228 (40,3%) пациентов и несколько чаще встречалось при ОДСН, чем

при ОКСбпСТ (43,5 и 37,2%) (рис. 1). Распределение больных по тяжести нарушения функции почек представлено на рисунке 2, во всех группах преобладали больные с 1-ой стадией ОПП.

Больные с ОПП и стабильной функцией почек не различались по возрасту и полу, анамнезу госпитализаций по поводу ОДСН. У пациентов с ОПП по сравнению с больными без ОПП в анамнезе чаще встречался ИМ (56,6 и 36,7%, $p<0,001$), стенокардия напряжения (43,9 и 33,9%, $p<0,05$), ХБП (52 и 41,4%, $p<0,05$), СД (33,6 и 24,3%, $p<0,05$), ожирение (48,5 и 39,3%, $p<0,05$), острая СН (ОСН)/ОДСН при поступлении (74,7 и 60,7%, $p<0,001$), у большего количества пациентов развивался ИМ в исходе ОКСбпСТ (39,3 и 28,7%, $p<0,05$). У пациентов с ОПП чаще отмечались уровни САД при поступлении <120 мм рт. ст. (20,2 и 13,3%, $p=0,05$) и <110 мм рт. ст. (16,7 и 8,3%, $p<0,01$) и более низкие значения гемоглобина ($12,4\pm2,2$ и $13,0\pm1,9$ г/дл, $p<0,05$).

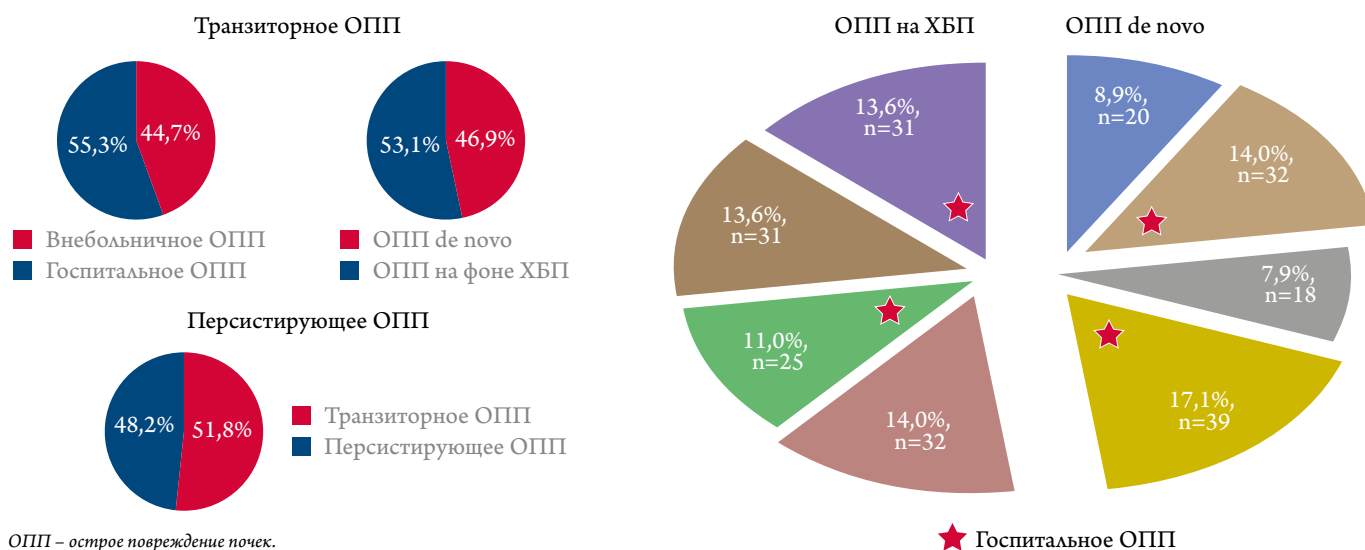
Внутрибольничная летальность у больных с ОКРС была статистически значимо выше по сравнению с пациентами со стабильной функцией почек как у больных с ОДСН (12,4 и 5%, $p<0,01$), так и при ОКСбпСТ (17,8 и 3,3%, $p<0,001$) и ассоциировалась с тяжестью

Рисунок 2. Распределение больных с острой сердечно-сосудистой патологией по стадиям ОПП



ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Рисунок 3. Варианты ОПП у больных с острой сердечно-сосудистой патологией



почечного повреждения (при 3 стадии ОПП летальность составила 72,2% у больных с ОДСН и 50% при ОКСбпСТ).

Варианты течения ОПП при острой сердечно-сосудистой патологии

В зависимости от времени развития, восстановления функции почек и наличия в анамнезе ХБП были выделены клинические варианты ОПП (внебольничное и госпитальное, транзиторное и персистирующее, de novo и на фоне ХБП) и 8 их возможных комбинаций (фенотипов) (рис. 3).

В общей группе больных чаще всего (17%) выявлялось ОПП de novo, развившееся в стационаре и не разрешившееся к моменту выписки (персистирующее), в 2 раза реже (7,9%) встречалось внебольничное ОПП без предшествующей патологии почек, не разрешившееся к моменту выписки из стационара. Частота различных фенотипов ОПП при ОДСН и ОКСбпСТ значительно не различалась, лишь внебольничное транзиторное ОПП de novo в группе ОКСбпСТ было выявлено только у 1 больного.

Фенотипы ОПП при острой сердечно-сосудистой патологии

1. Внебольничное персистирующее ОПП без анамнеза ХБП (n=18). При этом фенотипе отмечался самый высокий уровень гликемии при поступлении: у 78% уровень глюкозы был выше медианы по группе больных с ОПП (Ме 6,25 [5,2–7,6] ммоль/л), а у 44% соответствовал 4-му квартилю, хотя СД встречался лишь у 22% больных. При поступлении в 61, 78 и 72% случаев впервые были назначены соответственно спиронолактон, β -АБ и петлевые диуретики. У пациентов

с ОКСбпСТ и этим фенотипом ОПП отмечалось самое низкое АД при поступлении (САД – 117±31 и ДАД – 73±19 мм рт. ст.).

2. Внебольничное транзиторное ОПП у больных без анамнеза ХБП (n=20). Пациенты были преимущественно мужского пола (95%) и моложе, чем при других вариантах ОПП (95% больных относились к области 1-го квартиля – моложе 63 лет), 70% курили и злоупотребляли алкоголем, у 75% было ожирение и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), все поступали с явлениями ОСН/ОДСН и выраженной тахикардией (110±26 уд/мин, $p<0,05$), у половины при поступлении САД было <120 мм рт. ст., а у 30% – <110 мм рт. ст. При этом фенотипе отмечался самый низкий уровень общего белка (64±6,8 г/л, $p<0,05$).
3. Госпитальное персистирующее ОПП без анамнеза ХБП (n=39). У пациентов был отягощенный сердечно-сосудистый анамнез (67% перенесли ИМ, у 44% была стенокардия напряжения). Несмотря на отсутствие установленного диагноза ХБП, у 46% при поступлении СКФ была <60 мл/мин/1,73 м². У пациентов с ОДСН отмечался самый высокий уровень натрия в сыворотке крови (148,2±1,8 ммоль/л) и выраженная гипергидратация.
4. Госпитальное транзиторное ОПП у больных без анамнеза ХБП (n=32). У всех пациентов имела АГ, САД при поступлении было 150±29 мм рт. ст., а у 31% значения САД соответствовали 4-ому квартилю (>160 мм рт. ст.). У пациентов этой группы была низкая потребность в петлевых диуретиках (6% получали их амбулаторно, еще 38% больных они были назначены впервые в стационаре) и высокая – в антигипертензивных препаратах (иАПФ (иАПФ) и β -АБ были впервые назначены 69% пациентов в стационаре).

5. Внебольничное персистирующее ОПП у больных с ХБП (n=32). 44% больных курили, 41% – злоупотребляли алкоголем. Чаще, чем в других группах, у пациентов был анамнез госпитализаций в связи с ОД СН за прошедший год и перенесенного ИМ (72%, $p<0,01$). Для пациентов с этим фенотипом ОПП была характерна полиморбидность: СД встречался у 63%, ожирение – у 56%, анемия – у 62%, ХОБЛ – у 47% больных. У пациентов этой группы был самый высокий уровень СКр при поступлении (медиана по группе ОПП составила 98 [83–128] мкмоль/л), у большинства (78%) он соответствовал 4-ому квартилю, у 31% больных ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) была ниже 35%. У больных с ОД СН была выявлена выраженная гипергидратация. Пациенты с ОД СН и этим фенотипом ОПП чаще других принимали β -АБ на амбулаторном этапе (59%, $p<0,01$), 50% больных принимали дома ацетилсалициловую кислоту и 31% – иАПФ.
6. Внебольничное транзитное ОПП у больных с ХБП (n=31). У 52% пациентов была фибрилляция предсердий, у 42% – ХОБЛ, у 55% – анемия. 81% больных поступали с явлениями ОД СН/ОД СН, при этом фенотипе отмечался низкий уровень САД при поступлении (118 $\pm$ 33,8 мм рт. ст., $p<0,05$), у 19% пациентов САД было ниже 90 мм рт. ст. 77% значений СКр в этой группе соответствовало 4-му квартилю (Ме 98 [83–128] мкмоль/л),

Таблица 2. Предикторы развития ОПП при острой сердечно-сосудистой патологии

Показатель	Отношение шансов	95% ДИ	Уровень р
СКФСКД-EPI <30 мл/мин/1,73 м ² *	6,5	3,4–12,6	<0,001
Креатинин сыворотки >128 мкмоль/л*	5,5	3,6–8,5	<0,001
САД <90 мм рт. ст.*	4,59	1,23–17,14	<0,05
Креатинин сыворотки >98 мкмоль/л*	2,9	2,1–4,14	<0,001
СКФСКД-EPI <60 мл/мин/1,73 м ² *	2,3	1,6–3,2	<0,001
ИМ в анамнезе	2,3	1,6–3,17	<0,001
САД <110 мм рт. ст.*	2,21	1,32–3,73	<0,01
ОД СН/ОД СН*	1,95	1,3–2,8	<0,001
Гемоглобин <11,4 г/дл*	1,8	1,2–2,7	<0,01
САД <120 мм рт. ст.*	1,65	1,05–2,58	<0,05
СД	1,6	1,1–2,31	<0,05
ИМ в индексную госпитализацию	1,6	1,1–2,3	<0,05
Хроническая болезнь почек	1,5	1,1–2,17	<0,05

* – при поступлении.

СКФСКД-EPI – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, ОД СН/ОД СН – острая СН.

средний уровень гемоглобина был 11,5 $\pm$ 2,1 г/дл, 48% значений были ниже 11 г/дл. Пациенты этой группы чаще принимали иАПФ дома (48%).

7. Госпитальное персистирующее ОПП у больных с ХБП (n=25). Большинство больных имели тяжелый сердечно-сосудистый анамнез (72% – стенокардию напряжения, 52 и 32% – перенесли ИМ и инсульт, 68% госпитализировались в связи с ОД СН в течение последнего года), 60% страдали СД, 44% – ожирением. Более половины (52%) пациентов поступили с ИМ, 76% – с явлениями ОД СН/ОД СН, в группе отмечалось самое высокое САД при поступлении (158 $\pm$ 25,4 мм рт. ст., $p<0,05$), у 44% оно было выше 160 мм рт. ст. Пациентам с этим фенотипом чаще других требовалась коррекция терапии: в стационаре впервые были назначены спиронолактон – 80%, иАПФ – 76%, β -АБ – 72%, петлевые диуретики – 80% больных.
8. Госпитальное транзитное ОПП у больных с ХБП (n=31). В группе средний возраст был самым высоким (76,8 $\pm$ 9,1 лет, $p<0,01$) и 45% пациентов были старше 80 лет. У всех больных была АГ, 68% больных имели анамнез госпитализаций по поводу ОД СН за последний год, 74% страдали ожирением, у 58% была анемия, 71% поступили в стационар с явлениями ОД СН/ОД СН. У 42% больных СКФ соответствовала 3-й, у 16% – 4-й, у 13% – 5-й стадии ХБП. Впервые в стационаре спиронолактон был назначен 55%, ацетилсалициловая кислота и петлевые диуретики – 68%, иАПФ и β -АБ – 71% больных.

Внутрибольничная летальность у пациентов с острыми ССЗ была значительно выше при развитии ОПП (14,9 и 3,6%, $p<0,001$) и достигала в группах госпитального персистирующего ОПП de novo и внебольничного персистирующего и транзитного ОПП на фоне ХБП еще более высоких значений (30,8, 25 и 19,4% соответственно, $p<0,05$).

В группе больных с ОД СН наиболее прогностически неблагоприятными были фенотипы госпитального персистирующего ОПП de novo и внебольничного персистирующего ОПП на фоне ХБП (госпитальная летальность составила 41 и 29%, $p<0,01$), а при ОКСбпST – внебольничного транзитного ОПП на фоне ХБП (умерло 29% больных), однако статистически значимых различий в уровне летальности при различных фенотипах в данной группе выявлено не было.

Изучение предикторов и разработка шкалы оценки риска развития ОПП у больных с острой сердечно-сосудистой патологией

Наиболее значимые предикторы развития ОПП, определенные с использованием регрессионного анализа, представлены в таблице 2. Риск развития ОПП опреде-

лялся, прежде всего, функциональным состоянием почек и уровнем АД при поступлении, а также сопутствующей патологией.

Предиктором развития внебольничного ОПП, кроме того, было злоупотребление алкоголем (отношение шансов (ОШ) 2,31, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–3,81, $p < 0,001$), а для госпитального ОПП – назначение петлевых диуретиков (ОШ 2,32, 95% ДИ 1,53–3,51, $p < 0,001$) и спиронолактона (ОШ 2,04, 95% ДИ 1,35–3,09, $p < 0,001$) впервые в стационаре, возраст старше 80 лет (ОШ 1,78, 95% ДИ 1,12–2,8, $p < 0,05$).

Предикторами персистирования ОПП были ФВ ЛЖ $< 35\%$ (ОШ 2,12, 95% ДИ 1,24–3,62, $p < 0,001$), назначение спиронолактона (ОШ 2,12, 95% ДИ 1,37–3,28, $p < 0,001$) и петлевых диуретиков (ОШ 2,66, 95% ДИ 1,71–4,14, $p < 0,001$) впервые в стационаре, а по сравнению с транзиторным его характером – САД при поступлении в стационар > 180 мм рт. ст. (ОШ 4,42, 95% ДИ 1,22–15,95, $p < 0,05$).

Значимость предикторов риска развития внебольничного ОПП в исследуемой популяции было оценено с помощью бинарной логистической регрессии и ROC-анализа. С целью выявить связь независимых переменных (предикторов) с зависимой переменной (внебольничное ОПП) и уменьшения количества независимых переменных была проведена их сравнительная оценка в двух группах с наличием и отсутствием внебольничного ОПП. Полученные таким образом предикторы были включены в регрессионную модель, прогностическая сила которой составила 88,5%.

Была разработана шкала (табл. 3) оценки риска развития ОПП, которая базируется на значениях коэффициента регрессии β .

По результатам суммы баллов по выбранной шкале оценки риска внебольничного ОПП для каждого пациента была построена ROC кривая (рис. 4), площадь под кривой составила 0,860, что оценивается как очень хорошее качество модели.

Учитывая значимое увеличение частоты нежелательных исходов у больных с ОКРС в сравнении с пациентами с острой сердечно-сосудистой патологией и стабильной функцией почек, в качестве точки разделения баллов шкалы оценки риска ОПП был выбран пороговый балл, равный 30, что обеспечивало разработанному тесту высокую чувствительность (89%), специфичность при этом составила 66%.

Обсуждение

Данные о распространенности ОПП во многом зависят от используемых диагностических критериев. Принятие единого определения в 2012 г. позволяет оценить распространенность этой патологии по данным

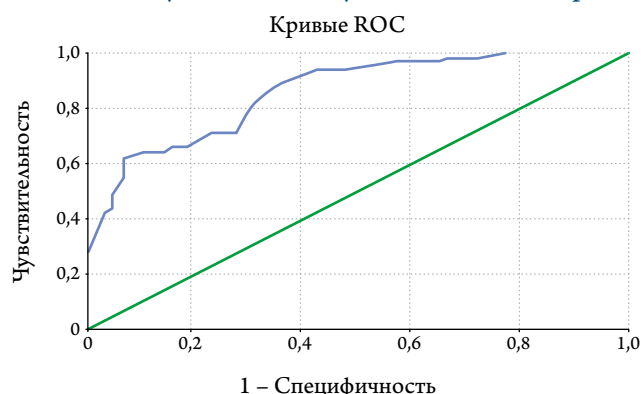
Таблица 3. Шкала оценки риска ОПП у больных с острой сердечно-сосудистой патологией при поступлении в стационар*

Независимые переменные	Баллы
Клинико-демографические характеристики	
Мужской пол	6
Злоупотребление алкоголем	7
САД	1
Клиническая картина при поступлении в стационар	
ИМ	5
ОСН/ОДСН	9
САД < 120 мм рт. ст.	10
< 110 мм рт. ст.	15
< 90 мм рт. ст.	27
Функциональное состояние почек при поступлении в стационар	
СКр > 98 мкмоль/л	14
СКр > 128 мкмоль/л	22
СКФСКД-EPI < 45 мл/мин/1,73 м ²	7
СКФСКД-EPI < 15 мл/мин/1,73 м ²	14
Глюкоза > 7 ммоль/л при поступлении	4
Амбулаторная терапия	
Прием иАПФ	4
Отсутствие спиронолактона	1

* – диагностически значимая сумма баллов – более 30.

ОСН/ОДСН – острая СН/острая декомпенсация СН, СКр – суточный креатинин, СКФСКД-EPI – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI.

Рисунок 4. ROC-анализ качества шкалы оценки риска развития ОПП у больных, поступающих в стационар



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

рутинных лабораторных исследований, поскольку далеко не всегда она выносится в диагноз. Во всех работах, изучающих кардиоренальные взаимоотношения, отмечается, что наличие как острой, так и хронической дисфункции почек ассоциируется с более часто возникающей потребностью в госпитализации в связи с ОДСН, развитием ИМ и увеличением риска смерти [3, 6, 29–35].

По нашим данным, различные варианты кардиоренальных взаимодействий были выявлены у 64,7% пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией,

при ОДСН несколько чаще (67,6%), чем при ОКСбпСТ (61,8%). Почти половина больных имели клинико-диагностические признаки ХБП, частота которой в группах не различалась, а еще у 11% анамнестических данных не хватало для определенного диагноза ХБП. По данным других авторов, распространенность ХБП при ОДСН составляет от 35 до 70%, при ОКС повышение СКр отмечалось у 30% больных и снижение СКФ почти у всех [36–41], что значимо не отличалось от наших данных. В то же время обращает на себя внимание недостаточное распространение ХБП в исследуемых популяциях.

У 40,3% больных исследуемой группы развилось ОПП, в большинстве случаев ухудшение функции почек соответствовало 1 стадии ОПП (при ОДСН – 54,5%, при ОКСбпST – 72,9%), потребность в заместительной почечной терапии у больных с острой сердечно-сосудистой патологией была очень низкой, однако частота смертельных исходов была выше при ОПП по сравнению с группой больных со стабильной функцией почек, что подтверждает очень высокий сердечно-сосудистый риск у больных с ОКРС.

По данным некоторых авторов, частота развития ОПП в данной популяции больных ниже (20–30%), чем в нашем исследовании, в то время как российские исследователи диагностировали ОПП более, чем у 70% больных при ОДСН и у 35 и 85–89% при ОКС и ИМ [29, 30, 39–41].

Отягощенный сердечно-сосудистый анамнез был характерен прежде всего для больных с ОПП при ОДСН, а сопутствующие ХБП, СД и анемия чаще встречались при ОПП в группе ОКСбпСТ, которое развивалось преимущественно у больных с ИМ.

При OKCopST нами был отмечен высокий риск развития госпитального ОПП при назначении впервые комбинации трех препаратов (иАПФ, β -АБ и петлевых диуретиков) (40,6 и 15,5%, $p < 0,001$, ОШ 3,72, 95% ДИ 2,05–6,79), его персистирующего течения (33,3 и 14,2%, $p < 0,001$, ОШ 3,03, 95% ДИ 1,62–5,68) и негативное, хотя и статистически незначимое, влияние на госпитальную летальность (13 и 7,3%, $p < 0,22$, ОШ 1,90, 95% ДИ 0,80–4,52) по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в таком назначении. В то же время применение этой комбинации при ОД СН не влияло на частоту развития ОПП и характер его течения, снижало риск госпитальной летальности (1,5 и 9,4%, $p < 0,05$, ОШ 0,15, 95% ДИ 0,02–1,15).

Выявленные нами особенности популяции больных с острой сердечно-сосудистой патологией соответствуют известным ФР развития преренального и ренального ОПП [42].

В зависимости от времени развития, длительности существования и наличия в анамнезе ХБП нами

Кораксан



**Уменьшает симптомы, увеличивает
переносимость нагрузки при ИБС и ХСН¹**
**Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС
с дисфункцией левого желудочка¹**
Улучшает прогноз при ХСН¹

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

[illegible]

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата
 1. Инструкции по медицинскому применению препарата Клопаксан® (кларитрацин)



Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
АО «Сервьё»: Россия, 125047, Москва, ул. Лесная, д. 7.
Тел.: +7 495 9370700

было выделено 8 фенотипов ОПП, в доступной литературе описания подобных вариантов течения ОПП найти не удалось. Частота различных фенотипов ОПП при ОД СН и ОКСбпСТ значимо не различалась, чаще всего встречалось госпитальное персистирующее ОПП de novo, в 2 раза реже встречалось внебольничное ОПП без предшествующей патологии почек, не разрешившееся к моменту выписки из стационара. Внутрибольничная летальность была высокой в группах госпитального персистирующего ОПП de novo, внебольничного персистирующего и транзиторного ОПП на фоне ХБП (30,8, 25 и 19,4% соответственно, $p < 0,05$). В группе больных с ОД СН наиболее прогностически неблагоприятными были фенотипы госпитального персистирующего ОПП de novo и внебольничного персистирующего ОПП на фоне ХБП (госпитальная летальность составила 41 и 29%, $p < 0,01$), а при ОКСбпСТ – внебольничного транзиторного ОПП на фоне ХБП (умерло 29% больных).

Еще одним вариантом кардиоренальных отношений, которому до недавнего времени уделялось мало внимания, является вариабельность уровней СКр (субклиническое ОПП), которая по нашим данным чаще встречалась у больных, поступавших с ОКСбпСТ по сравнению с ОД СН, ассоциировалась с более высокой внутрибольничной летальностью по сравнению со стабильной функцией почек, хотя и была почти в 3 раза ниже, чем при ОПП. По данным некоторых исследователей, вариабельность СКр является предиктором сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов у больных высокого риска и, возможно, связана с гипотонией, снижением ФВ ЛЖ и гипоперфузией почек при ОКС и ОД СН [43].

По нашим данным, риск развития ОПП определяется, прежде всего, выраженностью клинической картины при поступлении, степенью нарушения функционального состояния почек и уровнем САД при поступлении, имеющейся сопутствующей патологией и адекватностью амбулаторной терапии. В качестве предикторов развития внебольничного ОПП значимую роль играли злоупотребление алкоголем и ожирение, а для развития ОПП в условиях стационара большее значение имели тяжесть нарушения функции почек при поступлении и возраст больных старше 80 лет.

Предикторами персистирования ОПП были низкая ФВ ЛЖ (<35%), назначение петлевых диуретиков и анта-

гонистов альдостерона впервые в стационаре и постоянный прием ацетилсалициловой кислоты дома, а в сравнении с транзиторным его характером – САД при поступлении в стационар >180 мм рт. ст.

Учитывая высокий риск нежелательных исходов при развитии ОКРС, с целью раннего выявления групп высокого риска развития ОПП в популяции больных с острой сердечно-сосудистой патологией, нами была разработана шкала оценки риска развития ОПП. Построенная по результатам суммы баллов ROC-кривая показала очень хорошее качество модели (площадь под кривой составила 0,860), а пороговый балл, равный 30, обеспечивал разработанному тесту высокую чувствительность (89%) и среднюю специфичность (66%). Используемые в настоящее время шкалы риска развития ОПП разработаны преимущественно для пациентов, которым показано проведение коронароангиографии и/или хирургическое вмешательство на сердце, при этом качество моделей в большинстве случаев хуже (площадь под кривой, равная 0,890, была только у шкалы, оценивающей потребность в диализе), чем полученное нами, кроме того они не апробированы в российской популяции [44–48].

Заключение

В популяции больных с острыми ССЗ (ОД СН и ОКСбпСТ с консервативной тактикой ведения) распространенность различных вариантов ОКРС достигает 65%, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для этих пациентов.

Предикторами развития ОПП являются нарушение функции почек и низкое САД при поступлении. Нами была разработана шкала, которая может быть использована для стратификации риска ОПП у больных с острой сердечно-сосудистой патологией при поступлении в стационар.

Силами нашего коллектива на базе скоромощной больницы ведется регистр ОПП. Планируется валидировать разработанную шкалу в более широкой популяции больных общетерапевтического и кардиологического профиля с оценкой ее чувствительности и специфичности в различных клинических ситуациях.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. [Av. at: http://www.nephro.ru/content/files/standards/KDIGO_GN_AKI_anemia.pdf]
2. Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. Kidney International. 2013;84(3):457–67. DOI: 10.1038/ki.2013.153
3. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Medicine. 2015;41(8):1411–23. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7
4. Kolhe NV, Muirhead AW, Wilkes SR, Fluck RJ, Taal MW. The epidemiology of hospitalised acute kidney injury not requiring dialysis in England from 1998 to 2013: retrospective analysis of hos-

- pital episode statistics. *International Journal of Clinical Practice*. 2016;70(4):330–9. DOI: 10.1111/ijcp.12774
5. Tao Li PK, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: global health alert. *International Journal of Organ Transplantation Medicine*. 2013;4(1):1–8. DOI: 10.1016/j.hkjm.2013.03.001
6. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(1):58–66. DOI: 10.1056/NEJMra1214243
7. Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S, Garzotto F, Dal Santo M, Aneloni G et al. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiologica*. 2011;77(11):1072–83. PMID: 21597441
8. MacLeod A. NCEPOD report on acute kidney injury-must do better. *The Lancet*. 2009;374(9699):1405–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61843-2
9. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Kidney Attack. *JAMA*. 2012;307(21):2265–2266. DOI: 10.1001/jama.2012.4315
10. Park S, Baek SH, Ahn S, Lee K-H, Hwang H, Ryu J et al. Impact of Electronic Acute Kidney Injury (AKI) Alerts with Automated Nephrologist Consultation on Detection and Severity of AKI: A Quality Improvement Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(1):9–19. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.06.008
11. Cardiorenal syndromes in critical care. Ronco C, Bellomo R, McCullough PA, editors -Basel ; New York: Karger;2010. – 366 p. ISBN 978-3-8055-9472-1
12. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in Estimated GFR Associates with Coronary Heart Disease and Mortality. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(12):2617–24. DOI: 10.1681/ASN.2009010025
13. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Lauri G, Marana I et al. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission. *Critical Care Medicine*. 2010;38(2):438–44. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b9eb3b
14. Hillege HL. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients with Heart Failure. *Circulation*. 2006;113(5):671–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506
15. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *European Heart Journal*. 2006;27(10):1216–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi859
16. Vyalkina Yu.A., Shalaev S.V. Renal dysfunction in predicting the risk of cardiovascular death and myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation (based on annual observation). *CardioSomatika*. 2011;2(2):11–3. [Russian: Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Почечная дисфункция в прогнозировании риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (по результатам годового наблюдения). *КардиоСоматика*. 2011;2(2):11–3]
17. Avdoshina S.V., Pigareva Yu.A., Villevalde S.V., Ezhova L.G., Kobalava Zh.D. Prevalence, types and prognostic significance of acute kidney injury in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2013;22(3):30–6. [Russian: Авдошина С.В., Пигарева Ю.А., Виллевальде С.В., Ежова Л.Г., Кобалава Ж.Д. Распространенность, варианты и прогностическое значение острого почечного повреждения у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;22(3):30–6]
18. Klimenko A.S., Villevalde S.V., Kobalava Zh.D. Clinical variants of acute kidney injury in decompensated chronic heart failure: prevalence, severity and outcomes. *Clinical Nephrology*. 2013;5:19–26. [Russian: Клименко А.С., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Клинические варианты острого почечного повреждения при декомпенсации хронической сердечной недостаточности: распространенность, тяжесть и исходы. *Клиническая нефрология*. 2013;5:19–26]
19. Scientific society of nephrologists of Russia. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute kidney injury. 2014. [Russian: Научное общество нефрологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения. 2014. Доступно на: http://nonr.ru/?page_id=3115]
20. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012;33(14):1787–847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104
21. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379–472.]
22. Ruda M.Ya., Golitsin S.P., Gratsiansky N.A., Komarov N.A., Panchenko E.P., Staroverov I.I. et al. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. Russian recommendations. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(8 S1):415–500. [Russian: Руда М.Я., Голицын С.П., Грацианский Н.А., Комаров Н.А., Панченко Е.П., Староверов И.И. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6 (8 Прил 1):415–500]
23. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Tonelli M. A Decade After the KDOQI CKD Guidelines: A Perspective From Canada. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;60(5):723–4. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.08.026
24. Smirnov A.V. National recommendations. Chronic illness of kidneys: main principles of screening, diagnostics, preventive maintenance and approaches to treatment. – St. Petersburg: Levsha; 2012. – 54 p. [Russian: Смирнов А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. – Санкт-Петербург: Левша. 2012. – 54с.]. ISBN 978-5-93356-129-3
25. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I. N., Villevalde S. V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19 (8):7–37. [Russian: Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевальде С.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):7–37]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
26. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1–141. [Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>]
27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
28. Forman DE, Butler J, Wang Y, Abraham WT, O'Connor CM, Gottlieb SS et al. Incidence, predictors at admission, and impact

- of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(1): 61–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.031
29. Makeeva E. R., Menzorov M. V., Shutov A. M., Serov V. A., Saenko Yu. V., Strakhov A. A. Effect of acute kidney injury on prognosis in patients with acute decompensation of chronic heart. *Russian Heart Failure Journal*. 2014;15 (1):33–8. [Russian: Макеева Е.Р., Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А., Саенко Ю.В., Страхов А.А. Влияние острого повреждения почек на прогноз больных острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014; 15(1): 33–8]
 30. Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., Serov V.A., Mikhailova E.V., Parfenova E.A. Problems in the diagnosis of acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 2014;86(4):25–9. [Russian: Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., Серов В.А., Михайлова Е.В., Парфенова Е.А. Сложности диагностики острого повреждения почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):25–9]
 31. Takagi A, Iwama Y, Yamada A, Aihara K, Daida H. Estimated glomerular filtration rate is an independent predictor for mortality of patients with acute heart failure. *Journal of Cardiology*. 2010;55(3):317–21. DOI: 10.1016/j.jcc.2009.12.005
 32. Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Clermont G, Kane-Gill SL, Handler SM et al. AKI in Low-Risk versus High-Risk Patients in Intensive Care. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(2):187–96. DOI: 10.2215/CJN.03200314
 33. Perinel S, Vincent F, Lautrette A, Dellamonica J, Mariat C, Zeni F et al. Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. *Critical Care Medicine*. 2015;43(8): e269–75. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001077
 34. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome: Critical Care Medicine. 2008;36(1 Suppl): S75–88. DOI: 10.1097/01.CCM.0000296270.41256.5C
 35. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *American Heart Journal*. 2005;149(2):209–16. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.005
 36. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(6):1106–13. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02125-3
 37. Kearney MT, Fox KAA, Lee AJ, Prescott RJ, Shah AM, Batin PD et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(10):1801–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02490-7
 38. Efremova E.V., Shutov A.M., Borodulina E.O. Problem of comorbidity in chronic heart failure. *Ulyanovsk medico-biological journal*. 2015; 4:46–52. [Russian: Ефремова Е.В., Шутов А.М., Бородулина Е.О. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015;4:46–52]
 39. Zaitseva V.P., Nanchikeeva M.L., Kozlovskaja L.V., Fomin V.V., Bulanov N.M., Ю. В. Красоткина. Prospects of contemporary diagnostics of acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome. *Clinical Nephrology*. 2015;2–3:11–6. [Russian: Зайцева В.П., Нанчикеева М.Л., Козловская Л.В., Фомин В.В., Буланов Н.М., Красоткина Ю.В. Возможности современной диагностики острого почечного повреждения у больных острым коронарным синдромом. *Клиническая нефрология*. 2015;2-3:11-6]
 40. Zaitseva V.P., Bulanova M.L., Bulanov N.M., Krasotkina Yu.V., Shashkov E.L., Bulanov M.N. Acute Kidney Injury in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Modern Approach to Diagnostics. Ultrasound and functional diagnostics*. 2015;3:56–65. [Russian: Зайцева В.П., Буланова М.Л., Буланов Н.М., Красоткина Ю.В., Шашков Е.Л., Буланов М.Н. Острое повреждение почек у пациентов с острым инфарктом миокарда: современные подходы к диагностике. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;3:56–65]
 41. Menzorov M.V., Shutov A.M., Serov V.A., Mikhailova E.V. Acute Kidney Injury in Patients With Myocardial Infarction and Efficacy of Thrombolytic Therapy. *Kardiologiya*. 2012;52(5):8–12. [Russian: Мензоров М.В., Шутов А.М., Серов В.А., Михайлова Е.В. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда и эффективность тромболитической терапии. *Кардиология*. 2012;52(5):8–12]
 42. Tomilina N.A., Podkorytova O.L. Acute renal failure. *Nephrology and Dialysis*. 2009;11(1):4–20. [Russian: Томилина Н.А., Подкорытова О.Л. Острая почечная недостаточность. *Нефрология и диализ*. 2009;11(1):4–20]
 43. Al-Aly Z, Balasubramanian S, McDonald JR, Scherrer JF, O'Hare AM. Greater variability in kidney function is associated with an increased risk of death. *Kidney International*. 2012;82(11):1208–14. DOI: 10.1038/ki.2012.276
 44. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N et al. Assessing the Performance of Prediction Models: A Framework for Traditional and Novel Measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128–38. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
 45. Cheng H, Chen Y. Clinical Prediction Scores for Type I Cardiorenal Syndrome Derived and Validated in Chinese Cohorts. *Cardiorenal Medicine*. 2015;5(1):12–9. DOI: 10.1159/000369479
 46. Kristovic D, Horvatic I, Husedzinovic I, Sutlic Z, Rudez I, Baric D et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors analysis and comparison of prediction models. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2015;21(3):366–73. DOI: 10.1093/icvts/ivv162
 47. Inohara T, Kohsaka S, Abe T, Miyata H, Numasawa Y, Ueda I et al. Development and Validation of a Pre-Pericardial Coronary Intervention Risk Model of Contrast-Induced Acute Kidney Injury with an Integer Scoring System. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(12):1636–42. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.004
 48. Matheny ME, Miller RA, Ikizler TA, Waitman LR, Denny JC, Schildcrout JS et al. Development of Inpatient Risk Stratification Models of Acute Kidney Injury for Use in Electronic Health Records. *Medical Decision Making*. 2010;30(6):639–50. DOI: 10.1177/0272989X10364246

Статья поступила 11.02.19 (Received 11.02.19)

Симоненко М. А., Федотов П. А., Данилов И. Н., Салов М. А., Сазонова Ю. В.,
Моносова К. И., Неймарк А. Е., Ситникова М. Ю., Николаев Г. В., Гордеев М. Л., Карпенко М. А.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

ОПЫТ ОБЩЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

Ключевые слова: трансплантация сердца; общая хирургия; холецистэктомия; полипэктомия

Ссылка для цитирования: Симоненко М. А., Федотов П. А., Данилов И. Н., Салов М. А., Сазонова Ю. В., Моносова К. И. и др.
Опыт общей хирургической помощи пациентам после трансплантации сердца. Кардиология. 2019;59(12S):57–63

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить частоту общехирургических заболеваний и особенности их течения у пациентов после трансплантации сердца (ТС). **Материалы и методы.** С января 2010 по декабрь 2018 г. выполнено 112 ТС (возраст $46,7 \pm 14,0$ лет; 82 мужчины, 30 женщин). В течение 30 дней посттрансплантационного периода умерло 9 пациентов. При выписке все реципиенты ($n=98$) были поставлены на диспансерный учет в Центре. Проведен ретроспективный анализ пациентов ($n=35$), которым потребовалась общая хирургическая помощь в срок более 30 дней после ТС. Все хирургические манипуляции выполнялись на фоне редукции иммуносупрессивной терапии. **Результаты.** За 9 лет посттрансплантационного наблюдения было проведено 45 хирургических вмешательств, из них - 7% ($n=3$) по поводу заболеваний инфекционного генеза, 31% ($n=14$) – онкологического генеза и др. (62%, $n=28$). Большая часть хирургических манипуляций была выполнена в плановом порядке (39 из 45, 87%). У пациентов преобладали лапароскопическая холецистэктомия ($n=13$) и операции по устранению пупочной и паховой грыж ($n=12$). Частота развития заболеваний, требующих оперативного лечения, в 1-й год после ТС составила 26% ($n=11$), из них инфекционный генез был у пяти пациентов, не инфекционный – у шести. В дальнейшем частота инфекционных заболеваний снизилась, что может быть связано с закономерной минимизацией иммуносупрессивной терапии. Онкологические заболевания чаще имели место у реципиентов в срок более, чем через 3 года после ТС: среди них преобладало развитие полипов толстой кишки, в связи с чем всем больным была проведена полипэктомия. Не было выявлено влияния возраста, пола, генеза хронической сердечной недостаточности, ожирения, применяемой иммуносупрессивной терапии, вида проведенной индукции на частоту развития заболеваний, требующих общехирургической помощи ($p>0,05$). **Заключение.** На основании опыта предложен алгоритм обследования, описаны особенности хирургической тактики и подготовки к ней у реципиентов с трансплантированным сердцем. Отводится важная роль диспансеризации больных после ТС в своевременном выявлении заболеваний, требующих общехирургической помощи.

Simonenko M. A., Fedotov P. A., Danilov I. N., Salov M. A., Sazonova Yu. V.,
Monosova K. I., Neimark A. E., Sitnikova M. Yu., Nikolaev G. V., Gordeev M. L., Karpenko M. A.
Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Centre”
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akkuratova st. 2, St. Petersburg 197341

EXPERIENCE OF GENERAL SURGICAL PROCEDURES IN PATIENTS AFTER HEART TRANSPLANTATION

Keywords: heart transplantation; general surgery; cholecystectomy; polypectomy

For citation: Simonenko M.A., Fedotov P.A., Danilov I.N., Salov M.A., Sazonova Yu.V., Monosova K.I. et al.
Experience of general surgical procedures in patients after heart transplantation. Kardiologiya. 2019;59(12S):57–63

SUMMARY

Purpose. To study the frequency of general surgical diseases development and their features in patients after heart transplantation (HTx). **Methods.** From January 2010 to December 2018 it was performed 112 HTx (mean age – 46.7 ± 14.0 years old; 82 – male, 30 – female). During 30 days after HTx 9 patients died. After discharge all recipients ($n=98$) were included in dispensary observation list. We retrospectively analyzed patients ($n=35$) who underwent general surgery manipulations in more than 30 days after HTx. All surgical interventions have been done under the reduction of immunosuppression therapy. **Results.** During 9 years of post-heart transplant follow-up 45 surgical interventions were performed, 7% ($n=3$) of them due to infectious complications, 31% ($n=14$) – oncology and others (62%, $n=28$). Most of manipulations were planned (39 from 45, 87%), the following general surgery interventions prevailed: laparoscopic cholecystectomy ($n=13$) and those to remove inguinal and umbilical hernia ($n=12$). During the 1st year the frequency of diseases required surgical treatment was 26% ($n=11$), infectious causes took place in 5 patients, non-infectious – in 6. Subsequently the incidence of infectious complications decreased that could be associated with the minimization of immunosuppressive therapy. Oncology was more frequent long-term after HTx – more than 3 years: among them the development of colon polyps

prevailed and all recipients underwent polypectomy. There was no impact of age, gender, causes of chronic heart failure, obesity, immunosuppressive regimen (including the induction) on the frequency of general surgery diseases development ($p>0.05$). *Conclusion.* Based on our experience, we proposed an algorithm of examination, the features of surgical tactics and preparation for it in heart transplanted recipients are described. The important role of post-heart transplant follow-up in the timely detection of diseases requiring general surgical care is given.

Information about the corresponding author: Simonenko M.A., e-mail: dr.maria.simonenko@gmail.com

Введение

С каждым годом увеличивается количество трансплантаций сердца (ТС) во всем мире [1]. После ТС могут развиваться различные инфекционные [2], онкологические [3] и другие заболевания, которые в том числе могут потребовать выполнения оперативных вмешательств [4, 5]. Диагностика заболеваний, определение показаний к оперативным вмешательствам и тактика ведения пациентов в интра- и постоперационном периодах имеют особенности после ТС. В настоящее время существуют единичные публикации, посвященные общехирургическим вмешательствам у пациентов после пересадки сердца [4, 5].

Цель

Оценить частоту общехирургических заболеваний и особенности их течения у пациентов после трансплантации сердца (ТС).

Материалы и методы

С января 2010 по декабрь 2018 г. выполнено 112 ТС (возраст $46,7 \pm 14,0$ лет; 82 мужчины, 30 женщин). Длительность нахождения в отделении реанимации после ТС составила 8 (от 3 до 49) суток. У большинства (77%) пациентов длительность искусственной вентиляции легких составила 1–2 суток. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибиторы кальциневрина (такролимус/циклоsporин), препараты микофеноловой кислоты/ингибиторы mTOR (эверолимус) и глюкокортикостероиды (ГКС). Индукционная терапия была представлена базиликсимабом ($n=92$) или антитимоцитарным иммуноглобулином ($n=20$). В течение 1 года после ТС пациентам проводится плановое уменьшение иммуносупрессивной терапии по схеме (отмена ГКС, снижение концентрации ингибиторов кальциневрина), отмена противовирусной (валганциклоvir), противогрибковой (нистатин) и антибактериальной терапии (сульфаметоксазол + триметоприм – профилактика пневмоцистной терапии). Выполнение плановых оперативных вмешательств показано в отдаленном периоде после ТС (более 6 месяцев – 1 года) на фоне планового уменьшения терапии и снижения риска инфекционных осложнений. Все хирургические манипуляции выполнялись на фоне редукции иммуносупрессивной терапии (отмены микофеноловой кислоты на 1–2 суток). Объем и длительность уменьшения иммуносупрессив-

ной терапии решались с учетом персонифицированного подхода к каждому пациенту и под регулярным лабораторным контролем маркеров воспаления (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, С-реактивный белок) – от ежедневного до 1 раза в 7 дней – и концентраций иммуносупрессивных препаратов (такролимус – поляризационный флуороиммуноанализ; эверолимус – высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием или флуороиммуноанализ) 1–2 раза в неделю. Добавление антибактериальной терапии (вид, длительность лечения, учет лекарственного взаимодействия) определялось совместно с клиническим фармакологом. У пациентов при операциях на внутрибрюшной полости для периоперационной профилактики проводилась антибактериальная терапия ампициллином/сульбактамом в дозе 1,5 г каждые 8 часов.

В течение 30 дней посттрансплантационного периода умерло 9 (8%) больных. При выписке все реципиенты ($n=98$) были поставлены на диспансерный учет в Центре. Проведен ретроспективный анализ пациентов (35,7%; $n=35$), которым потребовалась общая хирургическая помощь в срок более 30 дней после ТС.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 21. ORU для OS X Mavericks. Рассчитывались следующие показатели: средние значения, ошибка среднего ($M \pm m$). Критерием статистической достоверности полученных выводов считали $p < 0,05$. Так же проводился корреляционный анализ. Данное исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Результаты

За 9 лет посттрансплантационного наблюдения было проведено 45 хирургических вмешательств (табл. 1), из них – 7% ($n=3$) по поводу заболеваний инфекционного генеза, 31% ($n=14$) – онкологического генеза и другие (62%, $n=28$). Большая часть (39 из 45, 87%) хирургических манипуляций была выполнена в плановом порядке. У пациентов преобладали следующие вмешательства: лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ; $n=13$) и операции по устранению пупочной и паховой грыж ($n=12$) (табл. 1)

Не было выявлено влияния возраста, пола, генеза ХСН, ожирения, применяемой иммуносупрессивной терапии, вида проведенной индукции на частоту развития

Таблица 1. Хирургические заболевания и виды выполненных оперативных вмешательств у пациентов после пересадки сердца

Срочность операции	Неинфекционные заболевания		Инфекционные заболевания	
	Плановые	Экстренные	Плановые	Экстренные
До 1 года (n=11)	– Полипэктомия из толстой кишки (n=1)¹ – ЛХЭ (n=1) – Устранение пупочной грыжи (n=1) и паховой грыжи (n=3)	– Резекция тонкой кишки по поводу кишечного кровотечения (n=1) – Аппендэктомия (n=2)	– Удаление новообразования мягких тканей голени (n=1) по поводу неспецифического инфекционного процесса**	– Дренирование подпеченочного абсцесса на фоне острого холецистита (n=1) **
От 1 года до 2-х лет (n=10)	– Устранение пупочной грыжи (n=3) – ЛХЭ (n=6)	– Гемиколэктомия с формированием трансверзостомы, ушивание дефекта диафрагмы по поводу ущемленной диафрагмальной грыжи, острой кишечной непроходимости, последующее восстановление непрерывности толстой кишки (n=1)		
Через 3–9 лет (n=24)	– ЛХЭ (n=6) – Устранение пупочной грыжи (n=3) Онкологические заболевания*: – Лобэктомия по поводу рака легкого (n=1)² – Полипэктомия толстой кишки (n=9)¹ – Удаление базалиомы кожи (n=1 – височной области; n=1 – бедра)³ – Иссечение атеромы уха (n=1)	– Релапароскопия, остановка кровотечения (n=1), развившегося после проведенной лапароскопической холецистэктомии		– Эндоскопическое эндопротезирование холедоха по поводу стриктуры супрапанкреатической его части, билиарной гипертензии (n=1), в связи с развившейся печеночной недостаточностью как осложнения панкреонекроза с формированием гастродуоденальных свищей**

* – диагнозы подтверждены гистологически. ** – возбудитель – *Klebsiella pneumonia* (> 105 КОЕ/мл).

¹ – гиперпластические полипы или полипы низкой степени дифференцировки; ² – плоскоклеточный рак легких; ³ – базалиома кожи.

ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия.

заболеваний, требующих общехирургической помощи ($p > 0,05$). Частота развития хирургических заболеваний, требующих оперативного лечения, в 1-ый год после ТС составила 26% (n=11), из них инфекционный генез был у пяти пациентов, не инфекционный – у шести. В дальнейшем частота инфекционных заболеваний, требующих выполнения операций, снизилась, что может быть связано с закономерной минимизацией иммуносупрессивной терапии.

Заслуживают отдельного внимания следующие клинические случаи. У пациента (мужчины, 29 лет) с тяжелой формой гипергомоцистеинемии и дефицита В12 на фоне приема фолиевой кислоты и витамина В12 в пероральной форме и антиагрегантов через 6 месяцев после ТС было диагностировано желудочно-кишечное кровотечение, в связи с чем в экстренном порядке он был госпитализирован в стационар. Источником кровотечения явились язвы тонкой кишки, потребовавшие резекции участка кишки с формированием анастомоза. Ранний послеоперационный период протекал относительно благоприятно. В последующем, по данным эндомиокардиальной биопсии, верифицировано клеточное отторжение мио-

карда 2R/3A, которое было купировано пульс-терапией метилпреднизолоном и осложнилось развитием острых язв желудка, что потребовало отмены антиагрегантов вследствие крайне высокого риска повторных кровотечений. По согласованию с гастроэнтерологом рекомендовано продолжение терапии пантопразолом в дозе 40 мг х 2 раза в сутки, максимально возможное уменьшение доз ГКС. В дальнейшем пациенту по поводу желчнокаменной болезни, хронического калькулезного холецистита в плановом порядке выполнена ЛХЭ.

Другому больному (мужчине, 47 лет) через 6 месяцев после ТС, принимающему комбинацию иммуносупрессивной терапии (микофеноловая кислота, такролимус, ГКС), была выполнена замена микофеноловой кислоты на эверолимус. Через 1 месяц после конверсии у пациента было диагностировано обострение некалькулезного холецистита с формированием подпеченочного абсцесса, по поводу чего было выполнено чрескожно-чреспеченочное дренирование последнего. В связи с развившимся инфекционным заболеванием иммуносупрессивная терапия была минимизирована, эверолимус отменен. После курса антибактериальной терапии реципиент в удовлет-

ворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение. В дальнейшем (через 3 месяца) пациенту была возобновлена терапия микофеноловой кислотой.

Через 2 года после ТС выполнены оперативные вмешательства (n=10), наиболее частым из которых была ЛХЭ (n=6) по поводу хронического калькулезного холецистита или полипов желчного пузыря. Отдельного внимания заслуживает клинический случай у пациента (мужчины, 33 года), оперированного в экстренном порядке из-за ущемленной диафрагмальной грыжи, некроза поперечно-ободочной и нисходящей ободочной кишки, острой кишечной непроходимости. Больному выполнена гемиколэктомия с формированием одностольной трансверзостомы, ушивание дефекта диафрагмы. Спустя год непрерывность толстой кишки восстановлена. Далее было диагностировано появление послеоперационной вентральной грыжи, которая через 2 года после вышеописанных событий была устранена в плановом порядке путем протезирования передней брюшной стенки сетчатым имплантатом 15 x 15 см. Послеоперационный период протекал гладко. Отдаленных осложнений после проведенного вмешательства в виде рецидива или послеоперационных сером, гематом не отмечено. Менее чем через год пациенту выполнена ЛХЭ по поводу желчнокаменной болезни, хронического калькулезного холецистита, послеоперационный период протекал гладко.

Через 3–9 лет после ТС у ряда больных (n=24) развились заболевания, потребовавшие оперативного вмешательства. Все больные были своевременно обследованы, по результатам лабораторно-инструментальной диагностики определены показания для хирургического лечения.

У одной пациентки, 67 лет, через 3 года после ТС были выявлены конкременты желчного пузыря. Больная отказалась от выполнения оперативного вмешательства. Спустя 1 год у нее было диагностировано обострение хронического калькулезного холецистита, купированное назначением спазмолитической терапии. Через 3 месяца пациентке выполнена плановая ЛХЭ. Оперативный доступ осуществлен в типичных местах, ход операции стандартный. Вмешательство завершено дренированием подпеченочного пространства. Пациентка выписана на 6-е сутки после операции.

У другого пациента (мужчина, 49 лет) через 6 лет после ТС диагностировано развитие клеточного отторжения (2R/3A), купированное пульс-терапией ГКС и увеличением дозы микофеноловой кислоты. Через 2 недели у пациента была выявлена внутрибрюшная двусторонняя полисегментарная пневмония (в посевах крови и бронхоальвеолярного лаважа – *Klebsiella pneumoniae*), лечение которой потребовало длительного нахождения в условиях стационара (50 суток), в том числе в реанимационном отделении (13 суток). После купи-

рования пневмонии у пациента сохранились колебания маркеров воспаления. Больному диагностирован острый деструктивный панкреатит, инфицированный панкреонекроз с формированием дуоденально-панкреатических свищей, осложненный развитием механической желтухи за счет инфильтрата в проекции головки поджелудочной железы, микофеноловая кислота была отменена. Далее была выбрана консервативная тактика лечения: антибактериальная (меропенем, тигециклин) и инфузионная терапия. Ввиду прогрессирования механической желтухи и нарастания билиарной гипертензии больному проведено эндоскопическое стентирование холедоха с положительным эффектом. Стент был удален через 5,5 месяцев. Через 2 месяца после стентирования у пациента развился острый правосторонний орхоэпидидимит, проведена орхэктомия. В посевах крови и мочи была также обнаружена *Klebsiella pneumoniae*.

Обсуждение

Согласно N. d'Angelis et al., за 9 лет наблюдения у 2,5% реципиентов после пересадки солидных органов были проведены экстренные абдоминальные оперативные вмешательства [5]. По данным литературы следующие заболевания требуют выполнения экстренных оперативных вмешательств: желчнокаменная болезнь и заболевания желчного пузыря (80,3%), желудочно-кишечные перфорации (9,2%), осложненные дивертикулиты (6,2%), обструкции тонкой кишки (2%) и аппендицит (2%) [5].

Развитие заболеваний, требующих выполнения общехирургических вмешательств – частое явление у реципиентов после пересадки сердца [5]. В НМИЦ им. В.А. Алмазова проводится регулярное амбулаторное наблюдение пациентов, включающее в себя лабораторный контроль и плановую инструментальную диагностику: компьютерную томографию грудной клетки, фиброгастроудоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза не реже 1 раза в год, фиброколоноскопию (ФКС) не реже 1 раза в 1–2 года. Диспансерное наблюдение позволяет своевременно выявить развившиеся хирургические заболевания, такие как желчнокаменная болезнь, полипы ободочной кишки, грыжи.

Оперативное вмешательство после ТС должно проводиться на фоне редукции иммуносупрессивной терапии и коррекции антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии [6]. На основании нашего опыта мы рекомендуем при необходимости добавления дополнительных медикаментов выбирать препараты с отсутствием лекарственного взаимодействия с иммуносупрессивной терапией, согласование с клиническим фармакологом и оценку концентраций иммуносупрессивных препаратов. При наличии лекарственных взаимодействий (например,

антимикотические препараты, антикоагулянты) необходима редукция доз ингибиторов кальциневрина с последующим лабораторным контролем концентраций препаратов в крови.

После проведения оперативного вмешательства необходимо проведение трехчасовой термометрии и регулярный лабораторный контроль маркеров воспаления (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, С-реактивный белок).

Более того, при оценке течения раннего послеоперационного периода у реципиентов после ТС должны учитываться следующие особенности: наличие денервированного сердца (низкая вариабельность ЧСС, синусовая тахикардия, два водителя ритма из синусового узла) [7, 8], динамика исходной анемии [9, 10], концентрации иммуносупрессивных препаратов, влияние применяемых антикоагулянтов.

Согласно нашему опыту, основа хирургической тактики оставалась неизменной и отталкивалась от основных правил и клинических принципов, регламентируемых в общепринятых клинических рекомендациях и пособиях. Показания для экстренных вмешательств ставились на основании клинической картины. На принятие решения о необходимости агрессивной хирургической тактики сопутствующая сердечно-сосудистая патология прямым образом никак не влияла, за исключением корректив, касающихся анестезиологического пособия, его вида и компонентов. В первую очередь речь идет об операциях по поводу ущемленной грыжи передней брюшной стенки, паховой. В одном из указанных случаев, с целью устранения ущемленной пупочной грыжи, методом обезболивания была выбрана местная инфильтрационная анестезия. Во всех других случаях, за исключением плановых полипэктомий из желудка, толстой кишки, применялась комбинированная многокомпонентная анестезия с искусственной вентиляцией легких, либо внутривенная анестезия.

Все плановые оперативные вмешательства, как операции так называемого высокого и среднего риска, так и малоинвазивные пособия, выполнялись в стационарных условиях. Подготовка к вмешательствам осуществлялась в стандартных объемах – очистительная клизма за 12 часов до вмешательства с целью подготовки кишечника, бритье операционного поля, профилактика тромбоэмболических осложнений – непрямые антикоагулянты, компрессионный трикотаж, – практически во всех случаях. Объем планируемого вмешательства при плановой операции оставался неизменным вплоть до этапа интраоперационной ревизии, за исключением пособий, связанных с устранением вентральных грыж. В зарубежных и отечественных публикациях по поводу хирургических проблем больных, перенесших ТС, нет четких рекомендаций по поводу вида герниопластики в разных



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

клинических ситуациях [11, 12]. Применение лапароскопической методики предпочтительно у пациентов после ТС [13]. Считаем возможным применение протезирующих операций с использованием стандартного полипропиленового сетчатого имплантата. С целью оценки наличия послеоперационных сером, гематом методикой выбора остается рутинное ультразвуковое исследование области вмешательства.

Половина пупочных грыж развились у пациентов до ТС, но в связи с тяжестью состояния выполнение общехирургических операций было не рекомендовано до стабилизации состояния. Пациенты истощены течением ХСН, и у многих имеет место развитие кахексии, что в свою очередь ослабляет мышечную мускулатуру. Более того, на фоне терапии ГКС у пациентов развивается миастения, формируется стероидное ожирение. Также на фоне терапии ГКС пациенты увеличивают питание и переходят в категорию избыточной массы тела или ожирения. За счет нормального уровня глобальной сократительной способности и отсутствия проявлений ХСН после ТС пациенты расширяют двигательный режим, что в свою очередь приводит к повышению внутрибрюшного давления на фоне ослабления мышечной структуры. В настоящее время в литературе данный вопрос не отражен, но, рассматривая каждого нашего пациента в отдельности, мы предполагаем, что частота возникновения пупочных и паховых грыж связана с астенизацией пациентов, в том числе с формированием кахексии, появлением миастении и на этом фоне формированием грыж, провоцирующим фактором чего является расширение двигательного режима, приводящее к повышению давления в брюшной стенке, формированием избыточной массы тела по кушингоидному типу.

Среди всей группы оперированных в плановом порядке пациентов осложнение после операции отмечено у одного больного – кровотечение из ложа желчного пузыря после ЛХЭ в 1-е сутки после вмешательства. В экстренном порядке выполнена релапароскопия, гемостаз, санация, дренирование брюшной полости. Своевременная диагностика данного осложнения была затруднена в связи с наличием синусовой тахикардии и ограничениями вариабельности ЧСС, которые характерны для реципиентов после ТС, а также отсутствием геморрагического отделяемого по контрольному дренажу. Совокупность других клинических признаков и результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости помогла установить диагноз и принять экстренные меры. В связи с развившимся осложнением и по согласованию с лечащим кардиологом-трансплантологом, пациенту была редуцирована иммуносупрессивная терапия в течение нескольких суток с постепенным возвращением целевых доз препаратов под лабораторным и ЭхоКГ контролем.

Отмечено, что частота и риск развития онкологических заболеваний после пересадки солидных органов в отдаленном периоде увеличиваются и являются одной из ведущих причин летальности [3]. В отдаленном посттрансплантационном периоде у наших пациентов также было выявлено увеличение количества онкологических заболеваний. Согласно нашим результатам, онкологические заболевания чаще имели место у реципиентов в срок более, чем через 3 года после ТС. Наиболее часто у больных были диагностированы полипы толстой кишки, которые были выявлены во время плановой ФКС и удалены эндоскопическим методом. По результатам биопсии у всех пациентов имели место гиперпластические полипы или полипы низкой степени дифференцировки. У двух больных были диагностированы базалиомы кожи различных локализаций (табл. 1), по поводу чего была проведена хирургическая резекция образований. Показаний к проведению химиотерапии у реципиентов не было. В течение двух лет после этого рецидива заболевания не зарегистрировано. Также у одного пациента через 5 лет после ТС было выявлено новообразование верхней доли правого легкого (рак легкого T2N0M0), по поводу чего были выполнены расширенная верхняя лобэктомия справа и 7 курсов полихимиотерапии доцетакселом и цисплатином. Через 1,5 года после установки диагноза пациент умер.

У одного из пациентов (53 года) через 5 лет после ТС было диагностировано развитие атеромы уха, в связи с чем он был консультирован общим хирургом для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. Учитывая онконастороженность у трансплантированных реципиентов, особенно в отдаленные сроки, было принято решение о необходимости оперативного вмешательства.

За прошедшие годы количество пересадок сердца в России увеличивается, и такие больные могут оказать на приеме у различных специалистов, поэтому мы бы хотели отразить в статье нашу тактику: пациентам после ТС могут выполняться различные оперативные вмешательства, как и любым другим больным, но в то же время есть свои особенности, в том числе онконастороженность. В случае диагностики новообразований (полипы толстой кишки; новообразования мягких тканей голени по поводу неспецифического инфекционного процесса; атеромы уха и др.) рекомендовано их своевременное удаление с последующим проведением гистологического исследования и определением дальнейшей тактики ведения.

Заключение

Диспансеризация пациентов позволяет своевременно выявлять заболевания, требующие общехирургической помощи в посттрансплантационном периоде, и подготавливать пациента к плановому оперативному вмешательству.

В течение 1 года после ТС у пациентов сохраняется высокий риск развития инфекционных заболеваний, в то время как в отдаленном периоде увеличивается риск развития новообразований. Также у пациентов по разного рода причинам развиваются различные хирургические заболевания, в нашем наблюдении чаще всего – желчнокаменная болезнь, грыжи передней брюшной стенки.

Целесообразно выполнение оперативных вмешательств в плановом порядке с целью профилактики экстренной хирургической ситуации, такой как ущемление грыжи или острый калькулезный холецистит.

Выполнение общехирургической помощи после ТС должно обязательно сопровождаться периоперационной антибактериальной терапией, при выборе которой должны учитываться лекарственные взаимодействия с иммуносупрессивными препаратами.

Оперативное вмешательство после ТС должно проводиться на фоне редукции иммуносупрессивной и коррекции антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии.

Техника выполнения общей оперативной помощи у пациентов после ТС значимо не отличается от общепринятых хирургических методик. Из особенностей – всегда требуется проводить более тщательный гемостаз, выдерживать временную экспозицию для оценки его эффективности.

В случае проведения инвазивных исследований (фиброгастроуденоскопия, ФКС) и оперативных вмешательств

малого объема (иссечение новообразований кожи и мягких тканей, иссечение рубцов, гранулем и т. д.) выполнение гистологического исследования операционного материала обязательно.

При оценке течения раннего послеоперационного периода у реципиентов после ТС должны учитываться следующие особенности: наличие денервированного сердца (низкая вариабельность ЧСС, синусовая тахикардия, два водителя ритма из синусового узла), динамика исходной анемии, концентрации иммуносупрессивных препаратов, влияние применяемых антикоагулянтов.

В раннем послеоперационном периоде всем реципиентам рекомендована оценка в динамике маркеров воспаления (клинического анализа крови, С-реактивного белка) и проведение трехчасовой термометрии.

При необходимости добавления дополнительных препаратов предпочтительно исключение лекарственного взаимодействия с иммуносупрессивной терапией, согласование с клиническим фармакологом, оценка концентраций иммуносупрессивных препаратов. При наличии лекарственных взаимодействий препаратов (например, антимикотические препараты, антикоагулянты) необходима редукция доз ингибиторов кальциневрина с последующим лабораторным контролем концентраций препаратов в крови.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT). International Thoracic Organ Transplant (ITTx) Registry Data Slides. 2018. [Internet] 2018. Available at: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?year=2018>
2. Doesch AO. Infectious after heart transplantation. Transplantationmedizin. 2011; 23:115–7. [Av. at: <https://pdfs.semanticscholar.org/e0a8/0065e7caa10117f48d595aa7a0fafd97ce52.pdf>]
3. Chiu B. Malignancy after Heart Transplantation: A Systematic Review of the Incidence and Risk Factors Compared with other Solid Organ Transplants. Journal of Clinical & Experimental Cardiology. 2013;1(S9):1–3. DOI: 10.4172/2155-9880.S9-005
4. DiSesa VJ. Management of General Surgical Complications Following Cardiac Transplantation. Archives of Surgery. 1989;124(5): 539–41. DOI: 10.1001/archsurg.1989.01410050029004
5. De'Angelis N, Esposito F, Memeo R, Lizzi V, Martínez-Pérez A, Landi F et al. Emergency abdominal surgery after solid organ transplantation: a systematic review. World Journal of Emergency Surgery. 2016;11(1):43. DOI: 10.1186/s13017-016-0101-6
6. Head SJ, Bogers AJ, Kappetein AP, Department of Cardiothoracic Surgery, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Kappetein AP, Department of Cardiothoracic Surgery, Erasmus University Medical Center, Room Bd 569, PO Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands. E: a.kappetein@erasmusmc.nl. New Anticoagulants in Cardiac Surgery. Interventional Cardiology Review. 2011;6(1):71. DOI: 10.15420/ICR.2011.6.1.71
7. Thajudeen A, Stecker EC, Shehata M, Patel J, Wang X, McAnulty JH et al. Arrhythmias After Heart Transplantation: Mechanisms and Management. Journal of the American Heart Association. 2012;1(2): e001461. DOI: 10.1161/JAHA.112.001461
8. Grupper A, Gewirtz H, Kushwaha S. Reinnervation post-Heart transplantation. European Heart Journal. 2018;39(20):1799–806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw604
9. Winkelmayer WC, Chandraker A. Pottransplantation Anemia: Management and Rationale. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008;3(Supplement 2): S49–55. DOI: 10.2215/CJN.03290807
10. Cursack GC, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Martín MJ, Muñiz J, Naya C, Grille Z et al. Chronic anemia in heart transplant patients: prevalence, predisposing factors and prognostic significance. Revista Espanola De Cardiologia. 2007;60(11):1144–50. PMID: 17996174
11. Bittner R, Bingener-Casey J, Dietz U, Fabian M, Ferzli GS, Fortelny RH et al. Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS)—Part 1. Surgical Endoscopy. 2014;28(1):2–29. DOI: 10.1007/s00464-013-3170-6
12. Egiev V.N., Voskresenskiy P.K. Hernia. – М.: Медпрактика-М; 2015. – 479 p. [Russian: Егиев В.Н., Воскресенский П. К. Грыжи. – М.: Медпрактика-М, 2015. – 479с]. ISBN 978-5-98803-336-3
13. Perlin D.V., Alexandrov I.V., Zolotarev G.M., Shevchenko O.N. Laparoscopic reconstruction of the urinary tract in patients with ureteral stricture after kidney transplantation. Russian Journal of Transplantation and Artificial. 2013;15 (3): 32–7. [Russian: Перлин Д.В., Александров И.В., Золотарев Г.М., Шевченко О.Н. Лапароскопическая реконструкция мочевого тракта трансплантата у пациентов со стриктурой мочеточника после пересадки почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2013;15(3):32–7]

Статья поступила 21.05.19 (Received 21.05.19)

Тарловская Е. И.¹, Камардина Н. А.², Мазалов К. В.²

¹ – ГБОУ ВПО «Приволжский исследовательский

медицинский университет», 603005, Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² – «Клиническая больница № 4» ПОМЦ ФМБА России, 603137, Н. Новгород, ул. Тропинина, д. 41а

ТРУДНЫЙ СЛУЧАЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА КАРДИОМИОПАТИИ И СИНДРОМА ДЕМОНА–МЕЙГСА

Ключевые слова: синдром Демона–Мейгса; асцит; плеврит; опухоль яичника; фиброма яичника

Ссылка для цитирования: Тарловская Е.И., Камардина Н.А., Мазалов К.В.

Трудный случай дифференциального диагноза кардиомиопатии и синдрома Демона–Мейгса. Кардиология. 2019;59(12S):64–68

РЕЗЮМЕ

В статье представлена клиническая ситуация, связанная со сложным дифференциальным диагнозом между миокардитом с формированием вторичной кардиомиопатии и синдромом Демона–Мейгса. Обсуждается разнообразие клинических симптомокомплексов, которые ассоциируются с синдромом Демона–Мейгса. Рассмотрены понятия классического и неклассического, полного и неполного синдрома Демона–Мейгса. Приведены современные взгляды на патогенез синдрома и механизм формирования асцита и плеврального выпота.

Tarlovskaya E. I.¹, Kamardina N. A.², Mazalov K. V.²

¹ – IFM FSBEI HE “Privolzhsky Research Medical University”

MOH Russia, Minin and Pozharsky sq, 10/1, Nizhny Novgorod 603005

² – Clinical Hospital #4 of the Federal health care institution Volga district medical centre of Federal medical-biological agency, Tropinina st., 41a, Nizhny Novgorod 603137

DEMONS–MEIGS SYNDROME OR CARDIOMYOPATHY: A DIFFICULT CASE OF A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Keywords: Demons-Meigs syndrome; ascites; pleurisy; ovarian tumor; ovarian fibroma

For citation: Tarlovskaya E.I., Kamardina N.A., Mazalov K.V.

Demons-Meigs syndrome or cardiomyopathy: a difficult case of a differential diagnosis. Kardiologiia. 2019;59(12S):64–68

SUMMARY

The article presents an overview of the data related to Demons–Meigs syndrome and the clinical situation associated with a complex differential diagnosis between myocarditis with the formation of secondary cardiomyopathy and Demons–Meigs syndrome. A variety of clinical symptom complexes that are associated with Demons–Meigs syndrome is discussed. The concepts of classical and non-classical, full and incomplete Demons–Meigs syndrome are considered. The current views on the pathogenesis of the syndrome and the mechanism of the formation of ascites and pleural effusion are given.

Information about the corresponding author: Kamardina N.A., e-mail: n.camardina@yandex.ru

Синдром полисерозита у женщин с доброкачественной опухолью яичника известен достаточно давно. Впервые он был описан Demons в 1887 году, автор сообщил о 9 пациентках с кистами яичников в сочетании с асцитом и гидротораксом, которые регрессировали после удаления кисты [1]. В 1937 году J. Meigs и J. Cass сообщили о серии из 7 пациенток, у которых был асцит и плевральный выпот, связанные с доброкачественной фибромой яичника [2]. В связи с этим в настоящее время этот синдром называют синдромом Демона–Мейгса [3]. Современные авторы предлагают выделять различные варианты синдрома (рис. 1). Классический синдром Мейгса встречается редко и обычно представляет сочетание доброкачественной фибромы яичника с асцитом и плевральным выпотом, кото-

рые регрессируют после удаления опухоли [2]. Фибромы яичников составляют примерно 3% всех опухолей яичников, а синдром Демона–Мейгса встречается в 1–10% этих случаев [4].

Интересной особенностью синдрома является то, что клинически он часто имитирует злокачественное новообразование, при этом у пациентки наблюдаются высокие уровни онкологических маркеров, которые нормализуются после удаления доброкачественной опухоли яичника одновременно с регрессом асцита и плеврита [5]. Поэтому основное «послание», связанное с синдромом Демона–Мейгса, заключается в том, что опухоль брюшной полости, асцит и плевральный выпот – симптомы, явно свидетельствующие о распространенном злокачественном новооб-

Рисунок 1. Термины, связанные с синдромом Meigs

Диагностические критерии		Синдром Demons-Meigs		Псевдо синдром Demons-Meigs		Неполный синдром Meigs			Псевдо-псевдо синдром Meigs
		Классический	Неклассический	Доброкачественный	Злокачественный	Синдром Demons-Meigs	Доброкачественный псевдо синдром Demons-Meigs	Злокачественный псевдо синдром Demons-Meigs	
Опухоль связанные критерии	Доброкачественная фиброма или фибромо-подобная опухоль яичников								
	Другие доброкачественные опухоли яичников или широкой связки					или			
	Другие доброкачественные опухоли брюшной полости или малого таза								
	Злокачественные опухоли брюшной полости или малого таза								
Опухоль несвязанные критерии	Асцит					или	или		
	Плевральный выпот							или	
	Регресс асцита и плеврального выпота после удаления опухоли								
	Системная красная волчанка								
	Повышение СА-125								

Medicine (Baltimore). 2015 Dec; 94(49): e2114. DOI: 10.1097/MD.0000000000002114.

Pleural Effusion in Meigs' Syndrome-Transudate or Exudate? Systematic Review of the Literature. Krenke R, Maskey-Warzechowska M, Korczynski P, Zielinska-Krawczyk M, Klimiuk J, Chazan R, Light RW.

разовании, не обязательно означают прогрессирующее злокачественное заболевание и не исключают эффективного лечения [6, 7].

Авторы исследования, включившего около 300 пациентов с синдромом Демона–Мейгса, сообщают, что пациенты с доброкачественным псевдосиндромом Демона–Мейгса были значительно моложе, чем пациенты с классическим, а также неклассическим синдромом Мейгса. Значительно чаще у пациентов наблюдался правосторонний, чем левосторонний и двусторонний, выпот в полость плевры. У 88,8% пациентов выпот в полость плевры был классифицирован как экссудат. У пациентов с правосторонним выпотом плевры чаще наблюдался больший объем перитонеальной жидкости, чем у пациентов с левосторонним выпотом. Не было найдено корреляции между размерами опухоли и объемом удаленного плеврального или перитонеального выпота [6].

Однако патогенез асцита при синдроме Демона–Мейгса окончательно неизвестен. Было выдвинуто предположение, что накопление жидкости в брюшной полости может быть результатом дисбаланса между продукцией жидкости и лимфодренажем в связи с опухолью, и плевральный выпот возникает вторично по отношению к асциту, то есть прямой причиной образования плевральной жидкости является транслокация асцита через диафрагмальные поры. В этом контексте синдром Демона–Мейгса можно рассматривать как форму синдрома пористой диафрагмы [8, 9]. Альтернативная гипотеза заключается в том, что такие вещества, как фактор роста эндотелия сосудов, который увеличивает проницаемость капилляров, и некоторые воспалитель-

ные цитокины являются возможной причиной образования асцита и гидроторакса [10].

Тяжесть клинических проявлений синдрома значительно варьирует от минимальных симптомов до тяжелого течения, сопровождающегося выраженной сердечной и/или дыхательной недостаточностью. В такой ситуации практически врачу приходится проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями сердца, осложняющимися быстро развивающейся тяжелой СН. Речь идет прежде всего о миокардите и дилатационной кардиомиопатии.

Предлагаем вашему вниманию историю болезни, в ходе которой пришлось проводить дифференциальный диагноз между миокардитом и синдромом Демона–Мейгса у пациентки Н., 45 лет, жительницы Нижегородской области, которая была госпитализирована в кардиологическое отделение КБ № 4 ПОМЦ г. Нижнего Новгорода в мае 2017 года. При поступлении в стационар пациентка предъявляла жалобы на слабость, снижение работоспособности, одышку при незначительной физической нагрузке, отеки стоп и голеней, увеличение живота в объеме. Из анамнеза известно, что в декабре 2014 года пациентка перенесла вирусную инфекцию. На протяжении нескольких месяцев после этого постепенно нарастали слабость, снижение работоспособности, одышка при физических нагрузках. В июне 2015 года обратилась к кардиологу по месту жительства. При обследовании отклонений от нормы лабораторных показателей не было найдено. Острофазовые маркеры воспаления не были повышены, тесты на наличие вирусных гепатитов, виру-

са иммунодефицита человека (ВИЧ) – отрицательны. Электрокардиография (ЭКГ): синусовый ритм, ЧСС 68 уд./мин, одиночная желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, низкоамплитудная кривая. Эхокардиоскопия (ЭхоКС): выявлены признаки дилатации левых отделов сердца, снижение общей сократимости миокарда (ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ) 37%), нарушение диастолической функции миокарда по рестриктивному типу, регургитация 2-й степени на митральном и трикуспидальном клапанах. Пациентка была госпитализирована и ей была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарография, при которой гемодинамически значимых сужений коронарных артерий выявлено не было. Учитывая хронологическую связь с перенесенной вирусной инфекцией, отсутствие лабораторных и инструментальных признаков острого миокардита, был поставлен диагноз: «Вторичная дилатационная кардиомиопатия, постмиокардитический кардиосклероз, частая политопная ЖЭ, ХСН IIБ стадии, III ФК (NYHA)». Рекомендованы консервативная терапия, соответствующая стадии ХСН, наблюдение кардиолога и аритмолога. Пациентка выполняла рекомендации врача, но состояние постепенно ухудшалось.

В январе 2017 года больная была повторно госпитализирована в связи с прогрессированием одышки, слабости, снижения толерантности к физическим нагрузкам. Проведено повторное обследование. ЭхоКС: расширение полостей сердца, снижение сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ 37%). Гипокинез средних и базальных отделов, акинез апикальных отделов. В верхушечных отделах обоих желудочков плотные фиксированные тромбы.

Проведена МСКТ вентрикулография: признаки кардиомегалии – левое предсердие 57х46х61 мм; ЛЖ 94х61 мм; правое предсердие (ПП) 78х70х76 мм; ПЖ 109х53 мм. В проекции верхушки ЛЖ, верхушки ПЖ, ПП выявлены тромбы. МСКТ органов грудной клетки: обнаружен дефект наполнения в нижнедолевой ветви правой легочной артерии (ЛА), обтурирующий просвет артерии субтотально. В нижней доле правого легкого фокус уплотнения легочной ткани с четкими контурами 33х14х29 мм. В правой плевральной полости свободная жидкость около 700 мл. Лимфатические узлы средостения не изменены. МСКТ коронарография: гемодинамически значимых нарушений не выявлено. Заключение: в сравнении с данными МСКТ от 15.07.2015 отрицательная динамика в виде расширения камер сердца, появления дефектов наполнения в камерах сердца и ветвях правой ЛА. МСКТ картина более соответствует варианту кардиомиопатии – дилатационной кардиомиопатии; кардиомегалия (в большей степени за счет правых камер сердца), дефекты наполнения в полости ЛЖ, ПЖ, ушка ПП (больше данных за тромбы); тромбоэмболия ЛА – периферическая форма (изолированное поражение правой ветви ЛА); пра-

восторонняя сегментарная инфаркт-пневмония, правосторонний гидропневмоторакс.

Проведена плевральная пункция: эвакуировано 1300 мл жидкости.

На основании результатов проведенного обследования был поставлен диагноз: «Постмиокардитический кардиосклероз с дилатацией полостей предсердий и сниженной сократительной способностью миокарда. Внутрисердечный тромбоз, относительная недостаточность митрального клапана, трикуспидального клапана с регургитацией 2–3-й степени, частая ЖЭ. Посттромбоэмболическая легочная гипертензия (тромбоэмболия ЛА мелких ветвей от осени 2016 г.) умеренной степени с формированием легочного сердца, ХСН IIБ стадии. Гидроторакс справа. Артериальная гипертензия II стадии, степень 2, риск 3».

Рекомендована базисная терапия ХСН, включающая иАПФ, β-АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики, аписабан.

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки ухудшалось, к врачу вновь обратилась в середине апреля 2017 года: усилились слабость, одышка, отметила появление отеков стоп и голеней, увеличение живота в объеме. На амбулаторном этапе было проведено обследование: при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлены признаки правостороннего гидроторакса (до 800 мл), признаки асцита. При определении онкомаркера опухолей яичника СА-125 выявлено повышение его уровня до 56,3 ЕД/мл.

Заключение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (14.04.2017 г.): учитывая неструктурность обоих яичников, неровность контуров преимущественно правого яичника, наличие свободной жидкости в полости малого таза, можно предположить асцитическую форму рака яичников, нельзя исключить канцероматоз брюшины.

Анализ асцитической жидкости: цитологическая картина реактивного асцита. Маркеры вирусных гепатитов, ВИЧ – отрицательны. В связи с данными МРТ органов малого таза пациентка была направлена на консультацию к гинекологу, однако гинекологической патологии не выявлено. Рекомендовано лечение у кардиолога.

В мае 2017 года пациентка госпитализирована в кардиологическое отделение КБ №4 ПОМЦ г. Нижнего Новгорода. Объективный статус при поступлении: состояние средней тяжести, нормостеник, рост 167 см, вес 68 кг. При аускультации легких отмечалось ослабление везикулярного дыхания в нижнебоковых отделах справа. Частота дыхания – 24 в мин. Хрипы не выслушивались. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке с проведением влево до средней подмышечной линии, ЧСС 72 уд./мин, АД 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см.

Массивные симметричные отеки нижних конечностей до средней трети бедер.

При проведении лабораторного обследования обращало на себя внимание значительное (до 1213,1 пг/мл) повышение уровня мозгового натрийуретического пептида, снижение скорости клубочковой фильтрации до 46 мл/мин/1,73 м². Не выявлено повышения острофазовых маркеров воспаления, повреждения миокарда, признаков диспротеинемии и гипоальбуминемии, повышения уровня D-димера, электролитных нарушений.

Результаты ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 72 уд/мин, одиночная ЖЭ, электрическая ось резко отклонена вправо, полная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки дилатации ПП, низковольтная кривая.

Результаты ЭхоКС: дилатация камер сердца, снижена сократительная функция ЛЖ (ФВ 31%), Стенки ЛЖ не утолщены. Диффузный гипокинез, тромбы в области верхушки ЛЖ и ПЖ, относительная митральная и трикуспидальная недостаточность с регургитацией 3-й степени. Признаки умеренной легочной гипертензии (систолическое давление в ЛА 41 мм рт. ст.). Полость перикарда не расширена.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 71 уд/мин. Нормокардия в течение суток (60–130 уд/мин). Частая полиморфная одиночная ЖЭ (1944 ЖЭ), 105 парных ЖЭ. Патологические паузы не выявлены.

Результаты УЗИ плевральных полостей: гидроторакс справа (1000–1200 мл жидкости). УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени, контур ровный, структура однородная, эхогенность повышена, сосудистый рисунок не изменен, диаметр портальной вены 11 мм, селезенка не увеличена, признаки хронического холецистита, деформация желчного пузыря.

Диагноз при поступлении: «Вторичная дилатационная кардиомиопатия. Внутрисердечный тромбоз. ЖЭ класс 3 по Lowy. Сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, IIБ стадии, III ФК (НУНА)»

25.05.2017 г. выполнена пункция правой плевральной полости, эвакуировано 2000 мл жидкости. Фиброгастроскопия: эритематозная гастропатия. Уровень СА-125–66,4 Ед/мл.

При МРТ органов малого таза (13.05.2017 г.) обращала на себя внимание неструктурность обоих яичников, преимущественно правого, наличие небольших бугристых разрастаний на правом яичнике, неровность контуров брюшины на отдельных участках, большое количество жидкости в полости малого таза. Заключение: МРТ картина объемных солидных фокусов правого яичника (МРТ картина характерна для рака) с наличием опухолевого депозита тазовой брюшины в области правых отделов, структурные изменения левого яичника. Выраженный асцит, парааортальная лимфаденопатия (вероятно, вторичного характера), призна-

ки структурных изменений брыжейки (вероятно, вторичного характера), анасарка, правосторонний гидроторакс.

Учитывая данные МРТ органов малого таза (подозрение на рак яичников) в сочетании с асцитом и гидротораксом, у пациентки заподозрено наличие синдрома Демона–Мейгса. Повторно проведена консультация гинеколога, заключение: «Асцит неясной этиологии. Опухоль правого яичника, диссеминация». Гинеколог рекомендовал проведение диагностической лапароскопии с биопсией или удалением яичников. 29.05.2017 г. проведена операция: «Лапаротомия. Двухсторонняя аднексэктомия». Гистологическое заключение: мелкий узел (диаметр 0,5 см) плотной фибромы правого яичника. Данных за кистозные опухоли яичников нет.

При последующем наблюдении пациентки отмечалось улучшение состояния в виде постепенного (в течение 2 недель) регресса признаков асцита и гидроторакса, значительного уменьшения одышки, повышения толерантности к физической нагрузке. Больная выписана с диагнозом: «Доброкачественное образование яичника. Вторичная кардиомиопатия с формированием дилатации полостей сердца. Правосторонний гидроторакс. Асцит неясной этиологии. Посттромбоэмболическая легочная гипертензия (тромбоэмболия ЛА в 2016 г.) Диффузно-узловая гиперплазия щитовидной железы. Кордарон-индуцированный гипертиреоз».

При проведении обследования в январе 2018 года при УЗИ плевральных полостей: жидкости не выявлено. УЗИ органов брюшной полости: свободной жидкости в брюшной полости и полости малого таза не выявлено. ЭхоКС: положительная динамика в виде улучшения систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ 42%), уменьшения выраженности митральной и трикуспидальной регургитации до 1-й степени. При дальнейшем динамическом наблюдении признаков накопления жидкости в плевральных полостях не определялось, асцит не рецидивировал.

Таким образом, после удаления доброкачественной опухоли правого яичника произошел практически полный регресс асцита, гидроторакса, периферических отеков и одышки, увеличилась ФВ ЛЖ, что послужило основанием для предположения, что у возможно пациентки имел место синдром Демона–Мейгса.

Обсуждение

Одной из особенностей данной клинической ситуации являлось небольшое повышение уровня СА-125, что наряду с данными МРТ малого таза заставляло подозревать злокачественную природу заболевания. Тем не менее, у пациентки имела место доброкачественная фиброма яичника. Возможность системной красной волчанки была исключена при обследовании пациентки. Ранее сообщалось, что уровни СА-125 могут повышаться при синдроме Мейгса [11].

Этот антиген вырабатывается многими тканями, включая эпителий маточных труб, эндометрий и мезотелий плевры, перикарда и брюшины [12]. В литературе есть сообщение, что повышение уровня СА-125 в сыворотке у пациентки с синдромом Демона–Мейгса коррелировало с мезотелиальной экспрессией антигена, а не с фибромой [13]. Следовательно, необходима осторожная интерпретация в случае повышенных уровней СА-125 в сыворотке крови, когда присутствует серозная (брюшина, плевра и перикард) жидкость, как при синдроме Демона–Мейгса [14]. В самом большом исследовании (580 пациентов), где оценивалась частота повышения СА-125 при фибромах яичников, показано, что в 11,4% случаев наблюдалось повышение уровня маркера. Опухоль большого размера и асцит были независимыми ассоциированными факторами, но опухолевые клетки, по мнению авторов, не являются источником повышенного уровня СА-125 в сыворотке [15]. Данные, приведенные авторами, свидетельствуют, что клетки мезотелия брюшины могут быть источником повышенного уровня СА-125 в сыворотке при фибромах/фибротекомах яичников.

Заключение

Наш случай также отличается от классического синдрома Демона–Мейгса тем, что наряду с асцитом и гидротораксом у пациентки наблюдалось ремоделирование камер сердца со снижением глобальной сократительной функции,

которое также регрессировало после удаления фибромы яичника. Мы нашли в литературе только одно описание подобной клинической ситуации [16], в которой у пациентки также наблюдалось формирование СН на фоне снижения сократительной способности миокарда наряду с асцитом и гидротораксом и полный регресс этих симптомов после удаления фибромы яичника. В нашем случае мы не можем однозначно исключить влияние вирусной инфекции, которую пациентка перенесла в декабре 2014 года, после чего ее самочувствие начало постепенно ухудшаться. Биопсию миокарда не проводили. Однако наблюдавшийся после удаления фибромы яичника значимый регресс всех патологических симптомов, в том числе и СН, повышение сократимости миокарда заставляют склониться в сторону возможного диагноза синдрома Демона–Мейгса.

Таким образом, при проведении обследования пациенток с неясной этиологией асцита и гидроторакса, возможно, в сочетании со снижением сократительной функции сердца, необходимо учитывать возможность опухоли органов малого таза. Своевременная диагностика синдрома Демона–Мейгса имеет определяющее значение для тактики ведения больной, так как оперативное лечение приводит к значимому регрессу выпота в полости и, как в нашем случае, к регрессу патологического ремоделирования сердца.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brun J-L. Demons syndrome revisited: A review of the literature. *Gynecologic Oncology*. 2007;105(3):796–800. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.01.050
- Meigs JV, Cass JW. Fibroma of the Ovary with Ascites and Hydrothorax. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1937;33(2):249–67. DOI: 10.1016/S0002-9378(37)80015-0
- Okuda K, Noguchi S, Narumoto O, Ikemura M, Yamauchi Y, Tanaka G et al. A case of Meigs' syndrome with preceding pericardial effusion in advance of pleural effusion. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016;16(1):71. DOI: 10.1186/s12890-016-0241-1
- Chechia A, Attia L, Temime RB, Makhoulouf T, Koubaa A. Incidence, clinical analysis, and management of ovarian fibromas and fibrothecomas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(5): 473.e1-473.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.03.053
- Cha MY, Roh HJ, You SK, Lee SH, Cho HJ, Kwon YS. Meigs' syndrome with elevated serum CA 125 level in a case of ovarian fibrothecoma. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2014;35(6):734–7. PMID: 25556284
- Krenke R, Maskey-Warzechowska M, Korczynski P, Zielinska-Krawczyk M, Klimiuk J, Chazan R et al. Pleural Effusion in Meigs' Syndrome—Transudate or Exudate? Systematic Review of the Literature. *Medicine*. 2015;94(49): e2114. DOI: 10.1097/MD.0000000000002114
- Morán-Mendoza A, Alvarado-Luna G, Calderillo-Ruiz G, Serrano-Olvera A, López-Graniel CM, Gallardo-Rincón D. Elevated CA125 level associated with Meigs' syndrome: case report and review of the literature. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2006;16(S1):315–8. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00228.x
- Meigs JV. Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax—Meigs' syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1954;67(5):962–87. DOI: 10.1016/0002-9378(54)90258-6
- Saito F, Tashiro H, Honda R, Ohtake H, Katabuchi H. Twisted Ovarian Tumor Causing Progressive Hemothorax: A Case Report of Porous Diaphragm Syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2008;66(2):134–7. DOI: 10.1159/000131064
- Abramov Y. The role of inflammatory cytokines in Meigs' syndrome. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(5):917–9. DOI: 10.1016/S0029-7844(01)01602-7
- Benjapibal M, Sangkarat S, Laiwejpithaya S, Viriyapak B, Chaopotong P, Jaishuen A. Meigs' Syndrome with Elevated Serum CA125: Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Oncology*. 2009;2(1): 61–6. DOI: 10.1159/000210441
- Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue Distribution of a Coelomic-Epithelium-Related Antigen Recognized by the Monoclonal Antibody OC125. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1983; 2(3): 275–85. DOI: 10.1097/00004347-198303000-00005
- Timmerman D, Moerman P, Vergote I. Meigs' Syndrome with Elevated Serum CA 125 Levels: Two Case Reports and Review of the Literature. *Gynecologic Oncology*. 1995;59(3):405–8. DOI: 10.1006/gyno.1995.9952
- Sevinc A, Camci C, Turk HM, Buyukberber S. How to Interpret Serum CA 125 Levels in Patients with Serosal Involvement? A Clinical Dilemma. *Oncology*. 2003;65(1):1–6. DOI: 10.1159/000071198
- Shen Y, Liang Y, Cheng X, Lu W, Xie X, Wan X. Ovarian fibroma/fibrothecoma with elevated serum CA125 level: A cohort of 66 cases. *Medicine*. 2018;97(34): e11926. DOI: 10.1097/MD.00000000000011926
- Tserah T.M., Polyanskaya A.V. Meigs' syndrome in therapeutic practice. *Medical Journal*. 2016;2(56):148–50. [Russian: Церах Т.М., Полянская А.В. Синдром Мейгса в терапевтической практике. Медицинский журнал. 2016;2(56):148–50]

Статья поступила 31.01.19 (Received 31.01.19)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верный курс на снижение СС риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



90
таблеток



90
таблеток



90
таблеток



90
таблеток

Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

 **KRKA**



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках.

ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КЛКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системного тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидива ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КЛКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КЛКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КЛКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^А, диарея, рвота^А, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^А, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^В), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины^А), лихорадка^А, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^А наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

^В наблюдались при лечении ИТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A. et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P. et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.