

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

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

11'2019

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)
Бойцов С. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Васюк Ю. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Albert Waldo (США)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Грацианский Н. А. (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 18.11.2019. Тираж 5 000 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

11'2019

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:
ПИИ № 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:

Laykischev 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)

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)

Gratsiansky N. A. (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 Y. 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 – 5 000 copies.

Reprint is possible only with permission of publishing house.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Коротаева Е. С., Королева Л. Ю.,
Носов В. П., Ковалева Г. В., Кузьменко Е. А.
Многофакторное прогнозирование
развития тромбоза стента у пациентов
с острым коронарным синдромом
после чрескожного коронарного
вмешательства на фоне двухкомпонентной
антитромбоцитарной терапии

Ломакин Н. В., Бурячковская Л. И.,
Сумароков А. Б., Герасимов А. Н., Габбасов З. А.
Регистровое исследование острого
коронарного синдрома у мультиморбидных
пациентов: 30-дневный прогноз

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Погосова Н. В., Салбиева А. О., Соколова О. Ю.,
Аушева А. К., Карпова А. В., Еганын Р. А.,
Суворов А. Ю., Никитюк Д. Б.
Эффективность программ вторичной
профилактики с дистанционной поддержкой
у пациентов с ишемической болезнью
сердца и абдоминальным ожирением

РАЗНОЕ

Барсуков А. В., Чепчерук О. Г.,
Глуховской Д. В., Яковлев В. В., Гордиенко А. В.
Особенности изменений объемно-
импедансных показателей гемодинамики
в процессе тилт-теста у мужчин
молодого возраста с вазовагальными
синкопальными состояниями в анамнезе

Неласов Н. Ю., Сидоров Р. В., Моргунов М. Н.,
Долтмурзиева Н. С., Ерошенко О. Л.,
Арзуманян Э. А., Нечаева А. Г., Шлык С. В.
Нагрузочная проба с аденозинтрифосфатом
в стресс-эхокардиографии: обоснование
оптимального алгоритма исследования

ОБЗОРЫ

Кулагина Т. Ю., Беленков Ю. Н., Сандриков В. А.
Новые алгоритмы оценки функции
миокарда по данным эхокардиографии

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ

Кочетков А. И., Остроумова О. Д.,
Борисова Е. В., Пиксина Г. Ф.
Механизмы формирования вариабельности
артериального давления и возможности
антигипертензивных препаратов в ее коррекции

Contents

ACUTE CORONARY SYNDROME

5 Korotaeva E. S., Koroleva L. Y.,
Nosov V. P., Kovaleva G. V., Kuzmenko E. A.
Multifactorial Prognostication
of the Development of Stent Thrombosis
in Patients with Acute Coronary Syndrome
after Percutaneous Coronary
Intervention on the background
of Dual Antiplatelet Therapy

14 Lomakin N. V., Buryachkovskaya L. I.,
Sumarokov A. B., Gerasimov A. N., Gabbasov Z. A.
Acute Coronary Syndrome
Registry of High-Risk Patients:
30-Day Outcomes

ISCHEMIC HEART DISEASE

21 Pogosova N. V., Salbieva A. O., Sokolova O. Y.,
Ausheva A. K., Karpova A. V., Eganyan R. A.,
Suvorov A. Y., Nikityuk D. B.
The Efficacy of Secondary Prevention
Programs with Remote Support
in Ischemic Heart Disease Patients
With Abdominal Obesity

MISCELLANEOUS

31 Barsukov A. V., Chepcheruk O. G.,
Glukhovskoy D. V., Yakovlev V. V., Gordienko A. V.
Features of Changes
of Volume-Impedance Hemodynamic
Indicators during the Tilt Test
in Young Men with History
of Vasovagal Syncope

39 Nelasov N. J., Sidorov R. V., Morgunov M. N.,
Doltmurzieva N. S., Eroshenko O. L.,
Arzumanjan E. A., Nechaeva A. G., Shluik S. V.
Echocardiographic Stress Test
with Adenosine Triphosphate:
Optimization of the Algorithm

LITERATURE REVIEWS

48 Kulagina T. Yu., Belenkov Yu. N., Sandrikov V. A.
New Algorithms for Evaluation Myocardial
Function According to Echocardiography

PRACTICAL CARDIOLOGY SUPPLEMENT FOR PRACTISING PHYSICIANS

CLINICAL SEMINARS

56 Kochetkov A. I., Ostroumova O. D.,
Borisova E. V., Pixina G. F.
Mechanisms for the Development of Blood
Pressure Variability and the Potential
of Antihypertensive Drugs in Their Correction

Содержание

Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В.,
Нурбалтаева Д. А., Дупляков Д. В.
Клинико-диагностическая ценность
кардиомаркеров в биологических
жидкостях человека

Канорский С. Г.
Как сохранить приверженность
к приему антикоагулянта у пациента
с фибрилляцией предсердий?

Орлова Я. А., Курлыкина Н. В., Середенина Е. М.
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики
в терапии артериальной гипертензии

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пономарева Е. Ю.,
Елисеева С. П., Дорогойкина К. Д.
Дилатационная кардиомиопатия,
ассоциированная с ВИЧ-инфекцией

Contents

66 Chaulin A. M., Karslyan L. S., Grigorieva E. V.,
Nurbaltaeva D. A., Duplyakov D. V.
Clinical and Diagnostic Value
of Cardiac Markers
in Human Biological Fluids

76 Kanorskii S. G.
How to Maintain Adherence
to Oral Anticoagulant in a Patient
with Atrial Fibrillation?

84 Orlova Ya. A., Kurlykina N. V., Seredenina E. M.
Thiazide and Thiazide-Like Diuretics
in Therapy of Arterial Hypertension

CASE REPORTS

95 Ponomareva E. Yu.,
Eliseeva S. P., Dorogoykina K. D.
Dilated Cardiomyopathy
Associated with HIV Infection

НЕКРОЛОГ

Памяти Николая Андреевича Грацианского

23 октября 2019 г. после тяжелой продолжительной болезни на 78 году ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор, член Ассоциации специалистов в области лечения и профилактики атеротромбоза Национального общества по атеротромбозу, бессменный научный редактор переводов журнала «Кардиология», член редколлегии журнала, Николай Андреевич Грацианский.

Светлая ему память. Скорбим о тяжелой утрате. Выражаем свои соболезнования родным и близким.

Члены редколлегии журнала «Кардиология»

Коротаяева Е. С.¹, Королева Л. Ю.¹, Носов В. П.¹, Ковалева Г. В.², Кузьменко Е. А.²

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», региональный сосудистый центр № 2, Нижний Новгород, Россия

МНОГОФАКТОРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗА СТЕНТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ФОНЕ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоз стента, двойная антитромбоцитарная терапия, многофакторное прогнозирование.

Ссылка для цитирования: Коротаяева Е. С., Королева Л. Ю., Носов В. П., Ковалева Г. В., Кузьменко Е. А. Многофакторное прогнозирование развития тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии. *Кардиология*. 2019;59(11):5–13.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить предикторы тромбоза стента (ТС) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 12 мес наблюдения с помощью построения логистической регрессионной модели с целью оптимизации реабилитации, вторичной профилактики ишемических осложнений в течение первого года после ОКС, а также персонализированного подхода к лечению. **Материалы и методы.** Использованы данные госпитального регистра, который содержит информацию обо всех ЧКВ, выполненных в РСЦ № 2 НО «НОКБ им. Н. А. Семашко» с сентября 2016 г. по август 2018 г. (n=2378). Общая выборка участников исследования составила 183 пациента (146 мужчин, 37 женщин). Основную группу исследования составили 25 пациентов с определенным ТС, зарегистрированным по данным повторной коронарографии (КГ) за текущий период. Группу сравнения составили 158 пациентов с ОКС после ЧКВ без развившегося определенного ТС, по данным наблюдения в течение 12 мес. Все пациенты в госпитальном периоде и в течение года после выписки получали стандартную медикаментозную терапию по поводу ОКС согласно международным рекомендациям. Всем пациентам были проведены лабораторные методы исследования, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ. В целях определения прогностической роли предикторов в развитии ТС был проведен логистический регрессионный анализ. **Результаты.** Построена математическая модель многофакторного прогнозирования развития ТС у пациентов с ОКС после ЧКВ. Модель включает следующие предикторы ТС: класс острой сердечной недостаточности по классификации Killip >II; угрожающие жизни пароксизмальные тахикардии (фибрилляция предсердий и/или фибрилляция желудочков) как осложнения ОКС; фракция выброса левого желудочка $\leq 45\%$; диссекция коронарных артерий (КА); пристеночный тромбоз КА по классификации GRADE перед ЧКВ, подтвержденный результатами КГ. **Заключение.** Предложенная модель позволяет оценить риск развития ТС у пациентов с ОКС после ЧКВ, а также повысить точность прогнозируемого события. Модель проста в использовании, может быть использована кардиологами на стационарном этапе. Данная модель позволяет персонализировать вторичную профилактику в течение первого года после ОКС, что будет способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности, частоты рецидивов инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и экстренной повторной реваскуляризации.

Korotaeva E. S.¹, Koroleva L. Y.¹, Nosov V. P.¹, Kovaleva G. V.², Kuzmenko E. A.²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

MULTIFACTORIAL PROGNOSTICATION OF THE DEVELOPMENT OF STENT THROMBOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION ON THE BACKGROUND OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY

Keywords: acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; stent thrombosis; dual antiplatelet therapy; multifactorial prognostication

For citation: Korotaeva E. S., Koroleva L. Y., Nosov V. P., Kovaleva G. V., Kuzmenko E. A. Multifactorial Prognostication of the Development of Stent Thrombosis in Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention on the background of Dual Antiplatelet Therapy. *Kardiologiia*. 2019;59(11):5–13.

SUMMARY

Aim: to identify predictors of stent thrombosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI) for 12 months by creating a mathematical logistic regression model to optimize rehabilitation, secondary prevention of ischemic events in the first year after ACS, as well as a personalized approach to treatment. **Materials and methods.** The analysis used data from the hospital register, which contained information on all PCIs, performed in the Semashko hospital between September 2016 and August 2018 (2 378 patients). For this study we selected a sample of 183 ACS patients (146 men and 37 women) after PCI: 25 with definite stent thrombosis confirmed by repeated coronary angiography (CAG) (the main study group), and 158 without developing definite stent thrombosis (the comparison group) according to the observation for 12 months. All patients during hospitalization and 1 year after discharge received standard medical therapy ACS, according to international recommendations. Laboratory tests, electrocardiography (ECG), echocardiography, 24-hour ECG monitoring were performed for in patients. For determining predictors of the development of stent thrombosis we performed a logistic regression analysis. **Results.** A mathematical model of multifactorial prognostication of stent thrombosis in patients with ACS after PCI was created. The model included the following predictors: Killip class >II; life-threatening paroxysmal tachyarrhythmias (atrial fibrillation and/or ventricular fibrillation) as ACS complication of; left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$; CA dissection; CAG confirmed CA thrombosis before PCI. **Conclusion.** The proposed model in patients with ACS allows us to estimate the risk of stent thrombosis after PCI, as well as to improve the accuracy of the event prediction. The model is easy to use, can be applied by practicing cardiologists during hospitalization. This model allows us to personalize secondary prevention in the first year after ACS, and thus help to reduce cardiovascular mortality, incidence of recurrent myocardial infarctions, unstable angina, and emergency revascularization.

Information about the corresponding author: Korotaeva Elena S. – MD. E-mail: es.korotaeva@yandex.ru

Несмотря на значительные достижения в лечении больных с острым коронарным синдромом (ОКС), такие как экстренная реваскуляризация целевого сосуда, вызвавшего ишемию миокарда, мощная сопроводительная двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) в течение первого года после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), проблема ранних и поздних тромбозов коронарных стентов остается крайне актуальной.

Тромбоз стента (ТС) является редким, но очень грозным осложнением ЧКВ. Последствиями ТС могут стать инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия или внезапная сердечная смерть [1, 2]. По данным литературы, распространенность ТС составляет примерно 0,87–2,2% случаев [3]. Кроме того, наиболее часто ТС развивается в течение первого года после имплантации стента [4]. Важно отметить, что по своей патогенетической сути ОКС связан с более высокой частотой ТС после ЧКВ, чем после стентирования при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. Поэтому выявление предикторов ТС именно у пациентов с ОКС – важная и чрезвычайно актуальная задача исследований в клинической практике.

В практическом здравоохранении в настоящий момент не существует единого взгляда на предикторы, которые могли бы отразить истинный риск ТС у пациента, перенесшего ОКС и ЧКВ. Именно поэтому установление совокупности прогностических факторов может способствовать оптимизации стратификации риска и улучшению результатов лечения пациентов, точно прогнозировать развитие ТС, а также улучшить вторичную профилактику ишемических осложнений.

Цель исследования: выявить основные предикторы ТС у пациентов с ОКС после ЧКВ в течение 12 мес с помощью построения логистической регрессионной модели с целью оптимизации реабилитации, вторичной

профилактики ишемических осложнений в течение первого года после ОКС, а также персонифицированного подхода к лечению пациентов данной категории.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе Регионального сосудистого центра № 2 ГБУЗ НО «НОКБ им. Н. А. Семашко» и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Для получения информации о распространенности ТС были использованы данные госпитального регистра всех пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» (ОКСпST) и «острый коронарный синдром без подъема сегмента ST» (ОКСбпST), которым было выполнено первичное ЧКВ со стентированием коронарных артерий – КА (n=2 378 пациентов) с сентября 2016 г. по август 2018 г.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет, установленный диагноз ОКСпST или ОКСбпST; ОКСпST длительностью не более 24 ч; ОКСбпST (нестабильная стенокардия или ИМ с давностью клинических проявлений не более 48 ч и наличием ишемии по данным электрокардиограммы (ЭКГ) и/или повышения уровня маркеров некроза миокарда); выполненная процедура первичного ЧКВ с установкой стента в инфарктсвязанную артерию (ИСА). Критерии исключения: возраст моложе 18 лет; отказ пациента от участия в исследовании и/или невозможность связаться с ним; отказ или невозможность проведения коронарографии (КГ) и ЧКВ; обострение хронических заболеваний; психические заболевания; онкологические заболевания.

Протокол исследования соответствовал этическим нормам Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Основную группу исследования составили 22 пациента с определенным ТС, зарегистрированным по данным повторной КГ за текущий период. При наличии клинических проявлений повторной ишемии по результатам КГ за определенный ТС принимали отсутствие антеградного кровотока (TIMI 0) ниже стентированного сегмента или патологоанатомическое подтверждение ТС, согласно общепринятой классификации Academic Research Consortium (ARC) [6].

Группу сравнения (первоначально n=161) сформировали согласно строгому соблюдению всех требуемых правил формирования и проведения регистра в период с ноября 2016 г. по январь 2017 г.: непрерывное, без пропусков, включение всех пациентов, поступивших за указанный период времени в РСЦ № 2, т.е. единый однородный сбор данных всех пациентов, которые соответствовали критериям включения и исключения. Длительность периода наблюдения составила 1 год ($1,3 \pm 0,2$ года). Из 161 пациента группы сравнения за время наблюдения у 3 развился определенный ТС, поэтому группу сравнения (без ТС) составили 158 пациентов. Исключенные из группы сравнения 3 пациентов вошли в состав основной группы (n=25) с определенным ТС. Все ТС были подтверждены с помощью проведения повторной КГ. Таким образом, распространенность случаев определенного ТС в РСЦ № 2 составила 1,1% (n=25), что совпадает с данными литературы [3]. В зависимости от времени развития ТС по классификации ARC [6] было зарегистрировано 4 (16%) случая острого ТС, 19 (76%) случаев подострого ТС и 2 (8%) случая позднего ТС.

Сравнительная клиническая характеристика всех пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Средний возраст больных в группах с ТС и без ТС составил $63 \pm 14,2$ и $60 \pm 10,3$ года соответственно. В обеих группах преобладали мужчины (68 и 81,6% соответственно; $p=0,19$). Среди факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в обеих группах преобладали артериальная гипертензия (92 и 91,8% соответственно; $p=0,74$), дислипидемия (84 и 72,8% соответственно; $p=0,34$), курение (40 и 58,2% соответственно; $p=0,14$), избыточная масса тела (36 и 43% соответственно; $p=0,66$) и ожирение (48 и 34,2% соответственно; $p=0,27$).

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям. Однако пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа статистически значимо преобладали в основной группе ТС (40 и 19,6% соответственно; $p=0,04$). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее $60 \text{ мл/мин/1,73 (м)}^2$ чаще регистрировалась в группе ТС (48 и 22,1% соответственно; $p=0,006$). Сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 45\%$ чаще наблюдалась в основной группе ТС (60 и 15% соответственно; $p<0,0001$). В структуре ОКС в основной группе статистически значимо преобладал ОКСпСТ по сравнению с группой без ТС (80 и 48,7% соответственно; $p=0,007$). После

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных, включенных в исследование (n=183)

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=158)	p
Возраст, годы	$63 \pm 14,2$	$60 \pm 10,3$	0,19
Мужчины/женщины	17/8 (68/32)	129/29 (81,6/18,4)	0,19
Артериальная гипертензия	24 (92)	145 (91,8)	0,74
Дислипидемия	21 (84)	115 (72,8)	0,34
Курение	10 (40)	92 (58,2)	0,14
ИМТ, кг/ (м)^2	$29,7 \pm 4,6$	$28,6 \pm 4,7$	0,29
Избыточная масса тела ($25 < \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/ (м)}^2$)	9 (36)	68 (43)	0,66
Ожирение ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/ (м)}^2$)	12 (48)	54 (34,2)	0,27
Сахарный диабет 2-го типа	10 (40)	31 (19,6)	0,04
ХОБЛ	8 (32)	40 (25,3)	0,64
ИМ в анамнезе	7 (28)	45 (28,3)	0,85
ЧКВ в анамнезе	3 (12)	21 (13,3)	0,89
СКФ (СКД-ЕПІ) $< 60 \text{ мл/мин/1,73 (м)}^2$	12 (48)	35 (22,1)	0,006
ФВ ЛЖ, %	44 [40; 49]	53 [48; 56]	$< 0,001$
ФВ ЛЖ $\leq 45\%$	15 (60)	26 (16,5)	$< 0,0001$
Структура ОКС			
ОКСпСТ	20 (80)	77 (48,7)	0,007
ОКСбпСТ	5 (20)	81 (51,3)	0,007
Нестабильная стенокардия	2 (8)	43 (27,2)	0,045
ИМ с зубцом Q	15 (60)	60 (37,9)	0,06
ИМ без зубца Q	3 (12)	40 (25,3)	0,21
Повторный Q ИМ	3 (12)	8 (5,1)	0,18
Острая сердечная недостаточность по классификации Killip			
Killip I	10 (40)	98 (62)	0,06
Killip II	2 (8)	7 (4,4)	0,35
Killip III	6 (24)	6 (3,8)	0,001
Killip IV	5 (20)	4 (2,5)	0,003
Killip III–IV класс	11 (44)	10 (6,3)	$< 0,0001$
Фибрилляция желудочков	5 (20)	5 (3,2)	0,003
Пароксизм ФП в период госпитализации	8 (32)	13 (8,2)	0,002
Аритмии (ФП + фибрилляция желудочков)	13 (52)	18 (11,4)	0,0001

Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа больных (n, %), среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы (Me) и квартилей [P 25; P 75]. ТС – тромбоз стента; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ОКС – острый коронарный синдром; ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСбпСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ФП – фибрилляция предсердий.

верификации диагноза ИМ с зубцом Q в обеих группах составил наибольший процент (60 и 37,9% соответственно; $p=0,06$). При анализе тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip выявлены значимые различия между группами. В группе ТС по сравнению с группой без ТС статистически значимо преобла-

дали пациенты с тяжелой ОН III (24 и 3,8% соответственно; $p=0,001$) и IV классов (20% и 2,5% соответственно; $p=0,003$). Нарушения ритма сердца в период госпитализации, как осложнение ОКС, чаще регистрировались в группе ТС – эпизоды фибрилляции желудочков – ФЖ (20 и 3,2% соответственно; $p=0,003$) и пароксизмы фибрилляции предсердий – ФП (32 и 8,2% соответственно; $p=0,02$).

Сравнительная ангиографическая характеристика пациентов представлена в табл. 2. По числу одно-, двух-, многососудистых поражений и типу кровотока группы были сопоставимы. Всего было установлено 44 стента в группе ТС и 260 стентов в группе сравнения. Среднее количество имплантированных стентов в основной группе и группе сравнения составило $1,76 \pm 0,9$ и $1,63 \pm 0,9$ соответственно ($p=0,49$). Следует отметить, что в группе ТС протяженность стентированного сегмента оказалась значимо больше, чем в группе сравнения ($25,30 \pm 5,8$ и $18,6 \pm 7,1$ мм; $p < 0,001$). Большую часть имплантированных стентов в обеих группах составили металлические стенты без лекарственного покрытия (79,5 и 81,9% соответственно; $p=0,84$). Во всех случаях

после стентирования был достигнут удовлетворительный результат, кровоток соответствовал TIMI III.

По характеру поражения коронарного русла на момент госпитализации обе группы были сопоставимы, за исключением числа острых окклюзий ИСА (44 и 15,2% соответственно; $p=0,002$), наличия диссекции КА (40 и 8,7% соответственно; $p=0,0001$) и развития феномена «no-reflow» (12 и 1,9% соответственно; $p=0,04$), статистически значимо преобладавших в группе ТС. Кроме того, важной особенностью группы с ТС было статистически значимое преобладание пациентов с пристеночным тромбом различной степени выраженности перед процедурой ЧКВ (24 и 3,2% соответственно; $p=0,0003$).

Все пациенты в госпитальном периоде и в течение года после выписки получали стандартную медикаментозную терапию по поводу ОКС согласно международным рекомендациям [7]. Всем пациентам в 100% случаев назначали ацетилсалициловую кислоту – АСК (нагрузочная доза перед ЧКВ 250 мг, затем 100 мг/сут). В составе ДАТТ в комбинации с АСК пациентам назначали тикагрелор (52% в группе ТС и 53,2% – в группе сравнения; $p=0,91$) и клопидогрел (48 и 46,8% соответственно; $p=0,91$). Нагрузочная доза тикагрелора перед процедурой ЧКВ составляла 180 мг, в дальнейшем назначалась поддерживающая доза 90 мг 2 раза в сутки в течение 12 мес. Нагрузочная доза клопидогрела составляла 300–600 мг, поддерживающая доза после ЧКВ – 75 мг/сут в течение 12 мес. В группе ТС ($n=25$) тикагрелор и клопидогрел назначали примерно с одинаковой частотой (52 и 48% соответственно; $p=0,77$). Все пациенты в обеих группах принимали β -адреноблокаторы (100%). Большинство пациентов в основной группе и группе сравнения получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (84 и 6,7% соответственно; $p=0,75$) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (12 и 8,7% соответственно; $p=0,71$). Всем (100%) пациентам назначались статины (розувастатин и аторвастатин) на момент госпитализации. Диуретики получали 48% пациентов в группе ТС и 33,5% – в группе сравнения ($p=0,16$), нитраты – 8 и 11,7% соответственно ($p=0,89$). В связи с развитием персистирующей неклапанной ФП в обеих группах пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран) получали 8% пациентов в группе ТС и 5,1% – в группе без ТС ($p=0,63$).

Включенным в исследование пациентам проводили лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, определение липидного состава крови); электрокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ).

Таким образом, для выявления предикторов развития ТС использованы данные 183 пациентов (146 мужчин и 37 женщин), для которых были известны результаты всех ранее исследуемых клинических и ангиографических показателей.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов и особенности реваскуляризации (n=183)

Показатель	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=158)	p
Однососудистое поражение	12 (48)	53 (33,5)	0,24
Двухсосудистое поражение	7 (28)	57 (36,1)	0,57
Многососудистое поражение	6 (24)	48 (30,1)	0,68
МС	35 (79,5)	213 (81,9)	0,84
САП	9 (20,5)	47 (18,1)	0,67
Среднее число стентов	$1,76 \pm 0,9$	$1,63 \pm 0,9$	0,49
Протяженность стентированного сегмента, мм	$25,3 \pm 5,8$	$18,6 \pm 7,1$	<0,001
Тип кровотока			
Правый	20 (80)	138 (87,3)	0,49
Левый	3 (12)	12 (48)	0,72
Смешанный	2 (8)	8 (32)	0,63
Характер и острота поражения симптомсвязанной артерии			
Острая окклюзия ИСА	11 (44)	24 (15,2)	0,002
Стеноз 2-й степени (50–75%)	1 (4)	29 (18,4)	0,08
Стеноз 3-й степени (75–95%)	8 (32)	59 (37,3)	0,77
Субтотальный стеноз (95–99%)	5 (20)	37 (23,4)	0,91
Подострая окклюзия	0	9 (5,7)	0,61
Полная реваскуляризация (TIMI III)	25 (100)	158 (100)	0,99
Особенности стентирования			
Феномен «no-reflow»	3 (12)	3 (1,9)	0,04
Диссекция во время ЧКВ	10 (40)	14 (8,7)	0,0001
Пристеночный тромб (1–5-й степени)	6 (24)	5 (3,2)	0,0003

Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа больных (n, %) или среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). МС – металлический стент; САП – стент с лекарственным покрытием; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИСА – инфаркт-связанная артерия.

В целях определения прогностической роли предикторов в развитии ТС (переменная отклика) в госпитальном периоде ОКС, а также для оценки связи различных факторов, определяемых при поступлении больных в стационар, был проведен логистический регрессионный анализ с помощью программы MedCalc Software, version 10. При этом переменная отклика была закодирована следующим образом: код «0» присвоен пациентам без развития ТС, код «1» – с развитием ТС. Объем пространственной выборки составил 183 пациента, из них 25 – с ТС, 158 – без ТС. Таким образом, данные 183 пациентов были включены в логистический регрессионный анализ.

На основании сравнительных клинических и ангиографических данных в регрессионный анализ были включены следующие переменные: ОКСпST; тяжелая ОН >II класса по классификации Killip; СД 2-го типа; СКФ <60 мл/мин/1,73м²; ФВ ЛЖ ≤45%; тахикардия как осложнение ОКС (ФП и/или ФЖ); феномен «no-reflow»; диссекция КА во время ЧКВ; пристеночный тромб перед ЧКВ; протяженность стентированного сегмента в миллиметрах и острая окклюзия ИСА. На начальном этапе все переменные (показатели) были включены в анализ с целью установления уровня их значимости. Показатели с низкой прогностической значимостью были исключены из дальнейшего анализа вследствие их слабого влияния на вероятность развития ТС.

Результаты

Из всех показателей с помощью поэтапного логистического регрессионного анализа было получено 5: ОН по классификации Killip II класса; тахикардия (ФП и/или ФЖ) как осложнение ОКС; ФВ ЛЖ ≤45%; диссекция КА, подтвержденная ангиографически; пристеночный тромбоз КА по классификации GRADE [8, 9], а также подтвержденный ангиографически. Выбор показателей для включения в анализ осуществляли с учетом эффекта мультиколлинеарности. Параметры логистической регрессии для прогнозирования развития ТС в течение 12 мес после ОКС по значимым переменным представлены в табл. 3.

Для построения уравнения логистической регрессии, позволяющего прогнозировать принадлежность имеющегося у пациента риска развития ТС к категории низкого или высокого, использовали следующую формулу:

$$Y = a + \beta_1 \times (1 - X_1) + \beta_2 \times (1 - X_2) + \beta_3 \times (1 - X_3) + \beta_4 \times (1 - X_4) + \beta_5 \times (1 - X_5) [1],$$

где Y – переменная отклика, а – константа, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ – предикторные переменные:

- X₁ – класс ОН Killip более II (X₁=1 при Killip >II класса, X₁=0 при Killip <II);
- X₂ – ФВ ЛЖ ≤45% (X₂=1 при ФВ ЛЖ ≤45%, X₂=0 при ФВ ЛЖ >45%);
- X₃ – пристеночный тромб в КА перед процедурой ЧКВ (наличие пристеночного тромбоза, X₃=1, отсутствие пристеночного тромбоза перед ЧКВ X₃=0);
- X₄ – диссекция КА во время первичного ЧКВ и обнаружение диссекции проксимальнее ранее имплантированного стента при повторной КГ (наличие диссекции КА X₄=1, отсутствие диссекции КА X₄=0);
- X₅ – пароксизмальные тахикардии, возникшие как осложнение ОКС при поступлении или в течение госпитального периода, – пароксизмы ФП и/или ФЖ (если зарегистрирован такой эпизод нарушения ритма X₅=1, если не зарегистрирован X₅=0);
- β₁, β₂, β₃, β₄, β₅ – коэффициенты соответствующих предикторных переменных.

Для вычисления данных коэффициентов использовали модуль «Логистическая регрессия программы MedCalc Software» (версия 10). При подставлении соответствующих числовых значений (см. табл. 3) в данную формулу [1] было построено уравнение логистической регрессии для прогнозирования риска ТС у пациентов с ОКС после ЧКВ в течение 12 мес после стентирования:

$$Y = -3,6880 + (1,3832 \times (1 - X_1)) + (1,9304 \times (1 - X_2)) + (1,9842 \times (1 - X_3)) + (1,3109 \times (1 - X_4)) + (1,4615 \times (1 - X_5))$$

В формуле использованы стандартные обозначения коэффициентов из статистического анализа-β.

Таблица 3. Параметры логистической регрессии для прогнозирования развития тромбоза стента у пациентов с ОКС в течение 12 мес после ЧКВ (n=183)

Переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка	p	ОШ	95% ДИ
ОН по Killip >II	1,3832	0,6651	0,0376	3,9878	От 1,0828 до 14,6863
ФВ ЛЖ ≤45%	1,9304	0,5604	0,0006	6,8921	От 2,2978 до 20,6724
Пристеночный тромб	1,9842	0,9041	0,0282	7,2733	От 1,2364 до 42,7873
Диссекция КА	1,3109	0,6467	0,0427	3,7094	От 1,0443 до 13,1764
Тахикардия (пароксизм ФП и/или ФЖ)	1,4615	0,6100	0,0166	4,3125	От 1,3047 до 14,2542
Константа	-3,6880	–	–	–	–

Процент случаев, правильно классифицированных, – 89,62%; AUC=0,876 (95% ДИ от 0,819 до 0,920). ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОН – острая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КА – коронарная артерия; ФП – фибрилляция предсердий; ФЖ – фибрилляция желудочков; β – коэффициент при предикторной переменной.

С целью выявления прогностической значимости полученный показатель Y был включен в ROC (Receiver Operating Characteristic) анализ (см. рис. 1).

По результатам ROC-анализа установлено, что точка отсечения показателя Y в нашей выборке составила 2,4518 (площадь под кривой – AUC) – 0,876 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,819 до 0,920; $p < 0,0001$). Таким образом, при $Y \leq 2,4518$ увеличивается риск развития ТС в течение 12 мес после ЧКВ у пациентов с ОКС, а $Y > 2,4518$ связан с низким риском развития ТС. Прогностическая чувствительность данного способа составила 84% (при 95% ДИ от 63,9 до 95,5), специфичность – 77,8% (при 95% ДИ от 70,6 до 84,1); диагностическая эффективность – 80,9%; отношение правдоподобия для положительного результата теста – 3,79, а для отрицательного – 0,21.

Прогностическая точность данной модели составляет 87,6%, что соответствует площади под ROC-кривой. Общая доля совпадений составила 89,92%, что свидетельствует о высокой прогностической мощности данной математической модели.

Таким образом, полученная прогностическая модель, состоящая из 5 показателей, у больных с ОКС после ЧКВ может использоваться для оценки риска развития ТС в течение 12 мес после стентирования.

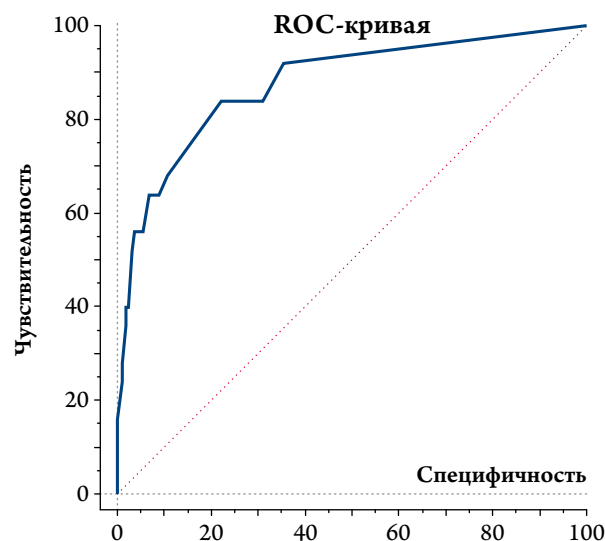
Обсуждение

Данный способ прогнозирования позволяет достоверно с высокой диагностической чувствительностью 84% и специфичностью 77,8% определить риск развития ТС у пациентов с ОКСпСТ и ОКСбпСТ в зависимости от исходного клинического состояния пациента и ангиографических особенностей процедуры ЧКВ. Стоит отметить, что предложенная модель прогнозирования достаточно просто реализуется на практике и может быть использована на стационарном этапе кардиологами: у пациента определяются 5 параметров, а затем эти значения подставляются в соответствующую формулу [1] либо реализованную в таблицах программы Excel. В качестве иллюстрации использования данной математической модели в отношении прогнозирования развития ТС у больных ОКС после ЧКВ приводим следующие клинические примеры.

Клинический пример 1

Больная В., 61 года, доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с клинической картиной ОКСпСТ через 2 ч от начала приступа болей за грудиной. На догоспитальном этапе тромболитическая терапия не проводилась в связи с планируемым первичным ЧКВ. При поступлении наблюдались влажность кожных покровов, акроцианоз, в легких выслушивалось жесткое дыхание с частотой 22 в минуту, диффузные влажные хрипы, признаки острой левожелудочковой недостаточности. Тяжесть ОШН по классификации Killip расценена как III класс. Тоны сердца при-

Рисунок 1. Значения ROC-кривой показателя « Y » для прогнозирования развития тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескоронарного вмешательства в течение 12 мес (в %)



глушены, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 84 уд/мин, артериальное давление (АД) 135/80 мм рт.ст. На ЭКГ картина острого переднего ИМ (QS в V_1-V_4 , подъем сегмента ST в V_1-V_4 от 2 до 6 мм). В биохимическом анализе крови: тропонин I – 14,07 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл). Лечение проводилось в соответствии с действующими рекомендациями. В составе ДАТТ в комбинации с АСК (нагрузочная доза 250 мг, затем 100 мг/сут) использовался тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг 2 раза в сутки). По данным КГ в день поступления: правый тип коронарного кровотока. Ствол левой коронарной артерии (ЛКА), огибающая артерия (ОА) и правая коронарная артерия (ПКА) – без гемодинамически значимых сужений. Выявлена острая окклюзия проксимальной трети передней нисходящей артерии (ПНА). Проведены коронарная баллонная ангиопластика (КБА) и стентирование проксимальной трети ПНА. Установлен стент без лекарственного покрытия. Отмечены признаки продольной диссекции типа В проксимальнее имплантированного стента, которые были устранены. По окончании процедуры кровотока по артерии после вмешательства полностью восстановлен (TIMI III), признаков пристеночного тромбоза не обнаружено. По результатам ЭхоКГ на 2-е сутки выявлены акинезия базальных и средних переднеперегородочных сегментов, гипокинезия верхушечно-перегородочного сегмента; ФВ ЛЖ 43%.

У больной выявлены основные предикторы ТС в момент госпитализации: X_1 – класс ОШН Killip III ($X_1=1$); X_2 – ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ (ФВ ЛЖ 43%, $X_2=1$); X_4 – диссекция типа В проксимальнее имплантированного стента ($X_4=1$); $X_3=0$ и $X_5=0$ в связи с отсутствием тахикардии и пристеночного тромбоза. Путем подставления соответствующих числовых значений в формулу:

ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ



**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата*



$Y = -3,6880 + (1,3832 \times (1-1)) + (1,9304 \times (1-1)) + (1,9842 \times (1-0)) + (1,3109 \times (1-1)) + (1,4615 \times (1-0)) = -0,2423$, вычислен показатель Y , который оказался равным $-0,2423$. Полученное значение Y меньше значения точки отсечения $-0,2423 < 2,4518$, что свидетельствует о наличии высокого риска развития ТС у данной пациентки.

В период наблюдения в динамике было зафиксировано ухудшение состояния на 6-е сутки после стентирования в виде появления повторных болей за грудиной. На ЭКГ в момент болей: рецидив подъема сегмента ST в V_1-V_4 . По данным повторной экстренной КГ на 6-е сутки: наличие подострого ТС ПНА. Проведена аспирация тромба, вводились блокаторы Пб/Ша рецепторов тромбоцитов, установлено дополнительно в ПНА 2 стента без лекарственного покрытия. В результате вмешательства кровотоки и нормальный диаметр артерии были восстановлены (TIMI III).

В динамике болевой синдром не рецидивировал, явления сердечной недостаточности не нарастали. На ЭКГ наблюдалось уменьшение элевации сегмента ST в V_1-V_4 , с увеличением амплитуды зубца Q и появлением отрицательных зубцов T в отведениях V_1-V_4 , уровень тропонина I снизился до 4,1 нг/мл. Пациентка выписана на 12-е сутки в стабильном состоянии для дальнейшего санаторного лечения. Диагноз при выписке: ИБС: острый передний ИМ, ОН III класса по Killip. Состояние после стентирования ПНА, подострый ТС ПНА, повторное стентирование ПНА (на 6-е сутки). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III функционального класса (ФК). Гипертоническая болезнь (ГБ) III стадии, риск 4. Таким образом, показатель $Y < 2,4518$, полученный в момент госпитализации, показал высокий риск развития ТС согласно предложенной прогностической формуле.

Клинический пример 2.

Больной Б., 52 лет, доставлен в стационар бригадой СМП с клиническими проявлениями ОКСпСТ через 3 ч от начала затяжного приступа стенокардии. На догоспитальном этапе тромболитическая терапия не проводилась в связи с планируемым первичным ЧКВ. При поступлении: состояние средней тяжести, кожные покровы обычной окраски, чистые, влажные. Тяжесть ОН по классификации Killip расценена как I класс. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 76 уд/мин, АД 150/85 мм рт. ст. На ЭКГ картина острого нижнего ИМ (подъем сегмента ST на 2–4 мм и зубец Q в II, III, aVF отведениях). По данным биохимического анализа крови: тропонин I – 15,08 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл). Лечение проводилось в соответствии с действующими рекомендациями. В составе ДАТТ в комбинации с АСК (нагрузочная доза 250 мг, затем 100 мг/сут) использовался тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг 2 раза в сутки). По данным КГ в день поступления: пра-

вый тип коронарного кровотока. Ствол ЛКА, ОА без гемодинамически значимых сужений, стеноз I степени в средней трети ПНА, субтотальный стеноз в средней трети ПКА. Проведены КБА и стентирование средней трети ПКА. Установлен стент с лекарственным покрытием. Признаков диссекции КА, пристеночного тромбоза не выявлено. Кровоток по артерии после вмешательства восстановлен – TIMI III. По результатам ЭхоКГ (на 2-е сутки после ЧКВ) выявлена гипокинезия нижнеперегородочных (базального и среднего), нижних сегментов, ФВ ЛЖ 49%.

У больного в связи с отсутствием предикторов ТС переменные $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 = 0$. Показатель Y вычислен путем подставления соответствующих числовых значений в формулу: $Y = -3,6880 + (1,3832 \times (1-0)) + (1,9304 \times (1-0)) + (1,9842 \times (1-0)) + (1,3109 \times (1-0)) + (1,4615 \times (1-0)) = 4,3822$. Полученное значение $4,3822 > 2,4518$, что свидетельствует о наличии низкого риска развития ТС.

В динамике болевой синдром не рецидивировал, явления сердечной недостаточности не нарастали. Пациент выписан на 10-е сутки в стабильном состоянии для дальнейшего лечения в условиях санатория. Диагноз при выписке: ИБС: острый нижний ИМ, ОН класс I по Killip. Стентирование ПКА. ХСН I ФК. ГБ III стадии, риск 4.

Наблюдение пациента проводилось в течение 12 мес после ЧКВ (через 3, 6 и 12 мес) с помощью телефонных звонков и опросов на визитах, согласно которым, не было данных о рецидивирующих болях за грудиной, повторных госпитализациях и повторных ишемических осложнений, в том числе ТС. Таким образом, полученный в момент госпитализации интегральный показатель $Y > 2,4518$ свидетельствовал о низком риске развития ТС согласно предложенной прогностической формуле.

Данная математическая модель была протестирована у 62 больных за период с октября по ноябрь 2018 г. Из 62 больных был спрогнозирован определенный ТС согласно предложенной формуле. В качестве иллюстрации приводим следующий клинический пример.

Клинический пример 3

Больной С., 48 лет, экстренно доставлен в сосудистый центр бригадой СМП 02.11.18 с клинической картиной ОКСпСТ через 5 ч от начала приступа болей за грудиной. При поступлении: состояние средней степени тяжести, в легких дыхание жесткое, влажные хрипы в нижних отделах (класс II по Killip), частота дыхания 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 94 уд/мин, АД 140/90 мм рт. ст. На ЭКГ картина острого нижнебокового ИМ (подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V_4-V_6). Тропонин I – 32 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл). По результатам ЭхоКГ, ФВ ЛЖ 39%. Лечение проводилось в соответствии с действующими рекомендациями. В составе ДАТТ в комбинации с АСК использовался клопидогрел (нагру-

зочная доза 600 мг, затем 75 мг 1 раз в сутки). Перед ЧКВ развился пароксизм ФП с частотой сокращения желудочков 158–173 в минуту. Вводился амиодарон внутривенно в дозе 450 мг. Ритм был восстановлен.

По данным КГ (в момент поступления): хроническая окклюзия ПНА с уровня средней трети. Продленный стеноз 2–3-й степени в проксимальной – средней трети ОА с пристеночным тромбом 3-й степени. Проведены КБА и стентирование проксимальной – средней трети ОА. Установлено 2 стента без лекарственного покрытия. После процедуры кровотоки по артерии полностью восстановлены (TIMI III), признаки диссекции КА, пристеночного тромбоза отсутствуют. У пациента были выявлены следующие предикторы ТС: X2 – ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ (ФВ ЛЖ 39% X2=1); X3 – пристеночный тромб 3-й степени в ОА перед процедурой первичного ЧКВ (X3=1); X5 – пароксизмальная ФП как осложнение ОКС (X5=1). X1 и X4=0. При подставлении соответствующих числовых значений в формулу получена величина значения Y: $Y = -3,6880 + (1,3832 \times (1-0)) + (1,9304 \times (1-1)) + (1,9842 \times (1-1)) + (1,3109 \times (1-0)) + (1,4615 \times (1-1)) = -0,9939$. Полученное значение меньше значения точки отсечения $-0,9939 < 2,4518$, что свидетельствует о наличии высокого риска развития ТС у данного пациента.

Пациент выписан на 12-е сутки в стабильном состоянии для дальнейшего санаторного лечения с диагнозом: ИБС: острый нижнебоковой ИМ, ОСН II по Killip. Состояние после стентирования ОА, ХСН IIa стадии, III ФК. Пароксизм ФП от 02.11.18. ГБ III стадии, риск 4.

В период наблюдения у пациента зафиксировано ухудшение состояния на 18-е сутки после стентирования в виде появления повторных болей за грудиной. На ЭКГ: повторный подъем сегмента ST в тех же отведениях II, III,

aVF, V₄–V₆. Рекомендована экстренная повторная госпитализация в стационар в связи с рецидивирующим течением ИМ. По данным повторной экстренной КГ на 18-е сутки: наличие подострого ТС в проксимальной трети ОА. Проведена аспирация тромба, вводились блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (эптифибатид), установлен дополнительно стент в ОА. Результат: нормальный диаметр КА, кровоток по артерии восстановлен. Пациенту была проведена коррекция ДАТТ для усиления вторичной профилактики ишемических осложнений. Пациент был выписан на 11-е сутки от момента повторной госпитализации в стационар в стабильном состоянии для дальнейшего амбулаторно-поликлинического лечения.

Таким образом, спрогнозированный в момент первичной госпитализации высокий риск развития ТС согласно предложенной прогностической формуле был подтвержден.

Заключение

Применение предложенной модели многофакторного прогнозирования развития тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после стентирования позволяет повысить точность прогнозируемого события, оптимизировать тактику ведения пациентов в течение первого года после чрескожного коронарного вмешательства. Модель проста в использовании и позволяет персонализировать вторичную профилактику, что будет способствовать снижению сердечно-сосудистой смертности, частоты развития рецидивов инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и экстренной повторной реваскуляризации у пациентов данной категории.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jaffe R, Strauss BH. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(2):119–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.031
- Riegger J, Byrne RA, Joner M, Chandraratne S, Gershlick AH, Ten Berg JM et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *European Heart Journal*. 2016;37(19):1538–49. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv419
- Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the Cypher registry. *Circulation*. 2006;113(11):1434–41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532242
- Roy P, Torguson R, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Smith K et al. Comparison between sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in complex patient and lesions subsets. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2007;70(2):167–72. DOI: 10.1002/ccd.21122
- Spaulding C, Henry P, Teiger E, Beatt K, Bramucci E, Carrié D et al. Sirolimus-Eluting versus Uncoated Stents in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(11):1093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa062006
- Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Sianos G, Papafakis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2010;22(10 Suppl B):6B–14B. PMID: 20947930
- Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP et al. Combination Therapy With Abciximab Reduces Angiographically Evident Thrombus in Acute Myocardial Infarction: A TIMI 14 Substudy. *Circulation*. 2001;103(21):2550–4. DOI: 10.1161/01.CIR.103.21.2550

Поступила 10.12.18 (Received 10.12.18)

Ломакин Н. В.¹, Бурячковская Л. И.², Сумароков А. Б.², Герасимов А. Н.³, Габбасов З. А.²

¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента России, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕГИСТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У МУЛЬТИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ: 30-ДНЕВНЫЙ ПРОГНОЗ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, регистр больных, 30-дневный прогноз, антитромботическая терапия, клиническая практика.

Ссылка для цитирования: Ломакин Н. В., Бурячковская Л. И., Сумароков А. Б., Герасимов А. Н., Габбасов З. А. Регистровое исследование острого коронарного синдрома у мультиморбидных пациентов: 30-дневный прогноз. Кардиология. 2019;59(11):14–20.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Получение информации о клинически значимых факторах риска развития неблагоприятных исходов в первые 30 дней после индексного события у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в условиях мультиморбидности. **Материалы и методы.** В регистр последовательно с 2012–2015 гг. были включены 569 пациентов с ОКС. В исследование допускались и пациенты с инфарктом миокарда (ИМ) 2-го типа. Больные отличались наличием у них тяжелой сопутствующей патологии (29,7% с онкопатологией, сепсисом, тяжелой анемией и т. д.), повышенным риском наступления неблагоприятных исходов (у 69% оценка по шкале SAPS-II >50 баллов), пожилым возрастом, значительным числом факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Оценку функциональной активности тромбоцитов проводили у 425 пациентов. **Результаты.** Смертность на 30-й день составила 10,1%. Однофакторный анализ продемонстрировал, что с риском неблагоприятного прогноза достоверно коррелируют возраст, фибрилляция предсердий, инсульт и хроническая болезнь почек в анамнезе, низкая фракция выброса левого желудочка и ИМ 2-го типа. При многофакторном анализе неблагоприятными факторами прогноза служили АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов выше 45% (относительный риск – ОР 4,418; $p=0,0001$), наличие хронической болезни почек (ОР 6,538; $p=0,001$) и ИМ 2-го типа с (ОР 1,925; $p=0,0001$). **Заключение.** Пациенты с ИМ 2-го типа имеют достоверно более тяжелый прогноз, а хроническая болезнь почек значительно утяжеляет течение ОКС. Измерение агрегации тромбоцитов у таких больных целесообразно для более точной стратификации риска.

Lomakin N. V.¹, Buryachkovskaya L. I.², Sumarokov A. B.², Gerasimov A. N.³, Gabbasov Z. A.²

¹ Central Clinical Hospital of the Management Affair of President RF, Moscow, Russia

² National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ACUTE CORONARY SYNDROME REGISTRY OF HIGH RISK PATIENTS: 30-DAY OUTCOME

Keywords: acute coronary syndrome; registry of acute coronary syndrome patients; 30-day prognosis; antithrombotic therapy; real clinical practice.

For citation: Lomakin N. V., Buryachkovskaya L. I., Sumarokov A. B., Gerasimov A. N., Gabbasov Z. A.

Acute Coronary Syndrome Registry of High Risk Patients: 30-Day Outcome. Kardiologiia. 2019;59(11):14–20.

SUMMARY

Aim. The aim of the study is to evaluate important additional cardiovascular (CV) risk factors of major adverse cardiac events (MACE) in patients with acute coronary syndrome (ACS) during the first 30 days after index event. **Materials and methods.** Overall 569 patients with ACS were enrolled in the single center prospective registry from 2012–2015yy. Most of the patients characterized as high risk elderly patients with multiple CV risk factors and high comorbidity index. In 425 of cases platelet function testing (PFT) were performed. **Results.** At 30-day follow-up the mortality rate was 10,1%. Singlevariate analysis showed strong association between MACE and age, atrial fibrillation, stroke, chronic kidney disease, low ejection fraction, type 2 myocardial infarction (T2MI). Multivariate analysis showed that high-on-treatment platelet reactivity (PFT >45%) with odds ratio 4.418 ($p=0.0001$), chronic kidney disease (OR 6.538; $p=0.001$) and T2MI (OR 1.925 $p=0.0001$) were significantly associated with adverse outcome. **Conclusion.** Patients with T2MI have significantly more severe prognosis and chronic kidney disease associated with increased MACE. PFT in this category of patients is reasonable for more accurate risk stratification.

Information about the corresponding author: Lomakin Nikita V. – PhD, MD. E-mail: lomakinnikita@gmail.com

Вклад того или иного фактора в состояние больного или лечебного воздействия на организм в настоящее время оценивается по данным рандомизированных клинических исследований, в которых наблюдают специально отобранные группы больных, соответствующих признакам отбора, и, как правило, со значительным количеством критериев исключения. Кроме того, используются регистровые исследования, значительно меньше подвергнутые влиянию отбора, но и они часто предполагают включение в группы пациентов без конкурирующей патологии [1–9].

Цель исследования: получение информации о клинически значимых факторах риска неблагоприятных исходов в первые 30 дней после индексного события у мультиморбидных больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материалы и методы

Исследование ОКС у пациентов из группы высокого риска (КАРДИО-ЦКБ) выполнено по дизайну одноцентрового проспективного когортного регистра. К участию в нем были отобраны лица из числа 569 больных, последовательно госпитализированных по каналам скорой медицинской помощи в отделение кардиореанимации или кардиологические отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ с диагнозом ОКС на протяжении 3 лет в период с 22 декабря 2012 г. по 30 декабря 2015 г. Средняя продолжительность пребывания больных в стационаре составила 7,5 дня. Продолжительность наблюдения составила 30 дней. Сбор необходимой информации производили путем телефонного контакта. У 425 больных оценивали показатели функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) на фоне применяемой терапии.

В исследовании участвовали пациенты с различной стратегией лечения ОКС: «инвазивная стратегия» и «медикаментозная терапия». Обследование включало применение лабораторных и инструментальных методик, принятых при лечении больных с ОКС. Особенностью исследования было включение пациентов, у которых ОКС развился на фоне другого основного острого состояния (большие кровотечения любой локализации, синдром системной воспалительной реакции в результате разных заболеваний воспалительной природы, тяжелая анемия любой этиологии, осложнения течения онкопатологии в виде раковой интоксикации, пневмонии и т. д.). В исследование допускалось включение пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) 2-го типа.

Первичной конечной точкой считали сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ, эпизод нестабильной стенокардии, ишемический инсульт. В том числе оценивали частоту тромбоза стента. К определенному тромбозу

стента относили подтвержденные данными коронарографии или патологоанатомическим исследованием случаи, отмеченные в период пребывания в стационаре у пациентов, у которых была выбрана инвазивная стратегия с установкой стентов [10].

Риск кровотечений оценивали по частоте наступления геморрагических осложнений, возникших в течение 30 дней после индексного события. Дополнительно была проведена оценка риска больших кровотечений, соответствующих типу 3 и 5 по шкале BARC [11].

ФАТ оценивали по показателям агрегации тромбоцитов в ответ на 20 мкмоль аденозиндифосфата (АДФ), определяемой с помощью аппарата Chronolog методом оптической агрегатометрии. Образцы крови брали утром натощак самотеком в 3,2% раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Агрегацию тромбоцитов измеряли в течение 6 мин. Для получения результатов ориентировались на показатель максимального значения агрегации тромбоцитов.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 23.0 и Statistica версии 10. Значения нормального распределения были представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm SD$). Проверку гипотез, связанных с видом распределения, выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для многофакторного логистического регрессионного анализа и выявления независимых факторов риска развития неблагоприятных исходов использовали значимые переменные, полученные с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа. Для оценки качества прогностической ценности проведенного логистического анализа использовали показатель AUC (площадь под ROC-кривой). В целях выявления независимых факторов риска неблагоприятных исходов использовали регрессионную модель Кокса с пошаговым отбором независимых переменных. Статистически значимыми считали межгрупповые различия и значения коэффициентов регрессии при $p < 0,05$ [12]. Формирование базы данных осуществляли с использованием информационной системы «Электронный Кардиорегистр», разработанной в 2012 г. для целей и задач ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ и предназначенной для автоматизации процессов обработки медицинских данных у пациентов с ОКС. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), правилами Надлежащей клинической практики, принятыми на Международной конференции по гармонизации технических требований, предъявляемых к фармацевтическим продуктам для применения у человека (ICH GCP), националь-

ным стандартом о Надалежащей клинической практике (ГОСТ Р 52379–2005) и другими нормативными актами, применяемыми в РФ [13]. Все пациенты перед началом исследования подписали форму информированного согласия на обработку персональных данных.

Результаты

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $71,15 \pm 0,55$ года (от 31 года до 105 лет). Из них 367 (64,5%) мужчин, 202 (35,5%) женщины. Мужчины были достоверно моложе женщин ($68,23 \pm 0,72$ года против $76,46 \pm 0,71$ года; $p < 0,001$).

Включенные в исследование пациенты в большинстве своем относились к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Артериальная гипертензия регистрировалась в стационаре или была отмечена ранее у 94% пациентов. Более 60% больных имели дислипидемию. У 63,8% пациентов имелся ранее установленный диагноз ишемической болезни сердца, и 55,5% поступивших ранее переносили эпизоды острых ССО и получали лечение с помощью реваскуляризации. (табл. 1).

Все больные получали в стационаре медикаментозное лечение согласно существующим рекомендациям ведения больных с ОКС. Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия назначалась в виде нагрузочной дозы 600 мг клопидогрела и 325 мг ацетилсалициловой кислоты. За период пребывания в стационаре более 70% пациентов получали парентеральную гепаринотерапию. При этом у 39,89% больных она проводилась в перипроцедурном периоде, а 68,71% пациентов получили ее во время выполнения диагностической коронарографии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

У 103 (18,10%) больных был диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST, у остальных 466 (81,9%) – ОКС

без подъема сегмента ST. В состоянии кардиогенного шока были доставлены 14 (3,62%) больных. Госпитальный риск смерти и развития ИМ на госпитальном этапе по шкале GRACE для всей популяции составил 127 баллов, что соответствовало средней вероятности неблагоприятного исхода [14]. Риск кровотечений по шкале CRUSADE соответствовал 11 баллам и расценивался как низкий [15]. Всего зарегистрирован 31 (5,45%) случай осложнений в результате проградияльного течения онкопатологии. В 10 (1,75%) случаях диагностирован сепсис, 29 (5,09%) больных страдали тяжелой анемией, у 11 (1,93%) был диагностирован ОКС на фоне большого кровотечения. Кроме того, 61 (10,7%) больной не подвергся реваскуляризации в связи с противопоказанием или отсутствием согласия на проведение процедуры.

Инвазивная стратегия лечения с использованием эндоваскулярной реваскуляризации была применена у 386 (68,72%) больных. Фармакоинвазивный подход (тромболитическая терапия с последующим инвазивным ЧКВ) применялся у 21 больного, что составило 20,4% от общего числа пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (табл. 2).

Всего за время наблюдения зарегистрировано 83 исхода, отнесенных по избранным критериям клинического исследования к категории конечных точек (75 случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и 8 случаев кровотечений). В структуре неблагоприятных исходов смерть наступила у 58 (10,1%) больных. Среди всех включенных в исследование повторный ИМ развился у 0,7%, а нестабильная стенокардия – у 2,28% больных. Среди госпитализированных с ИМ без подъема сегмента ST пациентов он повторно развился у 2 (0,77%), возвратная стенокардия наблюдалась в 8 (2,1%) случаях.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных

Характеристика	Число больных	
	абс.	%
ОКС с подъемом сегмента ST	103	18,1
ОКС без подъема сегмента ST	466	81,9
ИМ 2-го типа	31	5,45
Кардиогенный шок	14	3,62
ЧКВ	391	68,7
Фармакоинвазивная стратегия	21	20 (от числа больных с ОКС с подъемом сегмента ST)
Характеристика мультиморбидности		
Осложнение онкопатологии	31	5,45
Большое кровотечение (желудочно-кишечное)	11	1,93
Тяжелая анемия	29	5,09
Сепсис	10	1,75

ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 1. Данные анамнеза больных, включенных в группу обследования

Характеристика	Число больных	
	абс.	%
Стенокардия	363	63,8
Инфаркт миокарда в анамнезе	208	36,5
Нестабильная стенокардия	38	6,6
Чрескожное коронарное вмешательство	182	31,9
Аортокоронарное шунтирование	59	10,3
Фибрилляция предсердий	100	17,5
Протезирование клапанов	4	0,7
Артериальная гипертензия	535	94,0
Ишемический инсульт	70	12,3
Сахарный диабет	116	20,4
Дислипидемия	343	60,2
Курение	72	12,6
Хроническая болезнь почек	41	7,2

Таблица 3. Неблагоприятные исходы заболевания среди включенных в исследование больных

Исход	Число больных	
	абс.	%
Общее число всех исходов	83	14,5
Первичная конечная точка: смерть от СС причин, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт	75	13,2
Смерть от ССЗ	58	10,1
Нефатальный ИМ	4	0,7
Нестабильная стенокардия	13	2,2
Ишемический инсульт	0	0
Тромбоз стента в составе первичной конечной точки	6	1,5
Все случаи кровотечений	8	1,4
Большие кровотечения (3–5 по критерию BARC)	6	1,0

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда.

Частота развития возвратной стенокардии у больных ИМ с подъемом сегмента ST была несколько ниже и составила 5 (1,6%) случаев. У 6 больных согласно критериям ARC (Консорциума по академическим исследованиям) был диагностирован определенный или предполагаемый тромбоз стента. Это составляет 1,05% от всей группы пациентов и 1,53% от числа больных, подвергнутых инвазивной тактике лечения (табл. 3).

Общее число кровотечений в исследовании составило 8 (1,4%). Основное количество больших кровотечений (3–5 баллов по шкале BARC) произошли в группе ИМ (5 случаев, 1,6%), в то время как в группе нестабильной стенокардии отмечены только малые кровотечения (3 случая, 1,16%).

Особенностью исследования было определение ФАТ, которая играет существенную роль в патогенезе атеросклероза и его осложнений.

Однофакторный анализ значения отдельных клинико-лабораторно-инструментальных параметров для определения риска развития ССО показал, что с их наступлением статистически значимо коррелируют возраст, наличие в анамнезе фибрилляции предсердий, инсульта или хронической болезни почек (ХБП), фракция выброса (ФВ; ниже ФВ – хуже прогноз) левого желудочка, уровень ФАТ (выше ФАТ – хуже прогноз) и ИМ 2-го типа (табл. 4).

При многофакторном анализе в логистическую модель прогноза неблагоприятных исходов у пациентов вошли 3 параметра: ХБП (относительный риск – ОР 6,538; $p=0,001$), АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов $>45\%$ (ОР 4,418; $p=0,0001$) и тип ИМ (ОР 1,925; $p=0,0001$).

Для указанной логистической модели построена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,77 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,69 до 0,84; $p=0,0001$), что свидетельствует о ее высокой прогностической значимости. Уравнение логистической регрессии позволяет не только рассчитывать риск развития неблагоприятных исходов, но и разработать простую для использования шкалу оценки рисков. В нее вошли:

1. уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациента $>45\%$ (значения 0 или 1);
2. наличие ХБП (значения 0 или 1);
3. тип ИМ (значения 1 или 2).

Согласно уравнению логистической регрессии, вес коэффициентов указанных параметров устанавливается

Таблица 4. Результаты однофакторного анализа связи изучаемых параметров с развитием ССО

Параметр	B	MSE	Тест Вальда	p	ОР	95% ДИ для ОР
Возраст	0,065	0,012	30,375	0,001	1,067	от 1,043 до 1,092
Фибрилляция предсердий	0,714	0,285	6,284	0,012	2,043	от 1,169 до 3,571
Ишемический инсульт	0,987	0,308	10,307	0,001	2,684	от 1,469 до 4,905
ХБП	1,627	0,349	21,767	0,0001	5,087	от 2,569 до 10,076
Оценка риска по шкале GRACE	0,020	0,005	18,160	0,0001	1,021	от 1,011 до 1,030
ФВ	0,069	0,012	35,589	0,0001	0,933	от 0,912 до 0,955
ФАТ	1,486	0,381	–	0,0001	4,41	от 2,09 до 9,31
Тип ИМ	0,65	0,16	–	0,0001	1,9	от 1,39 до 2,64

B – значения коэффициентов b_0 – b_3 в логистическом уравнении; MSE – среднеквадратическая ошибка; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ХБП – хроническая болезнь почек; ФВ – фракция выброса; ФАТ – функциональная активность тромбоцитов; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 5. Шкала риска неблагоприятного прогноза по результатам многофакторного анализа: корреляция количества баллов с риском развития ССО

Параметр	Баллы							
	0	2	5	6	7	8	11	13
Достоверность различий	0,02	0,07	0,12	0,14	0,20	0,24	0,49	0,64
Риск	низкий	промежуточный						высокий

ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

пропорционально значениям 1,77, 1,99 и 0,633, соответственно, т. е. для уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов выше 45% – 5 баллов, наличия ХБП – 6, ИМ 2-го типа – 2. Согласно уравнению логистической регрессии, при сумме баллов у пациента более 11 устанавливается высокий уровень риска развития неблагоприятных исходов (табл. 5). Например, у пациента с уровнем АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов >45%, наличием ХБП и ИМ 2-го типа сумма баллов составит 15, и, соответственно, будет отмечаться высокий риск развития неблагоприятных исходов. Более того, при наличии у пациента ХБП и ИМ 2-го типа для объективной оценки рисков развития исходов необходимо проведение исследования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов.

Из данного анализа можно сделать важный вывод о том, что пациенты с ИМ 2-го типа имеют достоверно более неблагоприятный прогноз. При наличии ХБП у пациента с ИМ 2-го типа измерение ФАТ целесообразно для более точной стратификации риска.

Обсуждение

За последние годы опубликовано значительное количество регистровых исследований с участием пациентов с ОКС [1–7]. Эти регистры отличаются выраженной гетерогенностью дизайна исследуемой популяции и полученных результатов. На первый взгляд схожие когорты пациентов, объединенные в группу ОКС, могут включать больных с ИМ разных типов и состоять из отдельных составляющих данного группового синдрома (ОКС с подъемом и/или без подъема сегмента ST). При исключении из исследования пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST летальность и число других ССО могут снижаться. Примерами таких регистров могут быть исследования TIMI, BLITZ-2, RITA-3, OASIS [16–19]. Напротив, включение в исследование пациентов высокого риска (ОКС с подъемом сегмента ST) меняет в сторону увеличения частоту сердечно-сосудистых исходов, что подтверждается результатами исследований Danish National Patient Registry, BLITZ-1, Worcester Heart Attack Study [20–22]. Включение в исследование пациентов с ИМ не всегда означает, что эти больные будут относиться к группе самого высокого риска и неблагоприятного прогноза. Ориентация регистра на пациентов, получающих инвазивное лечение и отказ от включения больных, в отношении которых по разным причинам избирается консервативная тактика лечения, означает снижение риска развития ССО.

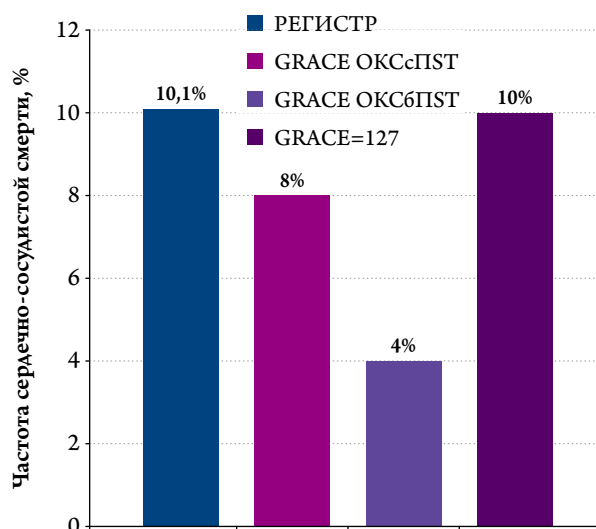
Цели, на первый взгляд, схожих регистров могут в существенной степени различаться по набору выбранных для анализа конечных точек эффективности. Многие регистры, такие как GRACE, ONTARIO, SWEDEHEART, EHS-ACS, ориентируются только на летальные исходы

[5, 14, 23, 24]. Другие учитывают летальные ССО и нефатальные ИМ [25, 26]. В исследованиях TIMI и BLITZ-2 дополнительно принимались во внимание и эпизоды возвратной стенокардии [16, 17].

Срок наблюдения и возможность сбора информации об отдаленных результатах будут влиять на частоту возникновения тех или иных исходов. Известные крупные многоцентровые регистры GRACE и CRUSADE были ориентированы, главным образом, на короткий период наблюдения [14, 15]. В то же время сравнительно небольшие исследования RITA-3 и Worcester Heart Attack Study учитывали исходы пациентов в течение года, что значительно увеличило горизонт наблюдения и повлияло на количество зарегистрированных исходов [18, 22].

Мы провели сравнительный анализ наших результатов с данными в большой степени сходного по характеристикам исследования GRACE [14]. На рис. 1 представлена частота летальных исходов в разных подгруппах больных нашего исследования и регистра GRACE. Смертность от ССЗ в нашем исследовании составила 10,1%. Для подгрупп пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST в регистре GRACE средняя летальность ниже (8 и 4% соответственно). Это можно объяснить тем, что в нашем исследовании были пациенты из группы гораздо более высокого риска и мультиморбидности, чем в исследовании GRACE. В связи с этим целесообразно рассмотреть расчетные индексы, основанные на модели регрессионного прогнозирования летальности, в исследовании GRACE для больных сходного уровня риска. В популяции нашего исследования расчетный индекс составил 127,46 балла, что соответствует высо-

Рисунок 1. Частота наступления смертельных исходов в исследовании КАРДИО-ЦКБ и подгруппах регистра GRACE (расчет для пациентов сходного уровня риска)



кому риску смерти 10% в постгоспитальном периоде при подсчете с использованием калькулятора GRACE (https://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/grace_risk_table.aspx). Необходимо сделать поправку на то, что в GRACE оценивали 6-месячную смертность и не представили данных по 30-дневной, которая рассматривается в КАРДИО-ЦКБ. Несмотря на это сопоставление данных по смертности в абсолютных цифрах в этих двух исследованиях может быть правомочным, если учитывать, что в нашем исследовании участвовали полиморбидные больные и относящиеся к группе высокого риска, которые не учитывались в GRACE.

Количество набранных баллов по шкале GRACE является проверочным параметром связи с риском неблагоприятных исходов. Нами установлена прямая положительная независимая корреляция количества баллов по шкале GRACE с риском развития ССО.

Введение поправки на риск в исследовании GRACE приравнивает частоту неблагоприятных исходов двух исследований, что свидетельствует о применимости прогностической модели GRACE для нашей популяции.

Исследование позволило на основании логистического анализа сделать вывод о том, что коморбидные пациен-

ты с ИМ 2-го типа имеют достоверно более неблагоприятный прогноз. Наличие ХБП у этих больных еще более утяжеляет ситуацию, и измерение агрегации тромбоцитов в таком случае можно считать целесообразным для более точной стратификации риска.

Заключение

Исследование продемонстрировало, что у мультиморбидных пациентов с ОКС в первые 30 дней после индексного события ИМ 2-го типа и хроническая болезнь почек значительно утяжеляют прогноз. Также более высокие значения ФАТ достоверно негативно влияют на течение ОКС. Измерение ФАТ у таких больных целесообразно для более точной стратификации риска.

К лимитирующим факторам в нашем исследовании относятся короткие сроки наблюдения (30 дней) после индексного события; отсутствие в исследовании пациентов, которым в качестве тактики лечения избиралось хирургическое лечение путем операции аортокоронарного шунтирования; отсутствие сравнительных данных по разным методам оценки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. The Lancet. 1998;352(9127):507–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)11162-X
2. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB-H et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. European Heart Journal. 2005;26(1):18–26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi002
3. Di Chiara A. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network The BLITZ Study. European Heart Journal. 2003;24(18):1616–29. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00278-1
4. McManus DD, Gore J, Yarbzecki J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. The American Journal of Medicine. 2011;124(1):40–7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.07.023
5. Tu JV, Naylor CD, Austin P. Temporal changes in the outcomes of acute myocardial infarction in Ontario, 1992–1996. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 1999;161(10):1257–61. PMID: 10584086
6. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. The Lancet. 2002;359(9320):1805–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08710-X
7. Hasdai D. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). European Heart Journal. 2002;23(15):1190–201. DOI: 10.1053/ehj.2002.3193
8. Mahapatra P, Shibuya K, Lopez AD, Coullare F, Notzon FC, Rao C et al. Civil registration systems and vital statistics: successes and missed opportunities. The Lancet. 2007;370(9599):1653–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61308-7
9. Averkov O.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Vasilieva E.Yu., Drapkina O.M., Galyavich A.S. et al. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (Position Paper). Russian Journal of Cardiology. 2019;6:7–21. [Russian: Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Драпкина О.М., Галевич А.С. и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2-го типа (согласованная позиция). Российский кардиологический журнал. 2019;6:7-21]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21
10. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation. 2007;115(17):2344–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
11. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
12. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. -M.: Media Sfera; 312 p. [Russian: Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. -M: Медиа Сфера, 2006. - 312с]. ISBN 978-5-89084-013-4
13. Association of Clinical Trials Organizations (ACTO). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. [Russian: Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ). Директива 2001/20/ЕС Европейского Парламента и Совета от 4 апреля 2001 года по сближению законодательств,

- правил и административных постановлений стран-участниц ЕС, касающихся реализации качественной клинической практики при проведении клинических исследований лекарственных средств для применения у людей. Доступно на: http://actorrussia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=23]
14. Granger CB. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(19):2345–53. DOI: 10.1001/archinte.163.19.2345
 15. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541
 16. Pollack CV, Sites FD, Shofer FS, Sease KL, Hollander JE. Application of the TIMI Risk Score for Unstable Angina and Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome to an Unselected Emergency Department Chest Pain Population. *Academic Emergency Medicine*. 2006;13(1):13–8. DOI: 10.1197/j.aem.2005.06.031
 17. Chiara AD, Fresco C, Savonitto S, Greco C, Lucci D, Gonzini L et al. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *European Heart Journal*. 2006;27(4):393–405. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi557
 18. Fox K, Poole-Wilson P, Clayton T, Henderson R, Shaw T, Wheatley D et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *The Lancet*. 2005;366(9489):914–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67222-4
 19. Yusuf S. Design, baseline characteristics, and preliminary clinical results of the Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes-2 (OASIS-2) trial. *The American Journal of Cardiology*. 1999;84(5):20–5. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00549-4
 20. Joensen AM, Jensen MK, Overvad K, Dethlefsen C, Schmidt E, Rasmussen L et al. Predictive values of acute coronary syndrome discharge diagnoses differed in the Danish National Patient Registry. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2009;62(2):188–94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.03.005
 21. Casella G, Savonitto S, Chiarella F, Gonzini L, Di Chiara A, Bolognese L et al. Clinical characteristics and outcome of diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the BLITZ-1 study. *Italian Heart Journal: Official Journal of the Italian Federation of Cardiology*. 2005;6(5):374–83. PMID: 15934409
 22. Saczynski JS, Yarzebski J, Lessard D, Spencer FA, Gurwitz JH, Gore JM et al. Trends in Prehospital Delay in Patients With Acute Myocardial Infarction (from the Worcester Heart Attack Study). *The American Journal of Cardiology*. 2008;102(12):1589–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.056
 23. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *European Heart Journal*. 2017;38(41):3056–65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx515
 24. Gitt AK, Hochadel M, Zahn R, Zeymer U, Schiele F, Group EA-RS et al. Higher in-hospital-mortality of NSTEMI as compared to unstable angina despite higher rate of invasive therapy in clinical practice: results of the EHS ACS registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10):A189. DOI: 10.1016/S0735-1097(15)60189-9
 25. Ohman EM, Roe MT, Smith SC, Brindis RG, Christenson RH, Harrington RA et al. Care of non-ST-segment elevation patients: Insights from the crusade national quality improvement initiative. *American Heart Journal*. 2004;148(5):S34–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.09.013
 26. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction (1975–1984): The Worcester Heart Attack Study. *American Heart Journal*. 1988;115(4):761–7. DOI: 10.1016/0002-8703(88)90876-9

Поступила 14.06.19 (Received 14.06.19)

Погосова Н. В.¹, Салбиева А. О.², Соколова О. Ю.¹, Аушева А. К.¹,
Карпова А. В.², Еганян Р. А.², Суворов А. Ю.³, Никитюк Д. Б.⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ С ДИСТАНЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКОЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, абдоминальное ожирение, профилактическое консультирование.

Ссылка для цитирования: Погосова Н. В., Салбиева А. О., Соколова О. Ю., Аушева А. К., Карпова А. В., Еганян Р. А., Суворов А. Ю., Никитюк Д. Б. Эффективность программ вторичной профилактики с дистанционной поддержкой у пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением. Кардиология. 2019;59(11):21–30.

РЕЗЮМЕ

Долгосрочные программы вторичной профилактики (ПВП) ишемической болезни сердца (ИБС) обладают наиболее высокой эффективностью, однако их проведение сопряжено со значительными организационными сложностями, которые потенциально могут быть преодолены с помощью современных дистанционных технологий. Цель исследования. Оценка эффективности двух ПВП с использованием дистанционных технологий у пациентов с ИБС и коморбидным ожирением. Материалы и методы. Проведено проспективное контролируемое рандомизированное клиническое исследование с тремя параллельными группами, в которое были включены 120 пациентов с ИБС и абдоминальным ожирением в возрасте от 40 до 65 лет, госпитализированных в связи с плановой реваскуляризацией миокарда. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы по 40 человек. В 1-й и 2-й группах проводились ПВП, которые включали однократное углубленное профилактическое консультирование пациентов с дополнительным диетологическим компонентом и последующую дистанционную 6-месячную поддержку (1 раз в неделю в течение первых 3 мес и 1 раз в месяц в период с 4-го по 6-й месяцы), которая в 1-й группе проводилась по телефону (ПВП-1), а во 2-й группе – с использованием текстовых сообщений (ПВП-2). В 3-й (контрольной) группе пациенты получали стандартные рекомендации лечащего врача. Пациентов наблюдали в течение 12 мес, в течение которых оценивали динамику ряда показателей ожирения, характера и структуры питания, уровня физической активности (ФА) по данным опросника IPAQ, статуса курения, уровня артериального давления (АД), уровня глюкозы, липидов и С-реактивного белка, а также клинического состояния пациентов. Результаты. По данным наблюдения, в течение года у участников из обеих групп, где проводились ПВП, имелась положительная динамика ряда факторов риска, в том числе уменьшение выраженности ожирения: в группе ПВП-1 индекс массы тела (ИМТ) снизился на $1,48 \pm 0,13$ кг/м², в группе ПВП-2 – на $1,53 \pm 0,18$ кг/м², окружность талии уменьшилась на $7,62 \pm 0,49$ и $7,41 \pm 0,74$ см соответственно, жировая масса, нормированная по росту, – на $4,66 \pm 0,40$ и $5,98 \pm 0,63$ кг соответственно (во всех случаях $p < 0,01$ по сравнению с динамикой в 3-й группе), что произошло на фоне оздоровления пищевых привычек и снижения доли пациентов с низкой ФА с 87,5 до 2,5% в группе ПВП-1 и с 80 до 10% в группе ПВП-2 ($p < 0,01$ по сравнению с контролем). В группе ПВП-1 произошло снижение систолического АД на $18,08 \pm 2,20$ мм рт. ст. и диастолического АД на $8,56 \pm 1,61$ мм рт. ст. ($p < 0,01$ по сравнению с контролем в обоих случаях), а в группе ПВП-2 – снижение систолического АД на $11,95 \pm 2,50$ мм рт. ст. (не достигшее статистической значимости по сравнению с динамикой в 3-й группе) и диастолического АД на $6,33 \pm 1,52$ мм рт. ст. ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). Доля курящих пациентов сократилась с 30 до 5% в 1-й группе и с 22,5 до 0% во 2-й группе (в обоих случаях $p < 0,01$). Уровень глюкозы в крови в группах вмешательства снизился на $0,21 \pm 0,20$ и $0,48 \pm 0,25$ ммоль/л соответственно (в обоих случаях $p < 0,01$ по сравнению с контролем), но статистически значимой динамики большинства липидных показателей и С-реактивного белка не отмечалось. Заключение. У пациентов с ИБС и ожирением проведение длительных (6-месячных) ПВП, включающих технологии дистанционной поддержки, независимо от их формы (телефонная поддержка или электронная коммуникация), обеспечивает устойчивую положительную динамику ключевых показателей вторичной профилактики ИБС.

Pogosova N. V.¹, Salbieva A. O.², Sokolova O. Y.¹, Ausheva A. K.¹,
Karpova A. V.², Eganyan R. A.², Suvorov A. Y.³, Nikityuk D. B.⁴

¹ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

² National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital № 24, Moscow, Russia

⁴ Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

THE EFFICACY OF SECONDARY PREVENTION PROGRAMS WITH REMOTE SUPPORT IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY

Keywords: ischemic heart disease; abdominal obesity; preventive counseling.

For citation: Pogosova N. V., Salbieva A. O., Sokolova O. Y., Ausheva A. K., Karpova A. V., Eganyan R. A., Suvorov A. Y., Nikityuk D. B. The Efficacy of Secondary Prevention Programs with Remote Support in Ischemic Heart Disease Patients with Abdominal Obesity. *Kardiologiia*. 2019;59(11):21–30.

SUMMARY

Background. Long-term secondary preventive programs in ischemic heart disease (IHD) are of highest efficacy but numerous organizational problems often compromise their implementation. Contemporary remote technologies have a potential to overcome these barriers. **Aim:** to assess the impact of two preventive counselling programs with subsequent remote support in IHD patients with concomitant obesity. **Methods.** We conducted a prospective randomized parallel-group study on 120 stable IHD patients with concomitant obesity (age 40 to 65 years) hospitalized for elective coronary revascularization. Patients were randomized (1:1:1) into 3 groups (n=40 each). Before discharge, patients of groups 1 and 2 received a single-session comprehensive counselling with focus on diet followed by remote counselling by phone (group 1) or via text messages (group 2). Remote counselling was delivered weekly (months 1–3) and then monthly (months 4–6). Patients of group 3 (control) received only standard advice from their attending physicians. Patients were followed for 12 months with assessment of dynamics of adiposity measures, self-reported dietary patterns, physical activity (IPAQ questionnaire), smoking status, blood pressure (BP), fasting blood glucose, lipids and C-reactive protein (CRP) levels, as well as with registration of clinical events. **Results:** At 1 year of follow-up, patients of both intervention groups showed a marked improvement of several risk factors including obesity: the body mass index was reduced by $1.48 \pm 0.13 \text{ kg/m}^2$ in group 1 and by $1.53 \pm 0.18 \text{ kg/m}^2$ in group 2; the waist circumference went down by 7.62 ± 0.49 and by $7.41 \pm 0.74 \text{ cm}$, respectively; the height-normalized fat mass decreased by $4.66 \pm 0.40 \text{ kg}$ and $5.98 \pm 0.63 \text{ kg}$, respectively (all p values <0.01 vs corresponding changes in the control group 3). These changes were coupled with more healthy dietary patterns and less sedentary lifestyles in both intervention groups: the proportion of patients with low activity level fell from 87.5% to 2.5% in group 1 and from 80% to 10% in group 2 (both p values <0.01 vs control). In group 1, BP decreased by $18.08 \pm 2.20 \text{ mmHg}$ (systolic) and $8.56 \pm 1.61 \text{ mmHg}$ (diastolic); both p values <0.01 vs control. In group 2 systolic BP dropped by only $11.95 \pm 2.50 \text{ mmHg}$ (non-significant) and diastolic BP by $6.33 \pm 1.52 \text{ mmHg}$ (p<0.05 vs control). The proportion of smokers went down from 30% to 5% in group 1 and from 22.5% to 0% in group 2 (both p values <0.01 vs control). The fasting glucose levels decreased by $0.21 \pm 0.20 \text{ mmol/L}$ in group 1 and by $0.48 \pm 0.25 \text{ mmol/L}$ in group 2 (both p<0.01 vs control), but there were no meaningful improvements in blood lipids or CRP. **Conclusion:** Long-term (6 months) secondary prevention programs incorporating technologies of remote support resulted in sustained positive dynamics of key secondary prevention indicators in obese CHD patients, irrespective of the support modality (by phone or via electronic messaging).

Information about the corresponding author: Pogosova Nana V. MD, professor. E-mail: nanapogosova@gmail.com

В соответствии с Национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике от 2017 г. [1] у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), особенно с ишемической болезнью сердца (ИБС), должны проводиться программы вторичной профилактики (ПВП), такие как кардиореабилитация и другие, направленные на предотвращение ССО и замедление прогрессирования заболевания. При организации ПВП ИБС рекомендуется использование ориентированного на пациента подхода, в центре внимания которого – приоритеты самого пациента и проведение консультирования пациента с целью оздоровления образа жизни, достижения контроля факторов риска (ФР) развития ССЗ, повышения информированности пациента об ИБС и методах ее лечения, приверженности к выполнению рекомендаций врача, в том числе по медикаментозной терапии. Установлена эффективность некоторых видов ПВП в отношении предотвращения ССО в долгосрочной перспективе у пациентов после перенесенного

инфаркта миокарда (ИМ), операции аортокоронарного шунтирования, вмешательств по реваскуляризации миокарда, а также у пациентов со стабильной ИБС и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [2].

При этом необходимо подчеркнуть, что эффективность ПВП в значительной степени зависит от длительности программы и используемых подходов. Поскольку профилактические программы направлены на изменение поведенческих стереотипов (паттернов поведения) пациентов, в том числе сложившихся годами, ключевую роль играет продолжительность программ. Результаты отечественного проспективного рандомизированного клинического исследования (РКИ) показали, что однократное, хотя и достаточно развернутое, профилактическое консультирование пациентов после перенесенного вмешательства по реваскуляризации миокарда не обеспечивает устойчивой положительной динамики основных ФР, не влияет на смертность и ряд комбинированных конечных точек, объединявших смерть, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, а также комбинацию

вышеупомянутых ишемических событий с процедурами реваскуляризации миокарда и с госпитализациями в связи с ССЗ [3]. Долгосрочные программы, напротив, демонстрируют значительные преимущества [4], особенно когда речь идет о контроле трудно корригируемых ФР. Одним из наиболее плохо контролируемых ФР у пациентов с ИБС в нашей стране является ожирение, особенно у мужчин. Так, при сравнении результатов российских когорт исследований EUROASPIRE III и IV [5, 6] становится очевидным, что, несмотря на улучшение контроля уровня артериального давления (АД) и липидных показателей крови, практически неизменной распространенность курения, за прошедший между этими исследованиями период у больных ИБС произошел значительный рост распространенности общего ожирения и абдоминального ожирения (АО).

Признавая более высокую эффективность долгосрочных реабилитационных и профилактических программ для пациентов с ИБС, проводимых во многих странах мира, следует отметить и существенные организационные сложности, возникающие при их проведении [2]. Как правило, программы проводятся в медицинских учреждениях, которые не находятся в шаговой доступности от пациентов, что ограничивает их участие, особенно пожилых, маломобильных и, наоборот, активно работающих граждан. В связи с этим в последние годы при реализации ПВП и кардиореабилитации все активнее используются возможности современных дистанционных технологий, в том числе электронных коммуникаций [1, 2], позволяющих экономить ресурсы здравоохранения, но при этом обеспечивающих достаточную клиническую эффективность. Анализ литературы в PubMed свидетельствует, что отечественных работ по оценке долгосрочной эффективности ПВП у пациентов с ИБС, особенно с ожирением, крайне мало.

С учетом всего изложенного нами было запланировано контролируемое проспективное РКИ, в котором оценивалась эффективность двух ПВП (с использованием дистанционных технологий) у пациентов с ИБС с АО.

Материалы и методы

В РКИ с тремя параллельными группами были включены 120 пациентов с ИБС в возрасте от 40 до 65 лет с АО, госпитализированных по поводу проведения плановой реваскуляризации миокарда. Критериями включения считали индекс массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$ и выраженное АО (окружность талии – ОТ $\geq 102 \text{ см}$ у мужчин и $\geq 88 \text{ см}$ у женщин).

Критериями исключения были острый коронарный синдром/острое нарушение мозгового кровообращения в течение 1 года до включения в исследование; угрожающие жизни нарушения ритма сердца; тяжелая сердечная

недостаточность; декомпенсированный сахарный диабет (СД); почечная и печеночная недостаточность; онкологические заболевания; бронхиальная астма; психические заболевания; алкогольная, лекарственная и иные зависимости; отказ пациента от участия в исследовании.

Включенные в исследование пациенты методом случайных чисел были рандомизированы на 3 группы в соотношении 1:1:1, по 40 человек в каждой.

В 1-й группе была проведена ПВП-1, которая включала однократное углубленное профилактическое консультирование пациентов с дополнительным диетологическим компонентом и последующую дистанционную 6-месячную поддержку. Консультирование пациентов длилось 60–90 мин и проводилось в условиях стационара. Оно включало информирование пациента о его заболевании – ИБС, методах его лечения и профилактики осложнений, консультирование по всем имеющимся у пациента ФР развития ССЗ, подробное диетологическое консультирование с обучением пациента навыкам ведения дневника питания, выбора продуктов здорового питания, контроля рациона питания, консультирование по рекомендуемому уровню физической активности (ФА) в домашних условиях, а также консультирование по рекомендованной медикаментозной терапии (с разъяснением механизмов действия и важности регулярного приема каждого из рекомендованных препаратов). Дистанционная 6-месячная поддержка делилась на 2 фазы: активную поддержку длительностью 3 мес, которая подразумевала дистанционное консультирование пациента по телефону 1 раз в неделю, и поддерживающую фазу, которая также длилась 3 мес и подразумевала дистанционное консультирование по телефону 1 раз в месяц. В ходе дистанционного консультирования затрагивались те же темы, что и в стационаре, в том числе важность контроля ФР и приема рекомендованных медикаментозных препаратов.

Во 2-й группе была проведена ПВП-2. Она включала однократное углубленное профилактическое консультирование в стационаре, которое было полностью аналогичным проводившемуся в 1-й группе, и дистанционную поддержку, которая также длилась 6 мес (3 мес – активное вмешательство, 3 мес – поддерживающая фаза), однако, в отличие от ПВП-1, проводилась с использованием текстовых сообщений, передаваемых в форматах СМС, сообщений в мессенджерах или с помощью электронной почты. Текстовые сообщения направлялись пациентам 1 раз в неделю в течение первых 3 мес (активная фаза) и 1 раз в месяц в течение последующих 3 мес (поддерживающая фаза).

В 1-й и 2-й группах при проведении дистанционного консультирования по телефону или с помощью текстовых сообщений пациент информировал врача о динамике пищевых привычек и уровня ФА за прошедший пери-

од, а также о своей приверженности рекомендованному в стационаре лечению. Врач проводил консультирование с учетом полученной информации и ставил перед пациентом новые цели и задачи.

Пациенты 3-й группы (контрольной; КГ) получали стандартные рекомендации врачей стационара при выписке.

Длительность проспективного наблюдения составляла 12 мес, при этом все пациенты наблюдались в городских поликлиниках по месту жительства. В течение периода наблюдения у пациентов 1-й и 2-й групп было проведено 3 контрольных визита (через 3, 6 и 12 мес), у пациентов 3-й группы – 1 визит (через 12 мес).

Во время каждого визита регистрировали рост, массу тела (МТ), ИМТ, ОТ, определяли процентное содержание жировой ткани в организме по данным биоимпедансметрии, оценивали характер и структуру питания, уровень ФА по данным опросника International Questionnaire on Physical Activity (IPAQ) [7], частоту и интенсивность курения, уровень АД и частоту сердечных сокращений (среднее из 3 измерений), клиническое состояние пациентов (перенесенные за данный период атеротромботические осложнения и/или процедуры реваскуляризации, нарушения ритма сердца, новые случаи сердечной недостаточности и СД, количество обращений за медицинской помощью). На всех визитах оценивали также приверженность к рекомендованному медикаментозному лечению, информированность пациентов об ИБС и ее ФР, в первую очередь, об ожирении; мотивацию к изменению образа жизни и отношение к проводимой программе; уровень стресса по 10-балльной визуальной аналоговой шкале; наличие тревожной и/или депрессивной симптоматики по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [8], качество жизни (по данным международного опросника HeartQoL) [9], уровень глюкозы в плазме крови, а при исходном визите и через 6 и 12 мес – также уровень липидов крови (общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов) и С-реактивного белка высокочувствительным методом.

Статистический анализ результатов исследования проводили в системе SAS (Statistical Analysis System). Для количественных показателей, измеряемых по интервальной шкале, рассчитывали среднее значение, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего. Для качественных показателей, измеряемых по номинальной шкале, и порядковых показателей, измеряемых по ранговой шкале, определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя. Достоверность связи между показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия χ^2 , коэффициента сопряженности Крамера. При анализе межгрупповых

различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Эксплораторный анализ двух комбинированных конечных точек (ККТ) выполнен с использованием метода Каплана–Мейера и логарифмического рангового критерия Манталя–Кокса. Эти ККТ были следующими: первая из них включала смерть, ИМ, ишемический инсульт и любые методы реваскуляризации коронарных или периферических артерий, а вторая – случаи появления или прогрессирование нарушений углеводного обмена (впервые выявленное нарушение толерантности к углеводам, впервые выявленный СД, необходимость перевода пациента на инсулин при известном диагнозе СД). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Ключевые исходные социально-демографические и клинические характеристики пациентов с ИБС и АО в трех группах представлены в табл. 1.

Таблица 1. Исходные социально-демографические и клинические характеристики пациентов в исследуемых группах

Показатель	1-я группа, ПВП-1, n=40	2-я группа, ПВП-2, n=40	3-я группа, КГ, n=40	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Социально-демографические характеристики					
• Мужской пол, %	88	80	83	н/д	н/д
• Возраст, среднее $\pm$ СО, годы	57,28 $\pm$ 6,17	56,40 $\pm$ 6,93	59,60 $\pm$ 5,26	<0,1	<0,05
Семейное положение: состояли в браке, %	77,5	70	82,5	н/д	н/д
Низкий образовательный уровень, %	30	17,5	15	<0,05	н/д
Трудовой статус, %					
• любые формы занятости	45	62,5	20	н/д	н/д
• пенсионеры	50	30	67,5	н/д	н/д
Наличие инвалидности, %	35	30	30	н/д	н/д
Клинические характеристики					
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	40	58	70	<0,01	н/д
Инсульт в анамнезе, %	5	5	3	н/д	н/д
АКШ в анамнезе, %	8	15	13	н/д	н/д
ЧКВ, %					
• в анамнезе	48	40	50	н/д	н/д
• при данной госпитализации	65	45	48	н/д	н/д
Сахарный диабет 2-го типа, %	28	28	40	н/д	н/д

СО – стандартное отклонение; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; н/д – недостоверно.

Таблица 2. Динамика показателей массы тела в группах вмешательства и контрольной группе за год наблюдения

Показатель	1-я группа, ПВП-1, n=40	2-я группа, ПВП-2, n=40	3-я группа, КГ, n=40	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Масса тела, кг					
• исходно	88,83±12,53	96,25±11,44	100,48±16,65	<0,01	<0,01
• через 12 мес	84,55±12,97	91,88±12,28	104,95±16,04		
• динамика за 12 мес	-4,31±0,39	-4,36±0,49	3,32±0,36		
Индекс массы тела, кг/м ²					
• исходно	30,71±3,93	32,11±3,17	34,22±5,37	<0,01	<0,01
• через 12 мес	29,24±4,02	30,58±3,36	35,68±5,31		
• динамика за 12 мес	-1,48±0,13	-1,53±0,18*	1,12±0,13		
ОТ, среднее ± СО, см					
• исходно	107,38±7,91	108,73±7,83	112,10±10,54	<0,01	<0,01
• через 12 мес	99,83±8,91	101,40±7,94	116,68±11,33		
• динамика за 12 мес	-7,62±0,49**	-7,41±0,74**	4,08±0,47		
ОТ/ОБ					
• исходно	1,04±0,06	1,01±0,07	1,02±0,09	<0,01	<0,01
• через 12 мес	0,99±0,06*	0,98±0,07*	1,03±0,09		
• динамика за 12 мес	-0,04±0,00	-0,04±0,01	0,01±0,00		
Жировая масса тела, нормированная по росту, кг					
• исходно	26,91±7,45	31,08±7,80	35,01±10,20	<0,01	<0,01
• через 12 мес	22,21±7,34**	25,14±8,02**	39,06±9,99		
• динамика за 12 мес	-4,66±0,40	-5,98±0,63	3,47±0,43		

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер.

* – p<0,05 для динамики показателя внутри группы от исходного; ** – p<0,01 для динамики показателя внутри группы от исходного.

Таблица 3. Динамика уровня липидов, С-реактивного белка и глюкозы крови в группах вмешательства и контрольной группе за год наблюдения

Показатель	1-я группа, ПВП-1, n=40	2-я группа, ПВП-2, n=40	3-я группа, КГ, n=40	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Общий холестерин, ммоль/л					
исходно	3,89±0,75	4,06±0,93	4,23±1,27	н/д	н/д
• через 12 мес	3,97±0,91	4,18±1,01	4,54±1,18		
• динамика за 12 мес	0,08±0,91	0,13±0,95	0,30±1,29		
Холестерин ЛНП, ммоль/л					
• исходно	2,25±0,64	2,39±0,89	2,49±1,11	<0,1	н/д
• через 12 мес	2,19±0,77	2,62±0,80	2,79±1,03		
• динамика за 12 мес	-0,06±0,84	0,23±0,80	0,32±1,06		
Холестерин ЛВП, ммоль/л					
• исходно	0,88±0,20	0,88±0,25	0,86±0,29	<0,05	н/д
• через 12 мес	1,12±0,38	1,05±0,38	0,93±0,26		
• динамика за 12 мес	0,25±0,33**	0,17±0,28*	0,07±0,34		
Триглицериды, ммоль/л					
• исходно	1,66±0,93	1,61±0,69	1,84±1,08	н/д	н/д
• через 12 мес	1,27±1,14	1,19±0,60	1,72±0,80		
• динамика за 12 мес	-0,39±0,94	-0,42±0,63**	0,17±1,13		
С-реактивный белок, мг/л					
• исходно	5,50±8,43	4,07±7,87	7,25±10,16	н/д	н/д
• через 12 мес	2,06±1,97	1,83±5,35	4,69±8,49		
• динамика за 12 мес	-3,44±7,51*	-2,24±9,74	-2,67±12,55		
Глюкоза крови, ммоль/л					
• исходно	6,36±1,89	6,45±2,05	6,52±1,69	<0,01	<0,01
• через 12 мес	6,11±1,10	6,01±1,28	7,16±1,56		
• динамика за 12 мес	-0,21±0,20	-0,48±0,25	0,61±0,23		

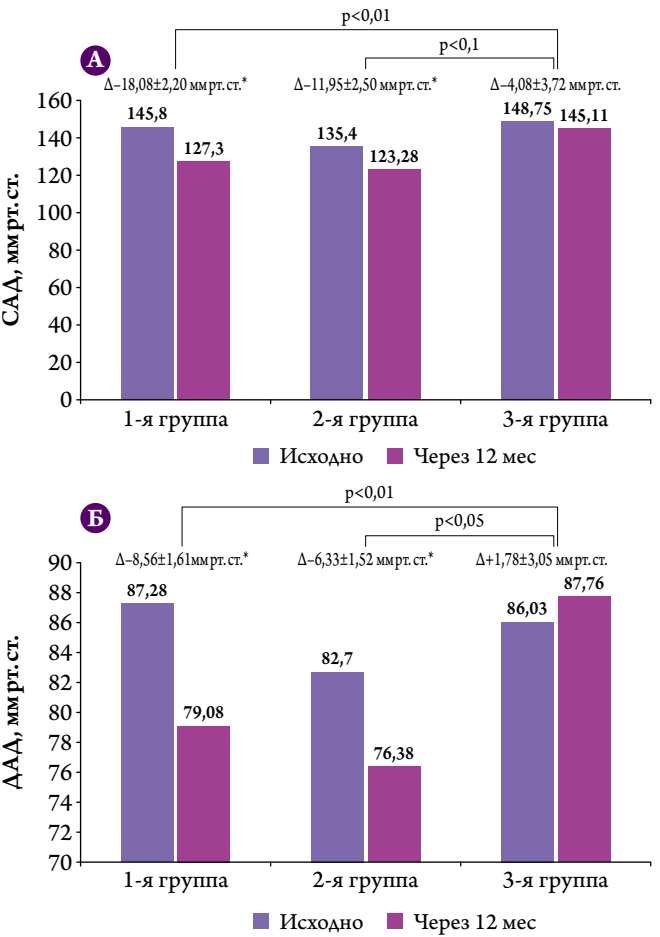
Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; н/д – недостаточно. * – p<0,05 для динамики показателя внутри группы от исходного; ** – p<0,01 для динамики показателя внутри группы от исходного.

Как видно, группы были сопоставимы по большинству ключевых показателей. Абсолютное большинство включенных в исследование пациентов с ИБС и ожирением составляли мужчины, которые имели высокий образовательный уровень, состояли в браке, многие продолжали трудовую деятельность. При этом пациенты имели длительный анамнез ИБС и ранее перенесенные ССО (каждый второй пациент ранее перенес ИМ и вмешательства по реваскуляризации миокарда), около 30% пациентов страдали СД. Таким образом, это были пациенты с очень высоким риском развития ССО.

За год наблюдения у пациентов из обеих групп, где проводились ПВП, произошла статистически значимая положительная динамика ряда ФР развития ССО, в том числе уменьшение выраженности ожирения (табл. 2). В обеих группах вмешательства произошло достоверно более выраженное снижение МТ и ИМТ ($p<0,01$) по сравнению с КГ, причем в группе ПВП-2 установлено также снижение ИМТ по сравнению с исходным уровнем ($-1,53\pm0,18$; $p<0,01$). Отчетливая положительная динамика в группах вмешательства зафиксирована в отношении снижения ОТ и отношения ОТ/окружность бедер, причем и по сравнению с КГ, и относительно исходных значений. Важно отметить, что положительная динамика антропометрических показателей была подтверждена данными биоимпедансметрии: в обеих группах вмешательства в течение года произошло снижение жировой МТ, нормированной по росту: различие изменений данного параметра по сравнению с его динамикой в КГ было статистически значимым ($p<0,01$ для всех сравнений).

Наряду со снижением МТ в группах вмешательства установлена положительная динамика и ряда других ФР

Рисунок 1. Динамика систолического (А) и диастолического (Б) артериального давления в группах вмешательства и контрольной группе в течение 1 года наблюдения



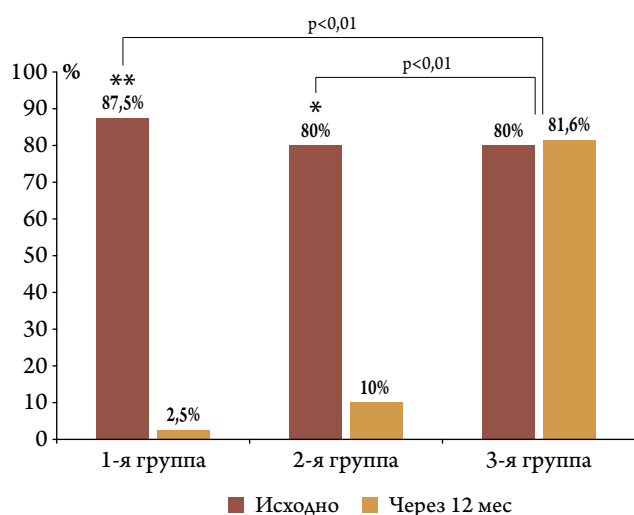
* – $p<0,01$ для различия показателя через 12 мес по сравнению с исходным внутри группы.

Таблица 4. Динамика отдельных пищевых привычек в двух группах вмешательства и контрольной группе за год наблюдения

Показатель	1-я группа, ПВП-1, n=40	2-я группа, ПВП-2, n=40	3-я группа, КГ, n=40	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Потребление рыбы 1–2 раза в неделю и более, %					
• исходно	20	40	35	<0,01	<0,01
• через 12 мес	85*	75*	10,5		
Потребление овощей и фруктов в количестве 500 г и более в день, %					
• исходно	5	30	12,7	<0,01	<0,01
• через 12 мес	90*	97,5*	10,5		
Использование для заправки салатов только растительного масла, %					
• исходно	7,5	22,5	10	<0,01	<0,01
• через 12 мес	92,5*	97,5*	36,8		
Отказ от досаливания готовой пищи, %					
• исходно	12,5	10	15	<0,01	<0,01
• через 12 мес	75*	90*	10,5		
Количество разово потребляемых стандартных доз алкоголя, среднее ± СО					
• исходно	3,69±2,51	3,03±1,59	3,46±1,84	<0,01	<0,01
• через 12 мес	0,96±0,55*	1,00±0,49*	3,73±2,16		

СО – стандартное отклонение. * – $p<0,01$ для динамики показателя внутри группы от исходного.

Рисунок 2. Доля пациентов с низкой физической активностью по данным опросника IPAQ в группах вмешательства и контрольной группе за год наблюдения



Доля пациентов с низкой физической активностью по данным опросника IPAQ в группах вмешательства и контрольной группе за год наблюдения;

** – $p < 0,01$ для динамики показателя от исходного внутри группы.

развития ССЗ. За период наблюдения произошло достоверное ($p < 0,01$) и очень выраженное снижение систолического и диастолического АД в обеих группах вмешательства, в то время как в КГ показатели оказались практически неизменными (рис. 1).

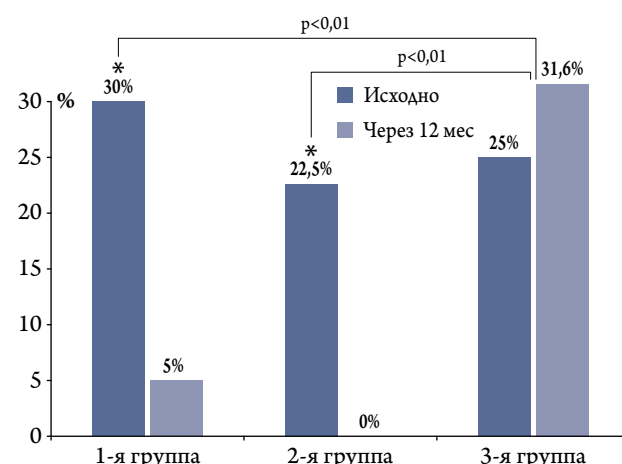
В табл. 3 отражена динамика ряда биохимических показателей в исследуемых группах. Наиболее выраженная положительная динамика в группах вмешательства (по сравнению с КГ) зафиксирована в отношении уровня глюкозы. Некоторые позитивные изменения произошли и в липидном составе крови.

Наиболее вероятно, что в основе описанной положительной динамики ряда ФР у пациентов, включенных в ПВП, лежит оздоровление ключевых пищевых привычек (табл. 4).

Оздоровление пищевых привычек на фоне консультирования шло параллельно с увеличением ФА (рис. 2). По данным опросника IPAQ, в обеих группах вмешательства произошло существенное сокращение доли пациентов с низкой ФА (различия с КГ достоверны в обеих группах вмешательства; $p < 0,01$).

Обсуждая вопрос о положительной динамике поведенческих ФР в группах вмешательства, нельзя не коснуться курения (рис. 3). В обеих группах произошло достоверное уменьшение доли курящих пациентов, причем как по сравнению с исходным, так и относительно динамики в КГ, в которой отдельные участники даже возобновили курение после включения в исследование, при этом оказалось, что курящие пациенты увеличили число выкуриваемых за день сигарет на $6,08 \pm 4,21$ ($p < 0,001$).

Рисунок 3. Доля курящих пациентов в группах вмешательства и контрольной группе за год наблюдения



* – $p < 0,01$ для динамики показателя от исходного внутри группы.

К заключительному визиту в группе ПВП-2 не осталось ни одного, а в группе ПВП-1 – осталось только 2 курящих пациента, при этом среднее число выкуриваемых ими за день сигарет сократилось на $12,50 \pm 3,54$, а у тех участников из КГ, которые также сообщили о продолжении курения через 12 мес, это число, наоборот, увеличилось на $6,08 \pm 4,21$ сигареты в сутки ($p < 0,001$).

Анализ выживаемости и частоты основных ишемических событий не входил в число первичных целей исследования ввиду небольшого числа его участников. В то же время, проведен эксплораторный анализ ККТ, объеди-

Рисунок 4. Кривые выживаемости (метод Каплана–Мейера) без клинических ишемических осложнений в группах вмешательства и контроля за период наблюдения

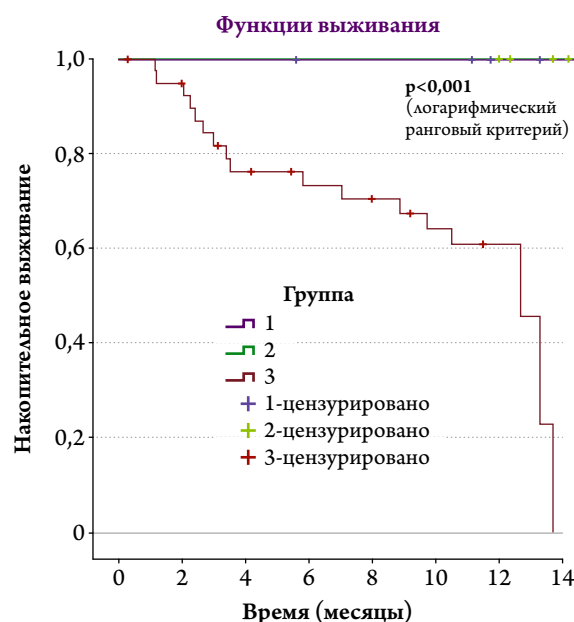
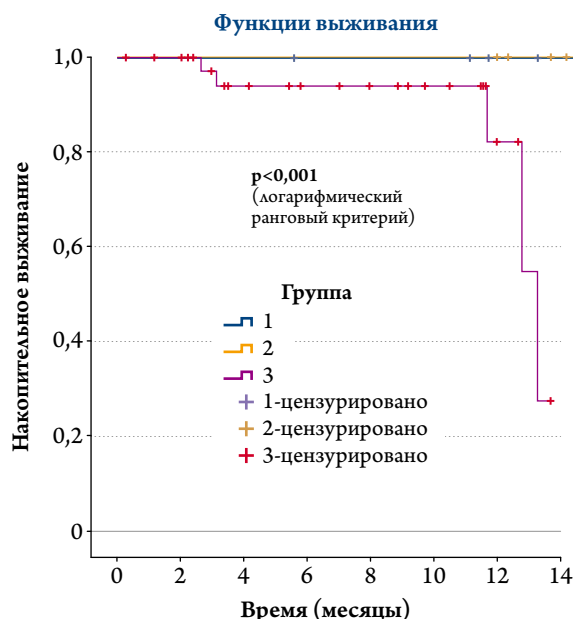


Рисунок 5. Кривые выживаемости (метод Каплана–Мейера) без появления или прогрессирования нарушений углеводного обмена в группах вмешательства и контроля за период наблюдения



нявшей смерть, ИМ, ишемический инсульт и любые варианты реваскуляризации коронарных и периферических артерий. На рис. 4 представлены кривые выживаемости без этой ККТ в течение периода наблюдения. Из данного рисунка очевидно, что расхождение кривых, соответствующих КГ и двум группам вмешательства (которые не различались между собой), произошло рано и носило устойчивый характер. Логарифмический ранговый критерий подтвердил статистическую значимость различий.

Кроме того, с учетом клинически значимого эффекта ПВП в отношении показателей МТ и уровня гликемии, проведен анализ ККТ, включавшей новые случаи появления или прогрессирования нарушений углеводного обмена (нарушения толерантности к углеводам, впервые выявленный СД или необходимость перевода пациента на инсулин при известном диагнозе СД). Соответствующие кривые Каплана–Мейера представлены на рис. 5, который демонстрирует расхождение кривых между КГ и группами вмешательства, появившееся примерно через 3–4 мес от начала исследования и сохранявшееся в течение всего периода наблюдения. Различия были статистически значимы по данным логарифмического рангового критерия.

Обсуждение

Исследование показало, что у пациентов с ИБС и АО, проходивших стационарное лечение и имевших очень высокий риск развития ССО, проведение длительных (6 мес) ПВП, включающих технологии дистанционной

поддержки, независимо от их формы (телефонная поддержка или электронная коммуникация), обеспечивает устойчивую положительную динамику ключевых показателей вторичной профилактики ИБС.

Важно отметить, что оба разработанных варианта ПВП – с дистанционным консультированием по телефону и дистанционным консультированием посредством текстовых сообщений – показали свою эффективность в отношении достижения контроля целого ряда ФР развития ССЗ. В частности, установлена положительная динамика показателей МТ и жировой массы, в том числе по данным биоимпедансметрии, систолического и диастолического АД, показателей углеводного обмена, некоторых показателей липидного обмена, оздоровление пищевых привычек, увеличение ФА и отказ от курения у абсолютного большинства пациентов. Интересно, что спектр ФР, контроль которых улучшился на фоне проведенных ПВП, в настоящем исследовании оказался шире, чем в более раннем исследовании по изучению возможностей профилактического консультирования амбулаторных пациентов со стабильной ИБС, проведенного в течение 1,5 мес на базе городской поликлиники [10]. Тогда было зарегистрировано статистически значимое повышение медицинской информированности пациентов, а также улучшение контроля АД и липидов крови, в то же время динамика показателей МТ отсутствовала, что, возможно, было связано с особенностями профилактического вмешательства, которое не содержало диетологического компонента (было ориентировано на широкую популяцию пациентов с ИБС, без фокусирования внимания на больных с избыточной МТ и ожирением), было гораздо короче по длительности и не включало технологий дистанционной поддержки.

Несмотря на то что в 1-й группе исследования, в которой удаленное консультирование проводилось по телефону, было показано несколько больше положительных эффектов, чем при использовании СМС-сообщений, электронной почты или мессенджеров, обе ПВП можно считать в достаточной мере равноценно эффективными, и выбор между ними может основываться на локальных возможностях или индивидуальных предпочтениях пациентов.

Результаты эксплораторного анализа ККТ указывают на перспективность дальнейшего изучения этих программ в исследованиях, которые будут специально спланированы для оценки выживаемости пациентов или их заболеваемости СД, и будут обладать достаточной статистической мощностью.

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами других исследований, изучавших эффективность различных ПВП ИБС. Целесообразность профилактического консультирования у пациентов

с ИБС была подтверждена в обзоре Кохрановского общества [11], в который вошли 22 РКИ, включавших 76 864 пациентов. Несмотря на отсутствие влияния обучающих профилактических программ на общую смертность и ограниченное количество указаний на возможность снижения риска развития фатальных или нефатальных осложнений, было продемонстрировано отчетливое улучшение качества жизни пациентов.

Что касается доступных данных литературы о различных вариантах дистанционных технологий при долговременном наблюдении за пациентами с ИБС, наибольший опыт накоплен в отношении телефонной поддержки. Так, в недавнем систематическом обзоре с мета-анализом, который посвящен эффективности вмешательств по коррекции поведенческих ФР у пациентов с ИБС [12], из 25 исследований, в которых ПВП проводились на дому, в 14 использовалась исключительно телефонная связь, еще в 2 работах – комбинация телефона и интернета. В 9 из этих исследований показано статистически значимое улучшение оцениваемых параметров в группах вмешательства.

Напротив, доказательная база использования в рамках ПВП ССЗ новых электронных технологий пока невелика. В недавно опубликованный систематический обзор исследований по оценке возможностей профилактического консультирования с использованием текстовых сообщений и других мобильных технологий у пациентов с любыми ССЗ [13] вошло только 7 работ, из которых в 5 были показаны положительные результаты вме-

шательства. Тем не менее авторы обзора подчеркивают, что достоверность их результатов ограничена и малым количеством участников, и значительным разнообразием дизайна исследований.

В то же время применительно к общей популяции об эффективности программ по коррекции МТ с использованием разнообразных электронных технологий можно говорить с гораздо большей уверенностью, чем в контексте пациентов с ИБС и другими ССЗ. Так, мета-анализ M.J. Hutchesson и соавт. [14], в который вошли 84 исследования, показал, что электронные технологии (в том числе компьютерные программы, мобильные приложения, текстовые сообщения, электронная почта, подкасты и др.) достаточно эффективны для достижения контроля МТ.

Заключение

Настоящее исследование показало, что у пациентов с ишемической болезнью сердца с ожирением, имеющих очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, проведение длительных (6-месячных) программ вторичной профилактики, включающих технологии дистанционной поддержки, независимо от их формы (телефонная поддержка или электронная коммуникация), обеспечивает устойчивую положительную динамику ключевых показателей вторичной профилактики ишемической болезни сердца. Полученные результаты могут быть успешно использованы при организации и проведении длительного диспансерного наблюдения за пациентами с ишемической болезнью сердца.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European Heart Journal. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Pogosova N.V., Sokolova O.Yu., Ausheva A.K., Karpova A.V., Yufereva Yu.M., Salbieva A.O. et al. A Single Preventive Counseling in the Hospital Does Not Improve the Prognosis of Patients After Percutaneous Coronary Intervention. Kardiologiia. 2016;56(11):18–26. [Russian: Погосова Н.В., Соколова О.Ю., Аушева А.К., Карпова А.В., Юферева Ю.М., Салбиева А.О. и др. Однократное профилактическое консультирование в стационаре не улучшает прогноз пациентов после чрескожных коронарных вмешательств. Кардиология. 2016;56(11):18–26]. DOI: 10.18565/cardio.2016.11.18–26
- Giannuzzi P. Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After Myocardial Infarction: Results of the GOSPEL Study, a Multicenter, Randomized Controlled Trial From the Italian Cardiac Rehabilitation Network. Archives of Internal Medicine. 2008;168(20):2194–204. DOI: 10.1001/archinte.168.20.2194
- Pogosova G.V., Oganov R.G., Koltunov I.E., Sokolova O.Yu., Pozdnyakov Yu.M., Vygodin V.A. et al. Monitoring of Secondary Prevention of Ischemic Heart Disease in Russia and European Countries: Results of International Multicenter Study EUROASPIRE III. Kardiologiia. 2011;51(1):34–40. [Russian: Погосова Г.В., Оганов Р.Г., Колтунов И.Е., Соколова О.Ю., Поздняков Ю.М., Выгодин В.А. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III. Кардиология. 2011;51(1):34–40]
- Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A. et al. Monitoring the Secondary Prevention of Coronary Artery Disease in Europe and Russia: Results of the Russian Part of the International Multicenter Study EUROASPIRE IV. Kardiologiia. 2015;55(12):99–107. [Russian: Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. Кардиология. 2015;55(12):99–107]
- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE et al. International physical activity question-

- naire: 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2003;35(8):1381–95. DOI: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
8. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
9. Pogossova N.V., Baycharov I.H., Sokolova O.Yu., Vygodin V.A. The New European Questionnaire for Assessment of Quality of Life of Patients With Ischemic Heart Disease: HeartQoL. *Kardiologiya*. 2016;56(8):66–72. [Russian: Погосова Н.В., Байчоров И.Х., Соколова О.Ю., Выгодин В.А. Новый европейский опросник HeartQoL для оценки качества жизни больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2016;56(8):66–72]. DOI: 10.18565/cardio.2016.8.66-72
10. Pogossova G.V., Kalinina A.M., Spivak E.Yu., Nazarkina V.A. Efficacy of an educational preventive technology in patients with stable angina in ambulatory conditions. *Kardiologiya*. 2008;48(7):4–9. [Russian: Погосова Г.В., Калинина А.М., Спивак Е.Ю., Назаркина В.А. Эффективность образовательной профилактической технологии у больных стабильной стенокардией в амбулаторных условиях. *Кардиология*. 2008;48(7):4–9]
11. Anderson L, Brown JP, Clark AM, Dalal H, Rossau HK, Bridges C et al. Patient education in the management of coronary heart disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;6:CD008895. DOI: 10.1002/14651858.CD008895.pub3
12. Lawlor ER, Bradley DT, Cupples ME, Tully MA. The effect of community-based interventions for cardiovascular disease secondary prevention on behavioural risk factors. *Preventive Medicine*. 2018;114:24–38. DOI: 10.1016/j.ypmed.2018.05.019
13. Pfaeffli Dale L, Dobson R, Whittaker R, Maddison R. The effectiveness of mobile-health behaviour change interventions for cardiovascular disease self-management: A systematic review. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(8):801–17. DOI: 10.1177/2047487315613462
14. Hutchesson MJ, Rollo ME, Krukowski R, Ells L, Harvey J, Morgan PJ et al. eHealth interventions for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review with meta-analysis: eHealth interventions for obesity in adults. *Obesity Reviews*. 2015;16(5):376–92. DOI: 10.1111/obr.12268

Поступила 12.05.19 (Received 12.05.19)

Барсуков А. В., Чепчерук О. Г., Глуховской Д. В., Яковлев В. В., Гордиенко А. В.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ОБЪЕМНО-ИМПЕДАНСНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ПРОЦЕССЕ ТИЛТ-ТЕСТА У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ВАЗОВАГАЛЬНЫМИ СИНКОПАЛЬНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В АНАМНЕЗЕ

Ключевые слова: вазовагальное синкопальное состояние, мужской пол, молодой возраст, тилт-тест, гемодинамика, объемно-импедансные показатели.

Ссылка для цитирования: Барсуков А. В., Чепчерук О. Г., Глуховской Д. В., Яковлев В. В., Гордиенко А. В. Особенности изменений объемно-импедансных показателей гемодинамики в процессе тилт-теста у мужчин молодого возраста с вазовагальными синкопальными состояниями в анамнезе. Кардиология. 2019;59(11):31–38.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Установить направленность изменений объемно-импедансных показателей гемодинамики у соматически здоровых мужчин молодого возраста в процессе тилт-теста с наличием в анамнезе вазовагальных синкопальных состояний (ВСС). **Материалы и методы.** Обследовали 102 мужчин в возрасте 18–30 лет, составивших 4 группы с учетом особенностей синкопального анамнеза и ответа на тилт-тест. Лица 1-й группы (n=14) имели в анамнезе ВСС и положительный ответ на тилт-тест (обморок). Лица 2-й группы (n=14) имели в анамнезе ВСС и верифицированный в ходе тилт-теста паттерн постуральной тахикардии без обморока. Лица 3-й группы (n=42) имели в анамнезе ВСС и отрицательный ответ на тилт-тест. Лица 4-й группы (n=32) не имели в анамнезе ВСС и показали отрицательный результат тилт-теста. В ходе тилт-теста изучили динамику ряда показателей, включая минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). **Результаты.** У лиц каждой группы в исходной горизонтальной фазе тилт-теста показатели МОК и ОПСС соответствовали норме. У лиц 1-й группы МОК был достоверно меньше, чем у лиц 2, 3 и 4-й групп ($p<0,05$; $p<0,01$ и $p<0,05$ соответственно). ОПСС у испытуемых 1-й группы статистически значимо превосходило таковое у пациентов 2, 3 и 4-й групп ($p<0,05$; $p<0,05$ и $p<0,05$ соответственно). В ответ на ортостаз МОК увеличился у лиц 1, 2 и 4-й групп (на 18, 10 и 5% соответственно) и не изменился у лиц 3-й группы; ОПСС снизилось у лиц 1-й и 2-й групп (на 8 и 0,5% соответственно) и увеличилось у испытуемых 3-й и 4-й групп (на 8 и 4% соответственно). В завершающей горизонтальной фазе тилт-теста у лиц 1-й группы МОК достоверно уступал таковому у пациентов 3-й и 4-й групп ($p<0,05$), а ОПСС существенно не различалось между группами ($p>0,05$). **Заключение.** У тилт-позитивных и тилт-негативных испытуемых с наличием в анамнезе ВСС стандартизованный постуральный стресс приводит к однонаправленным изменениям сердечного выброса, но разнонаправленным изменениям ОПСС.

Barsukov A. V., Chepcheruk O. G., Glukhovskoy D. V., Yakovlev V. V., Gordienko A. V.
Kirov Military Medical Academy, St.-Petersburg, Russia

FEATURES OF CHANGES OF VOLUME-IMPEDANCE HEMODYNAMIC INDICATORS DURING THE TILT TEST IN YOUNG MEN WITH HISTORY OF VASOVAGAL SYNCOPES

Keywords: vasovagal syncope; male gender; young age; tilt test; hemodynamics; volume-impedance indicators.

For citation: Barsukov A. V., Chepcheruk O. G., Glukhovskoy D. V., Yakovlev V. V., Gordienko A. V. Features of Changes of Volume-Impedance Hemodynamic Indicators during the Tilt Test in Young Men with History of Vasovagal Syncope. Kardiologiia. 2019;59(11):31–38.

SUMMARY

Background. The direction of changes in hemodynamic parameters during the tilt test (TT) in individuals with history of vasovagal syncope (VVS) is a subject of discussion. **Objective:** to study changes of volume-impedance hemodynamic indicators in the process of tilt test in somatically healthy young men with history of VVS. **Materials and methods.** A total of 102 men aged 18–30 years were divided into 4 groups, taking into account the specific features of fainting history and response to TT. Persons of group 1 (n=14) had history of VVS and positive response to TT (syncope). Subjects of group 2 (n=14) had history of VVS and a pattern of postural tachycardia without fainting during TT. Persons of group 3 (n=42) had history of VVS and negative response to TT. Subjects of group 4 (n=32) had no history of VVS and negative response to TT. During TT, we studied dynamics of some indicators, including cardiac output (CO) and total peripheral vascular resistance (TPVR). **Results.** In individuals of all groups in the initial horizontal phase of TT values of CO and TPVR corresponded to the norm. Subjects of group 1 had significantly lower CO compared with subjects of groups 2,

3, 4 ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$, respectively). Values of TPVR in subjects of group 1 were significantly higher than in subjects of groups 2, 3, 4 ($p<0.05$; $p<0.05$; $p<0.05$, respectively). In response to orthostasis CO values increased in groups 1, 2, 4 (by 18%, 10%, 5%, respectively) and did not change in group 3; TPVR values decreased in groups 1, 2 (by 8%, 0.5%, respectively), and increased in groups 3, 4 (by 8%, 4% respectively). In the final horizontal phase of TT, CO values in group 1 were significantly lower than in groups 3, 4 ($p<0.05$), while TPVR values did not significantly differ between all groups ($p>0.05$). *Conclusions.* In tilt-positive and tilt-negative subjects with history of VVS, standardized postural stress leads to unidirectional changes in cardiac output, but to multidirectional changes in total peripheral vascular resistance.

Information about the corresponding author: Barsukov Anton V. – MD, PhD, DSc, professor. E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Вазовагальные синкопальные состояния (ВСС) или вазовагальные обмороки (ВВО) в целом ассоциируются с благоприятным прогнозом [1, 2]. Вместе с тем очевидно их негативное влияние на качество жизни [3]. Благодаря внедрению в клиническую практику современных технологий (в частности, таких как пролонгированный мониторинг ритма сердца при помощи имплантируемых устройств, длительная пассивная ортостатическая проба (тилт-тест) с оценкой гемодинамических показателей в режиме «от сокращения к сокращению»), а также постепенному внедрению в структуру медицинских учреждений специализированных центров в этой междисциплинарной сфере, в последние десятилетия значительно сократилась доля пациентов с эпизодическими утратами сознания, генез которых установить не удается в результате тщательного комплексного обследования [4–7].

Тилт-тест служит широко применяемым способом воссоздания условий для реализации рефлекторного обморока. Направленность изменений системных и внутрисердечных гемодинамических параметров, показателей барорефлекторной регуляции при дозированном воздействии постурального стресса у тилт-позитивных и тилт-негативных субъектов представляет научно-практический интерес для исследователей и клиницистов [8–14]. Данные о тилт-индуцированных сердечно-сосудистых и нейрогуморальных реакциях у лиц с ВСС в анамнезе во многом противоречивы в связи с гетерогенностью отобранных для изучения контингентов испытуемых (по возрастному, гендерному признакам, по индексу массы тела, спектру сопутствующей патологии, по особенностям протокола тилт-теста и другим особенностям) и специфики дизайна исследований.

Цель исследования: установить направленность изменений объемно-импедансных показателей гемодинамики у соматически здоровых мужчин молодого возраста в процессе тилт-теста с наличием в анамнезе ВСС.

Материалы и методы

Для участия в исследовании отобрали 70 мужчин в возрасте от 18 до 30 лет с наличием в анамнезе хотя бы одного синкопального эпизода рефлекторного (вазовагального) генеза. Рефлекторная природа спонтанных обмороков

у кандидатов для участия в исследовании в каждом случае была подтверждена клинико-анамнестическими сведениями с применением специально разработанной анкеты. У отобранных лиц в результате комплексного обследования в условиях стационара были исключены нейропсихические, сердечно-сосудистые, эндокринные и другие клинически значимые внутренние заболевания.

Всем испытуемым провели длительную пассивную ортостатическую пробу (ДПОП, или тилт-тест) по Вестминстерскому протоколу, на основе результатов которого сформировали 3 группы. В целях корректной оценки полученных данных у лиц с наличием «синкопального» анамнеза нами была сформирована контрольная группа, состоявшая из 32 мужчин, у которых в анамнезе отсутствовали утраты сознания. В конечном итоге в исследование были включены 102 человека, составившие 4 группы, сопоставимые по гендерному признаку и возрасту.

В 1-ю (основную) группу включили 14 пациентов с наличием в анамнезе рефлекторных транзиторных утрат сознания и положительным результатом ДПОП (т.е. развитием обморока). Средний возраст пациентов составил $21,5 \pm 3,38$ года. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 14 пациентов с наличием в анамнезе рефлекторных обмороков и верифицированного в ходе тилт-теста паттерна постуральной тахикардии (ПТ) без обморока (средний возраст $21,5 \pm 3,07$ года). В 3-ю группу (сравнения) включили 42 пациента с наличием в анамнезе рефлекторных транзиторных утрат сознания и отрицательным результатом ДПОП (средний возраст $26,2 \pm 4,13$ года). Группу контроля (4-ю группу) составили 32 испытуемых без наличия в анамнезе транзиторных утрат сознания и с отрицательным результатом ДПОП (средний возраст $24,0 \pm 4,28$ года).

Общая характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1. Все участники исследования соответствовали молодой возрастной группе и характеризовались нормальной массой тела, индексированной по площади поверхности тела. Испытуемые 1, 2 и 3-й групп имели в анамнезе от 1 до 3 синкопальных эпизодов рефлекторной природы. Число ВСС в анамнезе у пациентов 1-й группы составило $1,64 \pm 0,92$, у лиц 2-й группы – $1,41 \pm 0,50$, у испытуемых 3-й группы – $1,39 \pm 0,54$ ($p>0,05$).

Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования

Показатель	1-я группа (основная), n=14	2-я группа (сравнения), n=14	3-я группа (сравнения), n=42	4-я группа (контроля), n=32
Возраст, годы	21,5±3,38	21,5±3,07	26,2±4,13	24,0±4,28
ИМТ, кг/м ²	21,6±1,49	22,5±2,73	24,3±3,27 [#]	24,5±3,71 [^]
Число обмороков в анамнезе, n	1,64±0,92	1,41±0,50	1,39±0,54	Не применимо
Возраст дебюта обмороков, годы	17,7±1,26	21,9±6,36 [*]	19,5±2,22 [#]	Не применимо
Офисный уровень САД, мм рт. ст.	113±7,60	111±5,65	114±7,65	115±5,83
Офисный уровень ДАД, мм рт. ст.	72,7±7,25	66,2±9,05	72,3±7,01	71,6±7,59
Офисная ЧСС, уд/мин	61,7±7,08	63,2±8,93	69,7±10,0 [#]	71,4±8,88 ^{^,*}

p<0,05 для различий между показателями: * – 1-й и 2-й групп; # – 1-й и 3-й групп; ^ – 1-й и 4-й групп; * – 2-й и 4-й групп; ^^ – p<0,01 для различий между показателями 1-й и 4-й групп. ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Возраст, в котором состоялся дебют ВСС, оказался моложе у лиц 1-й группы по сравнению с лицами 2-й (p<0,05) и 3-й (p<0,05) групп. Значения артериального давления (АД) – систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД), – зарегистрированные в офисных условиях, соответствовали нормотензии и не различались у участников сформированных групп исследования (p>0,05). Офисная частота сердечных сокращений (ЧСС) у лиц 1-й группы оказалась меньшей по сравнению с лицами 2-й (p>0,05), 3-й (p<0,05) и 4-й (p<0,01) групп. У испытуемых 2-й и 4-й групп также наблюдались статистически значимые различия офисной ЧСС (p<0,05).

Наряду с общепринятыми лабораторно-инструментальными исследованиями каждому участнику проекта нами была выполнена ДПОП (тилт-тест). ДПОП проводили на аппарате TASK FORCE 3040i (Австрия) с использованием вертикализатора Lojer-Tilt (Финляндия) по Вестминстерскому протоколу в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологии [15]. Выполнение тилт-теста было направлено на воссоздание длительного пассивного постурального стресса для определения наличия у испытуемого автономного субстрата рефлекторного обморока. На основе данных тилт-теста у лиц с предшествующим анамнезом спонтанных синкопальных эпизодов нами осуществлялось распределение участников исследования в 1, 2 и 3-ю группы. Вестминстерский протокол теста предполагал оценку общеклинических проявлений и гемодинамических показателей в трех последовательных фазах – исходной горизонтальной фазе продолжительностью 10 мин, вертикальной (угол наклона поворотного стола 60°) фазе с максимальной продолжительностью 45 мин в случае отрицательного результата или меньшей продолжительностью в случае возникновения ВСС, а также завершающей горизонтальной фазе продолжительностью 10 мин. Непрерывно в течение всего исследования в режиме «от сокращения к сокращению» («beat-to-beat») регистрировали следующие параметры гемодинамики: ЧСС;

АД (САД, ДАД, пульсовое, среднее гемодинамическое); объемно-импедансные показатели (минутный объем кровообращения – МОК, сердечный индекс – СИ, общее периферическое сосудистое сопротивление – ОПСС); показатели барорефлекторной функции (количество реакций барорефлекса, индекс эффективности барорефлекса, показатель барорефлекторной чувствительности). Объемно-импедансные параметры (МОК, л/мин; СИ, л/мин/м²; ОПСС, дин·с/см⁵) оценивали методом импедансной кардиографии.

Тилт-тест считали положительным в случае возникновения синкопального состояния. Наряду с оценкой общего состояния пациента на основе специфики тилт-индуцированных изменений параметров гемодинамики определяли гемодинамический паттерн результатов ДПОП. Физиологический паттерн констатировали в случае, если наблюдались незначительные (на 10–15% от исходных значений) изменения АД (чаще повышение) и ЧСС (обычно повышение). Паттерны тилт-индуцированных рефлекторных обмороков определяли в соответствии с классификацией VASIS, разработанной на основе данных, полученных в исследовании Vasovagal Syncope International Study [16]: смешанный (1-й тип), кардиоингибиторный без асистолии (тип 2А), кардиоингибиторный с асистолией (тип 2В), вазодепрессорный (3-й тип).

В 1-ю группу нами были включены лица (n=14) с любым из вариантов тилт-индуцированного ВСС. В соответствии с классификацией VASIS из 14 тилт-позитивных испытуемых у 6 был констатирован гемодинамический паттерн 1-го типа (смешанный), в 1 случае – гемодинамический паттерн 2В типа (кардиоингибиторный с асистолией), в 7 случаях – гемодинамический паттерн 3-го типа (вазодепрессорный). В ходе исследования в пределах изученной выборки, обследованной с применением исключительно Вестминстерского протокола тилт-теста (т.е. протокола без медикаментозной провокации), нами не было верифицировано ни одного паттерна 2А типа.

В случае выявления в ходе тилт-теста паттерна ПТ без обморока таких испытуемых распределяли во 2-ю группу (n=14). Паттерн ПТ диагностировали в случае выявления в вертикальной фазе ДПОП прироста ЧСС (на >30 в 1 мин от исходных значений или при достижении >120 в 1 мин после нахождения в ортостазе в течение 10 мин) в отсутствие критериев ортостатической гипотензии [17]. У лиц в возрасте 18–19 лет ориентировались на уточненный критерий паттерна ПТ (прирост ЧСС на >40 в 1 мин после нахождения в вертикальном положении в течение 10 мин) [17].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 13.3. Для выявления различий между группами (переменными) проводили проверку статистических гипотез о равенстве генеральных средних. Межгрупповые различия оценивали при помощи t-критерия Стьюдента (в случае нормального распределения переменных) или непараметрических критериев – U-критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллиса. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (где M – среднее значение по группе, σ – среднеквадратическое отклонение). Критическим уровнем значимости различий считали $p \leq 0,05$.

Результаты

В текущей статье приводим данные, касающиеся преимущественно изменений объемно-импедансных показателей гемодинамики в период ДПОП. В табл. 2 отражены

ЧСС, среднее гемодинамическое АД, МОК, СИ и ОПСС, оцененные в режиме «beat-to-beat» в исходной горизонтальной, пассивной вертикальной и завершающей горизонтальной фазах тилт-теста. Динамика изменений ОПСС в ходе тилт-теста отражена на рис. 1.

У лиц каждой группы значения ЧСС в исходном (горизонтальном) положении соответствовали нормальному диапазону значений и существенно не различались между группами ($p > 0,05$). На фоне перевода испытуемых в вертикальное положение наблюдалось закономерное возрастание ЧСС, при этом у лиц 2-й группы оно оказалось максимальным, собственно характеризуя паттерн ПТ. Прирост ЧСС в вертикальную фазу ДПОП относительно исходных значений составил: в 1-й группе – 43%, во 2-й группе – 76%, в 3-й группе – 32%, в 4-й группе – 28%. В вертикальной фазе тилт-теста ЧСС у пациентов 2-й группы достоверно превосходила значения данного показателя у лиц 1, 3 и 4-й групп ($p < 0,05$ для каждой группы). В завершающей горизонтальной фазе тилт-теста величина ЧСС уменьшилась фактически до исходных ее значений в каждой группе. Значения ЧСС в завершающей горизонтальной фазе теста не имели межгрупповых различий ($p > 0,05$).

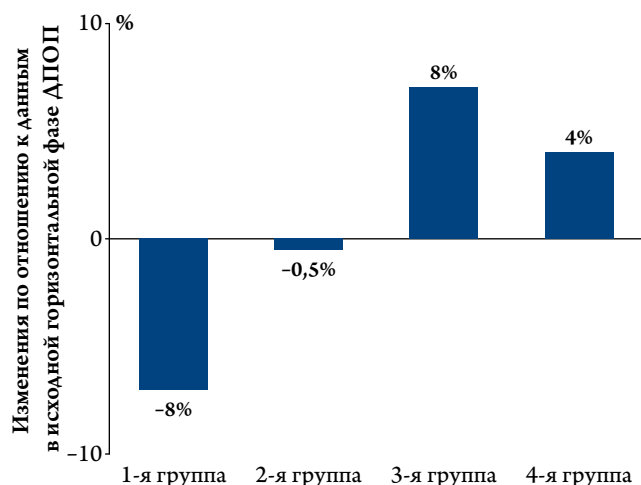
Среднее гемодинамическое АД в исходном (горизонтальном) положении соответствовало оптимальному диапазону значений и существенно не различалось между группами ($p > 0,05$). После перевода испытуемых 1–4-й групп в вертикальное положение среднее

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей гемодинамики в ходе тилт-теста у участников исследования

Показатель	1-я группа (основная), n=14	2-я группа (сравнения), n=14	3-я группа (сравнения), n=42	4-я группа (контроля), n=32
Показатели в исходную горизонтальную фазу тилт-теста				
ЧСС, уд/мин	65,8±8,90	63,5±7,72	70,7±1,1	73,7±13,2
Среднее АД, мм рт. ст.	91,1±9,23	85,6±9,29	89,1±7,59	86,4±8,99
МОК, л/мин	5,98±1,10	6,94±1,21*	7,19±1,21**	7,22±1,13^
СИ, л/мин/м²	3,18±0,64	3,59±0,55	3,78±0,86#	3,63±0,55
ОПСС, дин·с/см⁵	1271±293	1006±225*	1024±199#	996±184^
Показатели в вертикальную фазу тилт-теста				
ЧСС, уд/мин	93,7±13,5	112±17,0*	90,6±12,5+	94,2±17,5*
Среднее АД, мм рт. ст.	96,2±10,0	94,9±7,04	99,4±7,27	96,2±9,35
МОК, л/мин	7,09±1,20	7,63±1,09	7,15±1,05	7,61±0,57
СИ, л/мин/м²	3,75±0,66	3,91±0,45	3,63±0,56	3,83±0,80
ОПСС, дин·с/см⁵	1171±291	1001±168	1107±245	1037±150
Показатели в завершающую горизонтальную фазу тилт-теста				
ЧСС, уд/мин	68,8±13,6	64,8±8,53	67,5±8,84	73,1±12,2
Среднее АД, мм рт. ст.	88,0±18,1	87,9±11,7	90,8±9,76	91,1±9,93
МОК, л/мин	6,17±1,17	7,05±1,32	7,10±1,44#	7,46±1,63^
СИ, л/мин/м²	3,27±0,59	3,62±0,53	3,63±0,71	3,72±0,71
ОПСС, дин·с/см⁵	1212±449	1012±256	1062±241	1027±200

$p < 0,05$ для различий между показателями: * – 1-й и 2-й групп; + – 2-й и 3-й групп; * – 2-й и 4-й групп; # – 1-й и 3-й групп, ^ – 1-й и 4-й групп; ** – $p < 0,01$ – для различий между показателями 1-й и 3-й групп. ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; МОК – минутный объем кровообращения; СИ – сердечный индекс; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление.

Рисунок 1. Динамика общего периферического сосудистого сопротивления (в %) у обследованных лиц при переводе в пассивный ортостаз относительно значений в исходную горизонтальную фазу тилт-теста



ДПОП – длительная пассивная ортостатическая проба.

АД незначительно возрастало ($p>0,05$), а при возврате в горизонтальное положение – несколько снижалось ($p>0,05$). Среднее АД как в вертикальной, так и завершающей горизонтальной фазах тилт-теста не различалось между группами ($p>0,05$).

При оценке объемно-импедансных показателей гемодинамики оказалось, что в исходную горизонтальную фазу тилт-теста средние по группам МОК, СИ и ОПСС у участников исследования соответствовали норме. Вместе с тем у лиц 1-й (основной) группы МОК был достоверно меньше, чем у лиц 2-й ($p<0,05$), 3-й ($p<0,01$) и 4-й ($p<0,05$) групп. СИ у пациентов 1-й группы оказался существенно меньше, чем у лиц 3-й группы ($p<0,05$). Напротив, ОПСС у испытуемых 1-й группы статистически значимо превосходило таковое у пациентов 2-й ($p<0,05$), 3-й ($p<0,05$) и 4-й ($p<0,05$) групп.

В вертикальную фазу тилт-теста отмечено отсутствие статистически значимых изменений МОК (относительно исходного) у лиц 2, 3 и 4-й групп. У пациентов 1-й группы установлен прирост МОК на 18% в результате их вертикализации. При этом у испытуемых 2-й группы МОК увеличился на 10%, у лиц 3-й группы уменьшился на 1%, а у лиц 4-й группы увеличился на 5%. СИ не претерпел статистически значимых изменений у обследованных лиц после перевода их в вертикальное положение. Изменения ОПСС в ответ на длительный пассивный ортостаз выражались в незначительном уменьшении этого показателя у лиц 1-й и 2-й групп и незначительном увеличении у лиц 3-й и 4-й групп (снижение на 8% у лиц 1-й группы и на 0,5% у лиц 2-й группы, прирост на 8% у лиц 3-й группы и на 4% у лиц группы контроля; см. рис. 1). Достоверных

различий между одноименными объемно-импедансными показателями в вертикальную фазу теста у участников исследования разных групп не отмечено ($p>0,05$).

Во вторую горизонтальную (завершающую) фазу тилт-теста наблюдался возврат МОК, СИ, ОПСС в направлении исходных величин. В эту фазу теста у лиц 1-й группы МОК оказался сходным с таковым у пациентов 2-й группы ($p>0,05$) и существенно меньше, чем у пациентов 3-й и 4-й групп ($p<0,05$); СИ и ОПСС существенно не различались между группами ($p>0,05$).

Обсуждение

Анализ объемно-импедансных показателей в процессе ДПОП у обследованных лиц позволил констатировать, что пациенты с наличием в анамнезе ВСС и положительным ответом на тилт-тест характеризуются относительно высоким периферическим сосудистым тонусом в горизонтальном положении (как исходно, так и после ортостаза), меньшими МОК и СИ в исходном состоянии и большей степенью прироста этих показателей в условиях пассивного ортостаза. Незначительный тилт-индуцированный прирост МОК и СИ у пациентов 3-й и 4-й групп имел физиологический характер. У субъектов же с паттерном ПТ изменения МОК и СИ отражали сходные тенденции: МОК и СИ незначительно увеличились (менее выражено, чем у лиц 1-й группы, и более заметно, чем у лиц 3-й и 4-й групп). Тилт-отрицательные субъекты (лица 3-й и 4-й групп), а также пациенты с тилт-индуцированным паттерном ПТ (лица 2-й группы) характеризовались относительной стабильностью ОПСС по сравнению с пациентами основной группы. Так, у пациентов 3-й и 4-й групп наблюдалось незначительное компенсаторное увеличение ОПСС, а у лиц с паттерном ПТ – минимальное снижение ОПСС на фоне ортостаза. Тем не менее следует отметить разнонаправленность изменений ОПСС у тилт-позитивных лиц (1-я группа) и тилт-негативных пациентов (3-я и 4-я группы). Мы обнаружили некоторое уменьшение ОПСС у тилт-позитивных испытуемых, особенно выраженное непосредственно перед развитием ВСС. Снижение ОПСС обусловлено дилатацией артерий в периферической скелетной мускулатуре вследствие уменьшения симпатического тонуса у человека с развивающимся ортостатическим обмороком.

Интерпретация полученных сдвигов объемно-импедансных показателей в ходе тилт-теста у обследованных лиц базируется на существующих представлениях экспертов в данной области. Установлено, что 50% субъектов с ДПОП-индуцированным рефлекторным ортостатическим синкопальным состоянием демонстрируют падение АД в сочетании с уменьшением как МОК, так и ОПСС [18]. S. H. Lee и соавт. (2017) показали, что на фоне пассивного ортостаза у тилт-позитивных пациентов наблю-

дается уменьшение ОПСС наряду с выраженным снижением чувствительности барорефлекса [19].

Q. Fu и соавт. (2014) отметили, что у 64% тилт-тестируемых лиц перед возникновением обморока происходит умеренное падение сердечного выброса (СВ) с одновременной вазодилатацией; у 36% пациентов регистрируется уменьшение СВ вследствие снижения ЧСС на фоне стабильного ОПСС. Относительная стабильность ОПСС у отдельных испытуемых, по-видимому, может быть интерпретирована с позиций достаточной (должной) выраженности барорефлекторной чувствительности и симпатической вазоконстрикции вплоть до наступления помрачения сознания. В определенных случаях после развития синкопального эпизода может отмечаться статистически значимое ослабление (и даже исчезновение) активности симпатического мышечного нерва [11].

Развитие рефлекторного индуцированного ортостазом синкопального эпизода, как правило, ассоциировано с уменьшением должной рефлекторной периферической симпатической активности, предрасполагающей к избыточной вазодилатации и ослаблению тонуса мышц [20]. Подтвержденная в нескольких недавно опубликованных исследованиях персистенция сохраненной нейромышечной активности непосредственно перед и в период индуцированного ортостазом ВСС позволила усомниться в решающем патофизиологическом значении прекращения симпатического тонуса для реализации транзиторно-отключения сознания [21].

Сохранение нормальных сосудистого тонуса и АД на протяжении всего ортостаза у тилт-негативных лиц и в течение первой половины вертикальной фазы ДПОП у тилт-позитивных лиц в значительной мере обусловлено нейрогуморальным прессорным ответом [22, 23]. Поддержание ОПСС на определенном этапе также обеспечивается транзиторным повышением концентрации в кровотоке активности ренина плазмы, альдостерона, вазопрессина [24]. Существует точка зрения, что у пожилых пациентов основным фактором возникновения ВСС служит нарушение притока крови к правым камерам сердца вследствие избыточного ее депонирования в венах нижних конечностей, малого таза, живота, а у молодых доминирует активная рефлекторная артериолярная дилатация [17]. Поддержание тонуса периферических артерий в условиях ортостаза может быть обусловлено повышением захвата норадреналина симпатическими терминалями. Известно, что у отдельных тилт-положительных пациентов в период ортостаза регистрируется снижение концентрации норадреналина в плазме крови (в связи с рецепторным захватом) в отсутствие существенных колебаний ОПСС, что указывает на возможное компенсаторное значение этого катехоламина в поддержании показателей периферической гемодинамики [21].

В момент развития ВСС в ходе тилт-теста у 75% лиц молодого возраста с наличием в анамнезе вазовагальных синкопальных состояний ОПСС снижено относительно дотестовых значений [14]. Стремительное уменьшение ОПСС у тилт-позитивных пациентов в пассивном ортостазе связано с транзиторным истощением нейрогуморального контроля сосудистого тонуса при исходной функциональной относительной избыточности прессорных регуляторных систем. Полученные в нашем исследовании данные об ОПСС в период пассивного ортостаза у испытуемых основной группы (с синкопальным анамнезом и положительным вариантом ответа на тилт-тест) отражают их сопоставимость (и даже некоторое преобладание) относительно аналогичного показателя у тилт-негативных лиц и пациентов с паттерном ПТ. Это может свидетельствовать о наличии (как таковом) и в то же время об относительной недостаточности эффективности компенсаторных механизмов у пациентов основной группы.

По нашим данным, МОК в дотестовом периоде у лиц основной группы достоверно уступал значениям этого показателя у испытуемых других групп. Это соответствует представлениям некоторых других авторов, установивших меньшие значения МОК в горизонтальном положении у ортостатически неустойчивых лиц по сравнению со здоровыми добровольцами [25, 26]. Вместе с тем в фазе пассивного ортостаза до наступления синкопального эпизода нами отмечено умеренное увеличение МОК, что не согласуется с данными, полученными исследователями, которые установили незначительное снижение МОК в пресинкопальном периоде у тилт-позитивных субъектов [20, 27].

В целом, по данным литературы, отмечено разнообразие вариантов ответа МОК на пассивный ортостаз – снижение, отсутствие изменений, увеличение. Так, J. M. Stewart и соавт. (2017) показали, что пациенты, демонстрировавшие снижение ОПСС в пресинкопальной фазе тилт-теста, зачастую реагировали возрастанием МОК [14]. Авторы подчеркнули, что у таких субъектов отсутствовало выраженное депонирование крови в спланхнической области (в отличие от контрольных лиц). Напротив, у испытуемых с повышением МОК в ортостазе было отмечено увеличение спланхнического кровотока (и уменьшение регионального спланхнического сосудистого сопротивления) относительно его величин в горизонтальной дотестовой фазе. Это, по мнению J. M. Stewart и соавт. (2017), обеспечивает поддержание на стабильном уровне или даже приводит к повышению венозного возврата к сердцу [14]. Регистрируемое в таких случаях снижение системного АД на фоне некоторого повышения МОК обусловлено прогрессивно снижающейся посленагрузкой. Существует суждение

о том, что молодые лица с высоким уровнем физической активности и выносливости (особенно спортсмены), как правило, реагируют на тилт-тест снижением ОПСС, в то время как лица молодого возраста с низким уровнем повседневной физической активности отвечают на пассивный ортостаз снижением СВ [28]. Следует учесть, что у большинства включенных в наше исследование лиц был повышен уровень ежедневной физической активности, и по-видимому, в связи с этим гемодинамическая реакция на тилт-тест у них выражалась преимущественно некоторым уменьшением ОПСС и возрастанием МОК.

Выводы

1. Изученная выборка соматически здоровых мужчин молодого возраста гетерогенна по признаку особенностей изменений объемно-импедансных показателей гемодинамики в условиях длительного пассивного ортостаза.
2. Лица с наличием вазовагальных синкопальных состояний в анамнезе в сочетании с положительным ответом на тилт-

тест в состоянии покоя обладают достоверно меньшим минутным объемом кровообращения и существенно большим общим периферическим сосудистым сопротивлением по сравнению с лицами, реагирующими на тилт-тест паттерном постуральной тахикардии или физиологическим клинко-гемодинамическим паттерном.

3. Лица со спонтанными вазовагальными проявлениями, реагирующие на тилт-тест развитием синкопального состояния или паттерном постуральной тахикардии, характеризуются индуцированным ортостазом, существенным приростом минутного объема кровообращения и выраженным в различной степени (соответственно умеренным и незначимым) снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Наряду со здоровыми добровольцами тилт-негативные субъекты с наличием в анамнезе вазовагальных синкопальных состояний в условиях пассивного ортостаза демонстрируют незначительное возрастание как минутного объема кровообращения, так и общего периферического сосудистого сопротивления.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ et al. Incidence and Prognosis of Syncope. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(12):878–85. DOI: 10.1056/NEJMoa012407
2. Barón-Esquivias G, Errázquin F, Pedrote A, Cayuela A, Gómez S, Aguilera A et al. Long-term outcome of patients with vasovagal syncope. *American Heart Journal*. 2004;147(5):883–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.11.022
3. Solbiati M, Casazza G, Dipaola F, Rusconi AM, Cernuschi G, Barbic F et al. Syncope recurrence and mortality: a systematic review. *Europace*. 2015;17(2):300–8. DOI: 10.1093/europace/euu327
4. Khirmanov V.N., Rusanov O.A., Jarmukli N. Syncope etiology and prognosis in patients aged over 35 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(1):84–8. [Russian: Хирманов В.Н., Русанов О.А., Джармукли Н. Этиология и прогноз синкопальных состояний у пациентов старше 35 лет. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(1):84–88]
5. Barsukov A.V., Didenko M.V., Shorokhov K.N., Khubulava G.G. Non-drug methods of prevention and treatment of neurocardiogenic syncopal events. *Journal of restorative medicine and rehabilitation*. 2008;5:23–8. [Russian: Барсуков А.В., Диденко М.В., Шорохов К.Н., Хубулава Г.Г. Немедикаментозные методы профилактики и лечения нейрокардиогенных синкопальных состояний. Вестник восстановительной медицины. 2008;5:23–28]
6. Linzer M. Diagnosing Syncope: Part 2: Unexplained Syncope. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 1997;127(1):76–86. DOI: 10.7326/0003-4819-127-1-199707010-00014
7. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018;39(21):1883–948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037
8. Tyurina T.V. Heart rate variability in patients with cardioinhibitory and vasodepressor neurogenic syncope. *Journal of arrhythmology*. 2004;35(S1):92. [Russian: Тюрина Т.В. Вариабельность сердечного ритма у больных с кардиоингибиторными и вазодепрессорными нейрогенными обмороками. Вестник аритмологии. 2004;35(S1):92]
9. Golovina G.A., Sysuyenkova E.V., Glukhova V.L., Duplyakov D.V. Dynamics of heart rate variability during the tilt test in patients with vasovagal syncope. *Functional diagnostics*. 2009;1:8–13. [Russian: Головина Г.А., Сысуенкова Е.В., Глухова В.Л., Дупляков Д.В. Динамика вариабельности ритма сердца в ходе тилт-теста у пациентов с вазовагальными синкопами. Функциональная диагностика. 2009;1:8–13]
10. Pevzner A.V., Zyuzina N.E., Heimets G.I., Rogoz A.N. Differential Diagnostics of Vasovagal Fainting, Orthostatic Hypotension and Baroreflex Failure in a Patient With Syncope. *Kardiologiya*. 2018;58(5):91–6. [Russian: Певзнер А.В., Зюзина Н.Е., Хеймец Г.И., Рогоза А.Н. Дифференциальная диагностика вазовагального обморока, ортостатической гипотонии и барорефлекторной недостаточности у больной с синкопальными состояниями. Кардиология. 2018;58(5):91–96]. DOI: 10.18087/cardio.2018.5.10126
11. Fu Q, Levine BD. Pathophysiology of neurally mediated syncope: Role of cardiac output and total peripheral resistance. *Autonomic Neuroscience*. 2014;184:24–6. DOI: 10.1016/j.autneu.2014.07.004
12. Efremov K, Brisinda D, Venuti A, Iantorno E, Cataldi C, Fioravanti F et al. Heart rate variability analysis during head-up tilt test predicts nitroglycerine-induced syncope. *Open Heart*. 2014;1(1):e000063. DOI: 10.1136/openhrt-2014-000063
13. Bourgeois B, Watts K, Thomas DM, Carmichael O, Hu FB, Heo M et al. Associations between height and blood pressure in the United States population. *Medicine*. 2017;96(50):e9233. DOI: 10.1097/MD.0000000000009233
14. Stewart JM, Medow MS, Sutton R, Visintainer P, Jardine DL, Wieling W. Mechanisms of Vasovagal Syncope in the Young: Reduced Systemic Vascular Resistance Versus Reduced Cardiac Output. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(1):e004417. DOI: 10.1161/JAHA.116.004417
15. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc J-J, Brignole M, Dahm JB et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2009;30(21):2631–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp298
16. Brignole M. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification Analysis of the pre-syn-

- copal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace*. 2000;2(1):66–76. DOI: 10.1053/eupc.1999.0064
17. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen W-K, Calkins H, Brignole M et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):e41–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.029
18. Verheyden B, Ector H, Aubert AE, Reybrouck T. Tilt training increases the vasoconstrictor reserve in patients with neurally mediated syncope evoked by head-up tilt testing. *European Heart Journal*. 2008;29(12):1523–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn134
19. Lee SH, Yang JH, Yim HR, Park J, Park S-J, Park K-M et al. Hemodynamic parameters and baroreflex sensitivity during head-up tilt test in patients with neurally mediated syncope. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2017;40(12):1454–61. DOI: 10.1111/pace.13217
20. Jardine DL, Melton IC, Crozier IG, English S, Bennett SI, Frampton CM et al. Decrease in cardiac output and muscle sympathetic activity during vasovagal syncope. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002;282(5):H1804–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00640.2001
21. Vaddadi G, Guo L, Esler M, Socratous F, Schlaich M, Chopra R et al. Recurrent Postural Vasovagal Syncope: Sympathetic Nervous System Phenotypes. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011;4(5):711–8. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962332
22. Folino AF, Migliore F, Marinelli A, Iliceto S, Buja G. Age-related hemodynamic changes during vasovagal syncope. *Autonomic Neuroscience*. 2010;156(1–2):131–7. DOI: 10.1016/j.autneu.2010.04.009
23. Malamud-Kessler C, Bruno E, Chiquete E, Senties-Madrid H, Campos-Sánchez M. Fisiopatología del síncope neuralmente mediado. *Neurología*. 2016;31(9):620–7. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.04.001
24. Hinghofer-Szalkay H, Lackner HK, Rössler A, Narath B, Jantscher A, Goswami N. Hormonal and plasma volume changes after presyncope. *European Journal of Clinical Investigation*. 2011;41(11):1180–5. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02523.x
25. Romano SM, Lazzeri C, Chiostrì M, Gensini GF, Franchi F. Beat-to-beat analysis of pressure wave morphology for pre-symptomatic detection of orthostatic intolerance during head-up tilt. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(9):1891–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.046
26. Fu Q, Verheyden B, Wieling W, Levine BD. Cardiac output and sympathetic vasoconstrictor responses during upright tilt to presyncope in healthy humans: Neural and haemodynamic control in fainting. *The Journal of Physiology*. 2012;590(8):1839–48. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.224998
27. Shinohara T, Ebata Y, Ayabe R, Fukui A, Okada N, Yufu K et al. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Head-up Tilt Test-Induced Vasovagal Syncope. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2014;37(12):1694–701. DOI: 10.1111/pace.12484
28. Christou GA, Christou KA, Kiortsis DN. Pathophysiology of Noncardiac Syncope in Athletes. *Sports Medicine*. 2018;48(7):1561–73. DOI: 10.1007/s40279-018-0911-7

Поступила 21.03.19 (Received 21.03.19)

Неласов Н. Ю., Сидоров Р. В., Моргунов М. Н., Долтмурзиева Н. С.,
Ерошенко О. Л., Арзуманян Э. А., Нечаева А. Г., Шлык С. В.

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

НАГРУЗОЧНАЯ ПРОБА С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ В СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ: ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО АЛГОРИТМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: стресс-эхокардиография, аденозинтрифосфат, деформация миокарда.

Ссылка для цитирования: Неласов Н. Ю., Сидоров Р. В., Моргунов М. Н., Долтмурзиева Н. С., Ерошенко О. Л., Арзуманян Э. А., Нечаева А. Г., Шлык С. В. Нагрузочная проба с аденозинтрифосфатом в стресс-эхокардиографии: обоснование оптимального алгоритма исследования. Кардиология. 2019;59(11):39–47.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оптимизация алгоритма стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) при внутривенном интракубитальном введении аденозинтрифосфата (АТФ) с учетом фармакокинетики и фармакодинамики препарата в организме человека. **Материалы и методы.** Для оптимизации алгоритма стресс-ЭхоКГ с АТФ проведен поиск публикаций по тематике проведения нагрузочных проб с этим препаратом в основных научных базах данных с целью выявления факторов, влияющих на результаты теста. Выявлено и проанализировано 48 научных работ. Новый алгоритм апробирован у 26 пациентов с ишемической болезнью сердца и другой кардиальной патологией. На ультразвуковом сканере проведена трехмерная стресс-ЭхоКГ с АТФ в реальном времени и с автоматизированной оценкой продольной деформации миокарда левого желудочка (4D-стресс-ЭхоКГ + ПДЛЖ). **Результаты.** Оптимизированный алгоритм предполагает регистрацию ЭхоКГ до введения АТФ, во время введения (при достижении субмаксимальной дилатации коронарных артерий), через 5 мин после окончания инфузии. Запись данных ЭхоКГ на втором этапе должна проводиться не раньше чем через 3 мин от начала инфузии АТФ. Основным критерий, указывающий на достижение субмаксимальной коронарной вазодилатации, – снижение систолического артериального давления (САД) на 5 мм рт. ст. и более (но не ниже 90 мм рт. ст.). Начальная доза АТФ составляла 140 мкг/кг/мин. Если через 2 мин от начала введения АТФ снижения САД не отмечалось, скорость введения увеличивали сначала до 175, а затем и до 210 мкг/кг/мин. При тестировании алгоритма у всех пациентов удалось достигнуть состояния субмаксимальной дилатации коронарных артерий. САД в среднем снизилось на $16,4 \pm 13,7$ мм рт. ст., а частота сердечных сокращений увеличилась на $12,7 \pm 8,1$ уд/мин. Во всех случаях были зарегистрированы объемные данные ЭхоКГ, приемлемые для дальнейшего визуального анализа региональной сократимости миокарда и автоматизированной оценки деформации миокарда. **Заключение.** Проведена оптимизация алгоритма стресс-ЭхоКГ с АТФ. Тестирование нового алгоритма продемонстрировало его безопасность и эффективность при регистрации данных ЭхоКГ. Усовершенствованный протокол инфузии может быть рекомендован для тестирования и в других визуализирующих методиках оценки сократимости и перфузии миокарда.

Nelasov N. J., Sidorov R. V., Morgunov M. N., Doltmurzieva N. S.,
Eroshenko O. L., Arzumanjan E. A., Nechaeva A. G., Shluik S. V.

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

ECHOCARDIOGRAPHIC STRESS TEST WITH ADENOSINE TRIPHOSPHATE: OPTIMIZATION OF THE ALGORITHM

Keywords: stress-echocardiography; adenosine triphosphate; myocardial strain.

For citation: Nelasov N. J., Sidorov R. V., Morgunov M. N., Doltmurzieva N. S., Eroshenko O. L., Arzumanjan E. A., Nechaeva A. G., Shluik S. V. Echocardiographic Stress Test with Adenosine Triphosphate: Optimization of the Algorithm. Kardiologiya. 2019;59(11):39–47.

SUMMARY

Purpose. To: 1) optimize algorithm of stress echocardiography (s-Echo) with intravenous adenosine triphosphate (ATP) infusion taking into account pharmacokinetics and pharmacodynamics of ATP in human body, 2) test new algorithm in patients with coronary and other heart diseases. **Materials and methods.** In order to determine spectrum of factors influencing the results of stress test with ATP we inspected main scientific data bases and found 48 publications on ATP application for diagnostic purposes. Analysis of these publications allowed us to optimize algorithm of ATP s-Echo. Optimized algorithm was tested on 26 subjects, who underwent ATP 4D strain-stress-echocardiography of the left ventricle. **Results and discussion.** Optimized algorithm has three stages: registration of Echo data sets before, at the time of ATP infusion, and after 5 min of ATP infusion termination. Registration of Echo parameters at the second stage must begin not earlier than 3 min after the onset of ATP infusion and only in the presence of signs of coronary vaso-

dilation. We think that the main indirect criterion of submaximal coronary vasodilation is 5 mm Hg or more decrease in systolic blood pressure (SBP), but not below SBP level of 90 mm Hg. Initial dose of ATP is 140 µg/kg/min. If after 2 min of infusion SBP do not diminish we increase the infusion rate at first to 175 and then to 210 µg/kg/min. While testing new algorithm in all cases we have achieved criteria of effective vasodilation. Mean SBP decrease was 16.4 ± 13.7 mm Hg, heart rate increase – 12.7 ± 8.1 bpm. In all patients we obtained interpretable 4D LV Echo data sets for visual analysis of local contractility and automatic strain analysis. *Conclusion.* Optimization of ATP s-Echo algorithm was performed. Safety and efficacy of optimized algorithm for registration of echo data was demonstrated. New ATP infusion algorithm can also be recommended for testing with other cardiac imaging modalities in evaluation of myocardial perfusion and contractility (SPECT, CT, MRI, PET).

Information about the corresponding author: Nelassov Nikolay J. - MD, PhD, professor. E-mail: nelassov@rambler.ru

Основным содержанием современной функциональной диагностики в кардиологии являются нагрузочные тесты, среди которых различают пробы с электрокардиостимуляцией, физической и фармакологической нагрузкой [1, 2]. При проведении последних в мировой практике чаще всего используются такие препараты, как добутамин, дипиридамола и аденозин [3–5].

Добутамина доступен в российской аптечной сети, а сам стресс-тест с этим препаратом, обладая достаточно высокими чувствительностью и специфичностью к выявлению патологии, получил у нас наибольшее распространение [6].

Аденозин и дипиридамола, являясь мощными коронарными вазодилататорами, при стенотических поражениях коронарных артерий (КА) вызывают формирование синдрома «обкрадывания» и в связи с этим позволяют с высокой надежностью обнаруживать коронарную патологию. Эти препараты широко применяются во всем мире в нагрузочных тестах с внутривенным и интракоронарным введением лекарственных средств [4, 5, 7–10], однако на отечественном фармацевтическом рынке они, к сожалению, пока недоступны.

В то же время наряду с аденозином за рубежом (особенно в странах азиатского региона) при моделировании функциональных нагрузок довольно часто используется предшественник аденозина – аденозинтрифосфат (АТФ) [11–13]. Этот препарат без труда может быть приобретен и в российских аптеках. Тем не менее в доступной нам литературе мы не обнаружили данных о проведении в нашей стране целенаправленных исследований по изучению возможности и эффективности применения АТФ для эхокардиографической диагностики кардиальной патологии, а также обоснованию оптимального протокола исследования. Лишь в единичных публикациях анализируется алгоритм внутривенного введения АТФ при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и перфузионной магнитно-резонансной томографии коронарного русла [14–18].

В зарубежных научных публикациях предложено несколько алгоритмов использования АТФ в качестве стресс-агента. Методики различаются следующими характеристиками:

- а) местом введения АТФ (интракоронарно, внутривенно интрафemorально или интракубитально);
- б) способом, дозой и скоростью введения (болюсно интракоронарно от 15 до 600 мкг или внутривенно медленно от 15 до 400 мкг/кг/мин);
- в) общим временем внутривенной инфузии (от 3 до 14 мин);
- г) наличием или отсутствием сопутствующего внутривенного введения атропина (по 0,25 мг до общей дозы 1 мг), а также временем регистрации анализируемых показателей от начала фармакологической пробы (сразу после болюсного интракоронарного введения или через 1–5 мин после начала внутривенной пробы) [11, 15, 19–22].

Вопрос в том, какая из методик введения препарата может быть признана наиболее рациональной.

Этот же вопрос встал и перед нами, когда мы вплотную подошли к внедрению в диагностическую практику нагрузочной методики с АТФ для выявления зон скрытой ишемии: трехмерной стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в реальном времени с оценкой продольной деформации миокарда левого желудочка (4D-стресс-ЭхоКГ + ПДЛЖ). Принимая во внимание изложенное, мы решили оптимизировать протокол нагрузочной пробы с АТФ для стресс-ЭхоКГ при интракубитальной внутривенной инфузии препарата с учетом особенностей его фармакокинетики и фармакодинамики. Такой протокол, как нам представляется, мог бы оказаться полезным и при использовании в других визуализирующих методиках оценки сократимости и перфузии миокарда: однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, перфузионной магнитно-резонансной томографии, перфузионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии. При создании протокола поставлены задачи определиться:

- а) с клиническими критериями достижения эффективной вазодилатации;
- б) с оптимальными дозой, скоростью и временем интракубитальной инфузии АТФ.

Кроме того, поставлена задача протестировать оптимизированный инфузионный протокол 4D-стресс-ЭхоКГ + ПДЛЖ.

Материалы и методы

С целью идентификации различных факторов, влияющих на проявление кардиоваскулярных эффектов АТФ в организме человека, а также сравнительной оценки предложенных ранее методик введения этого препарата в диагностических целях изучена русско- и англоязычная научная литература по разделу нагрузочных тестов с АТФ (базы данных elibrary.ru, Medline / PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey, Wiley Online Library, ResearchGate). На основании оценки собранной информации, а также первого собственного опыта применения АТФ в нагрузочных пробах осуществлена оптимизация алгоритма 4D-стресс-ЭхоКГ + ПДАЖ (алгоритм и его обоснование см. в разделе Результаты).

Тестирование созданного алгоритма выполнено у 26 человек (средний возраст $59,4 \pm 10,6$ года, 22 мужчины). Среди них был 21 пациент с ишемической болезнью сердца (ИБС) с верифицированным при коронарографии (КГ) значимым поражением КА: однососудистое поражение – у 6 пациентов (средняя оценка по шкале SYNTAX $10,0 \pm 5,8$ балла); двухсосудистое – у 10 (средняя оценка по шкале SYNTAX $15,6 \pm 8,1$ балла); трехсосудистое поражение – у 5 (средняя оценка по шкале SYNTAX $26,1 \pm 8,4$ балла) [23] и 5 человек с исключенным при КГ и нагрузочных тестах диагнозом ИБС атеросклеротического и неатеросклеротического происхождения. АТФ вводили внутривенно интракубитально с помощью шприцевого дозатора Инстилар-1438, позволяющего использовать шприц емкостью 20 мл. 4D-стресс-ЭхоКГ + ПДАЖ проводили на ультразвуковом сканере VIVID E95 с использованием матричного объемного секторного датчика 4V-D и применением технологий автоматизированной визуализации функции сердца (AFI – Automatic Function Imaging) и 4D-пространственного спекл-трекинга. Данные о деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) представляли в виде «полярных» диаграмм («бычий глаз»). В описании обнаруженных изменений локальной сократимости и деформации миокарда мы опирались на 17-сегментную схему деления ЛЖ.

Протокол исследования был утвержден этическим комитетом РостГМУ в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации от 1964 г. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на проведение теста.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Все данные представлены как средние величины $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты

Первым этапом в разработке оптимального алгоритма стресс-ЭхоКГ с АТФ стал анализ научных публикаций

для определения спектра факторов, влияющих на эффективность и безопасность проведения нагрузочной пробы с этим фармакологическим стресс-агентом. Всего обнаружено 48 публикаций по указанной тематике. Перечисление наиболее весомых из выявленных факторов, а также наши рассуждения по их учету при разработке алгоритма нагрузочной пробы с АТФ представлены ниже.

Показания к выполнению стресс-ЭхоКГ с АТФ

Ранее было продемонстрировано, что при выполнении стресс-ЭхоКГ с АТФ зоны ишемии миокарда или рубцовой ткани практически всегда выявляются при трехсосудистом поражении КА (чувствительность до 100%), реже – при двухсосудистом (чувствительность 75–86%), еще реже – при однососудистых поражениях (чувствительность 50–59%) [24, 25]. Поэтому разумно стресс-ЭхоКГ с АТФ проводить не для первичной диагностики ИБС, а для оценки функциональной значимости уже подтвержденных ангиографически гемодинамически значимых и пограничных стенозов, а также идентификации симптомсвязанных КА [2, 3, 5, 8]. Кроме того, такое исследование можно считать полезным в плане верификации ИБС при невозможности интерпретации электрокардиограммы (ЭКГ) во время теста с физической нагрузкой (блокада левой ножки пучка Гиса, наличие кардиостимулятора) либо при невозможности выполнения физической нагрузки самим пациентом [2, 3, 8].

Противопоказания к пробе с АТФ

Необходимо предварительное скрининговое обследование пациентов для выявления противопоказаний к проведению пробы. Так, проведение пробы с АТФ не показано пациентам с бронхоспастическим синдромом, брадиаритмиями, атриовентрикулярной (АВ) блокадой II–III степени и при выраженной артериальной гипотонии (систолическое артериальное давление – САД менее 100 мм рт. ст.) [8, 15, 26]. Учет этих факторов позволяет снизить риск возникновения во время пробы клинически значимых осложнений и, соответственно, число случаев преждевременного прекращения пробы.

Подготовка к стресс-ЭхоКГ с АТФ

Важным фактором, влияющим на достоверность информации, получаемой во время пробы, является тщательная подготовка к ее выполнению. За 24 ч до выполнения пробы необходима отмена препаратов группы метилксантинов (кофеин, теобромин, теofilлин и его водорастворимые соли), желательны ограничение приема либо отмена препаратов, повышающих концентрацию теofilлинов (β -адреноблокаторы, циметидин, эритромицин, антагонисты кальция) или потенцирующих действие аденозина (дипиридамола); требуется также полное

исключение употребления кофе, чая, шоколада, колы [15, 27]. Проба должна выполняться строго натощак (не ранее чем через 4 ч после последнего приема пищи).

Организация взаимодействия с пациентом во время пробы

Не менее важным фактором успешного проведения и завершения пробы является создание условий для тесного взаимодействия медиков и пациента [28]. Пациенту отводится не пассивная, а активная роль при нагрузочном тесте. Он заранее получает информацию о спектре типичных реакций организма и ощущениях, появляющихся при введении АТФ, а также инструктируется о необходимости постоянного контакта с врачом по поводу малейших изменений своего самочувствия. Такая подготовка полностью устраняет эффект «неожиданности» на реакции от введения АТФ, успокаивает обследуемого, делает его активным участником процедуры, исключает сбои в графике проведения пробы и возможное досрочное ее прекращение по требованию пациента вследствие испуга и развития панической реакции.

Начальная дозировка препарата

Для получения адекватной информации о состоянии регионального коронарного кровоснабжения во время нагрузочной пробы необходимо достижение уровня вазодилатации коронарного русла, приближающегося к максимальному [26, 29, 30]. Ранее было показано, что максимально возможное расширение КА при интракубитальном введении АТФ может быть получено только при введении препарата в дозе не менее 140 мкг/кг/мин, причем это состояние достигается не раньше чем через 2 мин от начала инфузии [13, 21]. Таким образом, начальная скорость введения препарата должна составлять 140 мкг/кг/мин, а запись параметров стресс-ЭхоКГ желательно начинать через 3 мин от начала внутривенного введения АТФ.

Критерии достижения эффективной вазодилатации коронарного русла

При введении АТФ одновременно с расширением КА развиваются и системные кардиоваскулярные эффекты: снижение артериального давления (АД) и учащение пульса [13, 19, 21]. По нашему мнению, именно снижение САД на 5 мм рт. ст. и более является самым важным маркером достижения эффективной системной и коронарной вазодилатации. Вторым по значению маркером, как нам представляется, является повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 5 уд/мин и более. К другим признакам, косвенно подтверждающим адекватность дозировки АТФ, можно отнести появление чувства жара в лице, тяжести в голове или животе, онемения в шее, спине, затруднения при дыхании [15, 22]. Мы считаем, что,

если через 2 мин после начала инфузии АТФ САД не снижается минимум на 5 мм рт. ст. от исходного, то необходимо повышение дозы препарата.

Уровни повышения дозировки препарата

Ранее было продемонстрировано, что при внутривенном введении АТФ либо аденозина в дозе 140 мкг/кг/мин у 16–18% пациентов адекватной коронарной вазодилатации не развивается [19, 22, 31]. У таких пациентов нет и снижения АД. Мы полагаем, что в такой ситуации скорость введения АТФ целесообразно в течение минуты увеличить сначала до 175, а в отсутствие снижения АД – и до 210 мкг/кг/мин. Дальнейшее повышение дозировки проводить не следует – это чревато прогрессивным и опасным снижением уровня АД [19].

Регистрация параметров ЭхоКГ

Одни и те же параметры ЭхоКГ должны регистрироваться трижды: а) до начала инфузии АТФ; б) при достижении состояния адекватной коронарной вазодилатации (снижение САД на 5 мм рт. ст. и более), но не ранее чем через 3 мин от начала инфузии; при развитии приступа стенокардии или появлении подъема сегмента ST на ЭКГ на 1 мм и более либо косонисходящей или горизонтальной его депрессии более чем на 1 мм; в) через 5 мин после окончания введения препарата. Отсроченная запись ЭхоКГ позволяет различать краткосрочные и устойчивые изменения оцениваемых показателей (второй вариант характерен для более тяжелого поражения) [5, 8].

Купирование осложнений

Осложнения, которые потенциально могут развиваться при внутривенном введении АТФ, такие же, как и при введении дипиридамола и аденозина. При введении АТФ описаны снижение САД ниже 90 мм рт. ст. (3% случаев), АВ-блокада I–II степени (2%), тяжелый бронхоспазм (0,1%); в такой ситуации прекращение введения АТФ и внутривенное введение эуфиллина позволяют купировать осложнения в течение нескольких секунд [8, 13, 15]. Следует отметить, что осложнения при проведении нагрузочной пробы с АТФ встречаются намного реже, чем при введении добутамина или дипиридамола, и реже, чем при использовании аденозина [6, 13, 19, 22, 29, 32]. Случаев развития инфаркта миокарда, отека легких, АВ-блокады III степени при использовании АТФ в качестве фармакологического стресс-агента не описано; нет упоминаний и о летальных исходах.

Сопутствующие эффекты

При внутривенной инфузии АТФ в 80–84% случаев наблюдаются «малые» сопутствующие эффекты: чувство жара, прилива к лицу, комка в горле, сухости во рту,



+25%

К ДОСТИЖЕНИЮ
ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ
ХС ЛНП^{4*}

ПРОСТО ДОБАВЬ ОТРИО К ЛЮБОМУ СТАТИНУ³



✓ препятствует всасыванию ХС^{**}
в кишечнике и снижает его всасывание на 54 %^{1,2}

✓ добавление эзетимиба к статинам снижает уровень ХС ЛНП
на 25,1% эффективнее^{4*}

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс: (495) 702-95-03

¹ По сравнению с плацебо.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Отрио, таблетки 10 мг.

³ Сусеков А. В., Кобалава Ж. Д., Гуревич В. С. и соавт. 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(5S):47–57.

⁴ Gagne C et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added to Ongoing Statin Therapy for Treatment of Patients With Primary Hypercholesterolemia Am J Cardiol 2002;90:1084–1091.

* ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

** ХС – холестерин

стеснения и покалывания в грудной клетке, тяжести в плече, а также головная боль и тошнота [15, 19, 22, 33, 34]. Эти эффекты появляются одновременно со снижением АД и могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров достижения адекватной вазодилатации. Указанные симптомы в большинстве случаев легко переносятся пациентами и обычно исчезают в течение 1 мин после окончания введения стресс-агента.

В результате анализа перечисленных факторов, осмысления их воздействия на ход и результативность проведения нагрузочного теста, а также опыта первых самостоятельных фармакологических проб с АТФ нами был разработан новый алгоритм проведения стресс-ЭхоКГ с этим стресс-агентом (рис. 1).

Вторым этапом нашего исследования стало тестирование нового алгоритма у 26 пациентов. В целом длительность проведения теста с АТФ, включая саму пробу (15–20 мин), подготовительный и завершающий этап (по 10 мин), обработку записанных данных 4D-ЭхоКГ и построение диаграмм (10 мин), не превысила 50 мин. Сразу следует отметить, что ни в одном из случаев проба не была прекращена досрочно. До пробы уровень САД в среднем составлял $131,6 \pm 20,1$ мм рт. ст., диастолического АД – $63,9 \pm 10,2$ мм рт. ст., а ЧСС – $69,5 \pm 13,9$ уд/мин; во время введения АТФ САД закономерно снижалось в среднем на $16,4 \pm 13,7$ мм рт. ст., а ЧСС возрастала на $12,7 \pm 8,1$ уд/мин. У 5 (19,2%) пациентов введение АТФ в дозе 140 мкг/кг/мин в течение 2 мин не привело к снижению САД на 5 мм рт. ст. и более, повышение дозы до 175 мм рт. ст. на 3-й минуте инфузии у 3 (11,5%) из них

дало желаемый результат. У 2 пациентов для снижения АД и достижения состояния субмаксимальной коронарной вазодилатации пришлось увеличить дозу введения АТФ в конце 3-й минуты инфузии до 210 мкг/кг/мин.

У одного (3,8%) обследуемого при введении АТФ в дозе 175 мкг/кг/мин САД в течение минуты снизилось до 80 мм рт. ст., одновременно с этим появились признаки АВ-блокады II степени. Снижение скорости инфузии до прежнего уровня (140 мкг/кг/мин) через 20 с привело к повышению САД до 95 мм рт. ст. и исчезновению признаков АВ-блокады на ЭКГ. Внутривенное введение эуфиллина не потребовалось. Проба была продолжена, и необходимые данные ЭхоКГ были успешно зарегистрированы. В оставшихся 25 случаях осложнений не отмечено.

Что касается «малых» сопутствующих эффектов на введение АТФ (чувство жара, прилива к лицу, комка в горле, сухости во рту, стеснения и покалывания в грудной клетке, тяжести в плече, жалобы на головную боль и тошноту), то у всех обследованных было отмечено появление хотя бы одного из них (100%). Симптоматика была нерезко выраженной, переносилась довольно легко и самопроизвольно нивелировалась в течение 30 с после окончания введения препарата. Следует отметить, что указанные эффекты во всех случаях появлялись только на фоне снижения АД. До момента снижения АД эти симптомы не регистрировались.

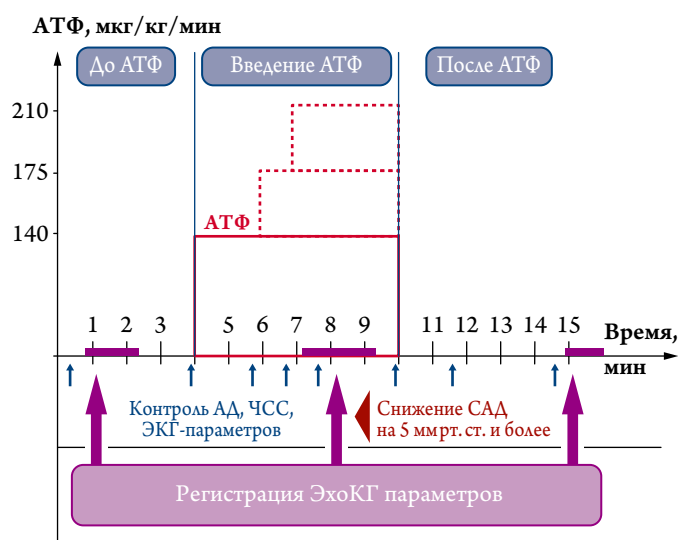
Результатом проведения фармакологических проб стала регистрация объемных ЭхоКГ параметров ЛЖ для выполнения 4D-пространственного спекл-трекинга. Во всех 26 случаях качество записанных объемных кинопетель оказалось приемлемым и для визуальной оценки региональной сократимости миокарда, и для проведения автоматизированного анализа систолической деформации миокарда ЛЖ. Пример высокой четкости полярных диаграмм, полученных при автоматизированном анализе данных 4D-Стресс-ЭхоКГ + ПДЛЖ с АТФ у пациента Х., представлен на рис. 2.

Обсуждение

Требования к вазодилататорам, позволяющие использовать их в фармакологических нагрузочных тестах, весьма строгие – это быстрый ответ на введение, стабильность показателей кровотока в коронарных сосудах, быстрое окончание действия, редкость развития осложнений, быстрота действия антидотов [29]. Всем этим требованиям полностью соответствует АТФ.

АТФ в качестве стресс-агента является эффективным суррогатом широко применяемого аденозина – степень коронарной гиперемии при введении АТФ и аденозина приблизительно одинакова [19, 21, 27]. Идентичность достигаемых вазодилатирующих эффектов обусловлена тем, что при попадании в вену АТФ метаболизируется

Рисунок 1. Алгоритм проведения стресс-ЭхоКГ с АТФ



АТФ – аденозинтрифосфат; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиография.

Рисунок 2. Результаты объемной автоматизированной оценки продольной систолической деформации миокарда левого желудочка (4D пространственный спекл-трекинг), представленные в виде полярных диаграмм у пациента X



Слева направо: до введения АТФ, во время введения АТФ, через 5 мин после введения АТФ, соответственно; G – глобальная продольная деформация миокарда; Пер – передние сегменты левого желудочка; Пер. перер. – передне-перегородочные; Перер. – перегородочные; Ниж. – нижние; После. – задние; Бок. – боковые сегменты).

в аденозиндифосфат, затем в аденозинмонофосфат и, наконец, в аденозин, который и воздействует на рецепторы A_{2a} , приводя к расширению КА [13, 32]. Эффекты в ответ на введение АТФ появляются несколько позже, чем на введение аденозина [21]; эту разницу мы и учли при оптимизации алгоритма введения АТФ. Мы также приняли во внимание, что при слишком малых исходных дозах введения АТФ (менее 140 мкг/кг/мин) кровоток в КА носит флюктуирующий характер [21], что снижает надежность регистрируемых функциональных показателей.

Большей длительностью периода полувыведения (20 с у АТФ против 1 с у аденозина) [13, 22, 27], вероятно, и обусловлена большая продолжительность действия АТФ по сравнению с аденозином. Однако и 20-секундный период полувыведения АТФ не является критичным в плане ограничений к использованию этого препарата в качестве стресс-агента (у дипиридамола, например, период полувыведения достигает 30 мин).

Существующие алгоритмы проведения фармакологической пробы с АТФ предлагают монотонное введение препарата в дозе 150–160 мкг/кг/мин и без учета уровня АД во время введения стресс-агента [11, 13, 15–18, 22, 25]. Однако при таком упрощенном подходе у каждого 5–6-го обследуемого мы не сможем добиться снижения АД, указывающего на достижение субмаксимальной коронарной вазодилатации [13, 19, 21, 31], а полученная у этих пациентов информация не будет отличаться точностью.

Нами предложен гибкий алгоритм дозировки АТФ. В отсутствие снижения АД в ответ на начальную дозу введенного препарата (140 мкг/кг/мин) дозировка ступенчато повышается до 210 мкг/кг/мин. В нашем исследовании

увеличение дозы было выполнено у 5 из 26 человек, и во всех случаях удалось получить желаемый эффект управляемой артериальной гипотонии. Только при такой динамике АД можно проводить запись параметров ЭхоКГ.

В работах, описывающих процедуру нагрузочной пробы с АТФ, весь спектр появляющихся симптомов (снижение АД, учащение пульса, снижение сегмента ST на ЭКГ >1 мм, признаки АВ-блокады, боли в грудной клетке, появление чувства жара, сухости во рту, дискомфорта в эпигастрии, затруднения при дыхании, головокружения) обычно относят к категории осложнений и побочных эффектов [15, 22, 33, 34]. Мы считаем, что необходим дифференцированный подход. Так, к осложнениям мы относим снижение САД менее 90 мм рт.ст. и развитие АВ-блокады II степени. К признакам, указывающим на развитие ишемии во время пробы, относим боли ангинозного характера и повышение либо горизонтальное/косонисходящее снижение сегмента ST на ЭКГ более 1 мм. Неприятные ощущения в грудной клетке и эпигастрии, боли кардиалгического характера, затруднение при дыхании, чувство жара, головокружение мы рассматриваем как обычные эффекты вазодилатации, закономерно появляющиеся при снижении АД.

Тщательная подготовка пациента к проведению пробы, его предварительное ознакомление со спектром симптомов, появляющихся при введении АТФ, активное участие обследуемого в тесте, соблюдение графика нагрузочной пробы, динамический контроль ЭКГ, уровня АД, ЧСС, дифференцированный подход к оценке симптомов, а также гибкое регулирование скорости введения препарата позволяют во всех случаях благополучно пройти все стадии теста и зарегистрировать всю необходимую информацию, полученную при ЭхоКГ.

Итак, при разработке алгоритма мы постарались максимально учесть весь спектр факторов, способных оказать влияние на коронарную вазодилатацию и итоги фармакологической пробы с АТФ. Как нам представляется, оптимизированный алгоритм стресс-ЭхоКГ с АТФ позволит повысить результативность нагрузочной пробы без риска увеличения частоты осложнений.

В заключение следует отметить, что применение АТФ в качестве стресс-агента при ЭхоКГ и других визуализирующих методиках оценки сократимости и перфузии миокарда позволяет в нашей стране заполнить пробел в препаратах, вызывающих перераспределение коронарного кровотока при нагрузочных пробах. Более того, это оказывается экономически целесообразным. Так, стоимость упаковки АТФ, необходимой для проведения фармакологического теста, в 2 раза

ниже стоимости флакона добутамина и в десятки раз – аденозина.

Выводы

1. На основании анализа спектра факторов, влияющих на результативность фармакологической пробы с АТФ, проведена оптимизация алгоритма стресс-эхокардиографии с этим стресс-агентом, предусматривающая возможность ступенчатого повышения дозировки препарата.
2. Апробация нового алгоритма продемонстрировала его безопасность и эффективность при регистрации данных эхокардиографии. Алгоритм может быть рекомендован для использования в диагностической практике.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K et al. Recommendations for Clinical Exercise Laboratories: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(24):3144–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192520
2. Montalescot G, Sechtem W, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd296
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):3097–137. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182776f83
4. Belenkov Yu.N., Oganov R.G. *Cardiology: National guide*. -M.: GEOTAR-Media; 2011. -1232 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1232с]. ISBN 978-5-9704-2767-5
5. Shlyakhto E.V. *Cardiology. National guide*. 2-nd edition. -M.: GEOTAR-Media; 800 p. [Russian: Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. 2-е издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 800с]. ISBN 978-5-9704-2845-0
6. Saidova M.A. Stress echocardiography with dobutamine: possibility of clinical application in cardiac practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(4):73–9. [Russian: Саидова М.А. Стресс-эхокардиография с добутамином: возможности клинического применения в кардиологической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;5(4):73–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-73-79
7. de Jong MC, Genders TSS, van Geuns R-J, Moelker A, Hunink MGM. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2012;22(9):1881–95. DOI: 10.1007/s00330-012-2434-1
8. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *European Heart Journal*. 2008;30(3):278–89. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn492
9. Picano E. *Stress echocardiography*. 6th ed. -London: Springer International Publishing; 689 p. ISBN 978-3-319-20957-9
10. Leone AM, Porto I, De Caterina AR, Basile E, Aurelio A, Gardi A et al. Maximal Hyperemia in the Assessment of Fractional Flow Reserve. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(4):402–8. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.12.014
11. Hosokawa K, Kurata A, Kido T, Shikata F, Imagawa H, Kawachi K et al. Transmural Perfusion Gradient in Adenosine Triphosphate Stress Myocardial Perfusion Computed Tomography. *Circulation Journal*. 2011;75(8):1905–12. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-1144
12. Ohtaki Y, Chikamori T, Hida S, Tanaka H, Igarashi Y, Hatano T et al. Clinical characteristics in patients showing ischemic electrocardiographic changes during adenosine triphosphate loading single-photon emission computed tomography. *Journal of Cardiology*. 2010;55(3):370–6. DOI: 10.1016/j.jjcc.2009.12.008
13. Miyagawa M, Miyauchi E, Ishimura H, Tanabe Y, Kido T, Kurata A et al. Quantification of Coronary Flow Reserve by 15O-Water PET with ATP Stress; from a Practical Application Perspective. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2016;2(1):58–60. DOI: 10.17996/ANC.02.01.58
14. Kurbatov V.P., Hansel N.R., Obedinskij A.A., Mironenko S.P., Osiev A.G. Assessment of violations of myocardial perfusion method magnetic-resonance tomography with adenosine-based-stress test in a pool of blood supply to the right coronary artery when substantiating evidence to endovascular recanalization. *Radiology - Practice*. 2012;4:27–34. [Russian: Курбатов В.П., Гензель Н.Р., Обединский А.А., Мироненко С.П., Осиев А.Г. Оценка нарушений перфузии миокарда методом магнитно-резонансной томографии с аденозиновым стресс-тестом в бассейне кровоснабжения правой коронарной артерии при обосновании показаний к эндоваскулярной реканализации. Радиология – Практика. 2012;4:27–34]
15. Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B., Karpov Yu.A. Adenosine triphosphate stress ^{99m}Tc-MIBI single-photon emission computed tomography in the diagnosis of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2013;53(2):91–6. [Russian: Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагно-

- стике ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2013;53(2):91–6. PMID: 23548397]
16. Karpova I.E., Samoilenko L.E., Soboleva G.N., Sergienko V.B., Karpov Yu.A., Chernisheva I.E. et al. Adenosine Triphosphate Stress ^{99m}Tc-MIBI Single-Photon Emission Computed Tomography in the Diagnosis of Myocardial Ischemia in Patients With Microvascular Angina. *Kardiologiya*. 2014;54(7):4–8. [Russian: Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А., Чернышева И.Е. и др. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных с микроваскулярной стенокардией. Кардиология. 2014;54(7):4–8]
17. Mochula A.V., Zavadovsky K.V., Andreev S.L., Lishmanov Yu.B. Dynamic single-photon emission computed tomography as a method of identification of multivessel coronary artery disease. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2016;97(5):289–95. [Russian: Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016;97(5):289–95]. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-5-289-295
18. Zavadovsky K.V., Mishkina A.I., Mochula A.V., Lishmanov Yu.B. The method for correction of motion artefacts to improve myocardial perfusion imaging. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017;7(2):56–64. [Russian: Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В., Лишманов Ю.Б. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017;7(2):56–64]. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-2-56-64
19. Jeremias A, Filardo SD, Whitbourn RJ, Kernoff RS, Yeung AC, Fitzgerald PJ et al. Effects of intravenous and intracoronary adenosine 5'-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics. *Circulation*. 2000;101(3):318–23. DOI: 10.1161/01.cir.101.3.318
20. Kaneko K, Ito M, Takanashi T, Hashizume E, Owashi K, Kaneko H et al. Computed tomography and scintigraphy vs. cardiac catheterization for coronary disease screening prior to noncardiac surgery. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2010;49(16):1703–10. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3507
21. De Bruyne B, Pijls NHJ, Barbato E, Bartunek J, Bech J-W, Wijns W et al. Intracoronary and Intravenous Adenosine 5'-Triphosphate, Adenosine, Papaverine, and Contrast Medium to Assess Fractional Flow Reserve in Humans. *Circulation*. 2003;107(14):1877–83. DOI: 10.1161/01.CIR.0000061950.24940.88
22. Saab R, Hage FG. Vasodilator stress agents for myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017;24(2):434–8. DOI: 10.1007/s12350-016-0408-4
23. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2005;1(2):219–27. PMID: 19758907
24. Fukai T, Koyanagi S, Tashiro H, Ichiki T, Tsutsui H, Matsumoto T et al. Adenosine triphosphate stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. *American Journal of Cardiac Imaging*. 1995;9(4):237–44. PMID: 8680139
25. Harada M, Okura K, Nishizawa S, Inoue T, Sakai H, Lee T et al. Detection of coronary artery disease by adenosine triphosphate stress echocardiography: comparison with adenosine triphosphate stress thallium myocardial scintigraphy and coronary angiography. *Journal of Cardiology*. 1998;32(3):163–71. PMID: 9783237
26. Tsang K, Chan WS, Shiu C, Chan M. The safety and tolerability of adenosine as a pharmacological stressor in stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging in the Chinese population. *Hong Kong Medical Journal*. 2015;21(5):524–7. DOI: 10.12809/hkmj144437
27. Comacanello I, Palazuelos J, Bravo N, Garciavelloso M. Myocardial perfusion imaging with adenosine triphosphate predicts the rate of cardiovascular events. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006;13(3):316–23. DOI: 10.1016/j.nuclcard.2006.02.010
28. Fedotova A.V. Compliance: effective doctor-patient communication. *Effective pharmacotherapy*. 2009;18:16–7. [Russian: Федотова А.В. Комплаенс: эффективная коммуникация «врач-пациент». Эффективная фармакотерапия. 2009;18:16–7]
29. Hau W. Fractional flow reserve and complex coronary pathologic conditions. *European Heart Journal*. 2004;25(9):723–7. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.019
30. Pijls NHJ. Fractional Flow Reserve to Guide Coronary Revascularization. *Circulation Journal*. 2013;77(3):561–9. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-0161
31. Karamitsos TD, Ntusi NA, Francis JM, Holloway CJ, Myerson SG, Neubauer S. Feasibility and safety of high-dose adenosine perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12(1):66. DOI: 10.1186/1532-429X-12-66
32. Cho S-G, Jabin Z, Bom HH-S. Safer stress tests for myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019;26(2):629–32. DOI: 10.1007/s12350-017-1083-9
33. He Q, Yao Z, Yu X, Qu W, Sun F, Ji F et al. Evaluation of (99m) Tc-MIBI myocardial perfusion imaging with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *Chinese Medical Journal*. 2002;115(11):1603–7. PMID: 12609070
34. Tang G. GW26-e2979 Side Effects of Adenosine Triphosphate Stress in Pharmacological Stress Myocardial Perfusion Imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(16):C258–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1006

Поступила 12.12.18 (Received 12.12.18)

Кулагина Т. Ю.¹, Беленков Ю. Н.², Сандриков В. А.¹

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

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

НОВЫЕ АЛГОРИТМЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Ключевые слова: эхокардиография, функция левого желудочка, векторный анализ, внутрисердечные потоки крови.

Ссылка для цитирования: Кулагина Т. Ю., Беленков Ю. Н., Сандриков В. А. Новые алгоритмы оценки функции миокарда по данным эхокардиографии. Кардиология. 2019;59(11):48–55.

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена новому методологическому подходу к оценке функции миокарда и левого желудочка в целом с помощью современных методов обработки ультразвуковых изображений, получаемых с помощью эхокардиографии. Представлены теоретические предпосылки для разработки нового направления и математические выкладки, на основе которых получены количественные параметры оценки функции миокарда и потоков крови внутри полостей сердца. Основоположающим принципом в оценке этих параметров послужило использование фазовой структуры сердечного цикла.

Kulagina T. Yu.¹, Belenkov Yu. N.², Sandrikov V. A.¹

¹ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

NEW ALGORITHMS FOR EVALUATION MYOCARDIAL FUNCTION ACCORDING TO ECHOCARDIOGRAPHY

Keywords: echocardiography; left ventricular function; vector analysis technique; intracardiac blood flows.

For citation: Kulagina T. Yu., Belenkov Yu. N., Sandrikov V. A. New Algorithms for Evaluation Myocardial Function According to Echocardiography. Kardiologiia. 2019;59(11):48–55.

SUMMARY

The article is devoted to the novel methodological approach to assessment of function of the myocardium and the left ventricle as a whole with the help of modern methods of processing ultrasound images obtained by echocardiography. It contains presentation of theoretical prerequisites for elaboration of a new direction, as well as mathematical computations basing on which quantitative parameters for assessment of myocardial function and blood flows within chambers of the heart were obtained. The fundamental principle in assessing these parameters was the use of the phase structure of the cardiac cycle.

Information about the corresponding author: Kulagina Tatyana Yu. – MD. E-mail: takula@list.ru

Феноменологические закономерности функции сердца во многом определяются состоянием и работой его мышечных волокон в пространстве координат длина–сила–скорость–время [1]. Как правило, изменения в механизмах регуляции функции сердца в норме и при патологии носят адаптивный характер. Это гиперфункция, гипертрофия, перегрузка сердца объемом, сопротивлением и коронарная недостаточность. Все они могут привести к острой и хронической сердечной недостаточности [2, 3]. Тем не менее существуют разногласия в интерпретации и оценке функции сердца, что приводит к трудностям в определении характеризующих их параметров.

Известно, что сокращение сердца сопровождается циклическими изменениями его объемов и конфигу-

раций, которые отражают механическую деятельность этого органа. Вполне естественно, что между геометрией этих изменений и внутрисердечной гемодинамикой должна проследиваться количественная взаимосвязь. Объективная регистрация сокращений сердца с одновременной оценкой гемодинамики служит ключом к анализу поцикловой работы сердца. Однако на практике проблема заключается в том, что точная документация стереометрической динамики достаточно сложна. Изучение линейных и нелинейных характеристик сокращений сердца выполняли с помощью построения и оценки векторов смещения. Отдавая себе отчет в сложности проблемы, мы подошли к ее решению с новых позиций, позволивших на основе регистрации локальных изменений скорости

смещения миокарда воссоздавать целостную картину механики сердца не только по направлению и величине векторов, но и с помощью построения диаграмм.

Ультразвуковые методы исследования в настоящее время обладают наибольшим преимуществом перед другими методами (неинвазивность, радиологическая безопасность и пр.), а знание физических свойств ультразвука, а также использование различных физических и медикаментозных нагрузок дает возможность получения достаточного представления о функции миокарда и сердца в целом. Таким образом, данное направление, несомненно, является перспективным со многих точек зрения и, в первую очередь, это возможность точного диагноза и оценки функции миокарда на текущий момент исследования [4, 5].

Цель исследования: разработка новых методологических подходов в оценке функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии с учетом цикловой работы сердца.

Анализ и методика алгоритмов оценки функции миокарда

Работа основана на клинических исследованиях с патологией сердца более чем у 2 тыс. пациентов (приобретенные пороки сердца, ишемическая болезнь, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия), а также более 100 здоровых добровольцах. В исследовании использовали приборы Vivid E9.

Метод слежения за движением контура ЛЖ по образующим его точкам на сериях ультразвуковых изображений

Рассматривая движение точки на серии ультразвуковых изображений, мы подразумеваем слежение за отдельными спекл-структурами изображений (рис. 1).

Фрагмент перегородки желудочка (с увеличением) на двух соседних кадрах динамической серии отражает следующую картину: часть пикселей, которые образуют

текстурные (пятнистые) или спекл-структуры, на изображении находятся в движении, т.е. существуют сдвиг и изменение формы текстурных образований при смене кадров. На двух соседних кадрах обведены исходный и измененный (из-за движения) спеклы ультразвукового изображения. Считается, что движение спеклов на ультразвуковом изображении совпадает с движением тканей в исследуемой области.

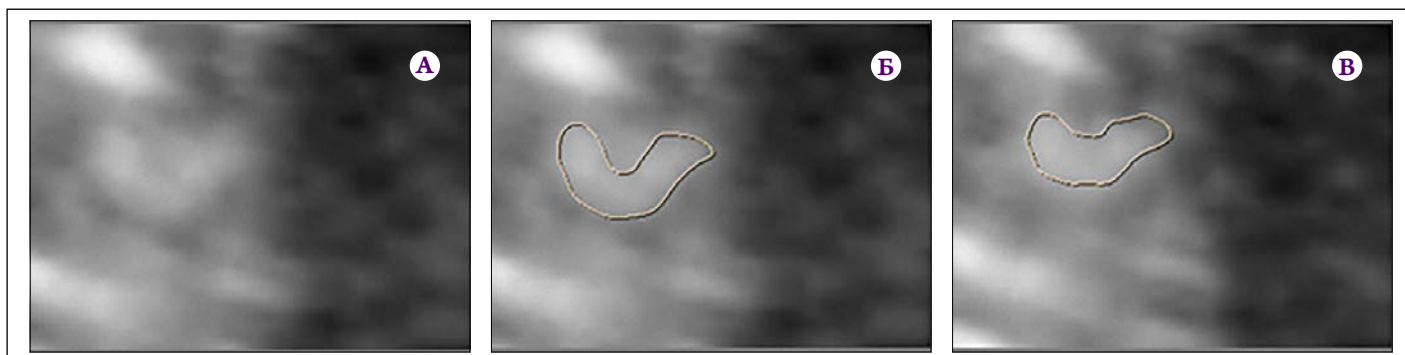
В настоящее время существует несколько математических методов слежения за объектами на динамических сериях изображений. Идеология всех этих методов представляется в виде решения задачи на поиск минимума функционала, представляющего разность между последовательно расположенными изображениями серии. Пусть яркость пикселя в точке (x, y) на кадре с индексом n будет обозначаться $I_n(x, y)$. Тогда при рассматривании небольшой области спекла вокруг точки (x, y) на двух соседних кадрах возможно минимизировать следующую функцию:

$$Y(x, y) = \sum_{\Omega} (I_n(x + \Delta x, y + \Delta y) - I_{n+1}(x, y))^2 \quad [1],$$

где Ω – небольшая (сопоставимая с размером спекла) прямоугольная область на изображении вокруг точки (x, y) . Под минимизацией функционала подразумевается необходимость найти такие значения Δx и Δy , чтобы функция $Y(x, y)$ приняла минимальное значение. Структура спеклов является достаточно гладкой, однако для более надежной работы и избавления от случайных шумов изображения перед обработкой сглаживаются фильтром Гаусса.

Основная проблема слежения за контуром эндокарда желудочка состоит в том, что ультразвуковой сигнал нестабилен на протяжении всего цикла сокращения. В различные фазы сокращения определенные сегменты могут сильно деформироваться, и точки, за которыми производится слежение, могут сближаться настолько, что, с точки зрения алгоритма слежения, они сливаются. Разработан метод, который сохраняет гладкость контура и удерживает точки, не позволяя им как соединяться, так и «разбегаться» друг от друга. С подобной задачей хорошо справляется сглаживание ядром Гаусса, только в дан-

Рисунок 1. Детализация спекл-структур ультразвукового изображения (с использованием увеличения) в области перегородки левого желудочка (А), отслеживание движения спекл-структуры миокарда в выбранной области: оконтуренная область спекл-структуры (Б), она же видоизмененная в последующем кадре (В)



ном случае необходимо на каждой итерации алгоритма сглаживать как пространственное положение точек, так и временное (из соображений, что на двух ближайших по времени регистрации изображениях скорость движения точки меняется незначительно).

Пусть $P_N(J)$ – координата J -й точки контура на изображении с индексом N , а G – ядро Гаусса с размером M , тогда сглаживание по пространственным координатам может быть описано соотношением:

$$P_N(J) = \frac{1}{M} \sum_{K=1}^M G(K) \times P_N(J+K - \frac{M}{2}) \quad [2].$$

Такое же соотношение, только для временного сглаживания, будет иметь вид:

$$P_N(J) = \frac{1}{M} \sum_{K=1}^M G(K) \times P_{(N+K - \frac{M}{2})}(J) \quad [3].$$

Как видно из последнего соотношения, сглаживание по времени применяется после того, как становятся известны координаты контура на ближайших M -изображениях к кадру с индексом N .

Путем автоматического, интерактивного сегментирования описывается контур ЛЖ на динамических сериях ультразвуковых изображений (рис. 2, А). Построенный контур в каждом из апикальных сечений разбивается на 6 сегментов (рис. 2, Б) в соответствии с принятой 18-сегментной моделью анатомического строения ЛЖ (2 базальных, 2 срединных и 2 верхушечных сегмента):

При сканировании из апикальной позиции верхушечные сегменты ЛЖ находятся ближе всего к датчику, который плотно прилегает к поверхности тела, и совершают синхронные с датчиком движения. По этой причине получается, что верхушечные сегменты сердца как бы выключаются из сокращения, что не соответствует общепринятым представлениям о движении и сокращении верхушки желудочка.

Чтобы включить в рассмотрение движение верхушки, мы перевели систему отсчета движения контура желудочка из точки контакта датчика с поверхностью тела в точку центра масс контура ЛЖ. Движение центра масс желудочка определяется соотношением:

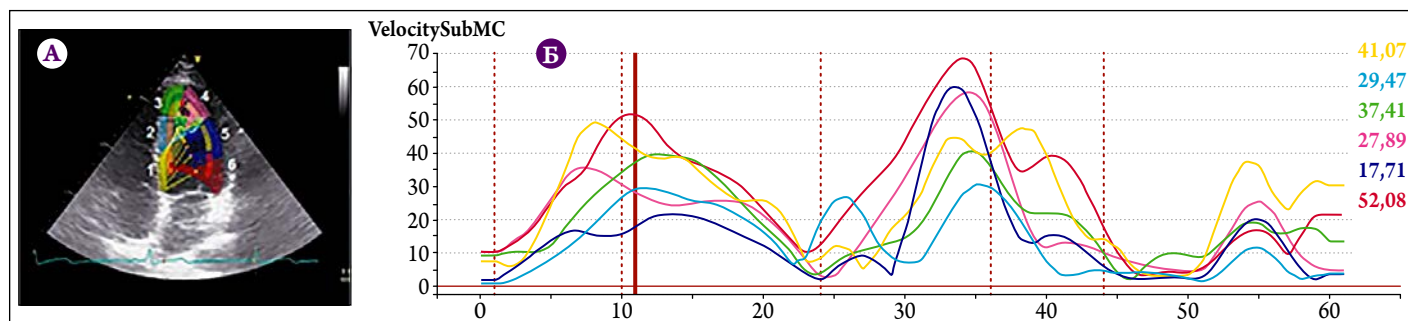
$$M_N(x, y) = \frac{1}{J} \sum_j P_N(x, y) \quad [4],$$

где j – точки контура. Это позволяет оценивать скорость движения центра масс контура желудочка и более корректно рассматривать движение верхушечных сегментов наравне с остальными сегментами.

По информации о движении сегментов рассчитываются следующие параметры: скорость смещения миокарда (в каждом из сегментов); нормальная составляющая скорости смещения миокарда; тангенциальная составляющая скорости смещения миокарда; конечный систолический и конечный диастолический объемы ЛЖ; скорость и ускорение изменения объема полости ЛЖ; размер длинной оси ЛЖ; скорость изменения длинной оси ЛЖ в течение сердечного цикла и др.

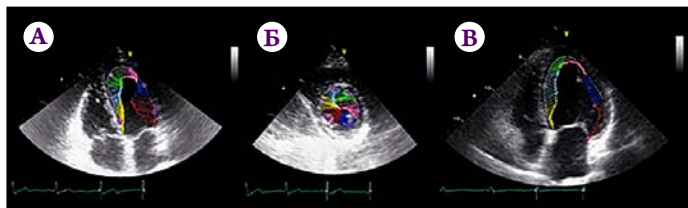
Получаемая информация позволяет выполнять расчеты вращательного движения сердца и приблизиться к оценке силы сокращения миокарда через кинетическую энергию. Идеологически данное исследование связано с физиологическими и физическими свойствами сердца. Вязкоупругие свойства миокарда могут быть оценены по следующим параметрам: релаксация напряжения при постоянной деформации; изменение деформации при постоянной нагрузке; определение циклических «деформаций»; скорость распространения механических волн. По скорости вектора движения контура в зависимости от периода сердечного цикла определено 3 типа

Рисунок 2. Ультразвуковое изображение левого желудочка в апикальной 4-камерной позиции (фаза максимальной скорости изгнания крови в аорту)



А – сегменты левого желудочка с цветной маркировкой точек: 1 и 6 – базальный отдел; 2 и 5 – срединные сегменты; 3 и 4 – верхушечные сегменты; Б – кривые векторов скоростей смещения миокарда у здорового человека в течение одного сердечного цикла. Вертикальные маркеры: белые пунктирные линии соответствует обозначенным фазам, красная линия соответствует максимальному изгнанию (шкала справа отражает скорости в текущий момент времени). По оси X – частота кадров в одном кардиоцикле, по оси Y – скорость смещения миокарда (мм/с). Цвет векторов: желтый – перегородочный базальный сегмент; голубой – перегородочный срединный; зеленый – перегородочный верхушечный; малиновый – боковой верхушечный; синий – боковой срединный; красный – боковой базальный.

Рисунок 3. Типы сокращения миокарда: продольный (А), поперечный (Б) и смешанный (В) в фазу максимального изгнания



сокращения сердечной мышцы: продольный; поперечный и смешанный (рис. 3).

При этом максимальный угол ротации (ϕ) наблюдается только в период изгнания. Действительно, во время систолы срединный уровень миокарда вращается в противоположную сторону по сравнению с базальным отделом и верхушкой. При этом углы ротации в эндокардиальных и эпикардиальных слоях направлены также в противоположном направлении. Такое сокращение миокарда приводит к направленному изменению потоков крови во время систолы желудочков.

Вектор скорости движения точки контура определяется из соотношения:

$$V_N(J) = \frac{P_{N+1}(J) - P_N(J)}{\Delta t} \quad [5],$$

где время между кадрами Δt определяется по данным, сохраняемым вместе с ультразвуковой серией изображений, в стандарте DICOM.

На экране монитора отображается динамическая серия движения стенок ЛЖ за сердечный цикл, графики, характеризующие движение контура, годографы, средства управления с отображением информации, вычислением и графическим представлением характеристик сокращения миокарда.

Графики с кривыми разного цвета описывают характеристики различных сегментов желудочка; графики, отображающие одну кривую, – интегральную характеристику желудочка сердца.

Известно, что миокард – неоднородная сферическая оболочка, в связи с чем эластическая жесткость стенки миокарда желудочка зависит от напряжения, относительного объема миокарда, а также от величины объемной жесткости (V_{dp}/dv). Имея в своем распоряжении значения скорости смещения миокарда, а также скорости изменения объема и заполнения желудочка, мы дополнительно оценивали скорости по векторам – нормальную (V_n) и тангенциальную (V_t).

Для определения проекций скорости вдоль контура желудочка находим прямую, которая наилучшим образом совпадает с касательной к контуру прямой. Эта прямая задает ось для вычисления тангенциальной составляющей вектора скорости (V_t). Перпендикулярная прямая

к найденной прямой задает ось для вычисления нормальной составляющей вектора скорости (V_n):

$$\begin{aligned} V_t(J) &= V_N(J) \times \cos(\alpha) \\ V_n(J) &= V_N(J) \times \sin(\alpha) \end{aligned} \quad [6].$$

Пара кривых V_t и V_n для любой точки контура задает точное направление и величину вектора скорости смещения миокарда. При этом скорость V_t определяет скорость движения вдоль длинной оси ЛЖ, а скорость V_n определяет движение сегмента внутрь или наружу от полости желудочка.

Используя новый подход к оценке сокращения миокарда, мы выполнили обработку двухмерных серошкальных изображений в разработанной программе исследования скорости смещения миокарда.

Для более детальной оценки сократительной функции проведен поцикловый анализ сердечной механики. Он не только подразумевает временной анализ собственно движения, но включает также механику сокращения и расслабления стенок сердца, изменения его объемов и геометрии наружной и внутренней поверхности во все периоды сердечного цикла (рис. 4).

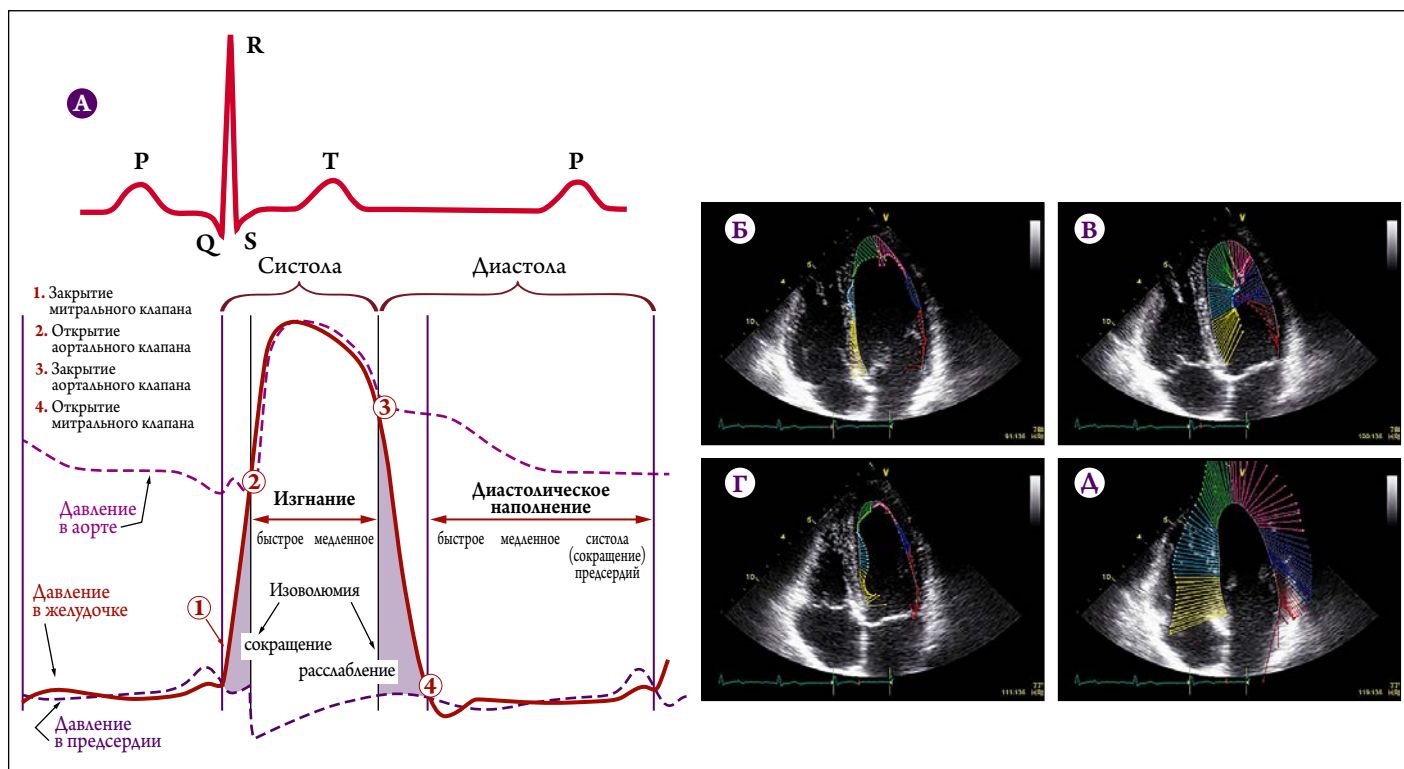
В фазу изоволюмического напряжения (см. рис. 4, Б) поддерживается постоянство объема и не отмечается выраженной динамики геометрии внутренних и внешних поверхностей сердца. Направление векторов ориентировано относительно верхушки ЛЖ, при этом длина и значение векторов небольшие.

В фазу максимального изгнания (см. рис. 4, В) мы видим максимально большие значения векторов и их длины, а направление векторов строго ориентировано к верхушке ЛЖ.

Фаза изоволюмического расслабления (см. рис. 4, Г) – энергозависимый процесс, во время которого происходит обеспечиваемое АТФ расхождение актиномиозиновых нитей с уменьшением активных деформаций кардиомиоцитов. Однако на этом этапе имеются явления активного изменения геометрии желудочков, т.е. часть явлений не сводится к пассивному расслаблению миокарда. В этот период векторы смещения имеют минимальные значения и направлены к основанию сердца в базальном отделе. В фазу ранней диастолы (см. рис. 4, Д) все векторы сегментов ЛЖ направлены к основанию сердца, тем самым ЛЖ как бы «руками захватывает» притекающий объем крови. Таким образом, отмечается присасывающий момент сердца.

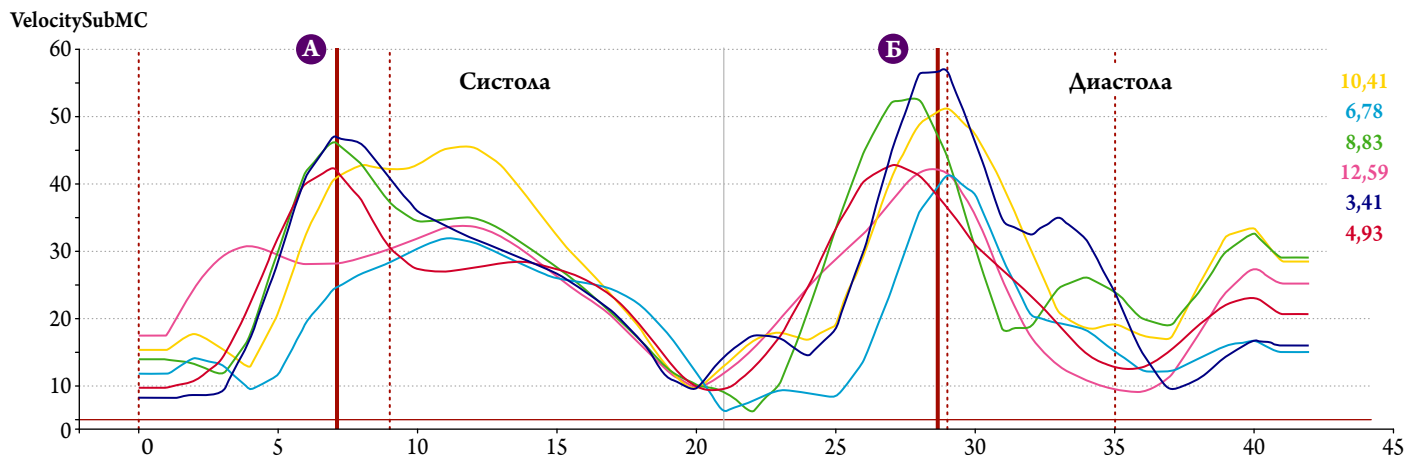
Для описания и оценки особенностей локальной сократимости ЛЖ в норме и при патологии, кроме количественной оценки скоростей смещения миокарда в каждом из сегментов ЛЖ, определялось время для каждого из сегментов. Этот анализ предлагается в качестве инструмента количественной оценки диссинхронности сокращения сегментов ЛЖ.

Рисунок 4. Поцикловый анализ сердечной механики



Схематичное изображение фазовой структуры сердечного цикла (из M. Noble. Circ Re 1968;23:663-670). (А) Норма. Векторы смещения миокарда: в фазу изоволюмического напряжения (Б – точки 1–2); в фазу максимального изгнания (В – от точки 2); в фазу изоволюмического расслабления (Г – точки 3–4); в фазу ранней диастолы (Д – от точки 4). Цвет векторов: желтый – перегородочный базальный сегмент; голубой – перегородочный средний; зеленый – перегородочный верхушечный; малиновый – боковой верхушечный; синий – боковой средний; красный – боковой базальный. Цвет векторов соответствует цвету кривых.

Рисунок 5. Кривые скоростей смещения миокарда у здорового человека в фазу максимального изгнания (А) и ранней диастолы (Б) за один сердечный цикл (маркеры)



Вертикальный маркер (красная линия) соответствует обозначенным фазам. По оси X – частота кадров, по оси Y – скорость смещения. Цвет кривых см. обозначения к рис. 2, 4

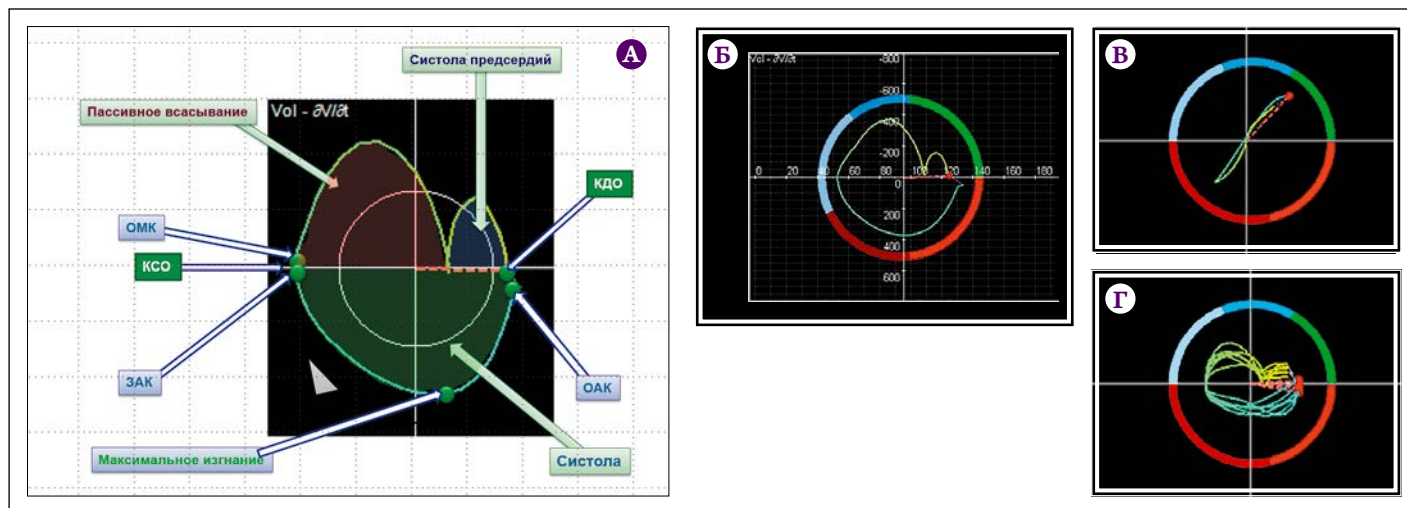
На рис.5 отражены кривые скоростей смещения миокарда за один сердечный цикл. Каждый сегмент ЛЖ кодируется определенным цветом соответственно 18-сегментной модели. Устанавливается вертикальный маркер (красная линия) на интересующую фазу или пик, в результате регистрируются количественные значения скорости на текущий момент.

Диаграмма поток–объем

Для поциклового анализа механики сердца применили новый метод регистрации деформаций эпикарда, основываясь на построении двух- и трехмерных рабочих диаграмм [1, 6].

Диаграмма (рис.6) представляет собой график, показывающий взаимосвязанные процессы по изменению

Рисунок 6. Диаграммный метод оценки механики сердца за сердечный цикл



А – схема диаграммы поток–объем. ОМК – открытие митрального клапана; ЗАК – закрытие аортального клапана; ОАК – открытие аортального клапана; Б – диаграмма поток–объем. По оси абсцисс – значения объема левого желудочка (мл), по оси ординат – скорость изменения объема (мл/с); В – диаграмма, описывающая изменение геометрии и величины длинной оси желудочка сердца за цикл; Г – изменение нормальных скоростей сегментов в зависимости от изменения объема.

двух параметров, характеризующих процесс сокращения сердца во время сердечного цикла.

Диаграмма строится автоматически по временным графикам параметров. Годограф представляет собой замкнутую кривую, описывающую фазы систолы (часть кривой, расположенная под осью абсцисс) и диастолы (верхняя часть кривой, расположенная над осью абсцисс). Фазы определяются автоматически по электрокардиограмме, динамике изменения объема и скорости изменения объема. На диаграмме различными цветами обозначены фазы сокращения и расслабления желудочка.

Диаграмма включает все периоды сокращения, но наиболее значимыми для количественной оценки являются фаза максимального изгнания и фаза ранней диастолы. Вид и форма (ее паттерн) кривой характерны для описания сокращения здорового сердца и имеют значимые отличия при различной патологии.

Площадь (объем ЛЖ) была представлена в виде диаграммы вместе с первой производной (скоростью изменения площади, отражающей поток) с целью получения графика петли для всего желудочка. У петель, созданных таким образом, по оси абсцисс отображены значения объема ЛЖ (см. рис. 6, А), а по оси ординат – скорость изменения объема ЛЖ за единицу времени ($dVol/dt$). Следовательно, выражения, указывающие на ранний/поздний диастолический/систолический максимум потоков, означают на самом деле максимум потоков при малых/больших объемах ЛЖ соответственно.

Для раскрытия физиологического смысла диаграммы необходимо ее формализованное описание. С этой целью на диаграмме отмечаем характерные точки, имеющие физиологический смысл: периоды откры-

тия и закрытия клапанов желудочка, систолу левого предсердия и ЛЖ и экстремальное значение давления и длин сегментов миокарда. Экстремальные значения длин сегментов миокарда в норме совпадают с окончанием систолы и диастолы. Максимальное значение длины приходится на область конечных диастолических значений, минимальное – на область конечных систолических.

У здоровых людей диаграмма поток–объем состоит из систолического изменения потока и объема крови, которые приходятся на фазу ранней систолы. При этом самая нижняя точка на диаграмме соответствует систоле ($dVol/dt$ [с]). Диастолические изменения потока и объема при наполнении ЛЖ наблюдаются преимущественно в фазу ранней диастолы или пассивного всасывания.

С одной стороны, полученные изображения характеризуют изменения потока и объема желудочка за сердечный цикл, а с другой – скорости смещения миокарда в базальном, срединном и верхушечном отделах ЛЖ.

Кроме визуальной информации данная диаграмма содержит и количественную информацию, отражающую функцию миокарда и клапанного аппарата сердца. К числу таких критериев, присутствующих в диаграммах, относятся отклонение участков диаграммы, соответствующих заполнению и изгнанию крови из желудочков.

Так, на диаграмме поток–объем разница между конечным диастолическим и конечным систолическим объемами характеризует величину ударного выброса с характеристикой пред- и посленагрузки. Физический смысл диаграммы подразумевает эквивалент работы сердца за один цикл, в связи с тем, что площадь под диаграммой является отражением работы. Такая диаграмма имеет большое

значение для понимания механизма сокращения ремоделированного ЛЖ у больных с дисфункцией миокарда. Диаграмма на рис. 6, Г отражает особенности регионарной сократимости ЛЖ и вклад каждого из сегментов в общее изменение объема ЛЖ.

Использование графиков скорости и ускорения изменения объема ЛЖ в течение сердечного цикла позволяет выделить изменения кинетической энергии ЛЖ, ускорения изменения объема ЛЖ и скорости изменения объема ЛЖ.

Количественная характеристика кровотока в ЛЖ

Для количественных характеристик кровотока в ЛЖ выполняли цветное доплеровское картирование (ЦДК) с полями скоростей изменяющихся потоков внутри полости на протяжении нескольких сердечных циклов. Для верификации, корректировки и оценки турбулентности в ЛЖ регистрировали скорости кровотока в различных отделах ЛЖ – в области фиброзного кольца, срединной и верхушечной областях. Специфика доплеровского исследования имеет ряд ограничений. Во-первых, данная методика позволяет измерить только скорости в направлении к датчику или от датчика. Во-вторых, существует ограничение на максимальную скорость, которую способен определить датчик. Если интервал между импульсами мал, а измеряемая скорость велика, то изменение фазы может превысить полный период и происходит так называемое заворачивание. Для восстановления фазы использовались априорные знания об исследуемом поле. Поскольку исследуемое поле – поток жидкости, то берутся гладкость и непрерывность искомого решения. Для поиска фазы решается задача минимизации функционала с регуляризирующими членами, отвечающими за решения. Минимизация проводится с помощью метода сопряженных градиентов. Выбор параметров метода и анализ результатов его работы были проведены на ультразвуковых снимках пациентов со здоровым сердцем и снимках пациентов с различными заболеваниями [7–10].

ЦДК имеет ограничение на скорость получения кадров – не более 15–20 кадров в секунду при измерении ЛЖ целиком. Для изучения внутрисердечных процессов этой скорости недостаточно. Для исследования потоков снимается видеофайл продолжительностью от 3 до 5 сердечных циклов, по которым генерируется усредненный цикл, содержащий 30 кадров.

Для определения потоков решается уравнение неразрывности жидкости в каждой точке внутри ЛЖ [3]. Предполагается, что наблюдаемые потоки являются двухмерными и лежат в плоскости исследования. Решение, как и при восстановлении фазы, ищется как минимизация функционала, на который накладываются ограничения

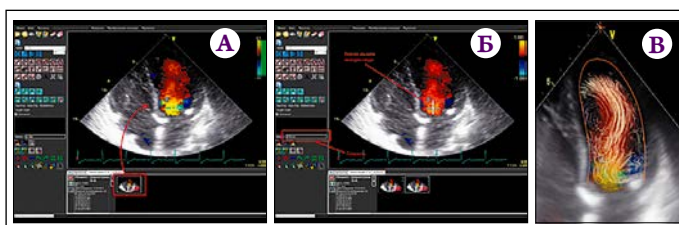
на гладкость и непрерывность в виде регуляризирующих членов. Сложная геометрия полостей сердца в сочетании с пульсирующим потоком и нестационарным движением створок клапанного аппарата приводят к сложным процессам течения крови. В связи с этим возникает проблема по новому представлению пространственно-временной динамики кровотока в полостях сердца у пациентов с сердечной недостаточностью.

В целях определения градиентов давления решается уравнение движения из системы уравнений Навье–Стокса. Для решения уравнения необходимо знать характер течения и вязкость крови. Внешние силы (в данном случае гравитация) не учитывались, поскольку они не оказывают заметного влияния на давление в масштабах ЛЖ. Вязкость крови берется равной 3,88 мПа, что соответствует вязкости крови здорового человека. Для решения уравнения использовалось интегрирование через преобразование Фурье.

Обработка изображений, зарегистрированных в режиме ЦДК, производится в специально разработанном подмодуле программного комплекса «Мультивокс» в автоматизированном режиме (рис. 7). После того как были вычислены трехмерные потоки крови, была зафиксирована двухмерная плоскость, для которой было сгенерировано виртуальное ультразвуковое исследование. Плоскость сканирования имитировала 3-камерное положение датчика. Скорость кадров была ограничена до 14,29 кадра в секунду (всего 100 кадров на 7 сердечных циклов). Такая частота кадров является обычной для реальных ультразвуковых исследований в режиме цветовой доплерографии.

В основе анализа лежит информация в виде скорости кровотока, векторов скорости смещения, линии оси кровотока, движения стенок и других переменных в течение сердечного цикла. Основоположающим в оценке этих параметров является использование фазовой структу-

Рисунок 7. Экран монитора персонального компьютера в режиме обработки цветowych доплеровских изображений на этапах оцифровки изображений: слева панель инструментов, в центре – рабочее окно, внизу – загружаемые из базы данных изображения



А – загрузка исходного изображения в рабочее окно программы; Б – оцифрованное изображение с полями скоростей внутри левого желудочка; В – окончательный вариант потоков крови в левом желудочке.

Кочетков А. И.¹, Остроумова О. Д.¹, Борисова Е. В.², Пиксина Г. Ф.²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ им. Е. О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Ключевые слова: вариабельность артериального давления, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, барорефлекс, жесткость артерий, старение, брадикинин, периндоприл, амлодипин.

Ссылка для цитирования: Кочетков А. И., Остроумова О. Д., Борисова Е. В., Пиксина Г. Ф. Механизмы формирования вариабельности артериального давления и возможности антигипертензивных препаратов в ее коррекции. Кардиология. 2019;59(11):56–65.

РЕЗЮМЕ

Вариабельность артериального давления (ВАД) – это колебания артериального давления (АД) за определенный промежуток времени под воздействием различных факторов. Актуальность вопроса повышенной ВАД обусловлена предиктивной ценностью данного параметра как фактора риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений. Доказано, что в возникновении повышенной ВАД ведущую роль играют нарушения в функционировании барорефлекторного аппарата магистральных артерий, которые, в свою очередь, опосредованы повышением жесткости сосудистого русла, эффектами ангиотензина II и симпатической части вегетативной нервной системы, дисфункцией эндотелия, дефицитом оксида азота и процессами старения в том числе сосудистого. Преимущества в коррекции повышенной ВАД имеют антигипертензивные препараты, воздействующие на максимальное количество патофизиологических звеньев ее повышения. Такими препаратами являются периндоприл и амлодипин, которые способны влиять практически на весь спектр причин возникновения повышенной ВАД и оптимальным образом снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Kochetkov A. I.¹, Ostroumova O. D.¹, Borisova E. V.², Pixina G. F.²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Research Center, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital named after E. O. Mukhin, Moscow, Russia

MECHANISMS FOR THE DEVELOPMENT OF BLOOD PRESSURE VARIABILITY AND THE POTENTIAL OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS IN THEIR CORRECTION

For citation: Kochetkov A. I., Ostroumova O. D., Borisova E. V., Pixina G. F. Mechanisms for the Development of Blood Pressure Variability and the Potential of Antihypertensive Drugs in Their Correction. Kardiologiia. 2019;59(11):56–65.

SUMMARY

Blood pressure variability (BPV) is the fluctuations of blood pressure over a certain period of time under the influence of various factors. The issue of increased BPV is of particular clinical importance due to high predictive value of this parameter as a risk factor for fatal and non-fatal cardiovascular, cerebrovascular and renal events. It is proved that in the BPV increasing, the key role is played by impairments in arterial baroreflexes, which, in turn, are mediated by increased vascular stiffness, impact of angiotensin II and the sympathetic nervous system, endothelial dysfunction, nitric oxide deficiency and aging, including the vascular aging. Antihypertensive drugs that targeting largest amount of pathophysiological mechanisms in BPV increasing have a most advantages in correcting excessive pressure fluctuations. In this regard such drugs are perindopril and amlodipine, which can eliminate almost the entire spectrum of increased BPV causes and, therefore, optimally reduce the cardiovascular risk.

Information about the corresponding author: Ostroumova Olga D. – MD, PhD, professor. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Артериальное давление (АД) представляет собой физиологический параметр, неотъемлемой чертой которого являются непрерывные колебания, возникающие в течение различных по длительности временных промежутков

(их порядок варьирует от секунд до лет) [1]. Такие изменения АД представляют собой результат взаимодействия факторов окружающей среды (время года, высота над уровнем моря, воздействие стрессоров), физических факторов

(положение тела, объем циркулирующей крови), психоэмоциональных и поведенческих детерминант с сердечно-сосудистыми (в том числе нейрорефлекторными и гуморальными) механизмами, направленными на поддержание так называемого гомеостаза АД. Данные механизмы своей целью имеют обеспечение постоянной адекватной потребностям перфузии того или иного органа, что достигается прежде всего посредством изменения уровня системного АД (например, его увеличение при физической нагрузке и психоэмоциональном стрессе и снижение в период сна). Величина таких колебаний АД, их структура и общий профиль за определенный промежуток времени объединяются термином «вариабельность АД» (ВАД) [2, 3].

По нашему мнению, наиболее рациональной является следующая классификация ВАД [4]:

- I.** Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability)
- II.** Краткосрочная ВАД
 - A.** ВАД в рамках одного визита к врачу
 - B.** Суточная ВАД, определяемая методом суточного мониторирования АД (СМАД)
- III.** Среднесрочная ВАД, или ВАД в разные дни
- IV.** Долгосрочная ВАД
 - A.** ВАД «от визита к визиту», или межвизитная ВАД
 - B.** Сезонная ВАД. Известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие – в зимнее [4, 5].

Одно из первых упоминаний практической важности флуктуаций АД датируется 1970 г. [6], когда J. Conway в передовой статье в журнале *Circulation Research*, посвященной гемодинамическим аспектам формирования неустойчивой артериальной гипертензии (АГ), указал, что трактовка понятия «артериальное давление» должно производиться с учетом эффектов его изначальной изменчивости. В 1980 г. вышла в свет публикация R. D. Watson и соавт. [7], в которой анализировались факторы, определяющие инвазивно измеренное внутрисосудистое АД и его вариабельность в течение суток у 26 пациентов с АГ. Было обнаружено, что ВАД в рамках исследования зависела от интенсивности физической активности больных, а также от уровня АД. Вариабельность систолического АД (САД) возрастала по мере усугубления нарушений в функционировании синоаортального барорефлекса, а вариабельность диастолического АД (ДАД) увеличивалась при интенсификации тонуса симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС).

Следующим этапом в изучении ВАД явился анализ ее роли в качестве фактора, влияющего на поражение органов-мишеней (ПОМ) и определяющего прогноз [8–10]. В конце 80-х годов прошлого века была доказана связь между ВАД в течение суток и ПОМ (применялся специальный комбинированный индекс, основанный на выраженности признаков гипертрофии левого желудочка, тяжести ретино- и нефропатии). В последние годы

повышение интереса к клинической значимости ВАД обусловлено выходом в 2010 г. результатов исследования ASCOT-BPLA [11], в котором продемонстрирована предиктивная ценность различных вариантов этого параметра в отношении смертности и сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений.

В 2016 г. были опубликованы систематический обзор и мета-анализ S. Stevens и соавт. [12] о взаимосвязи ВАД с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) и смертностью. В него вошли 33 исследования, число участников варьировало от 457 до 122 636, а число пациенто-лет составляло от 2514 до 490 544. В результате было обнаружено, что повышенная вариабельность САД в период бодрствования статистически значимо связана с повышенным риском смерти от всех причин (отношение рисков [ОР] 1,10 при 95% доверительном интервале [ДИ] от 1,04 до 1,16), смерти от ССО (ОР 1,12 при 95% ДИ от 1,03 до 1,21) и инсульта (ОР 1,11 при 95% ДИ от 1,01 до 1,21). Повышенная вариабельность САД в период сна служила предиктором ССО (ОР 1,10 при 95% ДИ от 1,01 до 1,20), а повышенная вариабельность САД за сутки ассоциировалась с повышенным риском смерти от всех причин (ОР 1,10 при 95% ДИ от 1,01 до 1,20) и смерти от ССО (ОР 1,12 при 95% ДИ от 1,01 до 1,25) [12]. В 2017 г. опубликован систематический обзор и мета-анализ L. J. Mena и соавт. [13], объединивший 19 исследований (от 169 до 8938 пациентов). В нем изучалась предиктивная значимость различных индексов суточной ВАД. Авторами было выявлено, что средняя реальная вариабельность САД является независимым предиктором развития гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии и болезни мелких сосудов головного мозга, причем результаты оставались статистически значимыми и после поправки на уровень АД и сопутствующие факторы риска. E. Vidal-Petiot и соавт. [14] у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) анализировали риски, ассоциированные с повышением межвизитной ВАД. В данном исследовании принимали участие 15 828 больных. В ходе регрессионного анализа с использованием модели Кокса и поправок на среднее АД, применяемую терапию, исходное наличие поражения сосудов, функциональное состояние почек и сопутствующие факторы риска, наступление первичной конечной точки (время до внезапной сердечной смерти, развития инфаркта миокарда или инсульта) было ассоциировано с повышением межвизитной вариабельности как САД (на каждые 5 мм рт.ст. прироста вариабельности ОР 1,13 при 95% ДИ от 1,06 до 1,21; $p < 0,001$), так и ДАД (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,15 до 1,41; $p < 0,001$). Кроме того, опубликованы результаты исследования [15], в котором на основании сведений Американского регистра ветеранов войны изучалась связь межвизитной ВАД с ССО, смертностью от всех причин и риском развития терминальной стадии хронической болезни почек. В это исследование

были включены данные 2 865 157 человек, а период наблюдения составил около 9 лет. В итоге в числе прочих результатов было выявлено, что межвизитная вариабельность САД статистически значимо ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а при многофакторном анализе по мере перехода от 2-го к 4-му квартилю SD ее взаимосвязь с наличием ИБС, инсульта, хронической болезни почек и общей смертностью прогрессивно увеличивалась.

Высокая клиническая значимость ВАД обусловлена рядом причин. Во-первых, ВАД отражает реактивность физиологических сердечно-сосудистых регулирующих механизмов и служит в известной степени динамическим параметром их функционирования [2]. Во-вторых, ВАД представляет собой источник «шума» при измерении АД и тем самым затрудняет определение его истинной величины у конкретного пациента.

В-третьих, ВАД является предиктором риска развития ССО. Это связано в первую очередь с результатами упомянутого исследования ASCOT-BPLA [10, 11]. Именно в этой работе было впервые выявлено, что вариабельность САД между визитами представляет собой сильный прогностический фактор развития как инсульта, так и инфаркта миокарда, независимый от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариабельность (вариабельность между визитами) ДАД также имела предиктивную ценность, хотя и меньшую, чем вариабельность САД. В исследовании ASCOT впервые было продемонстрировано, что вариабельность САД в рамках визита – достоверный фактор риска развития инсульта и инфаркта миокарда, хотя значение ВАД в рамках одного визита и уступало прогностической ценности ВАД между визитами (долгосрочной ВАД) [10]. В последующих работах была доказана ассоциация ВАД с поражением сердца, сосудов, головного мозга и почек при АГ [12, 16]. В ряде исследований и мета-анализов продемонстрировано, что повышенная ВАД в течение суток, а также в период бодрствования и сна связана с гипертрофией миокарда левого желудочка и его ремоделированием [17–21]. Есть сведения о корреляции ВАД с поражением артериального русла – толщиной интимы-медии, количеством атеросклеротических бляшек [17, 22], а также со скоростью распространения пульсовой волны [18, 21, 23–26]. Другим исключительно важным фактом служит взаимосвязь параметров ВАД с риском развития тяжелых и нередко фатальных ССО – инсультом, инфарктом миокарда, внезапной сердечной смертью, а также риском смерти от различных причин, включая ИБС, церебральные осложнения и ССО в целом [12, 27–29].

В-четвертых, в исследованиях последних лет было высказано предположение, что повышенная ВАД может являться важной мишенью антигипертензивной терапии (АГТ) [2–5, 16]. Имеется большой объем исследований,

посвященных влиянию антигипертензивных препаратов (АГП) на различные параметры и типы ВАД. При этом актуальным становится вопрос выбора АГП, наиболее эффективно снижающих ВАД. Очевидно, что такими свойствами будут обладать препараты, которые способны воздействовать на патогенетические звенья в генезе повышенной ВАД и непосредственно подавлять их. Исходя из этого, мы представляем известные в настоящее время потенциальные механизмы формирования ВАД.

Потенциальные механизмы формирования ВАД

На возникновение колебаний АД влияют различные факторы. Один из них – психоэмоциональное состояние человека, действие которого на уровень АД наиболее отчетливо проявляется на фоне стресса и в таком феномене как «гипертония белого халата» [3]. В исследованиях G. Manca и соавт. [30] с использованием прямой микро-нейрографии установлено, что повышение АД на фоне его измерения в условиях учреждения здравоохранения связано с патологической вазопрессорной реакцией, обусловленной повышенной активностью симпатических нервных окончаний, залегающих в кожных покровах, и снижением тонуса адренергических нервных проводников скелетной мускулатуры.

Вариации уровня АД (в первую очередь краткосрочная ВАД и ритмические колебания АД) также зависят от фаз дыхания и циклических изменений тонуса вегетативного отдела центральной нервной системы, в которых задействованы барорефлекторные механизмы [1, 3]. В ранних экспериментальных работах продемонстрирована важная роль афферентации от барорецепторов магистральных артерий как фактора, демпфирующего спонтанные колебания АД [3]. В частности, хирургическая инактивация рецепторов каротидного синуса и барорецепторов дуги аорты вела к существенному увеличению колебаний АД. Сходная ситуация имела у пациентов, перенесших оперативные вмешательства в области шеи по поводу различных заболеваний [3]. В исследованиях с использованием СМАД [3, 31] обнаружена обратная взаимосвязь между среднесуточной ВАД и выраженностью барорефлекса, т. е. чем ниже чувствительность барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса, тем выше среднесуточная ВАД.

В развитии колебаний АД могут также играть роль непосредственно вязкость крови и гуморальные факторы (ангиотензин, эндотелин, оксид азота [NO], брадикинин, инсулин, глюко- и минералокортикоиды), однако эти положения требуют дальнейшего изучения [1, 3]. Обсуждая вопрос о долгосрочной ВАД, следует отметить важную роль приверженности пациента к АГТ, на фоне чего достигается стойкий контроль АД.

ВАД также напрямую коррелирует с показателями жесткости магистральных артерий, которые в свою оче-

редь служат сильными и независимыми предикторами риска развития ССО. В эпидемиологических исследованиях с участием пациентов с АГ обнаружена независимая связь между краткосрочной ВАД и жесткостью стенок аорты, причем она была сильнее, чем связь между аналогичными параметрами жесткости аорты и средним уровнем АД в течение суток (как в целом за 24 ч, так и отдельно за период сна и бодрствования). В последующем были выявлены аналогичные корреляции жесткости артерий со средним и долгосрочной ВАД [1].

Как указано выше, артериальный барорефлекс играет ключевую роль в регуляции АД. Дуга данного рефлекса состоит из барорецепторов, залегающих в стенке дуги аорты и каротидном синусе в области устья внутренней сонной артерии и реагирующих на растяжение стенок этих сосудов [1]. Здесь барорецепторы могут воспринимать повышенное трансмуральное напряжение в стенке сосуда, возникающее при повышении системного АД, и в результате этого формировать поток афферентации в зону ствола головного мозга, блокируя здесь активность симпатических центров и стимулируя парасимпатические. В конечном счете возбуждение барорецепторов сонных артерий и дуги аорты ведет к подавлению эфферентных симпатических импульсов к сердечной мышце (снижается частота сердечных сокращений – ЧСС, уменьшаются работа миокарда и его потребность в кислороде), периферическому циркуляторному руслу (снижается тонус периферических артерий и как следствие уменьшается жесткость артерий, так как ее величину частично определяет динамический тонический компонент) и почкам (ингибируется активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС, увеличивается натрийурез и в целом диурез) [32]. Таким образом, в норме глобальным итогом стимуляции барорецепторов на уровне всего организма служит снижение АД и ЧСС, направленное на устранение первичного прессорного стимула на стенку сонных артерий и/или дуги аорты и тем обеспечивающее поддержание гомеостаза гидростатического давления крови.

Другим явлением, тесно связанным с увеличением жесткости артерий и как следствие с повышенной ВАД, служит оксидативный стресс. При данном состоянии наблюдается образование активных форм кислорода (АФК), ведущих к окислению ДНК, нарушению межклеточных сигнальных путей, индукции воспаления в сосудистой стенке, её фиброза и в конечном счете кальцификации. Важнейшую роль в продукции АТФ играет РААС. Ангиотензин II стимулирует экспрессию и активацию НАДФН-оксидазы в эндотелиальных, гладкомышечных и адвентициальных клетках. Кроме того, он индуцирует митохондриальную протеинкиназу С и АТФ-зависимые калиевые каналы в митохондриях, что потенцирует синтез АФК. В дополнение к этому активированная РААС вызывает подавление естественных антиоксидантных систем – супероксиддис-

мутазы и глутатиона, что еще больше усиливает процессы перекисного окисления, ускоряет сосудистое старение и ведет к повышению жесткости артерий [33].

В исследованиях также изучались и другие дополнительные механизмы помимо жесткости артерий, участвующие в регуляции гемодинамики и потенциально способные вносить вклад в генез повышенной ВАД. К их числу, например, относится функционирование эндотелия, поскольку он принимает участие в модулировании тонуса гладких миоцитов сосудов. В ряде других исследований также выявлено, что жесткость сосудов зависит не только от статического тонуса гладкомышечных клеток, но и в меньшей степени от пульсативного компонента механической нагрузки, свидетельствуя о роли прочих, пока не изученных факторов, в генезе жесткости артерий [1].

Помимо активных факторов, ассоциированных с функционированием барорефлекса и жесткостью артерий, на ВАД, как в течение суток, так на протяжении более длительных временных интервалов могут влиять параметры, напрямую ассоциированные с механическими свойствами стенок сосудов. В частности, физические («пассивные») свойства стенок артерий оказывают непосредственный модулирующий эффект на пульсативный компонент АД. В результате этого в системе жестких сосудов возникают более существенные, чем в системе эластичных сосудов, флуктуации АД. Кроме того, в модели жестких сосудов кинетическая энергия ударного объема не может быть должным образом амортизирована (трансформирована в потенциальную энергию восходящего отдела и дуги аорты, которая бы в диастолу поддерживала уровень ДАД), что сопровождается существенным повышением САД, падением ДАД и ростом пульсового АД. С учетом физиологических колебаний ударного объема в течение суток АД в условиях повышенной жесткости артериального русла может значительно амплифицироваться, тем самым обуславливая повышение ВАД [1].

Тем не менее установить относительный вклад повышенной жесткости артерий и изменения ударного объема в формирование ВАД *in vivo* крайне сложно ввиду того, что в организме активные и пассивные механизмы контроля АД тесно и неразделимо переплетены, и на них также влияют многообразные факторы – механические (например, дыхательные движения), нейрогуморальные, психологические и факторы окружающей среды. В связи с этим рядом исследователей были созданы искусственные модели системы кровообращения с дискретно регулируемыми физическими параметрами для того, чтобы объяснить значение механических свойств сосудистой стенки в генезе ВАД.

Так, А. Р. Avolio и соавт. [34] разработали такую систему, в которой возможно было изменять свойства сосудистой стенки, периферическое сопротивление и сердечный выброс, и отсутствовали активные регулирующие

факторы (т.е. рефлекторный контроль). Исследователи показали, что ВАД зависит от податливости сосудистой стенки, которая в свою очередь зависит от уровня АД. При создании условий, в которых отсутствовала зависимость податливости от АД, авторы наблюдали значительно большую чувствительность ВАД к уровню периферического сопротивления, и гораздо меньшую взаимосвязь с ударным объемом и ЧСС. В условиях комплаенса сосудистой стенки, зависящего от уровня АД, отмечены прямо пропорциональный рост ВАД по мере увеличения ударного объема и ЧСС и нелинейная взаимосвязь с общим периферическим сопротивлением и средним АД.

Таким образом, исходя из представленных данных, можно сделать следующие выводы:

1. Очевидна важнейшая роль повышенной жесткости артериального русла и нарушений барорефлекторной ауторегуляции гемодинамики в формировании повышенной ВАД.
2. Повышенная ригидность магистральных артерий может быть триггером нарушения функционирования барорефлекса.
3. В генезе ВАД имеют большое значение тонус С-ВНС, провоспалительные изменения в сосудистой стенке и дисфункция эндотелия, а также эффекты ангиотензина II и собственно старение, сопровождающееся закономерным ростом жесткости артерий.
4. Необходимо особо подчеркнуть, что повышенная ВАД в настоящее время рассматривается как доказанный сильный и независимый предиктор ССО.

В связи с этим логичным и актуальным является вопрос оптимальных путей коррекции повышенной ВАД с учетом превалирующих патогенетических звеньев ее развития, т.е., в первую очередь, воздействия на упругоэластические свойства сосудов и непосредственно на уровень АД. В исследованиях и мета-анализах последних лет показано, что не все АГП одинаково эффективно снижают повышенную ВАД.

Так, в крупном мета-анализе А. Webb и соавт. [35] в числе прочего проводили сравнительный анализ эффектов АГП различных классов (антагонисты кальция, петлевые диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА, β -адреноблокаторы) на межвизитную ВАД. При изучении влияния монотерапии АГП соответствующего класса по сравнению с плацебо на ВАД было обнаружено, что только дигидропиридиновые антагонисты кальция и диуретики статистически значимо снижали вариабельность САД между визитами. Аналогичные, хотя и менее выраженные, эффекты АГП различных классов были выявлены в отношении вариабельности ДАД.

Поскольку в настоящее время большинству пациентов с АГ на старте лечения показано назначение комбиниро-

ванной АГТ, то представляет особый интерес влияние именно такого лечения на ВАД. Здесь следует привести результаты мета-анализа [36], в котором сравнивали эффекты различных схем комбинированной АГТ на межвизитную ВАД. В результате было выявлено, что только добавление антагонистов кальция к прочим АГП способствует значительному и статистически значимому снижению долгосрочной вариабельности САД. Добавление же АГП других классов (петлевые диуретики, ингибиторы АПФ, БРА, β -адреноблокаторы) статистически значимого влияния на межвизитную вариабельность САД не оказывало. В этом же мета-анализе авторы показали, что добавление прочих классов АГП (БРА, ингибиторы АПФ, диуретики, β -адреноблокаторы) к антагонистам кальция не ведет к снижению вариабельности САД между визитами. Вместе с тем, рассматривая результаты данного мета-анализа, равно как и других работ, необходимо принимать во внимание, что эффекты различных представителей одного и того же класса АГП могут существенно отличаться друг от друга.

В связи с этим следует привести результаты упоминавшегося исследования ASCOT-BPLA, в которое вошли 19257 пациентов с АГ. Из них 9639 больных принимали амлодипин в комбинации с периндоприлом, а 9618 пациентов – β -адреноблокатор атенолол в сочетании с диуретиком бендрофлуметиазидом. На фоне АГТ в обеих группах выявлено статистически значимое снижение САД и ДАД. По результатам исследования разница в уровне САД/ДАД между группами составила, соответственно 2,7/1,9 мм рт.ст. в пользу группы больных, принимавших амлодипин + периндоприл. Важнейшим результатом исследования ASCOT стало то, что комбинация амлодипин + периндоприл способствует более выраженному снижению частоты возникновения фатальных и нефатальных инсультов, а также инфарктов миокарда и других ССО, и эти различия не могли быть обусловлены только различиями по силе антигипертензивного эффекта изучаемых комбинаций. Это продиктовало необходимость изучения дополнительных механизмов действия комбинации амлодипина с периндоприлом, при этом было обнаружено, что межвизитная вариабельность САД и ДАД статистически значимо ($p < 0,0001$) в большей степени снизилась в группе амлодипин + периндоприл по сравнению с лечением атенололом в сочетании с тиазидным диуретиком [11]. В дополнение к этому в рамках исследования ASCOT обнаружено, что комбинация амлодипин + периндоприл в отличие от комбинации атенолол + бендрофлуметиазид статистически значимо снижает вариабельность САД внутри визита [11]. Наконец, в исследовании ASCOT оценивали влияние двух комбинаций на суточную ВАД [11], и сходным образом преимущества выявлены для комбинации амлодипин + периндоприл, статистически значимо более выраженно снижавшей вариабельность (параметры SD, CV) САД и ДАД в дневное

время по сравнению с терапией атенололом с тиазидным диуретиком. Аналогичные тенденции выявлены и в отношении ВАД в ночное время.

Возможности периндоприла и амлодипина в снижении ВАД

Согласно обновленным Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [37], большинству пациентов в отсутствие особых клинических ситуаций показана двухкомпонентная комбинированная АГТ уже на старте лечения, причем в виде фиксированных комбинаций («стратегия одной таблетки»). Одной из стартовых схем первой линии является комбинация ингибитора АПФ и дигидропиридинового антагониста кальция. В связи с этим следует рассмотреть возможности одной из таких фиксированных комбинаций – сочетание периндоприла и амлодипина (препарат престанс, «Сервье», Франция) в коррекции повышенной ВАД.

Прежде всего необходимо указать, что периндоприл и амлодипин представляют собой АГП, имеющие длительный период клинического применения, в связи с чем их изучение во многих крупных исследованиях [10, 11, 38–45] доказало антигипертензивную эффективность и высокий уровень органопротективных влияний, и поэтому являются эталонными представителями в своих классах.

Говоря о влиянии периндоприла на жесткость артерий, необходимо указать, что данный препарат представляет собой ингибитор АПФ с рядом уникальных фармакологических свойств. Так, согласно результатам зарубежных и российских исследований, периндоприл способствует снижению выраженности неинфекционного воспаления в сосудистой стенке [46, 47].

В настоящее время доказана взаимосвязь АГ с воспалительными изменениями в сосудах [48]. Считается, что на фоне циклической деформации артерий при повышенном АД в эндотелиоцитах увеличивается экспрессия растворимых молекул межклеточной адгезии 1-го типа, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, которые инициируют здесь воспаление. В дополнение к этому повышенное АД способно потенцировать образование активных форм кислорода и являться триггером оксидативного стресса в васкулярном ложе [49]. Важную роль в провоспалительных изменениях в сосудах играют также негемодинамические механизмы, в первую очередь гормональные стимулы. Так, в экспериментальных работах продемонстрирована роль ангиотензина II и альдостерона как факторов, провоцирующих инфильтрацию сосудистой стенки моноцитами и макрофагами, а также способствующих повышенному образованию циклооксигеназы-2, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и остеопонтина [50, 51]. Кроме того, ангиотензин II вызывает в гладкомышечных клетках

сосудов прямой воспалительный ответ, стимулируя образование интерлейкина-6 и активацию ядерного фактора κ B. В свою очередь интерлейкин-6 является первичным триггером образования С-реактивного белка (СРБ) в печени, связан с уровнем АД [52].

Можно утверждать и об обратной взаимосвязи – СРБ играет роль в механизмах развития АГ, подавляет продукцию NO, способствует дисфункции эндотелия, нарушению вазомоторного тонуса и вазоконстрикции, в том числе через увеличение продукции эндотелина-1. Кроме того, в последних исследованиях показана достоверная взаимосвязь между концентрацией высокочувствительного СРБ и жесткостью артериального русла [53].

Представленный каскад провоспалительных патофизиологических процессов, запускаемых при АГ и повышенной ВАД как за счет гемодинамических факторов, так и вследствие активации РААС, играет важную роль в процессах повышения жесткости артериального русла. В частности, ангиотензин II активирует матриксные металлопротеиназы, которые, взаимодействуя с прекурсорами трансформирующего фактора роста β , переводят его в биологически активную форму, а она в свою очередь дает мощнейший профибротический эффект, и это находит свое отражение в росте ригидности стенок сосудов [54]. При аутопсийных гистологических исследованиях в тканях аорты людей пожилого возраста в сравнении с аналогичным материалом молодых лиц было обнаружено большее содержание АПФ, ангиотензина II, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, тканевых металлопротеиназ, ассоциированных с рецепторами ангиотензина II 1-го типа, что указывает на важное значение воспаления в повышении жесткости сосудистого русла [55]. Активация провоспалительного сигнального пути «моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1/С-С-рецепторы хемокина-2» представляет собой другой важный посредник в процессах ремоделирования сосудистой стенки и миграции в нее гладкомышечных клеток, а также в индукции тканевых металлопротеиназ, молекул адгезии и повышении активности прочих цитокинов. В конечном счете на фоне воспаления в сосудистой стенке прогрессивно увеличивается выраженность фиброза, нарушаются механизмы эндотелийзависимой вазодилатации, а также усиливается оксидативный стресс, который служит мощным стимулом пролиферации клеточных элементов. Все это еще больше нарушает эластические свойства магистральных артерий и ведет к повышению их жесткости.

Возвращаясь к механизмам снижения жесткости сосудов на фоне применения периндоприла, следует подчеркнуть, что, как показано в исследованиях, помимо классического эффекта в виде снижения образования ангиотензина II, данный препарат также непосредственно подавляет экспрессию ряда провоспалительных цитокинов, таких

как интерлейкин-1 β , интерлейкин-1 α , фактор некроза опухоли- α , СРБ, а это с учетом описанной выше существенной роли воспаления в процессах фиброза сосудистого русла, вероятно, является дополнительным механизмом благоприятного влияния периндоприла на упругоэластические свойства артерий.

Другим уникальным свойством данного АПГ, выгодно отличающим его от прочих представителей класса ингибиторов АПФ, служит его высокая липофильность. Это, с одной стороны, обеспечивает наиболее выраженную блокаду РААС и защиту от профиброгенных, провоспалительных и вазоконстрикторных эффектов ангиотензина II, поскольку АПФ в организме человека представлен не только плазменной фракцией, находящейся в крови, но и тканевой. Считается, что на долю плазменной фракции приходится лишь 10% всего объема РААС, в то время как тканевая фракция составляет 90% [56]. Кроме того, у тканевой и плазменной РААС различается характер распределения активности во времени: плазменная РААС быстро переходит в активное состояние, но ее эффекты кратковременны, а активность тканевой составляющей РААС нарастает постепенно, однако сохраняется длительно. Преимущественным образом именно тканевое звено РААС отвечает за развитие органных поражений, в том числе за повышение жесткости сосудов, их фиброз и гипертрофию гладкомышечных клеток в их стенках. Благодаря своей исключительно высокой липофильности, помимо плазменной фракции РААС, периндоприл способен блокировать и тканевую ее компонент, что служит еще одним механизмом, посредством которого данный препарат подавляет профибротические изменения в магистральных артериях, поддерживает должную растяжимость их стенок и обуславливает нормальное функционирование барорефлекса, который играет важнейшую роль в контроле ВАД. В то же время именно со способностью периндоприла проникать в ткани связывают его положительное влияние на адипокиновый профиль. При этом необходимо упомянуть о снижении концентрации в крови на фоне приема периндоприла проатерогенного адипокина лептина и увеличении содержания адипонектина – биологически активного вещества также из класса адипокинов, обладающего кардио- и вазопротективными свойствами [57], в числе которых эффекты, препятствующие повышению жесткости артерий.

Еще механизмом снижения жесткости артерий и, как следствие, контроля ВАД на фоне применения периндоприла служит его благоприятное влияние на содержание брадикинина во внутренней среде организма. Согласно данным С. Сесони и соавт. [58], на фоне применения периндоприла по сравнению с прочими, изучавшимися в исследовании представителями класса ингибиторов АПФ, наблюдается наиболее выраженное повышение кон-

центрации данного биологически активного пептида [59], что связано с очень высокой аффинностью периндоприла с сайтом связывания с брадикинином в пространственной конформации АПФ. Доказаны многочисленные положительные влияния брадикинина на структурно-функциональное состояние артерий, в их числе прямая вазодилатация, улучшение состояния эндотелия, увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, и как следствие, повышение биодоступности эндогенного NO, подавление ремоделирования сосудов, угнетение адгезии моноцитов к их стенкам, а также антиоксидантное действие.

Результаты экспериментальных работ [60, 61] указывают на участие брадикинина в поддержании нормальных упругоэластических свойств артерий. В частности, на фоне медикаментозной блокады рецепторов брадикинина на модели грызунов отмечается изменение состава внеклеточного матрикса, увеличение толщины стенки и общей площади меди в поперечном сечении в сонных артериях. Предполагается, что положительные влияния брадикинина на жесткость артерий реализуются отчасти благодаря его взаимодействию с нервными волокнами, иннервирующими сосуды, а также посредством участия данного пептида в функционировании *vasa vasorum*. В ряде исследований показано стимулирующее влияние брадикинина на синтез NO и простагландина I₂, которые вовлечены в процессы структурной организации стенок артерий.

С точки зрения положительного влияния периндоприла на состояние сосудистого русла, следует отметить, что в литературе имеются данные о способности этого препарата увеличивать концентрацию NO в сосудистой стенке, что может оказывать прямое положительное воздействие на функцию эндотелия, процессы релаксации и ремоделирования артерий, которые также участвуют в механизмах повышения ВАД.

Следует указать, что доказана тесная взаимосвязь РААС и С-ВНС [62] (например, β_1 -адренорецепторы представлены в юстагломерулярном аппарате почки – зоне, где, собственно, и запускается синтез ренина). Исходя из этого лекарственные препараты, подавляющие одну из данных систем, оказывают определенное угнетающее действие и на вторую. Поэтому можно констатировать, что периндоприл оказывает также определенное косвенное влияние на снижение тонуса С-ВНС, которая играет роль в генезе повышенной ВАД, т. е. налицо еще один из потенциальных механизмов, благодаря которому данный антигипертензивный препарат способен снижать избыточные колебания АД.

Что касается амлодипина, то следует указать на сверхдлительный антигипертензивный эффект данного антагониста кальция [63], выгодно отличающий его от прочих представителей своего класса и способный обеспечить мощный контроль АД, тем самым подавляя

избыточные его колебания, и потенциально обеспечивающий снижение ВАД. Кроме того, известны доказанные антиатеросклеротические эффекты амлодипина [64–66], позволяющие говорить о замедлении на фоне его применения темпов атеросклероза и тем самым подавляющие возрастное повышение жесткости артерий, что, как указано выше, может иметь значение в снижении ВАД.

В целом, согласно данным исследований, дигидропиридиновые антагонисты кальция способны уменьшать жесткость артерий [67, 68]. Точные механизмы их действия на данный параметр до конца не установлены. Вероятно, отчасти имеет значение способность некоторых антагонистов кальция, в том числе амлодипина, оказывать антиоксидантный эффект и повышать продукцию NO в эндотелии [69]. Кроме того, ряд этих препаратов, помимо выключения L-кальциевых каналов в гладкомышечных клетках, блокирует N-кальциевые каналы [70], расположенные в окончаниях симпатических нервов, тем самым оказывая некоторый локальный симпатолитический эффект и нивелируя негативные влияния адренергической системы на сосуды.

Заключение

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о том, что повышенная вариабельность артериального давления представляет собой важный фактор риска

развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе смерти, а также смерти от всех причин. Повышение вариабельности артериального давления имеет в своей основе целый комплекс сложных физиологических механизмов, из которых одним из ведущих является увеличение жесткости артерий. Антигипертензивные препараты по-разному влияют на вариабельность артериального давления. Патогенез повышенной вариабельности артериального давления обуславливает высокий потенциал в ее коррекции таких антигипертензивных препаратов, которые способны воздействовать на максимальное количество патофизиологических звеньев. В связи с этим особый интерес представляют периндоприл и амлодипин и их фиксированная комбинация – амлодипин + периндоприла аргинин (престанс, «Сервье», Франция), поскольку именно они способны воздействовать практически на весь спектр причин возникновения повышенной вариабельности артериального давления, благодаря чему достигается оптимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В дополнение к этому применение комбинации амлодипин + периндоприла аргинин, согласно обновленным европейским и российским рекомендациям, представляет собой один из оптимальных вариантов рациональной антигипертензивной терапии, и должно быть терапией первой линии у большинства пациентов с артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Schillaci G. Arterial Stiffness and Blood Pressure Variability. Elsevier, 2015. - P.117-128. ISBN: 978-0-12-801387-8. DOI: 10.1016/B978-0-12-801387-8.00012-0. In: Early Vascular Aging (EVA) Elsevier;
2. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. The Journal of Clinical Hypertension. 2018;20(7):1133–7. DOI: 10.1111/jch.13304
3. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and Clinical Implications of Blood Pressure Variability: Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2000;35 (7 Suppl 4):S15–9. DOI: 10.1097/00005344-200000004-00003
4. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Pavleeva E.E. Blood Pressure Variability. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability. Kardiologiya. 2017;17(11):68–75. [Russian: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. Кардиология. 2017;57(11):68-75]. DOI: 10.18087/cardio.2017.11.10056
5. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Guseva T.F. Blood pressure variability in hypertension associated with coronary heart disease: prognostic value and management approaches. Arterial Hypertension. 2018;24(2):246–56. [Russian: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Гусева Т.Ф. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца: прогностическая значимость и возможности коррекции в реальной клинической практике. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):246-56]. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-246-256
6. Conway J. Hemodynamic aspects of hypertension. Labile hypertension: the problem. Circulation Research. 1970;27(1 Suppl 1):43–7. PMID: 5423301
7. Watson RD, Stallard TJ, Flinn RM, Littler WA. Factors determining direct arterial pressure and its variability in hypertensive man. Hypertension. 1980;2(3):333–41. DOI: 10.1161/01.HYP.2.3.333
8. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-Hour Blood Pressure Mean and Variability to Severity of Target-Organ Damage in Hypertension: Journal of Hypertension. 1987;5(1):93–8. DOI: 10.1097/00004872-198702000-00013
9. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. Journal of Hypertension. 1993;11(10):1133–7. DOI: 10.1097/00004872-199310000-00019
10. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. The Lancet. 2010;375(9718):895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X
11. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Effects of β blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. The Lancet Neurology. 2010;9(5):469–80. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1
12. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;354:i4098. DOI: 10.1136/bmj.i4098
13. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association. 2017;6(10):e006895. DOI: 10.1161/JAHA.117.006895
14. Vidal-Petiot E, Stebbins A, Chiswell K, Ardisino D, Aylward PE, Cannon CP et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. European Heart Journal. 2017;38(37):2813–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx250
15. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K et al. Association of Systolic Blood Pressure

- Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(13):1375–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.054
16. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. 24-Hour Arterial Pressure Variability: Prognostic Significance, Methods of Evaluation, Effect of Antihypertensive Therapy. *Kardiologiya*. 2017;57(12):62–72. [Russian: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2017;57(12):62–72]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068
17. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G et al. Awake Systolic Blood Pressure Variability Correlates With Target-Organ Damage in Hypertensive Subjects. *Hypertension*. 2007;50(2):325–32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090084
18. Ozawa M, Tamura K, Okano Y, Matsushita K, Ikeya Y, Masuda S et al. Blood Pressure Variability As Well As Blood Pressure Level Is Important for Left Ventricular Hypertrophy and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Hypertensives. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2009;31(8):669–79. DOI: 10.3109/10641960903407033
19. Kastanayan A.A., Zheleznyak E.I., Hagush A.K., Demidova A.A., Kartashova E.A., Zhulitov A.Yu. The relationship between blood pressure variability and cardiovascular remodeling in hypertension developed in the elderly. *Arterial Hypertension*. 2016;22(4):389–400. [Russian: Кастанаян А.А., Железняк Е.И., Хагущ А.К., Демидова А.А., Карташова Е.А., Жулитов А.Ю. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и сердечно-сосудистого ремоделирования при развитии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. *Артериальная гипертензия* 2016;22(4):389–400]. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-389-400
20. Juhanova EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Jula AM. Agreement between ambulatory, home, and office blood pressure variability. *Journal of Hypertension*. 2016;34(1):61–7. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000772
21. Madden JM, O’Flynn AM, Fitzgerald AP, Kearney PM. Correlation between short-term blood pressure variability and left-ventricular mass index: a meta-analysis. *Hypertension Research*. 2016;39(3):171–7. DOI: 10.1038/hr.2015.126
22. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Nakama C, Onishi M, Ito N et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. *Hypertension Research*. 2013;36(3):232–9. DOI: 10.1038/hr.2012.162
23. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Hayashi M. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension*. 2006;20(7):529–36. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002023
24. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al. Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Large-Artery Stiffness in Human Hypertension: Findings From 2 Large Databases. *Hypertension*. 2012;60(2):369–77. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491
25. Eguchi K, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Visit-to-Visit and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors of Incident Cardiovascular Events in Patients With Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2012;25(9):962–8. DOI: 10.1038/ajh.2012.75
26. Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW et al. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population: *Journal of Hypertension*. 2003;21(12):2251–7. DOI: 10.1097/00004872-200312000-00012
27. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(2):154–61. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.07.017
28. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J et al. How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? *American Journal of Hypertension*. 2014;27(1):46–55. DOI: 10.1093/ajh/hpt142
29. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. [Russian: Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Миягин В.А., Олейников В.Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4–19]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
30. Grassi G, Turri C, Vailati S, Dell’Oro R, Mancia G. Muscle and Skin Sympathetic Nerve Traffic During the “White-Coat” Effect. *Circulation*. 1999;100(3):222–5. DOI: 10.1161/01.CIR.100.3.222
31. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension*. 1986;8(2):147–53. DOI: 10.1161/01.HYP.8.2.147
32. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S et al. Carotid Baroreceptor Stimulation, Sympathetic Activity, Baroreflex Function, and Blood Pressure in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2010;55(3):619–26. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140665
33. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, Gismondi RA, Oigman W. The Role of Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018;25(2):137–45. DOI: 10.1007/s40292-018-0252-5
34. Avolio AP, Ke Xu, Butlin M. Effect of large arteries on blood pressure variability. 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). - Osaka: IEEE, 2013. - P.4078–4081. DOI: 10.1109/EMBC.2013.6610441.
35. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9718):906–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60235-8
36. Webb AJS, Rothwell PM. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. *Stroke*. 2011;42(10):2860–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.611566
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
38. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
39. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*. 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
40. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9590):829–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
41. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet (London, England)*. 2003;362(9386):782–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14286-9
42. Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, Garcia-Garcia HM, de Winter S, Ligthart JMR et al. Long-Term Effect of Perindopril on Coronary Atherosclerosis Progression (from the PERindopril’s Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(2):159–63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.073
43. Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, Fox KM, Bertrand M, Ferrari R et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT,

- a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2007;21(4):269–79. DOI: 10.1007/s10557-007-6041-3
44. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *European Heart Journal*. 2005;26(14):1369–78. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi225
45. Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study, EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT – perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2003;17(1):83–91. PMID: 12843690
46. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O. et al. Optimization of Control of Blood Pressure, Metabolic Disorders and Target Organs Protection With Fixed Perindopril and Indapamide Combination in Treated Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2017;57(2):5–11. [Russian: Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледеяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2017;57(2):5–11]. DOI: 10.18565/cardio.2017.2.5-11
47. Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, Uzun M, Yildirim M, Hasimi A et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2009;15(7):PI41-45. PMID: 19564839
48. Sesso HD. C-Reactive Protein and the Risk of Developing Hypertension. *JAMA*. 2003;290(22):2945–51. DOI: 10.1001/jama.290.22.2945
49. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood Pressure, C-Reactive Protein, and Risk of Future Cardiovascular Events. *Circulation*. 2003;108(24):2993–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF
50. Rocha R, Rudolph AE, Friedrich GE, Nachowiak DA, Kekec BK, Blomme EAG et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002;283(5):H1802–10. DOI: 10.1152/ajp-heart.01096.2001
51. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. Selective Aldosterone Blockade Prevents Angiotensin II/Salt-Induced Vascular Inflammation in the Rat Heart. *Endocrinology*. 2002;143(12):4828–36. DOI: 10.1210/en.2002-220120
52. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutierrez C, Broch M, Vendrell J et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(3):1154–9. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7305
53. Park S, Lakatta EG. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Arterial Stiffness. *Yonsei Medical Journal*. 2012;53(2):258–61. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.2.258
54. Malik EZ, Abdulhadi B, Mezue KN, Lerma EV, Rangaswami J. Clinical hypertension: Blood pressure variability. *Disease-a-Month*. 2018;64(1):5–13. DOI: 10.1016/j.disamonth.2017.08.003
55. Wang M, Zhang J, Jiang L-Q, Spinetti G, Pintus G, Monticone R et al. Proinflammatory Profile Within the Grossly Normal Aged Human Aortic Wall. *Hypertension*. 2007;50(1):219–27. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409
56. Kukes V.G. Clinical pharmacology: Textbook. 3rd edition, revised and enlarged. -M.: GEOTAR-Media; 944 p. [Russian: Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник. 3-е издание, переработанное и дополненное. -М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. - 944с.]. ISBN 5-9704-0287-7
57. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(2):85–97. DOI: 10.1038/nri2921
58. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, Gitti GL, Comini L, Ferrari R. Differences in the Effect of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors on the Rate of Endothelial Cell Apoptosis: In Vitro and In Vivo Studies. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2007;21(6):423–9. DOI: 10.1007/s10557-007-6068-5
59. Ferrari R. Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: insight into perindopril cardiovascular protection. *European Heart Journal Supplements*. 2008;10(Suppl G):G13–20. DOI: 10.1093/eurheartj/sun025
60. Partovian C, Benetos A, Pommiers J-P, Mischler W, Safar ME. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1998;274(5):H1423–8. DOI: 10.1152/ajpheart.1998.274.5.H1423
61. Safar M. Factors influencing arterial stiffness in systolic hypertension in the elderly: role of sodium and the renin-angiotensin system. *American Journal of Hypertension*. 2003;16(3):249–58. DOI: 10.1016/S0895-7061(02)03259-4
62. Esler M. Looking at the sympathetic nervous system as a primary source. In: *Hypertension in the twentieth century: concepts and achievements*. Birkenhäger WH, Robertson JIS, Zanchetti A, Reid JL, editors -Amsterdam: Elsevier; 580 p. [P. 81-103]. ISBN 978-0-444-51450-9
63. Ostroumova O.D., Vikentev V.V., Abrosimov A.G., Smoliarchuk E.A. Dihydropyridine calcium antagonists: conscious choice. *Systemic Hypertension*. 2017;14(1):61–8. [Russian: Остроумова О.Д., Викентьев В.В., Абросимов А.Г., Смолячук Е.А. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор. *Системные гипертензии*. 2017;14(1):61-8]
64. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure: The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217–25. DOI: 10.1001/jama.292.18.2217
65. Brenner SJ, Ivanc TB, Poliszczuk R, Chen M, Tuzcu EM, Hu T et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: Insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *American Heart Journal*. 2006;152(6):1059–63. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.07.022
66. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation*. 2000;102(13):1503–10. DOI: 10.1161/01.CIR.102.13.1503
67. Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Scherbakova E.S., Safina Yu.F., Zagidullin Sh.Z. Arterial stiffness as a cardiovascular events risk marker and possibilities for its downregulation by contemporary antihypertensive medications. *Kazan medical journal*. 2014;95(4):575–81. [Russian: Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Щербакова Е.С., Сафина Ю.Ф., Загидуллин Ш.З. Артериальная жесткость как маркер риска сердечно-сосудистых событий и возможности ее снижения при современной антигипертензивной терапии. *Казанский медицинский журнал*. 2014;95(4):575-81]
68. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. *Cardiology in Review*. 2012;20(5):259–63. DOI: 10.1097/CRD.0b013e31825d0a44
69. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, Olmstead Jr EG, Mason PE. Membrane Antioxidant Effects of the Charged Dihydropyridine Calcium Antagonist Amlodipine. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1999;31(1):275–81. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0867
70. Takami T, Shigemasa M. Efficacy of Various Antihypertensive Agents as Evaluated by Indices of Vascular Stiffness in Elderly Hypertensive Patients. *Hypertension Research*. 2003;26(8):609–14. DOI: 10.1291/hypres.26.609

Поступила 14.06.19 (Received 14.06.19)

Чаулин А. М.^{1,2}, Карслян Л. С.^{1,2}, Григорьева Е. В.², Нурбалтаева Д. А.², Дупляков Д. В.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КАРДИОМАРКЕРОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ЧЕЛОВЕКА

Ключевые слова: лабораторная диагностика, тропонины I и T, кардиомаркеры в ротовой жидкости, неинвазивная диагностика, острый инфаркт миокарда.

Ссылка для цитирования: Чаулин А. М., Карслян Л. С., Григорьева Е. В., Нурбалтаева Д. А., Дупляков Д. В.

Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. Кардиология. 2019;59(11):66–75.

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена вопросам клинико-диагностической ценности определения кардиоспецифичных тропонинов в биологических жидкостях человека. Совершенствование лабораторного оборудования и появление высокочувствительных методов анализа позволило идентифицировать тропонины в моче, диализате и ротовой жидкости. В проведенном обзоре литературы представлены актуальные сведения, касающиеся исследования тропонинов в сыворотке крови, сообщаются данные об определении кардиоспецифичных тропонинов в моче, диализате и ротовой жидкости. Особое внимание уделено определению ряда кардиомаркеров в ротовой жидкости с подробным анализом диагностической ценности и эффективности проведенных исследований.

Chaulin A. M.^{1,2}, Karslyan L. S.^{1,2}, Grigoriyeva E. V.², Nurbaltaeva D. A.², Duplyakov D. V.^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russia

CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF CARDIAC MARKERS IN HUMAN BIOLOGICAL FLUIDS

Keywords: laboratory diagnosis; troponin I; troponin T; cardiac biomarkers; saliva; non-invasive diagnosis; acute myocardial infarction.

For citation: Chaulin A. M., Karslyan L. S., Grigoriyeva E. V., Nurbaltaeva D. A., Duplyakov D. V.

Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. Kardiologiia. 2019;59 (11):66–75.

SUMMARY

The article is devoted to problems of clinical-diagnostic value of determination of cardio-specific troponins in human biological fluids. Improvement of laboratory instrumentation and emergence of high sensitivity methods of analysis have allowed to identify troponins in urine, dialysate, and oral fluid. In the review we present actual information related to measurement of troponins in blood serum, data on testing of cardio-specific troponins in urine, dialysate, and oral fluid. Special attention is paid to determination of some cardio-markers in oral fluid with thorough analysis of diagnostic value and effectiveness of the conducted studies.

Information about the corresponding author: Chaulin Aleksey M. – MD. Email: alekseymichailovich22976@gmail.com

Актуальность лабораторной диагностики острого коронарного синдрома (ОКС) трудно переоценить, поскольку она является ключевым методом верификации диагноза. За последние годы было проведено немало клинических исследований, посвященных недавно открытым маркерам некроза миокарда, среди них наряду с высокочувствительными тропонинами I и T особо следует отметить копептин, натрийуретические пептиды (BNP, pro-BNP, NT-proBNP), легкие цепи миозина, Са-АТФфазу эндоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов, изофермент ВВ гликогенфосфоорилазы, дезоксирибонуклеазу 1-го типа, карбоангидразу III типа, ишемией модифицированный альбумин (ИМА), карди-

альный белок, связывающий миозин типа С, кардиальный белок, связывающий жирные кислоты, растворимый интерлейкин ST2L, фактор хемотаксиса моноцитов (MCP-1), высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), аденозин, микро-РНК и др. [1–3].

Повышение уровня кардиомаркеров, в том числе тропониновых белков, возникает при повреждении или гибели кардиомиоцитов вследствие любых причин, довольно часто не связанных с ишемией, а в некоторых случаях – и в отсутствие повреждения клеток миокарда [3]. Согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда, следует различать 2 термина: «повреждение миокарда» и «острый инфаркт миокарда»

(ОИМ)» [4]. Повреждение миокарда может считаться ОИМ только в случае, если есть доказательства ишемии миокарда в виде клинических симптомов и данных электрокардиограммы (ЭКГ). Таким образом, лабораторные данные, в том числе тропониновый тест, не являются «золотым стандартом» диагностики ОИМ.

Тропониновый комплекс миокарда представлен тремя важнейшими регуляторными белками (тропонины I, T, C), необходимыми для нормального сокращения и расслабления кардиомиоцитов. Важность их функционирования определяется правильным строением. Незначительные мутации, приводящие к замене одной или нескольких аминокислот в тропониновых белках, могут приводить к дисфункции сокращения миокарда и кардиомиопатиям. J. Mogensen и соавт., обследуя 748 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), обнаружили у 3% из них мутации гена тропонина I (TnI) [5]. Было описано 27 различных видов мутаций гена TnI, ассоциированных с развитием ГКМП. У пациентов с рестриктивной кардиомиопатией мутации гена TnI встречаются гораздо чаще – около 30% [6]. Дальнейшее развитие геномных и протеомных технологий позволит расширить представления и получить ряд новых данных.

Экспрессия генов, ответственных за синтез тропониновых белков, зависит от стадии гистогенеза миокарда. Так, в эмбриональном миокарде синтезируются как кардиальные изоформы белков, так и изоформы тропонинов, характерные для скелетных мышц. По мере дальнейшего развития гены, ответственные за синтез некардиальных тропониновых изоформ в миокарде, постепенно блоки-

руются, а кардиальные стимулируются, и после рождения в миокарде присутствуют только кардиальные изоформы TnI и TnT [7].

Диагностическая ценность тропонинов в венозной крови

Кардиальные тропонины обнаруживаются в крови в диагностических концентрациях, начиная с 1–12 ч после начала некроза миокарда, амплитуда концентрации регистрируется в промежутке от 12 до 48 ч после появления симптомов ишемии, длительность циркуляции в повышенных концентрациях (диагностическое окно) – от 3 ч до 14 дней. Эти диапазоны весьма широкие, и точное время зависит от многих факторов: состояния реперфузии миокарда и феномена вымывания, длительности ишемии, размера ишемизированного участка, индивидуальных особенностей (демография, метаболизм, различный болевой порог, определяющий субъективные данные), наличия сопутствующих заболеваний (хроническая почечная недостаточность – ХПН, сахарный диабет, увеличивающий вероятность безболевой ишемии миокарда, и др.), а также используемые диагностические тест-системы. Появление тестов нового поколения (высококочувствительных) и их дальнейшее совершенствование позволило ускорить раннюю диагностику ОИМ, благодаря более раннему определению тропонинов в сыворотке крови – в 1–3-й час от момента возникновения ишемии. В настоящее время существуют одночасовые (0→1 ч) и трехчасовые (0→3 ч) алгоритмы по раннему выявлению ОИМ с использованием высоко- и ультракочувствительных тропониновых тест-систем (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические алгоритмы с применением высоко- и ультракочувствительных тропониновых тест-систем

Когорта	Алгоритмы	NPV, %	PPV, %
ADAPT [8]	0→2 ч концентрации тропонина ниже порогового значения (включая hs-TnI <30 нг/л + неишемическая ЭКГ)	99,7	19,0
APACE [9]	0 ч hs-TnI <1,9 нг/л	100,0	–
	Исключение ОИМ: 0 ч hs-TnI <5,2 нг/л + 0–1 ч изменения концентрации <1,9 нг/л Диагноз ОИМ: 0–1 ч изменения hs-TnI ≥ 5,7 нг/л	99,2	74,9
	Исключение ОИМ: 0 ч hs-TnT <12 нг/л + 0–1 ч изменения <3 нг/л Диагноз ОИМ: 0 ч hs-TnT ≥ 52 нг/л или 0/1 ч изменения ≥ 5 нг/л	100,0	76,0
BACC [10]	0 ч hs-TnI ≤ 3,0 нг/л + неишемическая ЭКГ	100,0	–
	Исключение ОИМ: 0→1 ч hs-TnI ≤ 6,0 нг/л Диагноз ОИМ: 1 ч hs-TnI >6 нг/л + 0–1 ч изменения >12 нг/л	99,0	87,1
N. Bandstein и соавт. [11]	0 ч hs-TnT <5 нг/л + неишемическая ЭКГ	99,8	–
High-STEACS [12]	0 ч hs-TnI <5 нг/л	99,6	–
Stenocardia [13]	Исключение ОИМ: 3 ч hs-TnI ≤ 30 нг/л Диагноз ОИМ: 3 ч hs-TnI >30 нг/л + 0–3 ч изменения концентрации ≥ 20%	99,4	84,6
TI-AMO [14]	Исключение ОИМ: 0–4 ч hs-TnI изменения <20 нг/л Диагноз ОИМ: 0–4 ч hs-TnI изменения >100 нг/л	98,7	57,6
TRUST [15]	0 ч hs-TnI <1,2 нг/л + неишемическая ЭКГ	99,5	–
UTROPIA [16]	0 ч hs-TnI <1,9 нг/л	99,6	–

NPV – прогностическая ценность отрицательного результата теста; PPV – положительная прогностическая ценность теста; hs-TnI – высококочувствительный тропонин I; ЭКГ – электрокардиограмма, ОИМ – острый инфаркт миокарда.

В исследовании ADAPT проводилось серийное определение (при поступлении и через 2 ч) концентрации hs-TnI у пациентов ($n=1975$), доставленных в отделение неотложной помощи с подозрением на ОКС. Значения hs-TnI менее 30 нг/л в сочетании с неишемической ЭКГ обеспечивали высокую NPV 99,7% для основных неблагоприятных сердечных событий (MACE) [8]. В исследовании APACE для исключения ОИМ предложено предельное значение концентрации hs-TnI = 5,2 нг/л в сочетании с однократным изменением менее 1,9 нг/л. А для установления диагноза ОИМ исследователи предложили использовать однократные изменения hs-TnI >5,7 нг/л. Данный подход позволил получить NPV=99,2% и PPV=74,9% [9]. Исследователи ВАСС сообщили, что значения hs-TnI у пациентов при поступлении и через 1 ч ≤ 6 нг/л для исключения ОИМ, а однократное повышение >12 нг/л для установления ОИМ обеспечивают NPV 99,8% и PPV 87,1% [10]. В некоторых исследованиях показано, что исключать ОИМ можно путем однократного измерения (при поступлении пациента) концентрации высокочувствительных тропонинов [9–16]. Так, например, по данным исследования High-STEACS базовое значение hs-TnI <5 нг/л привело к исключению ОИМ у 61% поступивших пациентов, NPV составило 99,6% [12].

Для высокочувствительного тропонина Т (вч-TnT) характерна циркадная вариация концентраций. L.J.J. Klinkenberg и соавт., проводя почасовые определения уровней вч-TnT и вч-TnI в сыворотке крови здоровых лиц, обнаружили, что вч-TnT свойственна ритмическая суточная вариация концентраций, характеризующаяся постепенным уменьшением концентрации в дневное время, затем повышением концентрации в вечернее и ночное время, которые достигают своей максимальной амплитуды утром (в среднем 16,2 нг/л – в 8:30 и 12,1 нг/л – в 17:30). Для вч-TnI циркадная вариация колебаний концентраций составляла не более 1 нг/л, на основании чего авторы пришли к заключению об ее отсутствии для данной изоформы тропонина [17]. Эти данные следует принять во внимание при выполнении скрининговых исследований с TnT, и для точной оценки и интерпретации риска ишемии рекомендуется производить определение TnT в одно и то же время. Учитывая циркадную вариацию, следует осторожнее относиться к введению однократных алгоритмов диагностики ОИМ, при которых подъем уровня тропонина в течение 1-го часа не столь значителен. Так, при использовании алгоритмов когортных исследований ВАСС и APACE в течение 1-го часа допускается подъем уровня тропонина всего на 5–6 нг/л для постановки диагноза, однако в момент их выполнения не было известно о циркадных особенностях тропонина, что в данном случае не учиты-

вает влияние суточной вариации, которая может повышать количество ложноположительных или ложноотрицательных случаев, искажая прогностическую ценность теста.

Тропонины представляют собой небольшие (низкомолекулярные) белки. Так, размер молекулы TnI составляет 24 кДа, а TnT – 37 кДа; помимо этого, они протеолитически деградируют на более мелкие фрагменты как в самих клетках миокарда (внутриклеточный протеолиз), так и в кровотоке, размерами 5–10 кДа и менее [18]. Внутриклеточный протеолиз тропониновых белков тесно связан с метаболизмом кардиомиоцитов: в условиях кислородного голодания миокард вынужден переходить на анаэробный метаболизм, что ведет к накоплению молочной кислоты (лактата) и сдвигу реакции в кислую сторону (ацидоз). Это приводит к активации ряда внутриклеточных протеиназ, расщепляющих структурные белки биомембран и контрактильного аппарата кардиомиоцитов. В конечном итоге происходит следующее:

1. Повышение мембранной проницаемости для ряда кардиомаркеров, способность и скорость выхода в кровоток которых прямо пропорциональны их размеру и локализации в кардиомиоците (первыми попадут в системный кровоток миоглобин и цитозольные тропонины);
2. Образование более мелких фрагментов тропонинов, что облегчает их прохождение через биомембрану кардиомиоцита. По всей видимости, именно эти небольшие тропониновые фрагменты способны проходить через ряд гистогематических барьеров (гематосаливарный, гематоэнцефалический и др.) в ряд биологических жидкостей (ротовая жидкость, ликвор, моча и др.) и реагируют с моноклональными антителами, входящими в состав высокочувствительных тропониновых тест-систем.

Уровень кардиальных тропонинов нередко повышается у пациентов с заболеваниями скелетных мышц без признаков ишемии миокарда. Отмечено повышение уровня TnT, но не TnI у многих пациентов с различными видами наследственных и врожденных миопатий без предшествующей/сопутствующей патологии сердца. Наиболее вероятной причиной считают перекрестную реакцию на скелетные тропонины. В то же время не отрицается вероятность реэкспрессии генов кардиальных тропонинов [19]. При некоторых видах миопатий в скелетной мускулатуре отмечается экспрессия кардиальных тропонинов.

В 2017 г. впервые показано, что тромбин человека специфически расщепляет кардиальный TnT на два пептидных фрагмента (2–68 и 69–289), которые исследователям удалось идентифицировать с помощью иммуноблоттинга и масс-спектрометрии. По данным литературы, в плазме человека содержится 500–1500 нмоль/л протромбина (2-й фактор), который при активации

системы гемостаза превращается в тромбин. Дегградация тропонина, по мнению авторов, происходит во время приготовления сыворотки, поскольку при добавлении гирудина (специфический ингибитор тромбина) и инкубации с гепарином дегградация не наблюдалась [20]. Дегградацию тропониновых белков следует учитывать при их определении в сыворотке или плазме крови в связи с весьма вероятным искажением результатов анализа, а также для разработки новых иммунохимических тест-систем определения тропонина.

Диагностическая ценность кардиальных тропонинов в моче и диализной жидкости

В качестве альтернативы крови для диагностики ОИМ возможно использование мочи и ротовой жидкости. До недавнего времени вопрос об участии почек в элиминации тропонинов оставался нерешенным, поскольку ряд попыток определения тропонинов в моче остался безуспешным. Косвенно участие почек в постепенном удалении тропонинов из кровотока доказывалось тем, что на конечной стадии ХПН у пациентов без кардиальной патологии нередко наблюдалась повышенная концентрация тропонинов в сыворотке крови. В исследовании CRIC вч-ТnT был обнаружен у 81% пациентов с нарушенной функцией почек, но без предшествующего/сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) [21].

Недавно показано, что почки являются основными органами, элиминирующими молекулы тропонина из крови. Авторы обследовали две группы пациентов: в основной группе, представленной пациентами с гипертонической болезнью, средняя концентрация TnI составила 26,59 пг/мл (нг/л); в контрольной (с уровнем артериального давления – АД <140/90 мм рт.ст.) группе – 14,95 пг/мл (нг/л). Кроме того, авторы отметили, что концентрация тропонина в моче коррелировала с уровнем АД, и, по их мнению, это можно использовать в диагностике и мониторинге гипертонической болезни [22]. Однако следует отметить небольшой размер выборки в данном исследовании и весьма значительный разброс по возрасту в опытной и контрольной группах. Весьма примечательно, что в данном исследовании использовали высокочувствительную диагностическую тест-систему Abbott Architect с порогом определения 5 нг/л, которая на данный момент по своим параметрам, оцененным Международной федерацией клинической химии (IFCC), является одной из лучших. Таким образом, авторы продемонстрировали прямое доказательство участия почек в элиминации тропонина из кровотока. Однако следует отметить, что для надежного и точного определения концентраций тропонина в моче необходимо использовать высокочувствительные анализы на тропонин. Отсутствие тропонина в моче в ряде предшествующих работ других

исследователей, вероятнее всего, связано с недостаточной чувствительностью (низким порогом определения) используемых тест-систем, не позволяющих обнаруживать такие концентрации тропонина.

В 2018 г. впервые были определены концентрации высокочувствительных TnI и TnT в диализате пациентов, находящихся в терминальной (анурической) стадии ХПН. TnT был обнаружен во всех 15 анализируемых образцах (среднее содержание $13,42 \pm 1,18$ нг/л), в то время как TnI – только в 8 образцах (среднее содержание $0,14 \pm 0,16$ нг/л). Тем самым было окончательно доказано, что тропонин элиминируется через диализную мембрану у пациентов с ХПН. Авторы обратили внимание на значительные различия в концентрациях TnT и TnI: несмотря на более мелкие, чем у TnT, размеры молекулы TnI, концентрация TnT была в десятки раз выше [18]. Авторы объясняют это способностью TnI связываться с диализной мембраной, из-за чего он не может пройти в диализную жидкость, в отличие от TnT. Учитывая средний объем диализата, равный 120 л, можно производить расчет общей концентрации тропонина у пациентов с ХПН и ОИМ для более точной оценки динамики снижения уровня тропонина в постинфарктном периоде, а также оценки степени ущерба, нанесенного миокарду при проведении гемодиализа. Кардиотоксичность гемодиализа связывают с нарушением гемоперфузии (кровоснабжения) миокарда, возникающей прежде всего из-за резких перепадов объема циркулирующей крови, и возникающими периодами гипотонии и снижения кровоснабжения органов и тканей, в том числе миокарда, а также влиянием на реологические свойства крови и сосудистую стенку. Согласно результатам исследования S. Assa и соавт. (2012), перфузия миокарда при гемодиализе снижается до 44% [23]. Уменьшение перфузии приводит к снижению сократимости определенных сегментов миокарда, что подтверждается данными эхокардиографии. Кроме того, гемодиализ стимулирует воспалительный ответ, который, являясь одним из ведущих факторов в патофизиологии атеросклероза, приводит к преждевременному атеросклерозу сосудов, в том числе коронарных, у молодых пациентов, что влечет за собой уменьшение просвета, гипоперфузию и постепенное развитие ишемической болезни сердца (ИБС).

Диагностическая ценность кардиомаркеров в ротовой жидкости

По данным ряда исследователей, ротовую жидкость (смешанную слюну) можно использовать в качестве альтернативы сыворотки крови при исследовании большинства биохимических и гормональных параметров. Данные исследования имеют не только большую теоретическую ценность, но и практическую значимость. Стоит отме-

тить, что определение ряда биохимических и гормональных показателей уже давно применяется в клинической практике [24–27]. Представляет интерес возможность использования маркеров ротовой жидкости в вопросах диагностики ССЗ, а именно ОИМ.

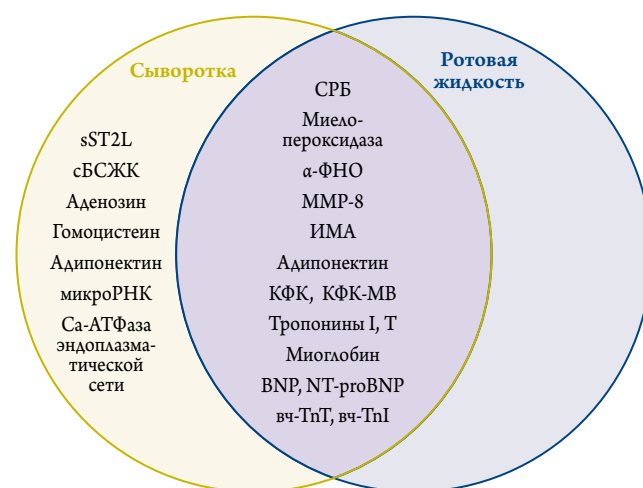
Ротовая жидкость является потенциальным источником облегчения ранней диагностики ОИМ, поскольку ее быстрее и легче получить неинвазивным, атравматичным и безболезненным для пациента путем; она содержит тысячи различных биомаркеров, идентичных таковым в сыворотке крови; возможно более частое взятие ротовой жидкости, не приводящее к постепенной анемизации пациента, в отличие от исследования крови. Использование ротовой жидкости будет важным для людей, боящихся венепункции и страдающих гемофилией. Получение ротовой жидкости не требует специального обучения медицинского персонала и сводит к минимуму риски заражения гемоконтактными инфекциями (ВИЧ, гепатит и др.). По своим физико-химическим свойствам слюна является прозрачной и бесцветной жидкостью, в то время как сыворотка крови может быть липемической из-за нарушения липидного обмена или взятия крови не натощак; нередко случаи гемолиза и гипербилирубинемии при поражениях печени и желчевыводящих путей, а также нарушении техники взятия крови. Это необходимо учитывать при интерпретации результатов, поскольку искажается результат анализа при определении большинства показателей, в том числе тропонинов [28, 29]. Исследование ротовой жидкости лишено подобных недостатков.

Согласно последним данным протеомных исследований, в слюне содержится более 1000 белков и около 19 000 уникальных пептидных последовательностей, клиническая ценность большинства из них требует дальнейшего изучения и уточнения [30]. Об актуальности исследования белково-пептидных соединений слюны свидетельствует значительный рост количества исследований за сравнительно небольшой отрезок времени, практически во всех медицинских специальностях.

Среди огромного спектра заболеваний, диагностируемых по ротовой жидкости, ряд работ посвящен проблемам диагностики ССЗ, из которых наибольшего внимания заслуживает ОИМ. Биомаркеры ССЗ, которые обнаруживаются в сыворотке крови, и были найдены/представляют потенциальный интерес в ротовой жидкости, представлены на рис. 1.

К. Jones и соавт. обнаружили повышение концентрации фактора активации тромбоцитов в ротовой жидкости пациентов с ИБС и ОИМ [31]. В последующем не всегда удавалось адекватно определять концентрацию некоторых биомаркеров в связи с недостаточной чувствительностью методов, не позволяющих выявлять столь низкие

Рисунок 1. Основные биомаркеры ССЗ, обнаруживаемые в сыворотке крови и ротовой жидкости



ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; сБСЖК – кардиальный белок, связывающий жирные кислоты; α-ФНО – α-фактор некроза опухоли; ММР-8 – матриксная металлопротеиназа-8; ИМА – ишемией модифицированный альбумин; КФК – креатинфосфокиназа; BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

концентрации. Совершенствование методов лабораторной диагностики, базирующихся на фундаментальных биохимических открытиях, изменило ситуацию.

Концентрации TnI в сыворотке крови и ротовой жидкости пациентов с ИБС положительно коррелируют со стадией заболевания [32]. В ротовой жидкости у людей пожилого возраста без ССЗ среднее содержание TnI составило 0,67 нг/мл, при стенокардии I и II функционального класса (ФК) оно достоверно возрастало до 1,37 и 2,28 нг/мл соответственно, достигая 3,42 нг/мл при стенокардии III ФК.

В 2009 г. P. Floriano и соавт. одними из первых подтвердили наличие в ротовой жидкости ряда кардиомаркеров. В своей работе авторы исследовали 21 биомаркер в нестимулированной ротовой жидкости у 41 пациента с ОИМ, взятой в интервал от 12 до 48 ч от момента возникновения болевого приступа, в сочетании с данными ЭКГ. Оказалось, что набор биомаркеров (СРБ, миоглобин и миелопероксидаза) обладает значительной диагностической способностью ($AUC=0,85$), которая повышается с добавлением данных ЭКГ ($AUC=0,96$), и сопоставима с таковой набора традиционных маркеров – BNP, TnI, фракции МВ креатинфосфокиназы (КФК-МВ), миоглобин ($AUC=0,98$). Тем самым авторы пришли к заключению, что мультимаркерный подход к анализу ротовой жидкости в сочетании с ЭКГ практически не уступает анализу сыворотки крови в диагностике ОИМ, а в отдельных случаях превосходит его [33]. Однако при всех преимуществах неинвазивного

исследования следует отметить, что 48-часовой интервал не соответствует критериям быстрой диагностики ОИМ, и к тому же использование мультимаркерного подхода экономически невыгодно, а отдельно взятые маркеры показали умеренно-низкую диагностическую ценность, которая не позволяет их надежно применять в клинической практике.

Уровни TnI в нестимулированной ротовой жидкости ассоциированы с уровнями TnI в сыворотке крови. V. Mishra и соавт. изучили две группы пожилых пациентов (средний возраст 60 ± 10 лет): в 1-ю группу вошли пациенты с клиническими признаками ОИМ и подъемом сегмента ST на ЭКГ, биоматериал сыворотки и крови был собран в промежутке 12–24 ч от момента возникновения болевого приступа; во 2-ю (контрольную) группы вошли лица без явной патологии сердца. Средний уровень TnI в сыворотке крови 1-й и 2-й групп составил $4,27 \pm 1,79$ и $0,158 \pm 0,05$ мг/л соответственно. Средний уровень кардиального TnI в ротовой жидкости пациентов в 1-й и 2-й группах составил $0,67 \pm 0,10$ и $0,160 \pm 0,05$ нг/л соответственно. Таким образом, это исследование указывает наличие положительной корреляции между уровнями TnI в сыворотке крови и ротовой жидкости.

Кроме того, авторы обратили внимание на связь уровней TnI в крови и ротовой жидкости с факторами риска развития ССЗ: курением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и наследственными факторами. Отмечено, что среди пациентов контрольной группы лица с привычкой к курению и наследственной предрасположенностью имели более высокие уровни TnI как в сыворотке крови, так и ротовой жидкости [34].

В 2010 г. C.S. Miller и соавт. отметили значительное повышение и положительную корреляцию уровня миоглобина, СРБ, α -фактора некроза опухоли, матричной металлопротеиназы-9, миелопероксидазы в ротовой жидкости и сыворотке крови у пациентов с ОИМ, однако им не удалось обнаружить повышение концентрации КФК-МВ и TnI в ротовой жидкости у большинства пациентов с ОИМ. Кроме того, уровни КФК-МВ и TnI в ротовой жидкости и сыворотке крови не коррелировали [35].

I. Mirzaei-Dizgah и M. Jafari-Sabet исследовали активность общей КФК в нестимулированной ротовой жидкости у пациентов с подтвержденным ОИМ и обнаружили, что средний уровень КФК в сыворотке крови и ротовой жидкости пациентов в 1-й и 2-й дни с момента развития ОИМ был достоверно выше, чем в контрольной здоровой группе. Концентрация КФК в ротовой жидкости у пациентов с ОИМ умеренно коррелировала с уровнем КФК в сыворотке как в 1-й день ($r=0,442$; $p<0,01$), так и 2-й день ($r=0,268$; $p<0,01$) [36].

В другой работе сообщается, что концентрация КФК-МВ в ротовой жидкости у пациентов с установленным

ОИМ ($n=30$; КФК-МВ $72,41 \pm 14,15$ ед/л) была значительно выше, чем в здоровой контрольной группе ($n=30$; КФК-МВ $8,16 \pm 0,54$ ед/л; $p=0,001$). Кроме того, авторы продемонстрировали очень сильную корреляцию между уровнем КФК-МВ в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с ОИМ ($r=0,92$) [37]. Таким образом, концентрация КФК-МВ сыворотки крови полностью отражала концентрацию данного показателя в ротовой жидкости, что можно использовать в неинвазивной диагностике ОИМ.

Однако в исследовании H. Mortazavi и соавт. разница в концентрациях КФК-МВ в ротовой жидкости в группах случай–контроль не была выражена ($24,0$ ед/л у пациентов с ОИМ против $19,5$ ед/л у пациентов контрольной группы; $p=0,30$). Статистический анализ с использованием критерия U Манна–Уитни и Спирмена не показал достоверной корреляции между уровнями КФК-МВ в сыворотке крови и ротовой жидкости ($r=0,14$; $p=0,39$). В качестве возможного объяснения они отметили вариации по преаналитическому этапу, размеру выборки и демографическим характеристикам пациентов, а также использование другого метода определения КФК-МВ – иммуноингибирования, который считается более точным [38].

В отношении TnI и вч-TnT оказалось, что по сравнению с контрольной группой их концентрации в ротовой жидкости были значительно выше у пациентов с ОИМ спустя 12–24 ч после развития заболевания, а также умеренно коррелировали с уровнями TnI и вч-TnT в сыворотке крови [39, 40]. Показано, что концентрация TnI у пациентов с ОИМ одновременно увеличивается в сыворотке крови и ротовой жидкости [41].

R. Vijayvergiya отметил весьма существенные недостатки некоторых исследований, заключающиеся в довольно широком временном интервале взятия биоматериала от момента возникновения болей в грудной клетке у некоторых пациентов, что не дает никаких терапевтических преимуществ [42]. Таким образом, в настоящее время определение тропонина в ротовой жидкости не может использоваться как самостоятельный тест для постановки диагноза ОИМ, а может применяться только в качестве дополнительного теста к определению сывороточного тропонина.

Y.S. Shen и соавт. показали ценность определения активности α -амилазы ротовой жидкости в диагностике ОИМ. В проспективном когортном исследовании, включавшем 473 пациента, авторы сравнили начальную активность α -амилазы между пациентами с окончательным диагнозом ОИМ и контрольной группой. Начальная активность α -амилазы у пациентов с подтвержденным ОИМ была значительно выше ($n=85$; $266 \pm 127,6$ ед/мл), чем активность α -амилазы в контрольной группе ($n=388$; $130 \pm 92,8$ ед/мл; $p<0,001$). Кроме того, исследователи

отметили, что в опытной группе у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ активность α -амилазы была выше ($n=53$; $300 \pm 141,1$ ед/мл), чем у пациентов с ОИМ без ST ($n=32$; $210 \pm 74,1$ ед/мл; $p < 0,001$). Авторы рассчитали, что концентрацию амилазы в ротовой жидкости 197,7 ед/мл можно использовать в качестве верхней границы нормы для постановки диагноза ОИМ с диагностической чувствительностью 78,8% и специфичностью 74,5%. Повышение активности амилазы при ОИМ связывается со стимулирующим влиянием симпатико-адреналовой системы на синтез и секрецию амилазы, что также было отмечено при стрессах [43]. Таким образом, показаны весьма умеренные чувствительность и специфичность α -амилазы ротовой жидкости в качестве независимого предиктора ОИМ.

СРБ является маркером сердечно-сосудистых осложнений (ССО), и установлено, что уровень вч-СРБ оказался более сильным предиктором тяжелых ССО, чем уровень холестерина липопротеинов низкой плотности. Ряд работ показывает возможность его неинвазивного определения. Так, I. Mirzaii-Dizgah и соавт. сообщают о повышении концентрации вч-СРБ как в сыворотке крови, так и ротовой жидкости (стимулированной и нестимулированной) у пациентов с ОИМ в 1-й и 2-й дни с момента его возникновения. Нестимулированную ротовую жидкость собирали в состоянии покоя. Сбор стимулированной ротовой жидкости осуществлялся после естественного стимула слюноотделения – жевания. Показано наличие незначительной корреляции между концентрацией СРБ в сыворотке и нестимулированной ротовой жидкости ($r=0,289$; $p=0,038$); корреляция между сывороткой и стимулированной ротовой жидкостью была менее выражена ($r=0,249$; $p=0,044$) [44]. С. Labat и соавт. обнаружили статистически намного более значимую корреляцию между уровнями СРБ в крови и ротовой жидкости у 250 пациентов с ИБС ($r=0,73$; $p < 0,0001$) [45]. Полученные данные указывают на то, что слюна может быть альтернативным средством оценки риска развития ССО.

Сложность постановки диагноза ОКС в клинических условиях, вызванная отсутствием ранних кардиомаркеров, заставляет вести поиск новых маркеров, которые будут свидетельствовать об ишемии за некоторое время до возникновения некроза миокарда, что позволит значительно раньше начать соответствующее лечение и улучшить прогноз. Известно, что N-концевая часть сывороточного альбумина, состоящая из аминокислотной последовательности (аспартат аланин гистидин лизин), является сайтом связывания ионов переходных металлов (кобальт, медь и никель). Свободные радикалы, образующиеся при ишемии миокарда вследствие нарушения аэробного метаболизма, модифицируют N-концевые аминокислотные остатки альбумина и изменяют способ-

ность альбумина связывать ионы переходных металлов с образованием ИМА. Он обнаруживается в диагностических концентрациях в течение 6–10 мин от момента ишемии и возвращается к норме через 6 ч.

A. Toker и соавт. сообщили, что концентрация ИМА сыворотки обладает положительной корреляцией с ИМА ротовой жидкости. Уровни ИМА измерялись у 60 пациентов в 1-й и 2-й дни от момента возникновения ОИМ в ротовой жидкости и сыворотке крови фотокolorиметрическим методом. Наблюдалась положительная корреляция между уровнями ИМА в ротовой жидкости и уровнями ИМА в сыворотке как в 1-й, так и 2-й день у пациентов с ОИМ ($r=0,298$; $p < 0,05$ и $r=0,319$; $p < 0,05$ соответственно), на основании чего авторы пришли к выводу о возможном использовании ИМА слюны в качестве альтернативы ИМА сыворотки крови в диагностике ОИМ [46].

Однако ИМА не лишен недостатков, главный из которых – отсутствие тканеспецифичности. Так, уровень ИМА был повышен при легочной эмболии, ревматоидном артрите, системном атеросклерозе, хронических заболеваниях почек и печени и травматических повреждениях [47, 48]. Отечественные исследования показали возможность использования ИМА для оценки вероятности развития ишемии миокарда при выполнении операции аортокоронарного шунтирования и нормализации коронарного кровотока в послеоперационном периоде [49].

Изучая концентрацию фактора хемотаксиса моноцитов (MCP-1) в ротовой жидкости, В.А. Бунин и соавт. отметили достоверное повышение его уровня у пациентов в зависимости от ФК стенокардии. Так, у лиц пожилого возраста без ССЗ средняя концентрация MCP-1 в ротовой жидкости составила 0,37 нг/мл (при референсе для сыворотки крови 0,228–0,475 нг/мл), у пациентов со стенокардией I и III ФК уровень MCP-1 был повышен в 2,7 раза (до 1,15 нг/мл) и в 6 раз (до 2,21 нг/мл) соответственно [50].

Таким образом, ИМА, вч-TnT и ряд воспалительных интерлейкинов хорошо зарекомендовали себя для диагностики ишемии миокарда. Как TnT, так и ряд воспалительных интерлейкинов претендуют в том числе на роль скрининговых молекул. Наиболее важные исследования, при которых концентрации кардиомаркеров в ротовой жидкости достоверно коррелировали с сывороткой крови, используемые при этом объекты и методы исследования, суммированы в табл. 2.

Представленные противоречивые результаты по определению кардиомаркеров в ротовой жидкости мы можем объяснить следующим образом. Так, при определении пептидных гормонов было установлено, что вещества пептидной природы нестабильны в ротовой жидкости в связи с их способностью адсорбироваться на стенках пробирки при сборе слюны, а также из-за гидролиза

Таблица 2. Биомаркеры ротовой жидкости, ассоциированные с ОИМ

Показатель	Объект исследования	Метод исследования	Источник
КФК	Опытная/контрольная группы – 30/30	Фотоколориметрический	[36]
КФК-МВ	Опытная/контрольная группы – 30/30	Фотоколориметрический иммуноингибирование	[37]
Высокочувствительный тропонин Т	Опытная/контрольная группы – 30/30	Иммуноферментный анализ	[39]
ИМА	Опытная/контрольная группы – 60/40	Фотоколориметрический	[46]
21 биомаркер (СРБ, матричная миелопероксидаза-9, адипонектин, интерлейкин-1b, миелопероксидаза, растворимый лиганд CD-40, интерлейкин-6, тропонин I, миоглобин, BNP, и др.)	Опытная/контрольная группы – 41/43	Иммуноферментный – технология Beadlyte (Luminex); нанобиочипы	[33]
α -Амилаза ротовой жидкости	Опытная/контрольная группы – 85/388	Ферментативный кинетический	[43]
TnI	Опытная/контрольная группы – 30/30	Иммуноферментный анализ	[40]
TnI	Опытная/контрольная группы – 34/52	Иммуноферментный анализ (BioTek Instruments, модель ELx808)	[32]
Фактор хемотаксиса моноцитов	Опытная/контрольная группы – 34/32	Иммуноферментный анализ (BioTek Instruments, модель ELx808)	[51]
СРБ, КФК-МВ, растворимый лиганд CD-40	Опытная/контрольная группы – 92/105	Иммуноферментный – технология Beadlyte (Luminex); нанобиочипы	[52]
Матричная металлопротеиназа-8	Опытная/контрольная группы – 47/28	Иммунофлюориметрический метод	[53]
КФК-МВ	Опытная/контрольная группы	Фотометрический метод, коммерческий Pars-Azmoon	[38]

ОИМ – острый инфаркт миокарда; КФК – креатинфосфокиназа; ИМА – ишемией модифицированный альбумин; СРБ – С-реактивный белок; BNP – натрийуретический пептид.

протеолитическими ферментами. Выход из этой ситуации заключается в исследовании образцов сразу после их получения или же добавление консервантов, таких как ЭДТА [51]. Соответственно временные задержки при определении пептидных гормонов и/или использование обычных пробирок без консервантов могут приводить к диагностически значимому занижению результатов исследований. Учитывая, что кардиомаркеры по своей природе являются белково-пептидными соединениями, весьма вероятным будет их ложноотрицательная интерференция в ряде случаев, где не соблюдаются наиболее оптимальные преаналитические условия. Однако в отношении кардиомаркеров достоверное подтверждение этого отсутствует, поскольку не изучалось влияние долабораторных факторов на результаты этих показателей в ротовой жидкости. Другим, возможно, не менее важным, искажающим фактором является выбор тест-системы для анализа исследования ротовой жидкости.

Заключение

В настоящее время существует значительный интерес в использовании ротовой жидкости в качестве диагностического биоматериала во всех областях медици-

ны из-за неинвазивности, отсутствия травматичности и безболезненности для пациента, большей безопасности для медицинского персонала. При этом анализ слюны практически не уступает по чувствительности и специфичности анализу крови.

Лимитирующими факторами по внедрению ротовой жидкости в клиническую практику на данный момент являются:

1. Недостаточное распространение и относительная дороговизна высоко- и ультрачувствительных тест-систем, необходимых для обнаружения очень низких концентраций тропонина;
2. Небольшое количество клинических исследований, посвященных кардиомаркерам, в частности тропонину ротовой жидкости;
3. Отсутствие четких референтных границ и стандартизации преаналитического этапа.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, направленные для изучения возможностей анализа ротовой жидкости в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kremneva L.V. Significance of copeptin in diagnostics of myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(11):93–7. [Russian: Кремнева Л.В. Значение копептина для диагностики инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2017;22(11):93–7]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-93-97
2. Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V., Uchashova E.G., Kuzmina A.A., Karetnikova V.N. Stimulating growth factor ST2 in cardiology: the present and prospects. Treating doctor. 2017;11:65–71. [Russian: Дылева Ю.А., Груздева О.В., Учасова Е.Г., Кузьмина А.А., Каретникова В.Н. Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы. Лечащий врач. 2017;11:65–71]
3. Krikunova O.V., Viskov R.V. Heart troponin in practice of the doctor. –M.: MEDpress-inform; 2016. – 240p. [Russian: Крикунова О.В., Висков Р.В. Сердечные тропонины в практике врача. –М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 240с]. ISBN 978-5-00030-390-0
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019;40(3):237–69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
5. Mogensen J, Murphy RT, Kubo T, Bahl A, Moon JC, Klausen IC et al. Frequency and clinical expression of cardiac troponin I mutations in 748 consecutive families with hypertrophic cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2004;44(12):2315–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.088
6. Youshenko M.V., Shlyakhto E.V., Novik G.A., Kostareva A.A., Gudkova A.Ya. Clinical features of cardiomyopathies caused by cardiac troponin I mutations (review). Arterial hypertension. 2009;15(6):648–51. [Russian: Ющенко М.В., Шляхто Е.В., Новик Г.А., Костарева А.А., Гудкова А.А. Особенности течения кардиомиопатий, обусловленных мутациями гена тропонина I. Артериальная гипертензия. 2009;15(6):648–51]. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-648-651
7. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. Biochemistry (Moscow). 2013;78(13):1447–65. DOI: 10.1134/S0006297913130063
8. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J et al. 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59(23):2091–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.035
9. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Jaeger C, Schindler C, Puelacher C, Wildi K et al. One-hour Rule-in and Rule-out of Acute Myocardial Infarction Using High-sensitivity Cardiac Troponin I. The American Journal of Medicine. 2015;128(8):861–870.e4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.01.046
10. Neumann JT, Sørensen NA, Ojeda F, Schwemer T, Lehman J, Gönner S et al. Immediate Rule-Out of Acute Myocardial Infarction Using Electrocardiogram and Baseline High-Sensitivity Troponin I. Clinical Chemistry. 2017;63(1):394–402. DOI: 10.1373/clinchem.2016.262659
11. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmans MJ. Undetectable High-Sensitivity Cardiac Troponin T Level in the Emergency Department and Risk of Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(23):2569–78. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.017
12. Jaeger C, Wildi K, Twerenbold R, Reichlin T, Rubini Gimenez M, Neuhaus J-D et al. One-hour rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I. American Heart Journal. 2016;171(1):92–102.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.022
13. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C et al. Serial Changes in Highly Sensitive Troponin I Assay and Early Diagnosis of Myocardial Infarction. JAMA. 2011;306(24):2684–93. DOI: 10.1001/jama.2011.1896
14. Goorden SMI, van Engelen RA, Wong LSM, van der Ploeg T, Verdel GJE, Buijs MM. A novel troponin I rule-out value below the upper reference limit for acute myocardial infarction. Heart. 2016;102(21):1721–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308667
15. Carlton E, Greenslade J, Cullen L, Body R, Than M, Pickering JW et al. Evaluation of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. JAMA Cardiology. 2016;1(4):405–12. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1309
16. Sandoval Y, Smith SW, Shah ASV, Anand A, Chapman AR, Love SA et al. Rapid Rule-Out of Acute Myocardial Injury Using a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin I Measurement. Clinical Chemistry. 2017;63(1):369–76. DOI: 10.1373/clinchem.2016.264523
17. Klinkenberg LJJ, Wildi K, van der Linden N, Kouw IWK, Niens M, Twerenbold R et al. Diurnal Rhythm of Cardiac Troponin: Consequences for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. Clinical Chemistry. 2016;62(12):1602–11. DOI: 10.1373/clinchem.2016.257485
18. Svagusa T, Golub A, Pikivaca T, Savuk A, Perkov S, Jurekovic Z et al. High sensitive troponin concentration stability in dialysate of anuric patients on haemodialysis. Signa Vitae. 2018;4(Suppl 1):35–8. [Av at: <http://www.signavitae.com/wp-content/uploads/2018/03/SIGNA-VITAE-2018-14SUPPL1-35-38.pdf>]
19. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(14):1540–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.070
20. Katrukha IA, Kogan AE, Vylegzhanina AV, Serebryakova MV, Koshkina EV, Bereznikova AV et al. Thrombin-Mediated Degradation of Human Cardiac Troponin T. Clinical Chemistry. 2017;63(6):1094–100. DOI: 10.1373/clinchem.2016.266635
21. Dubin RF, Li Y, He J, Jaar BG, Kallem R, Lash JP et al. Predictors of high sensitivity cardiac troponin T in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). BMC Nephrology. 2013;14(1):229. DOI: 10.1186/1471-2369-14-229
22. Pervan P, Svagusa T, Prkacin I, Savuk A, Bakos M, Perkov S. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. Signa Vitae - A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine. 2017;13(Suppl 3):62–4. DOI: 10.22514/SV133.062017.13
23. Assa S, Dasselaar JJ, Slart RHJA, de Jong PE, Voors AA, Tio RA et al. Comparison of Cardiac Positron Emission Tomography Perfusion Defects During Stress Induced by Hemodialysis Versus Adenosine. American Journal of Kidney Diseases. 2012;59(6):862–4. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.01.018
24. Gilmyarova F.N., Radomskaya V.M., Gergel N.I., Babichev A.V., Baisheva G.M., Ryskina E.A. et al. Analytical approaches to the study of metabolism indicators in the oral fluid. –M.: Izvestia; 2006. –312p. [Russian: Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Гергель Н.И., Бабичев А.В., Баишева Г.М., Рыскина Е.А. и др. Аналитические подходы к изучению показателей метаболизма в ротовой жидкости. – М.: Известия, 2006. – 312с]. ISBN 5-206-00686-6
25. Vavilova T.P., Medvedev A.E. Biological chemistry. Biochemistry of the oral cavity. –M.: GEOTAR-Media; 2016. – 560p. [Russian: Вавилова Т.П. Медведев А.Е. Биологическая химия. Биохимия полости рта. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 560 с]. ISBN 978-5-9704-3634-9
26. Vavilova T.P., Yanushevich O.O., Ostrovskaya I.G. Saliva. Analytical capabilities and prospects. –M.: BINOM; 2014. – 312p. [Russian: Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. – М.: Издательство БИНОМ, 2014. – 312с]. ISBN 978-5-9518-0577-5
27. Myakisheva Yu.V., Kolsanov A.V., Vlasov M.Yu., Sokolov A.V. Noninvasive diagnosis of status of exchange processes in the organism: routine liquid markers. Modern problems of science and education. 2017;5:14. [Russian: Мякишева Ю.В., Колсанов А.В., Власов М.Ю., Соколов А.В. Неинвазивная диагностика состояния обменных процессов в организме: маркеры ротовой жидкости. Современные проблемы науки и образования. 2017;5:14]

28. Bais R. The Effect of Sample Hemolysis on Cardiac Troponin I and T Assays. *Clinical Chemistry*. 2010;56(8):1357–9. DOI: 10.1373/clinchem.2010.144139
29. Lippi G, Avanzini P, Dipalo M, Aloe R, Cervellin G. Influence of hemolysis on troponin testing: studies on Beckman Coulter UniCel Dxl 800 Accu-TnI and overview of the literature. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2011;49(12):2097–100. DOI: 10.1515/CCLM.2011.703
30. Foley JD, Sneed JD, Steinhubl SR, Kolasa J, Ebersole JL, Lin Y et al. Oral fluids that detect cardiovascular disease biomarkers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2012;114(2):207–14. DOI: 10.1016/j.oooo.2012.03.003
31. Jones KP, Reynolds SP, Gray M, Hughes KT, Rolf S, Davies BH. Salivary PAF in acute myocardial infarction and angina: Changes during hospital treatment and relationship to cardiac enzymes. *Thrombosis Research*. 1994;75(5):503–11. DOI: 10.1016/0049-3848(94)90225-9
32. Bunin V.A., Kozlov K.L., Lin'kova N.S., Pal'tseva E.M. An increase in troponin-I concentration in the saliva of patients with coronary heart disease correlates with the stage of disease development. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2017;6(S4):13–4. [Russian: Бунин В.А., Козлов К.Л., Линькова Н.С., Пальцева Е.М. Повышение концентрации тропонина-I в слюне пациентов с ишемической болезнью сердца коррелирует со стадией развития заболевания. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(S4):13–4]
33. Floriano PN, Christodoulides N, Miller CS, Ebersole JL, Spertus J, Rose BG et al. Use of Saliva-Based Nano-Biochip Tests for Acute Myocardial Infarction at the Point of Care: A Feasibility Study. *Clinical Chemistry*. 2009;55(8):1530–8. DOI: 10.1373/clinchem.2008.117713
34. Mishra V, Patil R, Khanna V, Tripathi A, Singh V, Pandey S et al. Evaluation of Salivary Cardiac Troponin-I as Potential Marker for Detection of Acute Myocardial Infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018;12(7):44–7. DOI: 10.7860/JCDR/2018/32109.11791
35. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campbell CL, Humphries RL, Christodoulides N et al. Current developments in salivary diagnostics. *Biomarkers in Medicine*. 2010;4(1):171–89. DOI: 10.2217/bmm.09.68
36. Mirzaei-Dizgah I, Jafari-Sabet M. Unstimulated whole saliva creatine phosphokinase in acute myocardial infarction: Saliva CPK in acute MI. *Oral Diseases*. 2011;17(6):597–600. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2011.01817.x
37. Mirzaei-Dizgah I, Hejazi SF, Riahi E, Salehi MM. Saliva-based creatine kinase MB measurement as a potential point-of-care testing for detection of myocardial infarction. *Clinical Oral Investigations*. 2012;16(3):775–9. DOI: 10.1007/s00784-011-0578-z
38. Mortazavi H, Ebrahimi S, Baharvand M, Sabour S. Salivary creatine kinase MB in myocardial infarction. *South African Dental Journal*. 2016;71(3):112–5. [Av. at: http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0011-85162016000300005]
39. Mirzaei-Dizgah I, Riahi E. Salivary high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with acute myocardial infarction. *Oral Diseases*. 2013;19(2):180–4. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2012.01968.x
40. Mirzaei-Dizgah I, Riahi E. Salivary troponin I as an indicator of myocardial infarction. *The Indian Journal of Medical Research*. 2013;138(6):861–5. PMID: 24521627
41. Haybar H, Yousefimanesh H, Ahmadzadeh A, Malekzadeh H, Nikjoofar T. Relation of Saliva and Blood Troponin Levels in Patients with Myocardial Infarction: Cross- Sectional Clinical Study. *International Journal of Cardiovascular Research*. 2012;1(5):1000112. DOI: 10.4172/2324-8602.1000112
42. Vijayvergiya R. Role of salivary cardiac troponin I in acute myocardial infarction. *The Indian Journal of Medical Research*. 2013;138(6):831. PMID: 24521622
43. Shen Y-S, Chen W-L, Chang H-Y, Kuo H-Y, Chang Y-C, Chu H. Diagnostic Performance of Initial Salivary Alpha-Amylase Activity for Acute Myocardial Infarction in Patients with Acute Chest Pain. *The Journal of Emergency Medicine*. 2012;43(4):553–60. DOI: 10.1016/j.jemermed.2011.06.040
44. Mirzaei-Dizgah I, Riahi E, Miri R. Serum and Saliva Levels of High-Sensitivity C-reactive Protein in Acute Myocardial Infarction. *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis*. 2012;3(4):128. DOI: 10.4172/2155-9929.1000128
45. Labat C, Temmar M, Nagy E, Bean K, Brink C, Benetos A et al. Inflammatory mediators in saliva associated with arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. *Journal of Hypertension*. 2013;31(11):2251–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328363dccc
46. Toker A, Aribas A, Yerlikaya FH, Tasyurek E, Akbuğa K. Serum and Saliva Levels of Ischemia-Modified Albumin in Patients with Acute Myocardial Infarction: Serum and Saliva Levels of Ischemia-Modified Albumin. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2013;27(2):99–104. DOI: 10.1002/jcla.21569
47. Leitemperguer MR, Tatsch E, Kober H, De Carvalho JAM, Moresco RN, Da Silva JEP. Assessment of ischemia-modified albumin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Laboratory*. 2014;60(6):1065–70. PMID: 25016715
48. Chen C-Y, Tsai W-L, Lin P-J, Shiesh S-C. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49(11). DOI: 10.1515/cclm.2011.675
49. Lopatin Yu.M., Litus E.A., Zaytsev V.G., Ostrovskiy O.V., Dronova E.P., Podvorchan M.A. et al. Cobalt-binding capacity of serum – marker of myocardial ischemia in patients after coronary artery bypass grafting. *Modern problems of science and education*. 2011;6:40. [Russian: Лопатин Ю.М., Литус Е.А., Зайцев В.Г., Островский О.В., Дронова Е.П., Подворчан М.А. и др. Кобальт-связывающая способность сыворотки крови как маркер ишемии миокарда у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;6:40]
50. Bunin V.A., Lin'kova N.S., Pal'tseva E.M., Kozlov K.L. Levels MCP-1 in peripheral tissues as a marker of progression of coronary heart disease in elderly people. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2017;6(S4):14–5. [Russian: Бунин В.А., Линькова Н.С., Пальцева Е.М., Козлов К.Л. Уровень цитокина MCP-1 в периферических тканях как маркер прогрессирования ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(S4):14–5]
51. Vavilova T.P., Ostrovskaya I.G., Medvedev A.E. Lecture: prospects of hormone analyses in saliva. *Biomedical Chemistry*. 2014;60(3):295–307. [Russian: Вавилова Т.П., Островская И.Г., Медведев А.Е. Возможности и перспективы исследования гормонов в слюне. *Биомедицинская химия*. 2014;60(3):295–307]
52. Miller CS, Foley JD, Floriano PN, Christodoulides N, Ebersole JL, Campbell CL et al. Utility of Salivary Biomarkers for Demonstrating Acute Myocardial Infarction. *Journal of Dental Research*. 2014;93(7 suppl):72S–79S. DOI: 10.1177/0022034514537522
53. Buduneli E, Mäntylä P, Emingil G, Tervahartiala T, Pussinen P, Barış N et al. Acute Myocardial Infarction is Reflected in Salivary Matrix Metalloproteinase-8 Activation Level. *Journal of Periodontology*. 2011;82(5):716–25. DOI: 10.1902/jop.2010.100492

Поступила 12.01.19 (Received 12.01.19)

Канорский С. Г.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

КАК СОХРАНИТЬ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ПРИЕМУ АНТИКОАГУЛЯНТА У ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ?

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, приверженность к лечению, антикоагулянты, предупреждение инсульта, ривароксабан.

Ссылка для цитирования: Канорский С. Г. Как сохранить приверженность к приему антикоагулянта у пациента с фибрилляцией предсердий? Кардиология. 2019;59(11):76–83.

РЕЗЮМЕ

Менее обременительное, по сравнению с варфарином, лечение прямыми пероральными антикоагулянтами (ППОАК) способно привести к лучшей приверженности к терапии больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Однако у определенного числа пациентов с ФП, которым рекомендовались ППОАК, рецидивирует кардиоэмболический инсульт, что в значительной степени связано с невыполнением больными врачебных рекомендаций. Назначение ППОАК в качестве препаратов первой линии не гарантирует высокую приверженность больных с неклапанной ФП. Для пациентов с ФП пожилого и старческого возраста с многочисленными сопутствующими заболеваниями предложение более простой схемы фармакотерапии особенно актуально. В ряде крупных современных исследований, выполненных в клинической практике, установлена высокая приверженность к терапии ривароксабаном, которая может быть следствием приема данного ППОАК 1 раз в сутки, его безопасности и эффективности.

Kanorskii S. G.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

HOW TO MAINTAIN AN ADHERENCE TO ORAL ANTICOAGULANT IN A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION?

Keywords: atrial fibrillation; adherence to treatment; anticoagulants; stroke prevention; rivaroxaban.

For citation: Kanorskii S. G. How to maintain an adherence to oral anticoagulant in a patient with atrial fibrillation? Kardiologiia. 2019;59(11):76–83.

SUMMARY

Less onerous, compared with warfarin, treatment with direct oral anticoagulants (DOA) can lead to better adherence to treatment of patients with atrial fibrillation (AF). However, in a certain number of patients with AF, who were recommended by DOA, cardioembolic stroke recurs, which is largely due to the patients' failure to comply with medical recommendations. The appointment of DOA as first-line drugs does not guarantee a high adherence of patients with non-valvular AF. For elderly and old patients with AF and numerous comorbidities, the proposal of a simpler pharmacotherapy regimen is especially important. In a number of large modern studies performed in clinical practice, high adherence to rivaroxaban therapy has been established, which may be a result of taking this DOA 1 time per day, its safety and effectiveness.

Information about the corresponding author: Kanorskii Sergey G. – MD, professor. E-mail: kanorskysg@mail.ru

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет 1–2%, а в возрасте старше 80 лет – более 10%. Неклапанная ФП констатируется в отсутствие умеренного или тяжелого митрального стеноза (как правило, ревматической этиологии), в том числе после восстановительной операции или протезирования митрального клапана [1, 2]. Неклапанная ФП – наиболее распространенный тип ФП вследствие старения населения и широкой распространенности предрасполагающей к этой аритмии патологии – артериальной гипертензии, ожирения, сахарно-

го диабета, сердечной недостаточности [3]. Хотя ФП часто протекает бессимптомно, у пациентов могут наблюдаться дискомфорт, сердцебиение, одышка, обморок, головокружение, снижение толерантности к физической нагрузке и хроническая усталость, ухудшающие качество их жизни [4]. ФП приводит к тяжелым сердечно-сосудистым осложнениям, увеличивая риск развития инсульта в 2–7 раз и риск смерти – примерно в 2 раза [1, 2]. Затраты системы здравоохранения США на стационарное и амбулаторное лечение больных с ФП составляют около 26 млрд долларов США в год [3].

Преимущества современной пероральной антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий и сохраняющийся риск инсульта

Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП направлена на предотвращение кардиоэмболического инсульта. Антагонисты витамина К были первыми антикоагулянтами, применявшимися у больных с ФП, и долгое время оставались основой антитромботического лечения. Постоянный прием антагонистов витамина К пациентами с ФП уменьшал, по сравнению с контролем, риск развития инсульта на $\frac{2}{3}$ и смертность на $\frac{1}{4}$ [2].

Между тем терапия антагонистами витамина К требует регулярного мониторинга коагуляции с коррекцией доз препаратов, сопровождается многочисленными взаимодействиями с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами [2]. Использование прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), не являющихся антагонистами витамина К, не требует регулярного мониторинга коагуляции, а их клиническая польза у пациентов с клапанной ФП убедительно доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, в которых ППОАК по сравнению с антагонистами витамина К продемонстрировали аналогичную или большую эффективность в сочетании с уменьшением риска развития геморрагического инсульта и внутричерепного кровоизлияния [5–8]. В связи с этим в современных европейских и американских руководствах рекомендовано предпочтительное назначение ППОАК пациентам с клапанной ФП [1, 2].

Для получения ожидаемой пользы от антикоагулянтной терапии решающее значение имеет оптимальная приверженность больного с ФП к лечению. Она особенно важна в случаях использования ППОАК, для которых в целом характерен короткий период полувыведения (около 12 ч) [9]. Применение ППОАК по сравнению с варфарином предполагает улучшение качества жизни из-за меньшего количества взаимодействий с пищей и другими лекарственными средствами, стабильного режима дозирования и отсутствия регулярного лабораторного мониторинга. Менее обременительное лечение ППОАК теоретически способно привести к лучшей приверженности терапии. Однако у значительного числа пациентов с ФП, которым рекомендовались ППОАК, рецидивирует кардиоэмболический инсульт [10]. Одной из наиболее частых причин отсутствия защитного эффекта антикоагулянтов является невыполнение пациентами врачебных назначений [9].

Отсутствие регулярного мониторинга вызывает беспокойство по поводу того, что у некоторых пациентов могут возникнуть проблемы с написанием о необходимости постоянного приема ППОАК [11]. Поскольку антикоагулянты при ФП являются профилактическим лечением, которое не устраняет симптомы, мотивация

пациента ежедневно принимать препараты, особенно назначенные до развития кардиоэмболических осложнений, оказывается неустойчивой [12]. Врачи должны быть осведомлены о значительной вероятности такого развития событий и рассматривать возможность прямого опроса пациентов в отношении их приверженности к антикоагулянтной терапии.

Проблема низкой приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике

Пациенты разделяются на приверженных и не приверженных к лечению в соответствии с пороговым значением (выше или ниже порога) числа дней адекватного приема лекарств по отношению к продолжительности избранного периода наблюдения. Как правило, в исследованиях приверженности к пероральным антикоагулянтам [13–16] и другим методам постоянной терапии приверженными к лечению считали больных, которые принимали назначенный препарат $\geq 80\%$ дней в течение, например, 3, 6 мес, 1 года. Пороговое значение $\geq 80\%$ достаточно условно и впервые появилось в исследованиях антигипертензивной терапии, проведенных еще в 70-х годах XX века. Выбор данного порога применительно к оценке приверженности к лечению ППОАК оправдывается общепринятым соглашением [17].

Представляется очевидным, что пациенты должны принимать назначенные лекарства, чтобы получать от них пользу. Практически во всех исследованиях высокая приверженность к рекомендованному лечению снижала смертность, риск неблагоприятных клинических исходов, частоту повторных госпитализаций, затраты системы здравоохранения [13–18]. Современные когортные исследования, в которых изучалось влияние приверженности к ППОАК на исходы у пациентов с ФП, как правило, имели ретроспективный характер, но отличались большими размерами выборки.

I. Hurtado-Navarro и соавт. [19] использовали базу данных Valencia Health System в Испании, отобрав 38 026 больных с ФП и трепетанием предсердий, получавших пероральные антикоагулянты (аценокумарол, апикусабан, дабигатран или ривароксабан) для профилактики тромбоэмболических осложнений в 2011–2015 гг. У приверженных к лечению пациентов по сравнению с неприверженными наблюдались снижение общей смертности (относительный риск – ОР 0,82 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,72 до 0,93) и тенденция к снижению частоты ишемического инсульта (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,43 до 1,02) при сопоставимой частоте кровотечений (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,68 до 1,58). Авторы данной работы отмечали отрицательную роль прекращения терапии по инициативе врача в качестве основного фактора

снижения эффективности действия пероральных антикоагулянтов.

Г. Мауга и соавт. [20] провели свое исследование с использованием баз данных системы французского медицинского страхования (SNIIRAM) и выписок из больниц во Франции (PMSI). В когорте из 22267 больных с неклапанной ФП, которым впервые назначались ППОАК, отмечалась низкая приверженность к ним (менее 60% в течение 1 года). Авторы проекта констатировали, что полученные данные соответствовали результатам подобных работ, проведенных ранее (приверженность к лечению пероральными антикоагулянтами от 40 до 70%) [14, 21–23], и указывали на низкую приверженность к ППОАК в клинической практике. В качестве возможной причины данного явления они, как и другие исследователи [24], предположили отсутствие лабораторного мониторинга и, вследствие этого, менее интенсивное врачебное наблюдение за пациентами, чем при терапии антагонистами витамина К. По мнению авторов работы, возникновение больших кровотечений не может объяснить высокий уровень неприверженности к терапии в этом исследовании. Напротив, незначительные, но частые желудочно-кишечные побочные эффекты дабигатрана способны значительно ухудшать приверженность к этому ППОАК [25]. Ограниченный доступ пациентов к терапии ППОАК также не является возможным объяснением низких показателей приверженности в связи с широким охватом населения Франции медицинским страхованием. Повышение приверженности к пероральным антикоагулянтам закономерно наблюдалось у пациентов с неклапанной ФП, уже перенесших инсульт, вследствие лучшего понимания угрозы осложнений и преимуществ соблюдения режима назначенного лечения [26]. Исследователи сделали вывод о необходимости консультирования больных с ФП по вопросам приверженности к ППОАК в начале лечения и далее многократно в процессе длительной терапии.

Приверженность к лечению – сложный элемент поведения человека, подверженный влиянию факторов окружающей среды, в том числе повседневной жизни пациентов и качества медицинской помощи [27, 28]. Ранее сообщалось о факторах, ассоциирующихся с неприверженностью (мужской пол, отсутствие постоянного места жительства, психические расстройства, особенно депрессия), а также связанных с большей приверженностью (высокий уровень образования, стабильность семейного положения и доступность терапии) [29–32]. В среднем при назначении длительной терапии ППОАК 40–60% пациентов не привержены к ней, и их число растет по мере увеличения продолжительности лечения [33–36]. Назначение ППОАК в качестве препаратов первой линии не гарантирует высокую приверженность больных с неклапанной ФП. Это оказывает значительное влияние

на клинические исходы, поскольку вследствие снижения приверженности к терапии ППОАК риск смерти от всех причин и инсульта увеличивается примерно на 13 и 10% соответственно [22]. Закономерным направлением усилий для решения данной проблемы представляется комплексное вмешательство, способное улучшить приверженность к лечению антикоагулянтами у пациентов с ФП [9, 37], например, создание наиболее благоприятных условий для терапии (бесплатное обеспечение препаратами, регулярное консультирование больных, тщательный контроль выполнения назначений). Имеются ли примеры успешной реализации такого подхода к применению ППОАК в реальной клинической практике?

В ретроспективное когортное исследование R. T. Borne и соавт. [15] включили 2882 пациента из системы здравоохранения Veterans Administration Healthcare System США, которые начинали фармакотерапию дабигатраном, ривароксабаном или апиксабаном по поводу неклапанной ФП с риском развития инсульта по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 балла в период с 2010 по 2015 г. В данной крупной интегрированной системе здравоохранения предусмотрены специальные процедуры оказания медицинской помощи, включая работу антикоагуляционных клиник и инфраструктуры клинических фармацевтов, с помощью которых безопасно назначается и проводится антикоагулянтная терапия, не требующая оплаты из собственных средств пациентов. В связи с ранним периодом времени начала учета больных 72,7% из них получали первый из доступных в практике ППОАК дабигатран. Несмотря на создание оптимальных условий для лечения, 27,6% пациентов не были привержены к нему, что сопровождалось увеличением частоты неблагоприятных исходов, включая смерть от всех причин и инсульт. Исследование продемонстрировало значительную распространенность неприверженности к ППОАК в клинической практике, контрастирующую с высокими показателями приверженности к ним в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Когнитивные расстройства – одна из причин низкой приверженности к терапии

Применительно к антикоагулянтной терапии при ФП необходимо отметить, что в современных условиях возраст более 50% пациентов с этой аритмией превышает 80 лет [38]. Поэтому следует учитывать риск нерегулярного приема назначенных препаратов по причине забывчивости. Так, примерно 30% больных с ФП старческого возраста сообщали, что принимают ППОАК с режимом дозирования 2 раза в день только 1 раз в день [39]. Но даже небольшие промежутки в действии ППОАК из-за однократно пропущенных доз могут иметь трагические последствия по причине короткого периода полувы-

ведения этих препаратов [40]. Для пациентов с ФП пожилого и старческого возраста с многочисленными сопутствующими заболеваниями предложение более простой программы фармакотерапии наиболее актуально, особенно с учетом самостоятельного отрицательного влияния ФП на функции мозга.

ФП независимо повышает риск когнитивных нарушений/деменции по сравнению с синусовым ритмом, а среди предполагаемых механизмов ее негативного действия упоминают ишемический инсульт (с клиническими проявлениями и без них), бессимптомную церебральную ишемию вследствие субклинической микроэмболии, кровоизлияние в мозг, транзиторные критические расстройства гемодинамики, приводящие к гипоперфузии головного мозга, воспаление, генетические факторы [41, 42]. Сообщалось о почти трехкратном повышении частоты развития деменции в течение 12 лет у больных с ФП (ОР 2,8 при 95% ДИ от 1,3 до 5,7; $p=0,004$), причем ее риск сохранялся после исключения лиц с инсультом, развивавшимся до включения в исследование и в ходе последующего наблюдения [43].

D. Conen и соавт. [44] обследовали 1737 пациентов с ФП (средний возраст 73 ± 8 года, прием антикоагулянтов в 90% случаев) с помощью магнитно-резонансной томографии мозга и выполняли у всех участников работы когнитивное тестирование с использованием шкалы Montreal Cognitive Assessment. Инсульт в анамнезе имелся у 13%, транзиторная ишемическая атака – у 9% больных. Среди 1390 пациентов без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе в 15% случаев обнаруживались крупные некортикальные или кортикальные инфаркты, в 18% – небольшие некортикальные инфаркты, что сопровождалось значительным ($p<0,001$) ухудшением когнитивной функции.

Зависимость приверженности к лечению от свойств препарата

Уже в конце 2013 г. ППОАК как класс превзошли варфарин по частоте назначений больным с ФП [45], и с тех пор их доля на рынке антикоагулянтов продолжает увеличиваться на фоне многочисленных отказов от лечения антагонистами витамина К [46]. Широкому применению ППОАК с целью предупреждения кардиоэмболического инсульта при неклапанной ФП способствует осознание необходимости длительной непрерывной антикоагуляции, приверженность к которой в клинической практике при назначении ППОАК выше, чем при назначении варфарина [47, 48].

Традиционно приверженность к ППОАК оценивалась при сопоставлении с варфарином, тогда как сравнительная приверженность больных с ФП к апиксабану, дабигатрану и ривароксабану оставалась менее изученной. Эти пре-

параты различаются по режиму дозирования (ривароксабан – 1 раз в день, апиксабан и дабигатран – 2 раза в день), а также профилями побочных эффектов, которые способны влиять на приверженность к терапии [49].

Актуальный вопрос об обоснованности приема ривароксабана 1 раз в день получил убедительный ответ в перекрестном исследовании у здоровых добровольцев, получавших после рандомизации ривароксабан по 20 мг 1 раз в день или апиксабан по 5 мг 2 раза в день в течение 7 дней с последующим периодом вымывания не менее 7 дней перед проведением другой терапии. Антикоагулянтная анти-Ха активность ривароксабана не только сохранялась до 24 ч, но и сопровождалась более устойчивым подавлением генерации тромбина и продлением протромбинового времени по сравнению с двукратным приемом апиксабана [50].

Понимание различий по приверженности к каждому из ППОАК должно помочь информированию пациентов и врачей для обоснованного принятия решения о выборе лечения.

В когорте пациентов с ФП ($n=12283$), включенных в американскую базу данных Truven Health Analytics MarketScan в 2013–2014 гг., приверженность к дабигатрану в течение 9 мес была существенно ($p<0,001$) ниже, чем к апиксабану и ривароксабану [51]. Анализ базы данных Humana за 2013 г. показал более высокую в течение 1 года приверженность больных с ФП к лечению ривароксабаном ($n=4194$) – 75,4% по сравнению с терапией дабигатраном ($n=5489$) – 67,6% ($p<0,001$) или апиксабаном ($n=265$) – 70,6% ($p=0,076$) [52].

C. A. McNorney и соавт. [53] изучали приверженность больных с ФП к антикоагулянтной терапии ривароксабаном ($n=13645$), апиксабаном ($n=6304$), дабигатраном ($n=3360$) или варфарином ($n=13366$), используя американскую базу данных IMS Health Real-World Adjudicated Claims за 2012–2015 гг. В течение 6 мес при общепринятом пороге ($\geq 80\%$ дней «покрыто» приемом препарата) приверженными к лечению ривароксабаном признавались 80,1%, апиксабаном – 75,8%, дабигатраном – 69,2% и варфарином – 64,5% ($p<0,001$ для всех сравнений с ривароксабаном), а при более строгом пороге ($\geq 90\%$ дней «покрыто» приемом препарата) – 63,5; 56,9; 51,3 и 47,1% пациентов из групп ривароксабана, апиксабана, дабигатрана и варфарина соответственно ($p<0,001$ для всех сравнений с ривароксабаном). Авторы исследования отмечали, что для предупреждения кардиоэмболического инсульта целесообразно применять более строгий порог приверженности к антикоагулянтной терапии, и в таком случае преимущество ривароксабана становилось еще более заметным. Оно, по-видимому, связано с различием в рекомендованной частоте приема ривароксабана (1 раз в день) и апиксабана или дабигатрана (2 раза в день). Низкая при-

верженность к терапии варфарином объясняется необходимостью частого контроля международного нормализованного отношения и коррекции дозы препарата.

В многоцентровом исследовании S.V. Emren и соавт. [54] с помощью шкалы Morisky Medication Adherence сопоставлялась приверженность 2214 больных с ФП к лечению ППОАК с однократным (ривароксабан) и двукратным (апиксабан, дабигатран) приемом в сутки. Приверженность к терапии ППОАК 2 раза в день оказалась ниже по сравнению с лечением ривароксабаном 1 раз в день (47% против 53% соответственно; $p=0,001$), но не выявлялось различий между группами в отношении небольших (15% против 16% соответственно; $p=0,292$) и больших (3% против 3% соответственно; $p=0,796$) кровотечений. По мнению авторов работы, ключевым фактором более высокой приверженности к лечению ривароксабаном является однократный прием в сутки, тогда как риск кровотечения не оказывает на нее влияния.

C. G. Deshpande и соавт. [55] оценивали влияние приверженности к ППОАК на общие медицинские затраты у 2981 больного с ФП из общенациональной базы коммерческой медицинской помощи США. Через 12 мес только 54% пациентов оставались приверженными к назначенному лечению ППОАК. При этом уровень приверженности значительно ($p<0,001$) увеличивался с увеличением риска развития инсульта (оценка по шкале CHA₂DS₂VASc 1, 2–3, 4+ балла), тяжести сопутствующей патологии (Charlson Co-morbidity Index 0, 1–2, 3+ балла) и риска кровотечения (оценка по шкале HAS-BLED 0–1, 2, 3+ балла). Подобные тенденции отмечались и в исследовании J.D. Brown и соавт. [56]. Скорректированная общая стоимость терапии за 12 мес оказалась значительно ниже (29 742 против 33 609 долларов США) среди приверженных к лечению по сравнению с неприверженными. Более высокие затраты на препараты у приверженных (5 595 против 2 233 долларов США) компенсировались более низкими расходами на их стационарную (сокращение сроков лечения в больнице) и амбулаторную (уменьшение частоты посещений) медицинскую помощь (23 544 против 30 485 долларов США). Информация об общих медицинских затратах, основанная на приверженности к ППОАК, риске развития инсульта и кровотечения, может помочь принять экономически обоснованное решение о выборе тактики ведения больных с ФП. В другом исследовании при использовании американской базы данных Optum Clinformatics Data Mart за 2012–2016 гг. у 54 280 пациентов с помощью математического моделирования была установлена возможность улучшения исходов за счет большей приверженности к приему ППОАК 1 раз против 2 раз в день. Значительное снижение риска развития инсульта (ОР 0,67; $p<0,001$) при сопоставимой частоте больших кровотечений (ОР 1,09; $p=0,179$) при расчете на 100 000 пациентов с ФП в течение 1 года

за счет однократного приема ППОАК способно привести к экономии затрат системы здравоохранения, оцененной в 58 млн долларов США [57].

Наиболее крупным сравнением приверженности к ППОАК у больных с ФП является исследование С.А. McNorney и соавт. [12], в которое включали 27 311 пациентов с ФП, получавших ривароксабан, и 13 890 – апиксабан, согласно данным базы Truven Health Analytics MarketScan США за 2012–2015 гг. По данным 6-месячного наблюдения, приверженность к ривароксабану ($\geq 80\%$ дней «покрыто» приемом препарата) оказалась выше, чем к апиксабану (81,8% пациентов против 78,0% соответственно; $p<0,001$) с большим преимуществом в подгруппе получавших ранее другие антикоагулянты (85,5% против 80,3% соответственно; $p<0,001$). При использовании более строгого ($\geq 90\%$) критерия приверженности к терапии она также была значительно выше в группе ривароксабана (66,6% против 60,4% в группе апиксабана; $p<0,001$), в том числе в подгруппе принимавших ранее другие антикоагулянты (70,3% против 63,4% соответственно; $p<0,001$). Авторы работы объясняли полученные результаты тем, что упрощенные режимы дозирования препаратов улучшают приверженность к лечению [39, 58].

В данном исследовании ряд факторов ассоциировался со снижением приверженности к лечению. Например, наличие многочисленных сопутствующих заболеваний снижало приверженность к ППОАК независимо от препарата, но приверженность к терапии ривароксабаном все же оказывалась значительно выше. Авторы проекта полагают, что это связано с необходимостью приема большего количества таблеток у пациентов с сочетанной патологией, обуславливающей высокий риск неприверженности к терапии. Следовательно, прием препарата 1 раз в день является позитивным фактором, упрощающим схему фармакотерапии и, возможно, увеличивающим приверженность к ППОАК среди этой специфической группы пациентов. Полученные данные свидетельствуют о большей приверженности к ППОАК больных с ФП, принимающих ривароксабан 1 раз в день, по сравнению с пациентами, которым назначен ППОАК, требующий применения 2 раза в день. Недавно показано, что при необходимости полифармакотерапии (прием 5 препаратов и более в день) ривароксабан по сравнению с варфарином снижал риск развития инсульта/системной эмболии на 34% (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,50 до 0,88) и риск ишемического инсульта на 40% (ОР 0,60 при 95% ДИ от 0,43 до 0,84) [59].

В этом исследовании снижение когнитивной функции сопровождалось также уменьшением приверженности к ППОАК, независимо от препарата, однако снова приверженность к ривароксабану оказывалась значительно выше, то есть менее сложная схема терапии являлась более

предпочтительной. Поскольку представители группы ППОАК, по-видимому, в равной мере способны предупреждать инсульт у больных с ФП [60, 61], более высокая приверженность к препарату, который достаточно принимать 1 раз в день, может обеспечивать большую профилактическую эффективность у больных с когнитивными нарушениями и низкой приверженностью к ППОАК, которые необходимо принимать 2 раза в день.

Зависимость приверженности больных с ФП к терапии ППОАК от рекомендованного режима дозирования препарата отмечалась в ряде современных исследований. М. S. Jacobs и соавт. [62] проанализировали данные пациентов из Swedish Prescribed Drug Register (n=5 254) и Dutch regional IADB.nl (n=430), получавших ППОАК в постоянной дозе не менее 180 дней подряд. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что схема антикоагулянтной терапии с двукратным приемом в день ассоциируется с более низкой приверженностью по сравнению со схемой приема ППОАК 1 раз в день. У больных с ФП в возрасте 65 лет и старше необходимость принимать ППОАК 2 раза в день оказалась независимым фактором, определяющим недостаточную приверженность к лечению (ОР 2,88 при 95% ДИ от 1,003 до 8,286; p=0,048) [63].

В проспективном наблюдательном исследовании Dresden NOAC Registry у 1204 больных с ФП, получавших ривароксабан в 2011–2013 гг., приверженность к терапии антикоагулянтом составляла 85% через 1 год и 79% – через 2 года [64].

XANTUS POOLED – крупнейшее проспективное наблюдательное исследование повседневной клинической практики применения ривароксабана для предупреждения инсульта у пациентов с ФП [65]. Этот уникальный объединенный анализ с централизованным рассмотрением результатов суммировал данные наблюдения в течение 1 года за 11 121 больным из Западной Европы, Канады, Азиатско-Тихоокеанского региона, Восточной Европы, Ближнего Востока, Африки и Южной Америки. Результаты проекта, полученные в разных регионах и отдельных группах пациентов, существенно не различались, демонстрируя высокую приверженность к ривароксабану и его благоприятный профиль безопас-

ности. В целом 77,4% пациентов продолжали принимать ривароксабан в течение года, и в 96% случаев не отмечалось ни одного неблагоприятного события, связанного с эффективностью и безопасностью препарата (большое кровотечение, инсульт/системная эмболия или смертельный исход). Поэтому высокая приверженность к терапии ривароксабаном может быть следствием благоприятного профиля безопасности и эффективности в реальной практике.

Заключение

Особенности применения и дозирования ривароксабана в наибольшей степени отвечают потребностям пациентов с фибрилляцией предсердий. Среди них календарная упаковка, помогающая не пропустить прием препарата или не принять его по ошибке дважды, возможность измельчить таблетку и принять ее с пищей, облегчающая использование препарата у пожилых больных с затруднением глотания. Существенное влияние на выбор антикоагулянтной терапии с помощью прямых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий оказывает возможность применения ривароксабана 1 раз в день, тогда как апиксабан и дабигатран требуется принимать 2 раза в день. Решающее значение для предотвращения инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий имеет приверженность к прямым пероральным антикоагулянтам, которая весьма высока при приеме ривароксабана в реальной клинической практике. Необходимы дальнейшие усилия, направленные на улучшение показателей приверженности к лечению прямыми пероральными антикоагулянтами в соответствии с действующими рекомендациями по ведению больных с фибрилляцией предсердий, которые должны привести к снижению риска неблагоприятных клинических исходов.

Конфликт интересов автора не заявлен.

Публикация подготовлена при поддержке компании АО «БАЙЕР».

PP-XAR-RU-0141-1.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. 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
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139 (10):e56–S28. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
4. Bunch TJ, Gersh BJ. Rhythm Control Strategies and the Role of Antiarrhythmic Drugs in the Management of Atrial Fibrillation: Focus on Clinical Outcomes. *Journal of General Internal Medicine*. 2011;26 (5):531–7. DOI: 10.1007/s11606-010-1574-8
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361 (12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
6. 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
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365 (11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369 (22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
9. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39 (16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
10. Shinoda N, Mori M, Tamura S, Korosue K, Kose S, Kohmura E. Risk of Recurrent Ischemic Stroke with Unintended Low-Dose Oral Anticoagulant Therapy and Optimal Timing of Review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27 (6):1546–51. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.002
11. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11 (2):390–4. DOI: 10.1111/jth.12086
12. McHorney CA, Crivera C, Laliberté F, Germain G, Wynant W, Lefebvre P. Adherence to rivaroxaban versus apixaban among patients with non-valvular atrial fibrillation: Analysis of overall population and subgroups of prior oral anticoagulant users. *PLOS ONE*. 2018;13 (4):e0194099. DOI: 10.1371/journal.pone.0194099
13. Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE, Bunz TJ, Nguyen E, Milentijevic D et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *International Journal of Cardiology*. 2016;215:11–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.212
14. Madhavan M, Yao X, Sangaralingham LR, Asirvatham SJ, Friedman PA, McLeod CJ et al. Ischemic Stroke or Systemic Embolism after Transseptal Ablation of Arrhythmias in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5 (4):e003163. DOI: 10.1161/JAHA.115.003163
15. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, Varosy PD, Jackevicius CA, Marzec LN et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17 (1):236. DOI: 10.1186/s12872-017-0671-6
16. Deshpande CG, Kogut S, Laforge R, Willey C. Impact of medication adherence on risk of ischemic stroke, major bleeding and deep vein thrombosis in atrial fibrillation patients using novel oral anticoagulants. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34 (7):1285–92. DOI: 10.1080/03007995.2018.1428543
17. Gellad WF, Thorpe CT, Steiner JF, Voils CI. The myths of medication adherence. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;26 (12):1437–41. DOI: 10.1002/pds.4334
18. Spivey CA, Liu X, Qiao Y, Mardekian J, Parker RB, Phatak H et al. Stroke associated with discontinuation of warfarin therapy for atrial fibrillation. *Current Medical Research and Opinion*. 2015;31 (11):2021–9. DOI: 10.1185/03007995.2015.1082995
19. Hurtado-Navarro I, García-Sempere A, Rodríguez-Bernal C, Santa-Ana-Tellez Y, Peiró S, Sanfeliix-Gimeno G. Estimating Adherence Based on Prescription or Dispensation Information: Impact on Thresholds and Outcomes. A Real-World Study With Atrial Fibrillation Patients Treated With Oral Anticoagulants in Spain. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1353. DOI: 10.3389/fphar.2018.01353
20. Maura G, Pariente A, Alla F, Billonnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;26 (11):1367–77. DOI: 10.1002/pds.4268
21. Tsai K, Erickson SC, Yang J, Harada AS, Solow BK, Lew HC. Adherence, persistence, and switching patterns of dabigatran etexilate. *The American Journal of Managed Care*. 2013;19 (9):e325–332. PMID: 24449962
22. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: Insights from the Veterans Health Administration. *American Heart Journal*. 2014;167 (6):810–7. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.023
23. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18 (8):1150–7. DOI: 10.1093/europace/euv421
24. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, Gloriosso TJ, Carey EP, Cunningham F et al. Site-Level Variation in and Practices Associated with Dabigatran Adherence. *JAMA*. 2015;313 (14):1443–50. DOI: 10.1001/jama.2015.2761
25. Thorne K, Jayathissa S, Dee S, Briggs N, Taylor J, Reid S et al. Adherence and outcomes of patients prescribed dabigatran (Pradaxa) in routine clinical practice: Adherence and outcomes of patients. *Internal Medicine Journal*. 2014;44 (3):261–5. DOI: 10.1111/imj.12370
26. Yamada K, Nabeshima T. Pharmacist-managed clinics for patient education and counseling in Japan: current status and future perspectives. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2015;1 (1):2. DOI: 10.1186/s40780-014-0001-4
27. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications: New taxonomy for adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;73 (5):691–705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
28. Finkelman BS, French B, Bershaw L, Kimmel SE. Factors affecting time to maintenance dose in patients initiating warfarin. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2015;24 (3):228–36. DOI: 10.1002/pds.3735
29. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *American Heart Journal*. 2008;155 (4):772–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.12.011
30. Mochari H, Ferris A, Adigopula S, Henry G, Mosca L. Cardiovascular disease knowledge, medication adherence, and barriers to preventive action in a minority population. *Preventive Cardiology*. 2007;10 (4):190–5. PMID: 17917515
31. Song X, Sander SD, Varker H, Amin A. Patterns and Predictors of Use of Warfarin and Other Common Long-Term Medications in Patients with Atrial Fibrillation: *American Journal Cardiovascular Drugs*. 2012;12 (4):245–53. DOI: 10.2165/11632540-000000000-00000
32. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353 (5):487–97. DOI: 10.1056/NEJMra050100
33. Johnson ME, Lefèvre C, Collings S-L, Evans D, Kloss S, Ridha E et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ Open*. 2016;6 (9):e011471. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011471
34. Collings S-L, Lefèvre C, Johnson ME, Evans D, Hack G, Stynes G et al. Oral anticoagulant persistence in patients with non-valvular atrial fibrillation: A cohort study using primary care data in Germany. *PLOS ONE*. 2017;12 (10):e0185642. DOI: 10.1371/journal.pone.0185642
35. Sørensen R, Jamie Nielsen B, Langtved Pallisgaard J, Ji-Young Lee C, Torp-Pedersen C. Adherence with oral anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: a comparison of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2017;3 (3):151–6. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw048
36. Lip GYH, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C et al. Discontinuation risk comparison among ‘real-world’ newly anticoagulated atrial fibrillation patients: Apixaban, warfarin, dabigatran, or rivaroxaban. *PLOS ONE*. 2018;13 (4):e0195950. DOI: 10.1371/journal.pone.0195950
37. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagu-

- lants. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117 (02):209–18. DOI: 10.1160/TH16-10-0757
38. Miyasaka Y. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114 (2):119–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140
39. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciacchia 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
40. Rosanio S, Keyhani AM, D'Agostino DC, DeLaughter CM, Vitarelli A. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *International Journal of Cardiology*. 2014;174 (3):471–83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.179
41. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33 (12):1556–64. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.09.024
42. 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
43. Rydén L, Zettergren A, Seidu NM, Guo X, Kern S, Blennow K et al. Atrial fibrillation increases the risk of dementia amongst older adults even in the absence of stroke. *Journal of Internal Medicine*. 2019;286 (1):101–10. DOI: 10.1111/joim.12902
44. Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G et al. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73 (9):989–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.039
45. Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, Shrank WH, Brill G, Pezalla EJ et al. Patterns of Initiation of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation— Quality and Cost Implications. *The American Journal of Medicine*. 2014;127 (11):1075–1082.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.013
46. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;72 (3):329–38. DOI: 10.1007/s00228-015-1983-z
47. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5 (2):e003074. DOI: 10.1161/JAHA.115.003074
48. Kim H, Lee YS, Kim T-H, Cha M-J, Lee JM, Park J et al. A prospective survey of the persistence of warfarin or NOAC in nonvalvular atrial fibrillation: a COMparison study of Drugs for symptom control and complication prEvention of Atrial Fibrillation (CODE-AF). *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.3904/kjim.2017.415
49. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17 (4):514–23. DOI: 10.1093/europace/euu311
50. Kreutz R, Persson PB, Kubitz D, Thelen K, Heitmeier S, Schwes S et al. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a randomized crossover study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15 (10):2017–28. DOI: 10.1111/jth.13801
51. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naïve Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013–2014 Data. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2017;23 (9):958–67. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.9.958
52. Crivera C, Nelson WW, Bookhart B, Martin S, Germain G, Laliberté F et al. Pharmacy quality alliance measure: adherence to non-warfarin oral anticoagulant medications. *Current Medical Research and Opinion*. 2015;31 (10):1889–95. DOI: 10.1185/03007995.2015.1077213
53. 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
54. Emren SV, Zoghi M, Berilgen R, Özdemir İH, Çelik O, Çetin N et al. Safety of once- or twice-daily dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A NOAC-TR study. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2018;18 (2):185–90. DOI: 10.17305/bjbm.2017.2279
55. Deshpande CG, Kogut S, Willey C. Real-World Health Care Costs Based on Medication Adherence and Risk of Stroke and Bleeding in Patients Treated with Novel Anticoagulant Therapy. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2018;24 (5):430–9. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.5.430
56. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention in Incident, Treatment-Naïve Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2016;22 (11):1319–29. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.11.1319
57. McHorney CA, Peterson ED, Ashton V, Laliberté F, Crivera C, Germain G et al. Modeling the impact of real-world adherence to once-daily (QD) versus twice-daily (BID) non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on stroke and major bleeding events among non-valvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;35 (4):653–60. DOI: 10.1080/03007995.2018.1530205
58. 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
59. Martinez BK, Baker WL, Sood NA, Bunz TJ, Meinecke A-K, Eriksson D et al. Influence of Polypharmacy on the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;39 (2):196–203. DOI: 10.1002/phar.2213
60. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2017;48 (8):2142–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017474
61. Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, Ozenne B, Bonde AN, Lamberts M et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Journal of Internal Medicine*. 2018;283 (1):45–55. DOI: 10.1111/joim.12683
62. Jacobs MS, Schouten JF, de Boer PT, Hoffmann M, Levin L-Å, Postma MJ. Secondary adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Sweden and the Netherlands. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34 (10):1839–47. DOI: 10.1080/03007995.2018.1459528
63. Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;46 (2):139–44. DOI: 10.1007/s11239-018-1679-1
64. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115 (05):939–49. DOI: 10.1160/TH15-10-0840
65. Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y-H, Lanas F, Haas S, Amarenco P et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72 (2):141–53. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.058

Поступила 16.05.19 (Received 16.05.19)

Орлова Я. А., Курлыкина Н. В., Середенина Е. М.

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

ТИАЗИДНЫЕ И ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тиазидные диуретики, тиазидоподобные диуретики, гидрохлоротиазид, индапамид, хлорталидон, клинические рекомендации.

Ссылка для цитирования: Орлова Я. А., Курлыкина Н. В., Середенина Е. М. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в терапии артериальной гипертензии. Кардиология. 2019;59(11):84–94.

РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой аналитический обзор клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (ТД) в лечении пациентов с артериальной гипертензией. В работе проводится сопоставление роли диуретиков в современных клинических рекомендациях по контролю артериального давления, оцениваются метаболические эффекты ТД в сравнительном аспекте.

Orlova Ya. A., Kurlykina N. V., Seredenina E. M.

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

THIAZIDE AND THIAZIDE-LIKE DIURETICS IN THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: arterial hypertension; thiazide diuretics; thiazide-like diuretics thiazide-like diuretics; hydrochlorothiazide; indapamide; chlortalidone; clinical recommendations.

For citation: Orlova Ya. A., Kurlykina N. V., Seredenina E. M. Thiazide and Thiazide-Like Diuretics in Therapy of Arterial Hypertension. Kardiologiya. 2019;59(11):84–94.

SUMMARY

The review presents results of clinical studies of efficacy and safety of thiazide and thiazide-like diuretics in the treatment of patients with arterial hypertension. In this work we have compared the role of diuretics in modern clinical recommendation on control of arterial pressure, and assessed in comparative aspect metabolic effects of thiazide-like diuretics.

Information about the corresponding author: Kurlykina Natalya V. – PhD. E-mail: kurlykina@gmail.com

В соответствии с единым мнением российских, американских и европейских экспертов по лечению артериальной гипертензии (АГ) основной целью антигипертензивной терапии (АГТ) является достижение и поддержание целевого уровня артериального давления (АД) [1–3]. Принимая во внимание результаты прямых сравнительных исследований и крупных мета-анализов, не выявивших преимуществ при использовании разных групп антигипертензивных средств в оценке клинических исходов [4–7], европейские эксперты подчеркивают, что непосредственное снижение АД, а не действие конкретного препарата, определяет пользу лечения. В этом вопросе в значительной мере сохраняется преемственность с предыдущими версиями рекомендаций. Из 5 классов препаратов первой линии некоторые изменения обозначены только в отношении β-адреноблокаторов. Они могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов при наличии определен-

ных клинических ситуаций, таких как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), необходимость контроля ритма сердца, беременность или ее планирование. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) сохранили свои позиции и могут быть рекомендованы для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинациях.

Отсутствие различий во влиянии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) различных классов антигипертензивных средств требует обращения к другим критериям выбора препарата для стартовой терапии АГ. Одним из существенных аргументов в пользу назначения диуретиков может являться их экономичность. Терапия диуретиками имеет самое низкое соотношение цены и эффективности из всех методов первичной

профилактики, уступая по этому показателю только диете с ограничением употребления поваренной соли [8].

Эффективность АГТ диуретиками подтверждена в мета-анализе В. Psaty и соавт., в котором собраны данные 42 исследований, включавших 192 478 больных [9]. Результаты мета-анализа показали высокую эффективность ТД в небольших дозах в профилактике основных ССО АГ и смертности. Нельзя не обратить внимание, что несмотря на единый механизм действия ТД (подавление реабсорбции хлора и влияние на экскрецию натрия и воды), это гетерогенная группа с существенными различиями, в том числе по фармакокинетическим свойствам, доказанности эффективности и выраженности побочных реакций. Однако ни европейские, ни американские рекомендации не ставят четких приоритетов в приеме ТД пациентами с АГ. В связи с этим представляется крайне важным для облегчения врачебного выбора обсудить современные данные об эффективности и безопасности применения различных ТД.

Гидрохлоротиазид (ГХТЗ)

Одним из первых синтезированных ТД, который применяется уже более 50 лет, является ГХТЗ. В конце 60-х годов XX века были проведены первые плацебо-контролируемые исследования, показавшие способность ГХТЗ снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [10, 11]. Полученные результаты свидетельствовали о необходимости лечения 2,7 больных, чтобы предотвратить один случай ССО. Необходимо отметить, что в этих работах ГХТЗ назначался в достаточно высоких дозах (50–100 мг) в комбинации с гидралазином и резерпином.

В исследование Oslo были включены 785 мужчин в возрасте от 40 до 49 лет с систолическим АД (САД) 150–179 мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД) менее 110 мм рт. ст. [12]. Пациенты были рандомизированы на группу, получавшую гипотензивную терапию, и группу плацебо. В 95% случаев в качестве гипотензивного препарата использовался ГХТЗ, а при отсутствии достижения целевых уровней АД к терапии могли быть присоединены альфа-метилдопа или пропранолол. Контрольная группа не получала терапии. Среднее время наблюдения составляло 66 мес. Различия по уровню САД к концу исследования составили 17 мм рт. ст., ДАД – 10 мм рт. ст. При этом достоверных различий между группами ни по общей, ни по сердечно-сосудистой смертности выявлено не было. Только в подгруппе с уровнем ДАД более 100 мм рт. ст. до лечения были выявлены преимущества ГХТЗ при оценке частоты развития ССО – 7,6 и 16,4% в группах лечения и контроля соответственно. Цереброваскулярные осложнения были выявлены только в группе контроля (7 против 0). Признаки гипертрофии левого желудочка и левожелудочковой недостаточности также выявлялись только в группе, не получавшей лечение.

В 1990 г. было опубликовано исследование, показавшее, что дозы ГХТЗ 25–50 мг/сут оказывают такое же антигипертензивное действие, как и дозы 50–100 мг/сут. У пациентов, рандомизированных в группу низких доз, АД снизилось на 18,3/9,5 мм рт. ст., а в группе высоких доз – на 20,4/9,6 мм рт. ст. ($p > 0,05$). Справедливости ради надо отметить, что целевых уровней АД достиг больший процент пациентов, принимавших высокие дозы препарата [13].

Нельзя не упомянуть о публикациях, в соответствии с которыми ГХТЗ показал меньшую эффективность, чем другие классы антигипертензивных препаратов. В исследовании ACCOMPLISH 11 506 пациентов с АГ, имевшие высокий риск развития ССО, в течение 36 мес получали либо беназеприл с амлодипином, либо беназеприл с ГХТЗ. Снижение относительного риска (ОР) развития ССО на 20% было в пользу комбинации амлодипина с беназеприлом, несмотря на сопоставимое снижение уровня офисного АД [14]. Сопоставимость контроля АД была подтверждена и в части исследования с использованием суточного мониторинга АД [15]. Следует отметить, что переносимость терапии ингибитором АПФ в комбинации с ГХТЗ была лучше, чем переносимость комбинации ингибитора АПФ с амлодипином. Возможно, неэффективность ГХТЗ была связана с тем, что в данном исследовании препарат был использован в более низких дозах (12,5–25 мг/сут), чем те, которые применялись в более ранних исследованиях. Указания на низкую эффективность малых доз ГХТЗ содержались и в мета-анализе F. Messerli и соавт. [16].

Хлорталидон (ХТ)

Практически одновременно с ГХТЗ был синтезирован ХТ, который считается эталонным тиазидоподобным диуретиком для лечения АГ в связи с наиболее частым применением в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Эффективность ХТ в целом ряде проведенных исследований и его широкое использование в клинической практике определили выбор организаторов одного из крупнейших исследований ALLHAT, посвященного изучению влияния различных типов антигипертензивного лечения на заболеваемость и смертность пациентов с АГ [17, 18]. В это исследование были рандомизированы более 42 000 пациентов с АГ и либо с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями, либо с факторами риска их развития. Срок наблюдения составил 4,8 года. ХТ в дозе 12,5–25 мг/сут не уступил ингибитору АПФ лизиноприлу и антагонисту кальция амлодипину по влиянию на комбинированную первичную конечную точку – сердечно-сосудистая смертность и нефатальный ИМ. При оценке вторичных конечных точек ХТ превзошел ингибитор АПФ и антагонист кальция: было зарегистрировано снижение риска развития ХСН на 19 и 38% соответственно; кроме того, снижение риска развития инсульта на 15% по сравнению

нию с лизиноприлом и комбинированной конечной точки, включавшей ССО, на 10%.

В 2011 г. были опубликованы результаты исследования SHEP, показавшие статистически значимое снижение риска развития ССО у пожилых больных ($n=2365$), находящихся на терапии ХТ в дозе 12,5–25 мг по сравнению с плацебо [19]. В среднем через 14,3 года сердечно-сосудистая смертность в группе ХТ была достоверно ниже на 15%, чем в контрольной группе (ОР 0,85 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,75 до 0,97). ХТ по сравнению с плацебо снижал частоту развития инсульта на 36%, ИМ на 27%, ХСН на 54%, а общее число ССО – на 32%. Необходимо отметить, что несмотря на имеющиеся данные об отрицательном влиянии ХТ на уровень липидов [20], его эффективность в отношении предотвращения инсульта, ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний в исследовании SHEP не зависела от исходного уровня холестерина в крови [21].

Индапамид

Распространенный в нашей стране тиазидоподобный диуретик индапамид у больных с АГ был тестирован в целом ряде клинических исследований. Его антигипертензивная эффективность в дозах 1,5–2,5 мг примерно соответствовала эффективности 25–50 мг ГХТЗ [22–24]. В исследовании PATS с участием 5665 пациентов были получены доказательства положительного влияния индапамида на прогноз у пациентов с АГ [25]. В это РКИ были включены больные с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой, средний возраст составил 60 лет, продолжительность наблюдения – около 2 лет. Снижение АД на 5/2 мм рт. ст. на фоне терапии индапамидом в дозе 2,5 мг/сут сопровождалось снижением риска развития повторного фатального и нефатального инсульта (ОР 0,71; $p<0,001$).

Индапамид в качестве базовой терапии был использован в проспективном исследовании HUYET [26]. Средний возраст включенных пациентов составил 83,6 года, среднее офисное АД в положении сидя – 173,0/90,8 мм рт. ст. В июле 2007 г. по рекомендации совета по безопасности, основанной на данных мониторинга, исследование было прекращено досрочно в связи со снижением смертности от любых причин на 24% в группе лечения. Средняя продолжительность наблюдения была около 2 лет, различия АД между группами лечения составили 15,0/6,1 мм рт. ст. Терапия индапамидом привела к снижению смертности от инсульта на 39% и снижению заболеваемости ХСН на 64%. Кроме того, имелось недостоверное снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 23%. Меньше побочных эффектов было отмечено в группе активного лечения, чем в группе плацебо (358 против 448; $p=0,001$). Не было различий между группами пациентов, наблюдавшихся в течение 2 лет, по динамике уровня калия в сыворотке крови, мочевой кислоты, глюкозы крови и креатинина. Надо

отметить, что в этом исследовании была использована форма индапамида с замедленным высвобождением.

В исследовании РОНДО терапия с применением пролонгированной формы индапамида в течение 12 нед приводила к статистически значимому снижению уровня АД и повышению эластичности магистральных артерий (достоверно уменьшалась скорость пульсовой волны). Уровень мочевой кислоты в крови увеличивался в пограничном диапазоне (от 286 до 325 ммоль/л), уровень калия снижался от 4,5 до 4,0 ммоль/л. Однако клинически значимой гипокалиемии не было – ни у одного пациента калий не снизился менее 3,5 ммоль/л [27].

Сравнение антигипертензивной активности ТД

Вопрос о преимуществах ХТ над ГХТЗ вставал неоднократно [28, 29], но окончательного ответа так и не получил [30]. Мета-анализ, посвященный сравнению результатов исследований с использованием ХТ и ГХТЗ (5 исследований, в 2 из которых использовался ХТ), выявил более высокий антигипертензивный эффект ХТ по сравнению с ГХТЗ [31]. Высказывалось предположение, что клинические различия, имеющиеся в некоторых работах, сопряжены с неадекватным сопоставлением доз. *In vitro* ХТ по эффективности превосходит ГХТЗ в 2 раза [32]. В проведенном мета-анализе из 26 клинических исследований, включившем 4683 пациентов, было показано, что эквивалентное антигипертензивное действие достигается в 3 раза большими дозами ГХТЗ. В качестве основной причины такого превосходства ХТ многие авторы называют отличия в фармакокинетике препаратов – существенную разницу в длительности их действия [33, 34].

Мета-анализ J. P. Vague и соавт. [35] еще раз подтвердил дозозависимый гипотензивный эффект ГХТЗ. Однако эта работа представляет интерес не только в связи с данными относительно ГХТЗ [35]. Авторы проанализировали 80 клинических исследований с участием 10818 пациентов за период с 1973 по 2007 г. Эффективность АГТ оценивалась через 8 и 12 нед от начала приема препаратов. В результате индапамид с замедленным высвобождением оказался не только наиболее эффективным гипотензивным препаратом по сравнению с ГХТЗ, но и сумел сохранить свои лидирующие позиции в сравнении с 15 другими гипотензивными препаратами последних поколений из групп ингибиторов АПФ, БРА, антагонистов кальция и β -адреноблокаторов.

Антигипертензивная эффективность ХТ, ГХТЗ и индапамида сравнивалась в Кохрановском обзоре 2014 г., в который были включены 11 282 пациента, средний возраст 55 лет. Исходное АД составляло 158/99 мм рт. ст. Низкие дозы препаратов снижали САД следующим образом: ХТ (12,5 мг) на 10,1 мм рт. ст., ГХТЗ (12,5 мг) на 6,3 мм рт. ст., индапамид (1,25 мг) на 7,4 мм рт. ст. Удвоение доз привело к увеличению антигипертензивного эффекта. Самым

мощным гипотензивным препаратом оказался ХТ. В дозе 25 мг ХТ снижал САД на 13,6 мм рт.ст., ГХТЗ (25 мг) на 8,0 мм рт.ст., индапамид (2,5 мг) на 11,9 мм рт.ст. [36].

Сахарный диабет (СД) и ТД

Одним из клинически наиболее значимых побочных эффектов диуретиков, традиционно вызывающих опасение, является повышение риска развития СД на фоне их длительного применения. Отсутствие метаболической нейтральности стало существенным ограничением назначения ТД пациентам с АГ в дозах, эквивалентных 50 мг ГХТЗ и более. Появились публикации о повышении уровня глюкозы в крови и увеличении риска развития СД при использовании препаратов этого класса [37–39].

Однако существующие данные противоречивы и имеют ограниченное значение, так как ни в одном из завершившихся РКИ развитие новых случаев СД не являлось первичной конечной точкой. В когортном исследовании ARIC при анализе подгруппы пациентов с АГ (n=3 804) терапия ТД не сопровождалась увеличением частоты развития СД (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,73 до 1,13), что существенно не отличалось от данных в отношении ингибиторов АПФ (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,72 до 1,34) или антагонистов кальция (ОР 1,17 при 95% ДИ от 0,83 до 1,66). К достоверному увеличению числа новых случаев СД приводила лишь терапия β-адреноблокаторами (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,04 до 1,57; p<0,05) [40]. В исследованиях EWPHE, STOP Hypertension-2, INSIGHT, ALLHAT, LIFE, ASCOT-BPLA в группах, в которых назначался ТД, действительно отмечалась более высокая частота развития СД [7, 41–45]. При этом в большинстве из них преимуществ других препаратов над ТД в отношении исходов выявлено не было. Только в исследовании LIFE были выявлены различия по первичной конечной точке, в ASCOT-BPLA – по вторичной. Необходимо иметь в виду, что в этих двух исследованиях диуретики не были основными препаратами.

Высказывалось предположение, что длительность исследований, выявивших увеличение риска развития СД на фоне приема ТД, недостаточная, чтобы негативные последствия этого заболевания реализовались в увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В упомянутом ранее исследовании SHEP, в котором оценивался ХТ, наличие СД (n=799) было достоверно связано с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности (ОР 1,66 при 95% ДИ от 1,41 до 1,95 и ОР 1,51 при 95% ДИ от 1,35 до 1,69 соответственно). СД, который развивался во время исследования в группе плацебо (n=169), также был ассоциирован с повышением риска развития ССО (ОР 1,56 при 95% ДИ от 1,12 до 2,18) и общей смертности (ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,05 до 1,73). При этом СД, развившийся на фоне терапии диуретиками (n=258), не оказывал достоверного влияния ни на сердечно-сосудистую

(ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,75 до 1,46), ни на общую (ОР 1,15 при 95% ДИ от 0,93 до 1,43) смертность. Терапия диуретиками у пациентов с СД была связана с более низким риском развития ССО (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,53 до 0,85) и общей смертности (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,68 до 0,95) в долгосрочной перспективе. Таким образом, терапия на основе ХТ улучшила долгосрочный прогноз у больных СД даже в большей степени, чем у не страдающих этим заболеванием. Пациенты, у которых СД развился на фоне ХТ, не демонстрировали существенного увеличения риска развития ССО и имели лучший прогноз, чем те, у кого СД имелся ранее [46]. Сопоставимые данные были получены и при длительном наблюдении за 22 418 пациентами, включенными в исследование ALLHAT. Пациенты, у которых СД развился на фоне терапии диуретиками, имели меньший риск развития ССО, чем те, у кого СД развился на фоне другой АГТ [47].

Тем не менее настороженность в отношении «диабетогенного» свойства ТД нельзя считать абсолютно необоснованной. А. Амегу и соавт. в 1978 г. показали, что по сравнению с плацебо ГХТЗ в дозе 25–50 мг/сут приводил к достоверному увеличению уровня глюкозы в крови натощак и нарушению толерантности к глюкозе [37]. В недавно опубликованном мета-анализе с участием 16 162 пациентов, находящихся на терапии ТД, также было показано увеличение уровня глюкозы натощак у больных с АГ [48]. В исследовании PEAR при назначении монотерапии ГХТЗ в низких дозах (12,5–25 мг/сут) через 9 нед лечения уровень глюкозы в плазме крови увеличивался на 3,42±10,38 мг/дл (p<0,001). Кроме того, было отмечено достоверное снижение уровня калия от 4,27 до 3,96 ммоль/л и повышение уровня мочевой кислоты от 5,69 до 6,78 мг/дл [49]. Трехмесячная терапия с применением пролонгированной формы индапамида (1,5 мг/сут) в исследовании ARGUS не приводила к достоверному изменению уровня глюкозы, а снижение калия менее 3,5 ммоль/л было выявлено только у 3% пациентов [50].

Электролиты и ТД

Проблеме развития электролитных нарушений на фоне приема ТД посвящено много публикаций. Идея нивелировать риск развития гипокалиемии на фоне назначения ГХТЗ присоединением калийсберегающего диуретика была реализована в плацебо-контролируемом исследовании EWPHE у пациентов старше 60 лет (средний возраст 72 года). В группе терапии ГХТЗ в дозе 25 мг/сут и триамтереном в дозе 50 мг/сут отмечалось достоверное уменьшение сердечно-сосудистой смертности, смертности от ИМ, числа нефатальных цереброваскулярных осложнений [42]. Сопоставимые результаты получены при сочетании ГХТЗ с другим калийсберегающим диуретиком амилоридом. По данным сравнительного исследования MRC, по сравнению с группой плацебо в группе

больных, получавших терапию диуретиками, достоверно снизился риск развития инсультов и всех ССО [51].

В ряде исследований показано, что нарушения углеводного обмена на фоне приема диуретиков имеют прямую зависимость от их влияния на уровень калия [48]. Кроме того, в исследовании W. Elliott и соавт. отмечено, что добавление к ТД калийсберегающих диуретиков уменьшило динамику уровня калия и глюкозы в крови [52]. Более того, в недавно опубликованной работе B. Kieboom и соавт. выявлена нормализация уровня магния на фоне дополнительного приема к ТД калийсберегающих диуретиков [53].

Безусловно, риск развития гипокалиемии в значительной степени определяется исходным содержанием калия в организме, уровнем употребления поваренной соли во время лечения, дозами диуретиков [34]. Современные дозы диуретиков – ГХТЗ 12,5 мг/сут, ХТ 12,5–15 мг/сут, индапамид 1,5 мг/сут – не оказывают клинически значимого влияния на уровень калия в сыворотке крови [13]. В российском исследовании МИНОТАВР, в котором изучалась пролонгированная форма индапамида, не было выявлено негативного влияния диуретика на электролитный состав крови [54]. Однако настороженность в отношении гипокалиемии должна сохраняться.

Для профилактики гипокалиемии, на фоне приема ТД, рекомендуется использование минимальных доз этих препаратов, уменьшение потребления натрия до 5 мг/сут, увеличение употребления калия, сочетание диуретиков с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в составе комбинированной терапии. При этом развитие гипокалиемии на фоне приема низких доз диуретиков является фактором, требующим исключения первичного гиперальдостеронизма [55].

К положительным эффектам ТД относится их способность повышать плотность костной ткани. Лечение ГХТЗ сопровождается повышением резорбции кальция почечными канальцами, снижением активности общей и костноспецифичной щелочной фосфатазы, благоприятным влиянием на маркеры образования костной ткани [56–58]. ТД оказались способны предотвращать переломы у пожилых пациентов с остеопорозом. По данным когортного исследования с участием 7891 пациента старше 55 лет (средний возраст 68,9 года), терапия ТД в течение года сопровождалась статистически значимым снижением риска переломов бедренной кости (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,21 до 0,96) по сравнению с пациентами, не получавшими лечения диуретиками. Однако через 4 мес после прекращения терапии риск переломов соответствовал таковому до лечения [58].

Мочевая кислота (МК) и ТД

При принятии решения о назначении диуретика пациенту с АГ нельзя пренебречь имеющимися данными об их влиянии на пуриновый обмен. Развитие гиперурикемии на фоне

больших доз ТД было выявлено уже в начале их широкого применения [59, 60]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с перекрестным дизайном индапамид (2,5 мг/сут) и ГХТЗ (25 мг/сут) по сравнению с плацебо достоверно увеличивали уровень МК и снижали уровень калия в плазме крови при равной степени снижения САД и ДАД [52]. Не было выявлено различий между двумя диуретиками по влиянию на уровень калия. Через 4 нед он составлял $3,8 \pm 0,1$ и $3,9 \pm 0,1$ ммоль/л в группе терапии ГХТЗ и индапамида соответственно, в группе плацебо – $4,2 \pm 0,1$ ммоль/л. В группе плацебо уровень МК существенно не менялся – $7,1 \pm 0,3$ мг/дл, в группе индапамида увеличился до $8,1 \pm 0,2$ мг/дл, в группе ГХТЗ – до $8,3 \pm 0,2$ мг/дл. Несмотря на то что это исследование имело рациональный дизайн, его длительность была всего 1 мес. P. Weidmann проанализировал результаты 3 плацебо-контролируемых РКИ, в общей сложности включавших 1195 пациентов с АГ, получавших терапию индапамидом в дозах 2,5 и 1,5 мг (форма с замедленным высвобождением) [61]. Уровень глюкозы крови не менялся ни при одной из использованных доз препарата как в среднесрочной (2–3 мес), так и в длительной (9–12 мес) перспективе. Важно, что уровень МК, достоверно увеличиваясь через 2 и 3 мес лечения на 35–73 мкмоль/л (10–26%) в разных исследованиях, при пролонгации терапии индапамидом с замедленным высвобождением в дозе 1,5 мг до 9 мес снизился на 19,9 мкмоль/л, что составило около 6% от исходного уровня. Безусловно, такое снижение не имеет клинического значения, однако позволяет говорить о безопасности длительного применения этого диуретика. Отсутствие достоверной динамики уровня МК было продемонстрировано и в исследовании LIVE, где терапия индапамидом в дозе 1,5 мг продолжалась 12 мес [62]. Примечательно, что в работе S. Wu и соавт. терапия ГХТЗ в дозе 12,5 мг в течение года не привела к развитию СД или гипокалиемии ни у одного из 232 пациентов, при этом отмечено достоверное повышение уровня МК [63].

Липиды и ТД

Негативное влияние ТД на липидный состав крови отмечено уже в ранних работах [20, 64]. На современном этапе применения ТД используются в низких дозах и в существенно меньшей степени оказывают влияние на липидный обмен [65]. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование S. M. Ott и соавт. были включены 320 пациентов в возрасте от 60 до 79 лет [66]. К концу трехлетнего наблюдения не было достоверных различий по уровню липидов с группой плацебо ни у пациентов, получавших ГХТЗ в дозе 12,5 мг, ни у пациентов, принимавших ГХТЗ в дозе 25 мг/сут. При этом в исследовании PHYLLIS, включавшем 508 пациентов с АГ, терапия ГХТЗ в дозе 25 мг в течение 2,6 года привела к достоверному прогрессированию атеросклероза сонных артерий,



МОЩНЫЙ СОЮЗ

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1, 2}

АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ЭФФЕКТЕ^{3, 4}

ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ


Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ



НОВИНКА

*По сравнению с валсартаном и олмесартаном. **ССО — сердечно-сосудистые осложнения. ¹Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 г + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. Рег. уд. ЛП-002941 от 02.04.2015. ²Cushman W.C., et al. Hypertension. 2012; 60: 310–318. ³Sica D., et al. J. Clin. Hypertens. 2011; 13: 467–472. ⁴White W.B., et al. Hypertension. 2011; 57: 413–420. ⁵Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. ⁶Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. ⁷Dorsch M.P., et al. Hypertension. 2011; 51: 689–694. ⁸Sheep Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. ⁹ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Эдарби® Кло. **Международное непатентованное или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон.

Лекарственная форма и дозировка: таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующим веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипотензия; рефрактерная гипонатриемия; анорексия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; тяжёлые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); нарушения функции печени тяжёлой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы.** Препарат Эдарби®

Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной: 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** для комбинации азилсартана медоксомила и хлорталидона: очень часто: повышение концентрации креатинина; часто: головокружение, постуральное головокружение, обморок (синкопе), выраженное снижение АД, диарея, тошнота, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышенная утомляемость, периферические отёки; для хлорталидона (монотерапия): очень часто: гиперлипидемия, гипотензия; часто: выраженное снижение АД, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, крапивница, снижение потенции, гипоматгнемия; для азилсартана медоксомила (монотерапия): часто: головокружение, диарея, повышение активности креатининфосфокиназы. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный

класс по классификации NYHA); нарушение функции почек (КК более 30 мл/мин); нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени (5–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея, приём высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардио-миопатия; возраст старше 75 лет; гипотензия, гипонатриемия.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. № RU/EDA/0519/0030

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1. Тел. + 7 (495) 933 5511; факс + 7 (495) 502 1625. Рег. уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2019 г. RU/EDA/0519/0031

которое было нивелировано сочетанным применением статина [67]. Есть основания считать, что индапамид дает минимальный эффект в отношении метаболизма липидов. В упоминавшемся анализе исследований, проведенном R. Weidmann, статистически значимой динамики уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов не было получено ни через 2–3 мес, ни через 9–12 мес лечения индапамидом [61]. В программе МИНОТАВР были даже продемонстрированы антиатерогенные свойства этого препарата [54].

Новообразования и ТД

Вызывают настороженность недавно опубликованные данные A. Pottegård и соавт. [68], которые показали возможную связь между применением ГХТЗ и повышением риска развития рака губы и немеланомного рака кожи, особенно плоскоклеточной карциномы. Позже эти же авторы изучали корреляцию между ГХТЗ и риском развития злокачественной меланомы [69]. Применение ГХТЗ приводило к увеличению риска развития меланомы на 22% (ОР 1,22 при 95% ДИ от 1,09 до 1,36) без четкой связи с дозой препарата. Отсутствие связи между долгосрочным использованием другого ТД бендрофлуметиазида и риском развития опухоли ($p=0,47$) [66] не дает возможности говорить об онкогенности как «класс-эффекте» ТД. В другом исследовании применение ГХТЗ было ассоциировано с увеличением вероятности развития рака кожи (отношение шансов – ОШ 1,32 при 95% ДИ от 1,03 до 1,7), а в качестве механизма такой связи названо известное влияние ГХТЗ на фотосенсибилизацию [70]. Еще в одной работе, в которой ГХТЗ изучался в комбинации с амилоридом, авторы не выявили взаимосвязи между сочетанным применением этих диуретиков и риском развития меланомы (ОШ 1,02 при 95% ДИ от 0,78 до 1,33) [71]. С учетом ограниченного количества работ и получения противоречивых данных вопрос о взаимосвязи ГХТЗ и риска развития онкологических заболеваний требует дальнейшего изучения.

ТД у пожилых пациентов

Говоря о пожилых пациентах, следует обратить внимание, что в большинстве исследований диуретики и антагонисты кальция снижали АД более эффективно, чем ингибиторы АПФ, БРА или β -адреноблокаторы [41, 72]. Более того, имеются данные о положительном влиянии диуретиков на прогноз у пациентов старше 80 лет. В исследовании HUYET снижение САД менее 150 мм рт. ст. (в среднем до 144 мм рт. ст.) на фоне терапии индапамидом привело к достоверному снижению риска развития ССО и общей смертности [26]. В это исследование были включены только пациенты с хорошим физическим и психическим статусом без клинически значимой ортостатической гипотензии. Терапия с использованием диуретика снижала риск

развития ССО и общую смертность у больных 70–84 лет и в исследовании STOP-Hypertension [73]. В исследовании SHEP, включавшем пациентов старше 60 лет (средний возраст 72 года) с изолированной систолической АГ, ХТ достоверно снижал сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Требовалось пролечить 1000 пациентов в течение 5 лет, чтобы предотвратить 55 случаев ССО [46].

В настоящее время все вопросы относительно необходимости назначения АГТ очень пожилым пациентам полностью сняты. Прежние Европейские рекомендации предлагали начинать лечение пожилых пациентов при САД ≥ 160 мм рт. ст., стараясь достичь уровня 140–150 мм рт. ст. (класс I, уровень доказанности А); пожилым моложе 80 лет можно было начинать терапию при САД ≥ 140 мм рт. ст., стремясь к уровню менее 140 мм рт. ст. (класс II, уровень доказанности С). В новых Европейских рекомендациях [3] представлена менее консервативная тактика, основанная на оценке биологического, а не «паспортного» возраста, и включающая такие понятия, как старческая астения, способность к самообслуживанию, переносимость терапии. У «крепких» пожилых пациентов (даже в возрасте >80 лет) АГТ рекомендуется при уровне САД ≥ 160 мм рт. ст. (класс I, уровень доказанности А) с достижением целевого уровня 130–140 мм рт. ст. Повышены класс рекомендаций до I и уровень А против IIb, уровня С в отношении АГТ у «крепких» пожилых пациентов (>65 лет, но не >80 лет) при САД 140–159 мм рт. ст. и хорошей переносимости лечения с достижением целевого уровня менее 140 мм рт. ст. Лекарственную терапию можно рассмотреть и у «хрупких» пожилых пациентов при хорошей переносимости данной терапии (класс IIb, уровень доказанности В).

Американские эксперты у пациентов старше 65 лет без выраженной сопутствующей патологии рекомендуют начинать АГТ при САД более 130 мм рт. ст., с достижением целевого уровня менее 130 мм рт. ст. (класс I, уровень доказанности А) [2]. Однако у пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и ограниченной продолжительностью жизни целевой уровень АД должен рассматриваться индивидуально с учетом соотношения пользы и риска для больного (класс IIa, уровень доказанности С). При этом обращают внимание на целесообразность снижения АД с целью предотвращения когнитивных дисфункций и развития деменции, причем право выбора гипотензивного препарата оставляют за лечащим врачом.

В соответствии с Европейскими рекомендациями лечащий врач также может выбрать для пожилого больного любой из основных классов антигипертензивных препаратов, при этом указывается, что при наличии изолированной систолической АГ диуретики и антагонисты кальция предпочтительны (класс I, уровень доказанности А) [3]. Российские эксперты считают, что при изолированной систолической АГ в пожилом возрасте наиболее эффектив-

ны ТД, антагонисты кальция и БРА [1]. В связи с этим представляет интерес крупный мета-анализ, включивший почти 200 000 участников из 31 РКИ, в котором сравнивалась антигипертензивная эффективность лекарственных препаратов различных классов в зависимости от возраста пациента. В результате не было найдено достоверных различий между группами пациентов старше и моложе 65 лет [74].

Место ТД в современных рекомендациях

В Европейских рекомендациях от 2018 г. ГХТЗ, ХТ, индапамид остаются среди препаратов первой линии в лечении АГ, несмотря на различия в антигипертензивной эффективности [3]. Однако в Британских рекомендациях [75] указывается, что при выборе диуретика предпочтение следует отдавать ХТ или индапамиду. Американские эксперты в новом руководстве от 2017 г. в качестве стартовой терапии АГ рекомендуют предпочтительно использовать ХТ в дозе 12,5–25 мг/сут [2].

Единая позиция всех современных рекомендаций по лечению АГ заключается в том, что основной считается комбинированная АГТ. Основным ее преимуществом является использование минимальных и средних доз нескольких препаратов, потенцирующих антигипертензивное действие друг друга и нивелирующих побочные эффекты.

В настоящее время очевидно, что в гораздо большей степени компенсируют «метаболические недостатки» диуретиков блокаторы РААС. Эта группа препаратов не только способствует сохранению уровня электролитов крови, но и уменьшает негативное влияние диуретиков на обмен углеводов, липидов и пуринов [76, 77]. Кроме того, известно, что диуретики вызывают компенсаторную активацию РААС и симпатико-адреналовой системы, которая может быть минимизирована сочетанным использованием диуретиков с ингибиторами АПФ или БРА.

Однако основным аргументом в пользу применения диуретиков в составе комбинированной терапии АГ является их способность увеличивать антигипертензивную эффективность других препаратов. Вторичный анализ результатов исследования LIFE, в ходе которого из 9 193 больных 70% получали ГХТЗ дополнительно к основной терапии лозартаном или атенололом в течение 4,8 года наблюдения, был специально посвящен вопросу, как прием диуретика повлиял на исходы. У больных, получавших ТД, по сравнению с пациентами без ТД, ОР развития комбинированной конечной точки составил 0,70 (95% ДИ от 0,62 до 0,80), сердечно-сосудистой смерти 0,58 (95% ДИ от 0,47 до 0,71), ИМ 0,64 (95% ДИ от 0,51 до 0,79), инсульта 0,82 (95% ДИ от 0,68 до 0,99), смерти от любой причины 0,55 (95% ДИ от 0,47 до 0,64). Таким образом, добавление ТД ассоциировалось с более низкой сердечно-сосудистой и общей смертностью независимо от базовой терапии [78].

Американские рекомендации от 2017 г. при АГ 2-й степени (САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 мм рт. ст.) и/или АД выше целевого на 20/10 мм рт. ст., предлагают назначать двухкомпонентную терапию, причем диуретики имеют наибольшие возможности для сочетанного применения с другими антигипертензивными препаратами [1].

Ранние версии Британских рекомендаций предлагали назначать пациентам – представителям европеоидной расы моложе 55 лет – ингибиторы АПФ/БРА, а старшей группе – антагонисты кальция [79]. При неэффективности монотерапии антагонистами кальция или блокаторами РААС было рекомендовано использовать их комбинацию. И только на третьем этапе ТД становились обязательным компонентом лечения. В версии рекомендаций от 2011 г. уже на второй ступени рассматриваются две возможные комбинации – блокатор РААС и антагонист кальция или блокатор РААС и ТД. При этом британские эксперты считают, что нет достаточных доказательств различий между этими комбинациями по влиянию на общую смертность, количество госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и коронарных реваскуляризований, риск развития инсульта и новых случаев СД.

Новые Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ от 2018 г. [2] предлагают большинству пациентов сразу начинать двухкомпонентную терапию, исключая пациентов из группы низкого риска с АГ 1-й степени (САД менее 150 мм рт. ст.), очень пожилых пациентов и пациентов со старческой астенией. Европейские эксперты повысили класс и уровень доказанности начала терапии с двойной фиксированной комбинации (до I, В против IIb, С в 2013 г.). Если речь идет об использовании двухкомпонентной терапии, то диуретики содержатся как минимум в половине из наиболее предпочтительных комбинаций – ингибитор АПФ+ТД и БРА+ТД. При присоединении третьего препарата диуретик является обязательным, если он не был назначен на предыдущем этапе [2].

В настоящее время практически все представители классов ингибиторов АПФ и БРА имеют форму фиксированных комбинаций, содержащих ТД в низких дозах. Более того, ТД входят в состав всех зарегистрированных трехкомпонентных комбинаций вместе с блокаторами РААС и антагонистами кальция. Использование фиксированных комбинаций уменьшает количество принимаемых таблеток, повышает контроль уровня АД и приверженность пациентов к лечению [80, 81]. Несмотря на наибольшие доказательства положительного влияния на прогноз у пациентов с АГ тиазидоподобных диуретиков, на российском фармацевтическом рынке в основном представлены комбинации блокаторов РААС с ГХТЗ, что и определяет преимущества в их назначении. Комбинация ингибитора АПФ с индапамидом представлена в единичных вариантах, для практикующего врача является актуальной – БРА с индапамидом. Комбинация ХТ с ингибито-

ром АПФ в России не зарегистрирована. А комбинация БРА с ХТ доступна только с азилсартаном.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день тиазидные и тиазидоподобные диуретики остаются одним из основных классов антигипертензивных средств. При выборе кон-

кретного препарата в целях длительной терапии артериальной гипертензии в настоящее время существует значительное количество оснований для предпочтительного использования тиазидоподобных диуретиков, таких как индапамид и хлорталидон, которые по сравнению с гидрохлоротиазидом имеют более безопасный профиль клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V., Karpov Yu.A., Belousov Yu.B. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). *Systemic Hypertensions*. 2010;3:5–26. [Russian: Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В., Карпов Ю.А., Белоусов Ю.Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010;3:5–26]
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127–248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338(may19 1):b1665–b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665
- Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J et al. Effects of Different Blood Pressure-Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events in Individuals With and Without Diabetes Mellitus: Results of Prospectively Designed Overviews of Randomized Trials. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(12):1410–9. DOI: 10.1001/archinte.165.12.1410
- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *The Lancet*. 2003;362(9395):1527–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14739-3
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2002;288(23):2981–97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981
- Cobiac LJ, Magnus A, Lim S, Barendregt JJ, Carter R, Vos T. Which Interventions Offer Best Value for Money in Primary Prevention of Cardiovascular Disease? *PLoS ONE*. 2012;7(7):e41842. DOI: 10.1371/journal.pone.0041842
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health Outcomes Associated With Various Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents: A Network Meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(19):2534–44. DOI: 10.1001/jama.289.19.2534
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202(11):1028–34. PMID: 4862069
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213(7):1143–52. PMID: 4914579
- Helgeland A, Leren P. Oslo Study: Treatment of Mild Hypertension. *Nephron*. 1987;47(1):108–10. DOI: 10.1159/000184565
- Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA et al. Treatment of hypertension in the elderly: I. Blood pressure and clinical changes. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 1990;15(4):348–60. PMID: 2318517
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182
- Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez EJ et al. Efficacy and Duration of Benazepril Plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide on 24-Hour Ambulatory Systolic Blood Pressure Control. *Hypertension*. 2011;57(2):174–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.159939
- Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide as Evaluated by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(5):590–600. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.053
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA*. 2000;283(15):1967–75. PMID: 10789664
- Siragy HM. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Current Hypertension Reports*. 2003;5(4):293–4. PMID: 12844462
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255–64. PMID: 2046107
- Ames Richard P, Hill P. Increase in serum-lipids during treatment of hypertension with chlorthalidone. *The Lancet*. 1976;307(7962):721–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(76)93093-2
- Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. *SHEP Cooperative Research Group. Archives of Internal Medicine*. 1998;158(7):741–51. PMID: 9554680
- Kreeft JH, Langlois S, Ogilvie RI. Comparative trial of indapamide and hydrochlorothiazide in essential hypertension, with forearm plethysmography. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1984;6(4):622–6. PMID: 6206316
- Brandao SA, Izar MC, Fischer SM, Santos AO, Monteiro CM, Pova RM et al. Early Increase in Autoantibodies Against Human Oxidized Low-Density Lipoprotein in Hypertensive Patients

- After Blood Pressure Control. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(2):208–14. DOI: 10.1038/ajh.2009.214
24. Spence JD, Huff M, Barnett PA. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology = Journal Canadien De Pharmacologie Clinique*. 2000;7(1):32–7. PMID: 10822211
25. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chinese Medical Journal*. 1995;108(9):710–7. PMID: 8575241
26. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
27. Ageeva N.V., Ageev F.T., Orlova Ya.A., Heymec G.I., Rogoza A.N. Effect of thiazide diuretics on blood pressure, blood rheology and vascular wall stiffness in patients with hypertension: results of RONDO study (Rheological and angioprotective effects of prolonged indapamide in patients with arterial hypertension). *Heart and vascular diseases*. 2008;1:30–5. [Russian: Ageeva N.B., Ageev F.T., Орлова Я.А., Хеймец Г.И., Рогоза А.Н. Влияние тиазидных диуретиков на артериальное давление, реологию крови и жесткость сосудистой стенки у пациентов с АГ: результаты исследования РОНДО (РеОлогические и ангиопротекторное Действие пролонгированного индапамида у больных с артериальной гипертензией). *Болезни сердца и сосудов*. 2008;1:30–5]
28. Mironneau J, Savineau J-P, Mironneau C. Compared effects of indapamide, hydrochlorothiazide and chlorthalidone on electrical and mechanical activities in vascular smooth muscle. *European Journal of Pharmacology*. 1981;75(2–3):109–13. DOI: 10.1016/0014-2999(81)90068-6
29. Kooter AJ, Smulders YM. Chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in hypertension. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2010;154:A1608. PMID: 20456766
30. Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP, Karagiannis A. Hydrochlorothiazide vs. chlorthalidone as the optimal diuretic for the management of hypertension. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(21):3766–72. PMID: 23286433
31. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone: Evidence Supporting Their Interchangeability. *Hypertension*. 2004;43(1):4–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000103632.19915.0E
32. Beaumont K, Vaughn DA, Fanestil DD. Thiazide diuretic drug receptors in rat kidney: identification with [3H]metolazone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85(7):2311–4. DOI: 10.1073/pnas.85.7.2311
33. Sumiye L, Vivian AS, Frisof KB, Podany EC. Potassium loss associated with hydrochlorothiazide versus chlorthalidone. *Clinical Therapeutics*. 1981;4(4):308–20. PMID: 7332917
34. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-Analysis of Dose-Response Relationships for Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Bendroflumethiazide on Blood Pressure, Serum Potassium, and Urate. *Hypertension*. 2012;59(6):1104–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190637
35. Baguet JP, Legallier B, Auquier P, Robitail S. Updated Meta-Analytical Approach to the Efficacy of Antihypertensive Drugs in Reducing Blood Pressure: Clinical Drug Investigation. 2007;27(11):735–53. DOI: 10.2165/00044011-200727110-00001
36. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;5:CD003824. DOI: 10.1002/14651858.CD003824.pub2
37. Amery A, Bulpitt C, Schaepdryver AD, Fagard R, Hellemans J, Mutsers A et al. Glucose intolerance during diuretic therapy. Results of trial by the European Working Party on Hypertension in the Elderly. *The Lancet*. 1978;311(8066):681–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)90797-3
38. Chrysant SG, Neller GK, Dillard B, Frohlich ED. Effects of Diuretics On Lipid Metabolism in Patients With Essential Hypertension. *Angiology*. 1976;27(12):707–11. DOI: 10.1177/000331977602701205
39. Pollare T, Lithell H, Berne C. A Comparison of the Effects of Hydrochlorothiazide and Captopril on Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(13):868–73. DOI: 10.1056/NEJM198909283211305
40. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and Antihypertensive Therapy as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(13):905–12. DOI: 10.1056/NEJM200003303421301
41. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
42. Fletcher A, Amery A, Birkenhäger W, Bulpitt C, Clement D, de Leeuw P et al. Risks and benefits in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Journal of Hypertension*. 1991;9(3):225–30. PMID: 1851785
43. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *The Lancet*. 1999;354(9192):1751–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)10327-1
44. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T et al. Outcomes With Nifedipine GITS or Co-Amiloride in Hypertensive Diabetics and Nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension*. 2003;41(3):431–6. DOI: 10.1161/01.HYP.0000057420.27692.AD
45. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet*. 2002;359(9311):995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
46. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(1):29–35. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.08.059
47. Barzilay JI, Davis BR, Pressel SL, Cutler JA, Einhorn PT, Black HR et al. Long-Term Effects of Incident Diabetes Mellitus on Cardiovascular Outcomes in People Treated for Hypertension: The ALLHAT Diabetes Extension Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012;5(2):153–62. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962522
48. Zhang X, Zhao Q. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016;18(4):342–51. DOI: 10.1111/jch.12679
49. Smith SM, Anderson SD, Wen S, Gong Y, Turner ST, Cooper-DeHoff RM et al. Lack of Correlation Between Thiazide-Induced Hyperglycemia and Hypokalemia: Subgroup Analysis of Results from the Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses (PEAR) Study. *Pharmacotherapy*. 2009;29(10):1157–65. DOI: 10.1592/phco.29.10.1157
50. Kobalava ZD, Kotovskaya YV, Moiseev VS. Efficacy and Acceptability of Indapamide Sustained Release in Elderly High-Risk Hypertensive Patients: the ARGUS Study. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2008;15(4):275–82. DOI: 10.2165/0151642-200815040-00007
51. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ*. 1992;304(6824):405–12. DOI: 10.1136/bmj.304.6824.405
52. Elliott WJ, Weber RR, Murphy MB. A double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of the metabolic effects of low-

- dose hydrochlorothiazide and indapamide. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1991;31(8):751–7. PMID: 1880234
53. Kieboom BCT, Zietse R, Ikram MA, Hoorn EJ, Stricker BH. Thiazide but not loop diuretics is associated with hypomagnesaemia in the general population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;27(11):1166–73. DOI: 10.1002/pds.4636
54. Mychka V.B., Chazova I.E. Russian evidence-based medicine – MINOTAUR program: advantages of the retard form of indapamide in the treatment of metabolic syndrome. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):46–50. [Russian: Мычка В.Б., Чазова И.Е. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):46–50]
55. Ernst ME, Moser M. Use of Diuretics in Patients with Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(22):2153–64. DOI: 10.1056/NEJMr0907219
56. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *The American Journal of Medicine*. 2000;109(5):362–70. DOI: 10.1016/S0002-9343(00)00510-6
57. LaCroix AZ. Low-Dose Hydrochlorothiazide and Preservation of Bone Mineral Density in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2000;133(7):516–26. DOI: 10.7326/0003-4819-133-7-200010030-00010
58. Schoofs MWCJ, van der Klift M, Hofman A, de Laet CEDH, Herings RMC, Stijnen T et al. Thiazide Diuretics and the Risk for Hip Fracture. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(6):476–82. DOI: 10.7326/0003-4819-139-6-200309160-00010
59. Ayvazian JH, Ayvazian LF. A study of the hyperuricemia induced by hydrochlorothiazide and acetazolamide separately and in combination. *Journal of Clinical Investigation*. 1961;40(11):1961–6. DOI: 10.1172/JCI104421
60. Leemhuis MP, Struyvenberg A. Significance of hypokalaemia due to diuretics. *The Netherlands Journal of Medicine*. 1973;16(1):18–28. PMID: 4572424
61. Weidmann P. Metabolic Profile of Indapamide Sustained-Release in Patients with Hypertension: Data from Three Randomised Double-Blind Studies. *Drug Safety*. 2001;24(15):1155–65. DOI: 10.2165/00002018-200124150-00006
62. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *Journal of Hypertension*. 2000;18(10):1465–75. PMID: 11057435
63. Wu S, Sun L, Zhao H, Wang G, Li Y, Wang L et al. Chronic effects of low-dose hydrochlorothiazide in patients with mild to moderate essential hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006;34(5):396–9. PMID: 16776948
64. Ames RP, Hill P. Elevation of serum lipid levels during diuretic therapy of hypertension. *The American Journal of Medicine*. 1976;61(5):748–57. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90156-X
65. Weir MR, Flack JM, Applegate WB. Tolerability, safety, and quality of life and hypertensive therapy: The case for low-dose diuretics. *The American Journal of Medicine*. 1996;101(3):83S–92S. DOI: 10.1016/S0002-9343(96)00271-9
66. Ott SM, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Scholes D, Barlow WE. Effect of Low-Dose Thiazide Diuretics on Plasma Lipids: Results from a Double-Blind, Randomized Clinical Trial in Older Men and Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(3):340–7. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2003.51107.x
67. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancina G et al. Different Effects of Antihypertensive Regimens Based on Fosinopril or Hydrochlorothiazide With or Without Lipid Lowering by Pravastatin on Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Principal Results of PHYLLIS – A Randomized Double-Blind Trial. *Stroke*. 2004;35(12):2807–12. DOI: 10.1161/01.STR.0000147041.00840.59
68. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *Journal of Internal Medicine*. 2017;282(4):322–31. DOI: 10.1111/joim.12629
69. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Gaist D. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(8):1120–2. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.1652
70. Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sørensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *British Journal of Cancer*. 2008;99(9):1522–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604686
71. Schmidt SAJ, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(8):1545–54. DOI: 10.1111/jdv.12921
72. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet*. 2004;363(9426):2022–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9
73. Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Ekbom T, Wester P-O. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *The Lancet*. 1991;338(8778):1281–5. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92589-T
74. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008;336(7653):1121–3. DOI: 10.1136/bmj.39548.738368.BE
75. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. -London: Royal College of Physicians (UK); 36 p.
76. Fujiwara W, Izawa H, Ukai G, Yokoi H, Mukaide D, Kinoshita K et al. Low dose of hydrochlorothiazide, in combination with angiotensin receptor blocker, reduces blood pressure effectively without adverse effect on glucose and lipid profiles. *Heart and Vessels*. 2013;28(3):316–22. DOI: 10.1007/s00380-012-0246-5
77. Hamada T, Mizuta E, Kondo T, Hirai M, Yamada K, Kato M et al. Effects of a low-dose antihypertensive diuretic in combination with losartan, telmisartan, or candesartan on serum urate levels in hypertensive patients. *Arzneimittelforschung*. 2011;60(02):71–5. DOI: 10.1055/s-0031-1296251
78. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Edelman JM, Dahlöf B et al. Greater Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy During Hydrochlorothiazide Therapy in Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*. 2010;23(7):786–93. DOI: 10.1038/ajh.2010.65
79. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension Management of hypertension in adults in primary care - NICE clinical guideline 18. -London: Royal College of Physicians (UK); [Av. at: <https://www.scritub.com/limba/engleza/health/Hypertension-Management-of-hyp1241821313.php>]
80. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399–407. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816
81. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(8):1296–310. PMID: 11558866

Поступила 22.12.18 (Received 22.12.18)

Пономарева Е. Ю.¹, Елисеева С. П.², Дорогойкина К. Д.¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

² ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратовская область, Саратов, поселок Смирновское ущелье, Россия

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, синдром приобретенного иммунодефицита, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нефропатия.

Ссылка для цитирования: Пономарева Е. Ю., Елисеева С. П., Дорогойкина К. Д.

Дилатационная кардиомиопатия, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией. Кардиология. 2019;59(11):95–100.

РЕЗЮМЕ

Представлены развитие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у пациента с ВИЧ-инфекцией и результаты динамического наблюдения и лечения (кардиотропной и антиретровирусной терапии) в течение 4 лет. В обсуждении приведены данные литературы, характеризующие частоту развития ДКМП при ВИЧ-инфекции, ключевые аспекты патогенеза, особенности течения и подходы к терапии.

Ponomareva E. Yu.¹, Eliseeva S. P.², Dorogoykina K. D.¹

¹ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

² Saratov Regional Clinical Hospital, Smirnivskoe ravine, Saratov, Russia

DILATED CARDIOMYOPATHY ASSOCIATED WITH HIV INFECTION

Keywords: HIV infection; AIDS; dilated cardiomyopathy; heart failure; nephropathy.

For citation: Ponomareva E. Yu., Eliseeva S. P., Dorogoykina K. D.

Dilated Cardiomyopathy Associated with HIV Infection. Kardiologia. 2019;59(11):95–100.

SUMMARY

We present here the case of development of dilated cardiomyopathy in a patient with HIV infection. The results of dynamic monitoring and treatment (cardiotropic and antiretroviral therapy) for 4 years are described. We also discuss literature data on the frequency of dilated cardiomyopathy development in HIV infection, on key aspects of its pathogenesis, specific features of the course, and approaches to therapy.

Information about the corresponding author: Ponomareva Elena Yu. – PhD. E-mail: ponomareva_elena1@mail.ru

Актуальность проблемы ВИЧ-инфекции в клинической практике врачей различных специальностей не снижается, несмотря на возрастающие возможности диагностики и лечения [1, 2]. Это связано со значительным распространением [3], разнообразием клинических проявлений [4], высокой смертностью в отсутствие антиретровирусной терапии (АРВТ) [3, 5]. Поражение сердечно-сосудистой системы при ВИЧ-инфекции, хотя и уступает по частоте другим висцеропатиям, имеет большое клиническое значение [6]. Роль сердечно-сосудистой патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов даже возрастает с внедрением в практику АРВТ, по мере увеличения продолжительности жизни пациентов и снижения риска смерти от оппортунистических инфекций [7, 8].

Существуют несколько вариантов поражения сердечно-сосудистой системы у больных с ВИЧ-инфекцией [6, 9], одним из которых является дилатационная кар-

диомиопатия (ДКМП). Распространенность ДКМП составляет 15,9 случая на 1000 ВИЧ-инфицированных [6, 10]. Развитие ДКМП при ВИЧ-инфекции связывают с непосредственным инфицированием миокарда вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1). Последний, внедряясь в кардиомиоциты и взаимодействуя с дендритными клетками, индуцирует каскад цитокиновых реакций и прогрессирующее повреждение миокарда [1, 10]. Помимо цитопатического действия ВИЧ-1 в генезе ДКМП имеют значение воспаление, индуцируемое возбудителями оппортунистических инфекций, аутоиммунные механизмы. Так, примерно у 30% пациентов с ВИЧ-ассоциированной кардиомиопатией обнаруживаются кардиоспецифические аутоантитела, служащие маркером дисфункции левого желудочка (ЛЖ) задолго до изменений эхокардиографических показателей [1, 10]. Дилатации полостей сердца могут способствовать

дефицит нутриентов (селена, карнитина), развивающийся у больных с терминальной стадией ВИЧ/СПИДа [2], а у пациентов, получающих АРВТ, – токсическое действие лекарственных препаратов (например, зидовудина) [1]. Миокардит от прямого воздействия ВИЧ, оппортунистических инфекций приводит к развитию ДКМП, когда репликация ВИЧ не контролируется [9, 11], тогда как аутоиммунные механизмы, хроническое воспаление и кардиотоксичность АРВТ вносят вклад в возникновение ДКМП у пациентов с подавленной вирусной активностью [8]. ДКМП, независимо от стадии ВИЧ-инфекции, степени иммуносупрессии, отличается плохим прогнозом и высокой смертностью [10], что требует повышенного внимания врача к таким пациентам при диагностике этого состояния [9, 12, 13].

В статье представлено клиническое наблюдение ДКМП у ВИЧ-инфицированного пациента, диагностированной за год до начала АРВТ. Пациент находится под наблюдением кардиолога и инфекциониста более 4 лет с момента установления диагноза. Обсуждены аспекты диагностики, возможные механизмы развития поражения сердца, динамика клинических и инструментальных показателей на фоне кардиотропной терапии и АРВТ.

Пациент, мужчина 55 лет. Впервые госпитализирован в кардиологическое отделение областного стационара в 2015 г. в возрасте 50 лет с жалобами на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба до 50 м) и в горизонтальном положении, непродуктивный кашель, отеки нижних конечностей до середины голеней.

Анамнез заболевания. С 40-летнего возраста впервые отметил повышение артериального давления – АД (однократно до 200/110 мм рт.ст., в основном – до 160/100 мм рт.ст.). Участковым терапевтом диагностирована гипертоническая болезнь I стадии, назначен эналаприл 10 мг/сут, который пациент принимал систематически. АД при этом сохранялось в нормотензивном диапазоне (120–140/80–90 мм рт.ст.). При амбулаторном обследовании, включавшем электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), признаков гипертрофии ЛЖ не выявлено, размеры полостей сердца в пределах нормы, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 63%.

В конце 2014 г. в возрасте 49 лет стал отмечать колющие боли в области сердца различной продолжительности без связи с физической нагрузкой. Тогда же отметил постепенно прогрессирующую одышку и отеки голеней, послужившие поводом для обращения к кардиологу поликлиники. При ЭхоКГ впервые зафиксированы снижение ФВ ЛЖ до 23% и дилатация полостей сердца, на ЭКГ – редкая желудочковая экстрасистолия и синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений – ЧСС 90 уд/мин). Ухудшения течения артериальной гипертензии (АГ) не было, сохранялся удовлетворительный медикаментозный контроль

АД. Отсутствие непосредственной анамнестической связи с инфекцией и постепенное развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), систолической дисфункции и дилатации полостей сердца позволили диагностировать ДКМП с рекомендацией дальнейшего обследования и лечения в условиях стационара.

Анамнез жизни. Рос и развивался нормально. Родители страдали АГ и умерли в возрасте моложе 60 лет (мать – в возрасте 56 лет, отец – 57 лет), причины смерти назвать затрудняется. Женат, двое детей. Никогда не курил, алкоголем не злоупотребляет. Употребление наркотических веществ отрицает. Работает водителем грузового транспорта (дальние рейсы).

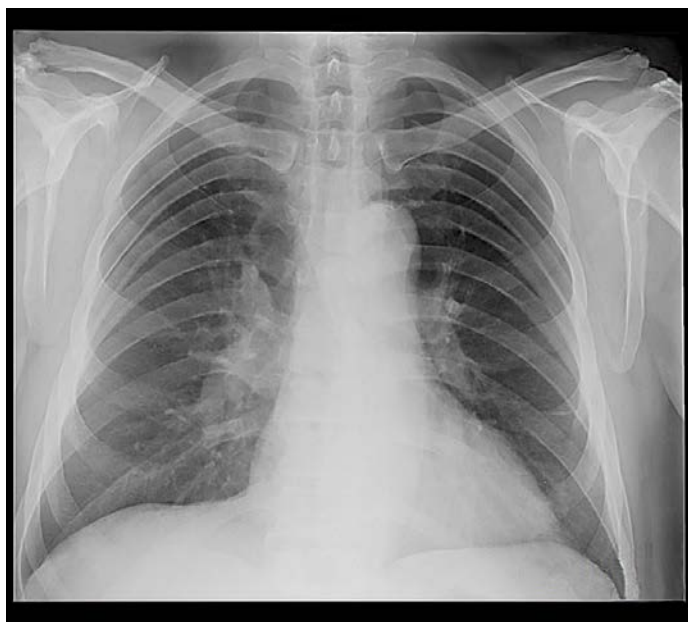
При объективном обследовании состояние было средней тяжести. Температура тела 36,6 °С. Кожа и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Язык обложен белым налетом. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Имеются отеки стоп. Частота дыхания в покое 18 в минуту, ЧСС 82 уд/мин, ритм правильный. Левая граница относительной сердечной тупости в пятом межреберье на 1 см влево от левой среднеключичной линии, правая – по правому краю грудины, верхняя – в третьем межреберье. I тон на верхушке сердца ослаблен, короткий систолический шум. Акцент II тона на легочной артерии. АД 130/80 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул, диурез в норме.

Результаты лабораторного и инструментального обследования

Общий анализ крови: эритроциты $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$ [норма $(3,5\text{--}5,7) \cdot 10^{12}/\text{л}$], гемоглобин 105 г/л (норма 115–160 г/л), тромбоциты $154 \cdot 10^9/\text{л}$ [норма $(150\text{--}400) \cdot 10^9/\text{л}$], лейкоциты $5,4 \cdot 10^9/\text{л}$ [норма $(4,0\text{--}10,5) \cdot 10^9/\text{л}$], палочкоядерные 3% (норма 1–6%), сегментоядерные 64% (норма 45–70%), лимфоциты 12% (норма 18–40%), моноциты 6% (норма 2–9%), СОЭ 12 мм/ч (норма 10–12 мм/ч).

Биохимический анализ крови: общий белок 72 г/л (норма 66–88 г/л), альбумины 40 г/л (норма 35–50 г/л), креатинин 180 мкмоль/л (норма 44–124 мкмоль/л), холестерин (ХС) 3,9 ммоль/л (норма 3,5–5,0 ммоль/л), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) 1,75 ммоль/л (норма 1,71–3,5 ммоль/л), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) 2,2 ммоль/л (норма >0,9 ммоль/л), триглицериды (ТГ) 1,2 ммоль/л (норма 0,41–1,8 ммоль/л), глюкоза 4,3 ммоль/л (норма 3,9–6,1 ммоль/л), С-реактивный белок 4,0 мг/л (норма до 5 мг/л), фракция МВ креатинфосфокиназы 18 ед/л (норма до 24), миоглобин и тропонины – тесты отрицательные. Натрийуретический пептид – концевой фрагмент пептида предшественника

Рисунок 1. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции: признаки венозного застоя, легочной гипертензии, увеличение тени сердца



NT-proBNP – 1696 пг/мл (норма до 93 пг/мл), D-димер отрицательный. Уровень сывороточного железа, электролиты крови в пределах нормы.

Общий анализ мочи: белок 0,3 г/л, остальные показатели в норме. Суточная протеинурия 0,9 г.

Выявление умеренной нормохромной анемии, которую нельзя объяснить другими причинами (при предшествующем амбулаторном обследовании желудочно-кишечного тракта патология не выявлена), послужило основанием для обследования на наличие ВИЧ-инфекции. Результат исследования крови оказался положительным (ИФА + иммуноблоттинг), о чем сообщено пациенту.

Предположительный путь инфицирования ВИЧ – случайные гетеросексуальные половые контакты, предположительное время инфицирования, по мнению пациента, – 2009–2010 гг. (4–5 лет назад).

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 86 уд/мин, электрическая ось сердца отклонена влево. Единичная желудочковая экстрасистолия. Признаки гипертрофии ЛЖ. Холтеровское мониторирование ЭКГ: средняя ЧСС 75 уд/мин (от 47 до 95 уд/мин). Редкие одиночные и парные желудочковые экстрасистолы, 60 эпизодов транзиторной атриовентрикулярной блокады I степени. Снижена вариабельность ритма сердца. Интервал ST–T без диагностически значимой динамики.

Рентгенография органов грудной клетки (рис. 1): легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, сердце увеличено в размерах преимущественно за счет ЛЖ (кардиоторакальный индекс 58%). Признаки легочной гипертензии (ЛГ) и застойных изменений в легких.

При трансторакальной ЭхоКГ выявлены дилатация полостей обоих желудочков, умеренное увеличение предсердий, диффузная гипокинезия всех стенок ЛЖ, ЛГ III степени, наличие диастолической дисфункции по релаксационному типу, тяжелая систолическая дисфункция (см. табл. 1).

Пациенту с учетом наличия бивентрикулярной ХСН, дилатации полостей сердца, систолической дисфункции подтвержден ранее поставленный диагноз ДКМП, осложненной развитием ХСН IIБ стадии (IV ФК). Отсутствие анамнестических указаний на предшествующую инфекцию, признаков системного воспаления и нормальные уровни маркеров повреждения миокарда не позволили диагностировать миокардит (по край-

Таблица 1. Динамика некоторых эхокардиографических показателей пациента в сопоставлении с вирусной нагрузкой и уровнем лимфоцитов CD4 за период 2014–2018 гг.

Показатель	Декабрь 2014 г. (первая госпитализация)	Сентябрь 2016 г.	Ноябрь 2017 г.	Декабрь 2018 г.
КДР ЛЖ, см	7,7	6,45	5,86	7,2
КСР ЛЖ, см	6,9	4,5	4,32	6,16
КДР ПЖ, см	3,4	3,0	2,9	3,2
ЛП, см	5,6	4,4	4,39	5,2
ПП, см	5,6	4,3	4,3	5,2
ИММ ЛЖ, г/м ²	244	160	154	236
ФВ ЛЖ, %	21,3	32	49	30
СДЛА, мм рт. ст.	72	48	39	58
Диастолическая дисфункция	Рестриктивный тип	Релаксационный тип	Релаксационный тип	Псевдонормальный тип
Лимфоциты CD4, клеток/мкл	244*	348	439	480
Количество РНК-копий/мл	27493*	38	Неопределяемый уровень (менее 20)	Неопределяемый уровень (менее 20)

* – показатели определены в феврале 2015 г. КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДР ПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

ней мере, его наличие представлялось маловероятным). От эндомиокардиальной биопсии в условиях федерального медицинского центра (предложенной при первой госпитализации и неоднократно впоследствии) пациент категорически отказался. Выявленные изменения сердца невозможно было объяснить с позиций «гипертонического сердца», так как АГ, хотя и создавала условия для ремоделирования миокарда, не была значительной и вполне удовлетворительно контролировалась приемом антигипертензивных препаратов. Отсутствие клинических признаков стенокардии и эпизодов безболевой ишемии миокарда по результатам холтеровского мониторинга ЭКГ, нормальные показатели липидного обмена у некурящего пациента с нормальной массой тела не позволили предположить ишемическую кардиомиопатию как причину дилатационных нарушений. Коронарография (КГ) не проводилась.

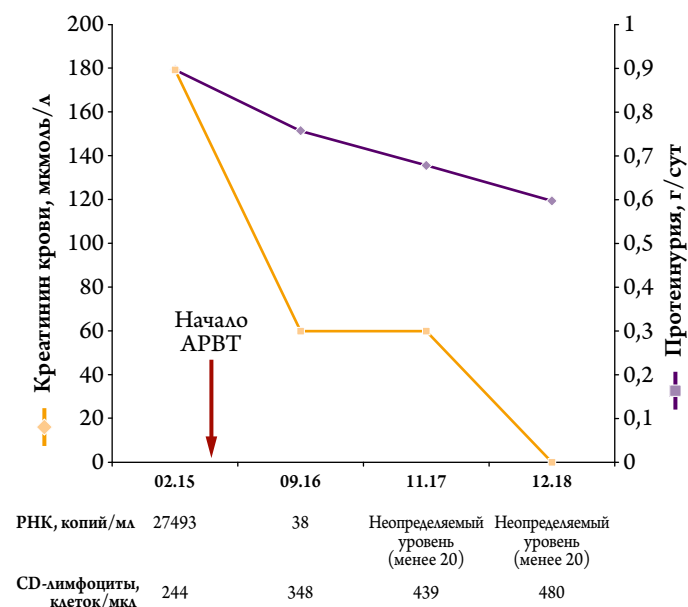
При выписке из кардиологического отделения в январе 2015 г. пациенту рекомендовано наблюдение кардиолога, контроль ЭхоКГ 1 раз в 4–6 мес, уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) не реже 3–4 раз в год, ограничение употребления поваренной соли и жидкости. Назначенная терапия включала карведилол 12,5 мг с титрацией дозы, торасемид в дозе 10 мг/сут, периндоприл в дозе 8 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, спиронолактон в дозе 100 мг/сут под контролем уровня креатинина и электролитов в сыворотке крови. В феврале 2015 г. пациент консультирован инфекционистом областного СПИД-центра. Определены вирусная нагрузка (27 493 РНК-копий/мл), количество Т-лимфоцитов CD4+ (244 кл/мкл), что соответствовало выраженной клеточной иммуносупрессии. С июля 2015 г. назначена АРВТ: диданозин 500 мг/сут, фосампренавир 700 мг/сут, ритонавир 100 мг/сут. Дальнейшее ведение пациента осуществлялось в тесном взаимодействии кардиологов и инфекционистов. При выборе схемы АРВТ учтено наличие ДКМП, поэтому не были включены препараты, способные индуцировать миопатию. Проведенное обследование в отношении коинфицирования не выявило данных о наличии хронического вирусного гепатита, токсоплазмоза, хламидийной инфекции, вирусной инфекции Эпштейна–Барр. Обнаружено повышение титра АТ (IgG) к цитомегаловирусу.

Пациент отличался высокой приверженностью к назначенной терапии, в дальнейшем ежегодно обследовался в условиях кардиологического отделения и областного СПИД-центра. Принципиальных изменений в терапию ХСН и АРВТ не вносилось. Через год от начала наблюдения для исключения ишемической кардиомиопатии как причины дилатационных нарушений пациенту выполнена КГ, при которой изменения коронарных артерий не выявлены. Параметры липидного обмена

на протяжении всего периода наблюдения соответствовали норме, за исключением последней госпитализации в 2018 г. (уровень ХС в сыворотке крови 5,6 ммоль/л, ХС ЛНП 3,4 ммоль/л, ХС ЛВП 1,8 ммоль/л, ТГ 3,0 ммоль/л), в связи с чем к терапии добавлен аторвастатин в дозе 40 мг/сут. В связи с наличием в схеме АРВТ ингибиторов протеаз, известных неблагоприятным влиянием на обмен липидов, необходимость контроля показателей липидного обмена и коррекции выявленных нарушений очевидна. Замедление прогрессирования атеросклероза позволит уменьшить вклад ишемического повреждения миокарда в генез дилатационных нарушений. В случае дальнейшего выявления гипер- и дислипидемии возможны как увеличение дозы аторвастатина до 80 мг, так и внесение изменений в схему АРВТ. Динамика параметров ЭхоКГ, клеточного иммунитета и вирусной нагрузки за 4-летний период наблюдения представлена в табл. 1, а показатели, характеризующие повреждение почек, – на рис. 2.

Последняя госпитализация в декабре 2018 г. характеризовалась некоторым ухудшением самочувствия (усиление одышки при ходьбе по лестнице) и параметров ЭхоКГ (увеличение дилатации полости ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ). В связи с этим увеличена доза спиронолактона до 150 мг/сут. Уровень калия в сыворотке крови соответствовал норме (3,6 ммоль/л), уровень креатинина в сыворотке также снизился до нормы (121 мкмоль/л), что позволило применить антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении ХСН. Через 3 мес при амбулаторном обследовании пациент жалоб не предъявлял,

Рисунок 2. Динамика параметров нефропатии у пациента с ВИЧ-инфекцией за 4-летний период на фоне антиретровирусной терапии в сопоставлении с вирусной нагрузкой и уровнем лимфоцитов CD4



АРВТ – антиретровирусная терапия.

самочувствие было удовлетворительное. ФВ ЛЖ увеличилась до 34%. Уровень NT-proBNP уменьшился в 3 раза по сравнению с исходным (640 пг/мл). Дополнительно исследован уровень гормонов щитовидной железы (в пределах нормы). Титр антител к тиреоидной пероксидазе 68 (норма до 22). Эндокринологом не обнаружено патологии щитовидной железы, однако рекомендованы контроль данного показателя и оценка функции органа в динамике для исключения аутоиммунного тиреоидита.

Обсуждение

У пациента практически одновременно диагностированы ДКМП и ВИЧ-инфекция, при этом не вызывает сомнений наличие патогенетической взаимосвязи этих состояний. Наличие ВИЧ-ассоциированной ДКМП позволяет говорить о поздней, IV стадии ВИЧ-инфекции [7, 8], что подтверждается выявленными тогда же клеточной иммуносупрессией и анемией. Возможно, в генезе ДКМП на этом временном отрезке сыграли роль инфекционные агенты: сам вирус иммунодефицита, оппортунистические инфекции (например, цитомегаловирус – свидетельство контакта с этим возбудителем подтверждается обнаружением IgG в сыворотке крови). Назначение АРВТ, высокая приверженность пациента к лечению и хороший контроль вирусной нагрузки в сочетании с лечением ХСН вначале привели к положительной динамике симптомов, уменьшению дилатации полостей сердца, увеличению ФВ ЛЖ. В течение последнего года можно отметить ухудшение состояния пациента (нарастание клинических проявлений ХСН) и показателей ЭхоКГ (увеличение дилатации полостей сердца, степени ЛГ, снижение систолической функции миокарда) при хорошем контроле вирусной нагрузки и восстановлении клеточного иммунитета. Это может означать, помимо необратимого патологического ремоделирования и закономерного прогрессирования ДКМП с течением времени, роль аутоиммунных механизмов в генезе дилатационных нарушений у «иммуносостоятельного» пациента с ВИЧ-инфекцией. Косвенным подтверждением этого может служить обнаружение повышенного титра антител к тиреоидной пероксидазе у пациента без нарушения функции щитовидной железы, что требует дальнейшего контроля этих показателей для исключения аутоиммунного тиреоидита, развитие которого закономерно при ВИЧ-инфекции, в том числе под влиянием АРВТ [14]. По данным литературы, разнообразные эндокринные нарушения (гипотиреоз, гиперинсулинемия, снижение активности гормонов роста и т.п.) имеют значение в происхождении и прогрессировании ВИЧ-ассоциированной ДКМП [6]. Кардиотоксичное действие АРВТ не исключено, но маловероятно в конкретном случае: принципиальных изменений в схему АРВТ не вносилось, а первоначальный эффект назначения АРВТ был явно положи-

тельным. ЛГ, выявленная у пациента, по-видимому, имеет в большей степени гемодинамический генез, о чем свидетельствует снижение систолического давления в легочной артерии на фоне уменьшения степени дилатации полостей сердца и выраженности ХСН. Однако у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции следует принять во внимание возможность формирования ВИЧ-ассоциированной ЛГ, обусловленной действием вируса герпеса 8-го типа на эндотелий легочных сосудов и в значительной степени определяющей неблагоприятный прогноз заболевания [1, 2, 6]. Адекватный контроль ВИЧ-инфекции наряду с эффективным лечением ХСН, применение блокаторов кальциевых каналов сыграли определенную роль в снижении степени ЛГ (см. табл. 1). Из других наиболее клинически значимых ВИЧ-ассоциированных состояний, выявленных у пациента до назначения АРВТ, заслуживает внимания поражение почек, проявившееся незначительной протеинурией (белок до 1 г/сут), азотемией (креатинин сыворотки крови повышался до 180 мкмоль/л), снижением СКФ до 37 мл/мин/1,73 м². Классическая ВИЧ-ассоциированная нефропатия встречается чаще у афроамериканцев и представляет собой нефротический синдром с морфологией фокально-сегментарного гломерулосклероза, резистентный к глюкокортикоидной терапии и регрессирующий под действием АРВТ и нефропротективных препаратов [15]. В европейской популяции из поражения почек при ВИЧ-инфекции чаще встречаются иммунокомплексные гломерулонефриты с разнообразными проявлениями – от изолированного мочевого синдрома до быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Во всех случаях нефропатии, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, требуется внимание к функции почек (контроль СКФ) для планирования стратегии нефропротекции, минимизации нефротоксичных эффектов АРВТ при выборе препаратов [15]. У пациента в процессе динамического наблюдения можно констатировать улучшение течения нефропатии на фоне АРВТ (см. рис. 2), что проявилось исчезновением протеинурии, нормализацией уровня креатинина в сыворотке, увеличением СКФ до 58 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, представленное наблюдение демонстрирует некоторые аспекты, актуальные в практике ведения пациента с ВИЧ-ассоциированной ДКМП, ХСН, нефропатией. Это, прежде всего, необходимость анализа и учета различных факторов, индуцирующих ДКМП: роли инфекционных агентов, наличия и выраженности клеточной иммуносупрессии, аутоиммунных механизмов, эндокринных нарушений, лекарственного воздействия и др. Подобный подход требует обязательного междисциплинарного взаимодействия врачей различных специальностей для выработки оптимальной тактики ведения пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bartlett Dzh, Gallant Dzh, Fam P. Clinical aspects of HIV infection. -M.: P.Valent; 2012.-528 p. [Russian: Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. -М.: Р.Валент, 2012. -528с]. ISBN 978-5-93439-409-8
2. USMLE step 2 CK lecture notes 2018: internal medicine. Lieber JJ, Noto FP, Kaplan Medical (Firm), editors -New York, NY: Kaplan Medical; 2017.-496 p. ISBN 978-1-5062-2080-2
3. Pokrovsky V.V., Ladnaia N.N., Pokrovskaya A.V. HIV/AIDS reduces the number of russians and their life expectancy. Demographic Review. 2017;4(1):65-82. [Russian: Покровский В.В., Ладная Н.Н., Покровская А.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни. Демографическое обозрение. 2017;4(1):65-82]
4. Roshchina A.A., Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P. HIV/AIDS masks in a therapist's practice. Therapeutic Archive. 2015;87(4):41-6. [Russian: Рощина А.А., Пономарева Е.Ю., Ребров А.П. «Маски» ВИЧ/СПИД в практике терапевта. Терапевтический архив. 2015;87(4):41-6]. DOI: 10.17116/terarkh201587441-46
5. Hardy WD. Fundamentals of HIV medicine for the HIV specialist (CME edition). -Oxford: Oxford University Press; 2017.-616 p. ISBN 978-0-19-049309-7
6. Yakushin S.S., Filippov E.V. HIV infection and cardiovascular complications. The Clinician. 2011;2:6-12. [Russian: Якушин С.С. Филиппов Е.В. ВИЧ-инфекция и сердечно-сосудистые осложнения. Клиницист. 2011;2:6-12]
7. Lumsden RH, Bloomfield GS. The Causes of HIV-Associated Cardiomyopathy: A Tale of Two Worlds. BioMed Research International. 2016;2016:1-9. DOI: 10.1155/2016/8196560
8. Bloomfield GS, Leung C. Cardiac Disease Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. Cardiology Clinics. 2017;35(1):59-70. DOI: 10.1016/j.ccl.2016.09.003
9. Manga P, McCutcheon K, Tsabedze N, Vachiat A, Zachariah D. HIV and Nonischemic Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2017;69(1):83-91. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.977
10. Barbaro G. HIV-Associated Cardiomyopathy: Etiopathogenesis and Clinical Aspects. Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen. 2005;30(6):486-92. DOI: 10.1007/s00059-005-2728-z
11. Jain N, Reddy DH, Verma SP, Khanna R, Vaish AK, Usman K et al. Cardiac Abnormalities in HIV-Positive Patients: Results from an Observational Study in India. Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC). 2014;13(1):40-6. DOI: 10.1177/1545109712456740
12. Remick J, Georgiopoulou V, Marti C, Ofotokun I, Kalogeropoulos A, Lewis W et al. Heart Failure in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection: Epidemiology, Pathophysiology, Treatment, and Future Research. Circulation. 2014;129(17):1781-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004574
13. Matsiyevskaya N.V., Tokunova I.O., Snezhitskiy V.A. HIV infection and cardiovascular pathology. Medical news. 2015;6:6-12. [Russian: Матиевская Н.В., Токунова И.О., Снежицкий В.А. ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы. Медицинские новости. 2015;6:6-12]
14. Timofeeva E.V., Leshchenko O.Ya. Features of the Functioning of the Thyroid Gland in HIV-infected. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2013;68(10):53-6. [Russian: Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я. Особенности функционирования щитовидной железы у лиц с ВИЧ-инфекцией. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013;68(10):53-6]
15. Volgina G.V., Gadzhikulieva M.M. Chronic kidney disease in hiv-infected patients (causes, diagnosis, principles of management). Nephrology and Dialysis. 2016;18(3):251-72. [Russian: Волгина Г.В., Гаджикулиева М.М. Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов (причины, диагностика, принципы ведения). Нефрология и диализ. 2016;18(3):251-72]

Поступила 04.05.19 (Received 04.05.19)